CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
付録一覧 8
略号及び用語の定義 17
2.7.4　臨床的安全性 18
2.7.4.1　医薬品への曝露 18
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 18
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 18
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 25
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 26
2.7.4.1.2.1　海外001試験（パートC及びF） 26
2.7.4.1.2.2　国際共同010試験 27
2.7.4.1.2.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験） 28
2.7.4.1.2.4　国際共同024試験 30
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.1.3.1　海外001試験（パートC及びF） 31
2.7.4.1.3.2　国際共同010試験 31
2.7.4.1.3.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験） 31
2.7.4.1.3.4　国際共同024試験 33
2.7.4.2　有害事象 33
2.7.4.2.1　有害事象の解析 34
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 34
2.7.4.2.1.2　死亡 89
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 118
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 120
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 123
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 132
2.7.4.3　臨床検査値の評価 132
2.7.4.3.1　海外001試験（パートC及びF） 133
2.7.4.3.2　国際共同010試験 133
2.7.4.3.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験） 133
2.7.4.3.4　国際共同024試験 142
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 142
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 143
2.7.4.5.1　日本人集団における安全性 143

C Confidential

2.7.4.5.1.1　全般的な曝露状況 143
2.7.4.5.1.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 146
2.7.4.5.1.3　有害事象 147
2.7.4.5.1.4　臨床検査値の評価 229
2.7.4.5.1.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 230
2.7.4.5.2　内因性要因 231
2.7.4.5.2.1　年齢別及び性別 231
2.7.4.5.2.2　ECOG PS 別 236
2.7.4.5.3　外因性要因 241
2.7.4.5.3.1　地域別 241
2.7.4.5.4　免疫原性 243
2.7.4.5.5　薬物相互作用 244
2.7.4.5.6　妊娠及び授乳時の使用 245
2.7.4.5.7　過量投与 245
2.7.4.5.8　薬物乱用 245
2.7.4.5.9　離脱症状及び反跳現象 245
2.7.4.5.10　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 245
2.7.4.6　市販後データ 245
2.7.4.6.1　海外における市販後の使用経験 245
2.7.4.6.2　海外における推定使用患者数 246
2.7.4.6.3　海外における副作用 246
2.7.4.6.4　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の更新 247
2.7.4.6.5　結論 248
2.7.4.7　考察 248
2.7.4.8　安全性のまとめ 249
2.7.4.9　付録 250

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧 24
表 2.7.4-2　投与状況の要約 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4-3　投与期間の分布 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団） 27
表 2.7.4-4　投与状況の要約 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 28
表 2.7.4-5　投与期間の分布 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 28
表 2.7.4-6　投与状況の要約 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団） 29
表 2.7.4-7　投与期間の分布 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4-8　投与状況の要約 024試験（安全性解析対象集団） 30
表 2.7.4-9　投与期間の分布 024試験（安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4-10　患者の特性 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4-11　有害事象の要約 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団） 34
表 2.7.4-12　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団） 36
表 2.7.4-13　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団） 41
表 2.7.4-14　有害事象の要約 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 45
表 2.7.4-15　有害事象の要約 010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 46
表 2.7.4-16　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 48
表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 51
表 2.7.4-18　時期別の投与期間で調整した有害事象（複数回発現した事象を含む）（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 54
表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 58
表 2.7.4-20　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性） 61
表 2.7.4-21　有害事象の要約 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団） 65

C Confidential

表 2.7.4-22　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験　MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）　66
表 2.7.4-23　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験　MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）　69
表 2.7.4-24　Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験　MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）　71
表 2.7.4-25　Grade 3以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験　MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）　74
表 2.7.4-26　有害事象の要約　024試験（安全性解析対象集団）　82
表 2.7.4-27　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）　024試験（安全性解析対象集団）　83
表 2.7.4-28　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　024試験（安全性解析対象集団）　86
表 2.7.4-29　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧　001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）　91
表 2.7.4-30　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧　010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）　101
表 2.7.4-31　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験　MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）　111
表 2.7.4-32　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧　024試験（安全性解析対象集団）　115
表 2.7.4-33　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験　MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）　125
表 2.7.4-34　特に注目すべき有害事象（AEOSI）　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　024試験（安全性解析対象集団）　130
表 2.7.4-35　特に注目すべき有害事象（免疫の関与が考えられるその他の有害事象）（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験　MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）　132
表 2.7.4-36　臨床検査値のGradeがベースラインより悪化した患者の要約　（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合0%超）　001試験＋002試験＋

C Confidential

006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....134
表 2.7.4-37　投与状況の要約 011試験（パート A）（安全性解析対象集団）.....143
表 2.7.4-38　投与状況の要約 025試験（安全性解析対象集団）.....144
表 2.7.4-39　投与期間の分布 025試験（安全性解析対象集団）.....144
表 2.7.4-40　投与状況の要約 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）..145
表 2.7.4-41　投与期間の分布 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）..145
表 2.7.4-42　投与状況の要約 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....146
表 2.7.4-43　投与期間の分布 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....146
表 2.7.4-44　有害事象の要約 011試験パート A（安全性解析対象集団）.....148
表 2.7.4-45　有害事象の要約 025試験（安全性解析対象集団）.....149
表 2.7.4-46　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 025試験（安全性解析対象集団）.....150
表 2.7.4-47　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 025試験（安全性解析対象集団）.....155
表 2.7.4-48　有害事象の要約 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）..160
表 2.7.4-49　有害事象の要約 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....161
表 2.7.4-50　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....163
表 2.7.4-51　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....167
表 2.7.4-52　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....170
表 2.7.4-53　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....174
表 2.7.4-54　有害事象の要約 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....178
表 2.7.4-55　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....179
表 2.7.4-56　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上） 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....182
表 2.7.4-57　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 025試験（安全性解析対象集団）.....187
表 2.7.4-58　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....189
表 2.7.4-59　最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....192

C Confidential

表 2.7.4-60　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 011試験（パートA）（安全性解析対象集団）.....194
表 2.7.4-61　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 025試験（安全性解析対象集団）.....196
表 2.7.4-62　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....199
表 2.7.4-63　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....206
表 2.7.4-64　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 025試験（安全性解析対象集団）.....210
表 2.7.4-65　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 025試験（安全性解析対象集団）.....211
表 2.7.4-66　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....214
表 2.7.4-67　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....216
表 2.7.4-68　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....221
表 2.7.4-69　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....222
表 2.7.4-70　特に注目すべき有害事象の要約 025試験（安全性解析対象集団）.....225
表 2.7.4-71　特に注目すべき有害事象の要約 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....226
表 2.7.4-72　特に注目すべき有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....227
表 2.7.4-73　特に注目すべき有害事象の要約 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....228
表 2.7.4-74　特に注目すべき有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超）024試験（日本人安全性解析対象集団）.....229
表 2.7.4-75　有害事象の要約（年齢別） 001試験＋010試験 MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....232
表 2.7.4-76　有害事象の要約（性別） 001試験＋010試験 MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....233
表 2.7.4-77　有害事象の要約（年齢別） 024試験（安全性解析対象集団）.....235
表 2.7.4-78　有害事象の要約（性別） 024試験（安全性解析対象集団）.....236
表 2.7.4-79　有害事象の要約（ECOG PS 別） 001試験＋010試験 MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....237
表 2.7.4-80　有害事象の要約（ECOG PS 別） 024試験（安全性解析対象集団）.....240
表 2.7.4-81　有害事象の要約（地域別） 001試験＋010試験 MK-3475を投与された非小細

C Confidential

胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....242
表 2.7.4-82　有害事象の要約（地域別）　024試験（安全性解析対象集団）.....243
表 2.7.4-83　MK-3475の推定使用患者数（2014年9月4日から2015年9月3日）.....246
表 2.7.4-84　副作用の器官別大分類一覧.....247

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4- 1　投与状況の要約 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....250
付録 2.7.4- 2　投与期間の分布 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....251
付録 2.7.4- 3　投与状況の要約 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....252
付録 2.7.4- 4　投与期間の分布 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....253
付録 2.7.4- 5　患者の特性 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....254
付録 2.7.4- 6　患者の特性 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....259
付録 2.7.4- 7　患者の特性 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....264
付録 2.7.4- 8　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....269
付録 2.7.4- 9　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....316
付録 2.7.4- 10　有害事象の要約 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....338
付録 2.7.4- 11　有害事象の要約 010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....339
付録 2.7.4- 12　有害事象の要約 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....340
付録 2.7.4- 13　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....341
付録 2.7.4- 14　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....387
付録 2.7.4- 15　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....427
付録 2.7.4- 16　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....431
付録 2.7.4- 17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....434
付録 2.7.4- 18　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....437
付録 2.7.4- 19　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....469
付録 2.7.4- 20　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....497
付録 2.7.4- 21　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....532
付録 2.7.4- 22　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（MK-3475併合、安

C Confidential

全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....554
付録 2.7.4- 23　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....573
付録 2.7.4- 24　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....576
付録 2.7.4- 25　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....579
付録 2.7.4- 26　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....582
付録 2.7.4- 27　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....599
付録 2.7.4- 28　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....614
付録 2.7.4- 29　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....631
付録 2.7.4- 30　Grade別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....688
付録 2.7.4- 31　副作用（いずれかの投与群で発現割合1%以上）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....802
付録 2.7.4- 32　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....806
付録 2.7.4- 33　Grade別の副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....832
付録 2.7.4- 34　Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....882
付録 2.7.4- 35　最終投与後90日までに発現したGrade 3以上の重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....902
付録 2.7.4- 36　最終投与後90日までに発現したGrade 3以上の重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....918

C Confidential

付録 2.7.4- 37　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....924
付録 2.7.4- 38　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....932
付録 2.7.4- 39　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....1000
付録 2.7.4- 40　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1003
付録 2.7.4- 41　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の一覧 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1011
付録 2.7.4- 42　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1067
付録 2.7.4- 43　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1073
付録 2.7.4- 44　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象　（いずれかの投与群で発現割合1%以上）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1092
付録 2.7.4- 45　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1095
付録 2.7.4- 46　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用　（いずれかの投与群で発現割合1%以上）　001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1102
付録 2.7.4- 47　治験薬の投与中止に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....1103
付録 2.7.4- 48　治験薬の投与中止に至った副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....1107
付録 2.7.4- 49　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....1109
付録 2.7.4- 50　治験薬の休薬に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....1127
付録 2.7.4- 51　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 001試験（パートC及びF）（安全性解析対象集団）.....1134
付録 2.7.4- 52　治験薬の投与中止に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）

C Confidential

010試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1167
付録 2.7.4- 53　治験薬の投与中止に至った副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）
010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1172
付録 2.7.4- 54　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 010試験（安全性解析対象集団）
（PD-L1発現陽性）.....1176
付録 2.7.4- 55　治験薬の休薬に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010
試験（MK-3475併合、安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1189
付録 2.7.4- 56　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 010試験（安全性解析対象集団）
（PD-L1発現陽性）.....1195
付録 2.7.4- 57　治験薬の投与中止に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）
001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及
び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1232
付録 2.7.4- 58　治験薬の投与中止に至った副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）
001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及
び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1240
付録 2.7.4- 59　治験薬の休薬に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001
試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び
非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1245
付録 2.7.4- 60　AEOSI の PT リスト　（v9 RMST 16-Oct-2015）010試験.....1258
付録 2.7.4- 61　免疫関連の肺臓炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験
MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集
団）.....1260
付録 2.7.4- 62　免疫関連の大腸炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験
MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集
団）.....1305
付録 2.7.4- 63　免疫関連の肝炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験
MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集
団）.....1336
付録 2.7.4- 64　免疫関連の腎炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験
MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集
団）.....1357
付録 2.7.4- 65　免疫関連の下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）の
AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された
悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1369
付録 2.7.4- 66　免疫関連の甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）の
AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された
悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1406

C Confidential

付録 2.7.4- 67　免疫関連の1型糖尿病の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1489
付録 2.7.4- 68　免疫関連のぶどう膜炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1499
付録 2.7.4- 69　免疫関連の膵炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1511
付録 2.7.4- 70　免疫関連の筋炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1524
付録 2.7.4- 71　免疫関連の重度の皮膚反応の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1538
付録 2.7.4- 72　免疫関連のギラン・バレー症候群の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1562
付録 2.7.4- 73　Infusion Reaction の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1571
付録 2.7.4- 74　特に注目すべき有害事象（重要な潜在的リスク）　（いずれかの投与群で発現割合0%超） 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1596
付録 2.7.4- 75　筋無力症候群の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1597
付録 2.7.4- 76　溶血性貧血の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1607
付録 2.7.4- 77　心膜炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1617
付録 2.7.4- 78　血管炎の AEOSI 解析 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1626
付録 2.7.4- 79　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 001試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）.....1635
付録 2.7.4- 80　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 010試験（安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1644

C Confidential

付録 2.7.4- 81　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約 001試験＋002試験＋006試験＋010試験 MK-3475を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）.....1651
付録 2.7.4- 82　投与状況の要約 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）....1659
付録 2.7.4- 83　投与期間の分布 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）....1660
付録 2.7.4- 84　投与状況の要約 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）....1661
付録 2.7.4- 85　投与期間の分布 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）....1662
付録 2.7.4- 86　患者の特性 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1663
付録 2.7.4- 87　患者の特性 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1668
付録 2.7.4- 88　患者の特性 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....1672
付録 2.7.4- 89　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 011試験（パート A）（安全性解析対象集団）.....1676
付録 2.7.4- 90　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 011試験（パート A）（安全性解析対象集団）.....1680
付録 2.7.4- 91　有害事象の要約 025試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1682
付録 2.7.4- 92　有害事象（発現割合0%超） 025試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1683
付録 2.7.4- 93　副作用（発現割合0%超） 025試験（安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）1688
付録 2.7.4- 94　有害事象の要約 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）....1691
付録 2.7.4- 95　有害事象の要約 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1692
付録 2.7.4- 96　有害事象の要約 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）....1693
付録 2.7.4- 97　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1694
付録 2.7.4- 98　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1706
付録 2.7.4- 99　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1716
付録 2.7.4- 100　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1721
付録 2.7.4- 101　有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上） 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....1724
付録 2.7.4- 102　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1728
付録 2.7.4- 103　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1736
付録 2.7.4- 104　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 010試験（日本人安全性解

C Confidential

析対象集団）（PD-L1低発現）.....1743
付録 2.7.4- 105　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1753
付録 2.7.4- 106　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1762
付録 2.7.4- 107　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1769
付録 2.7.4- 108　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1774
付録 2.7.4- 109　副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）　010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....1778
付録 2.7.4- 110　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1784
付録 2.7.4- 111　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1高発現）.....1789
付録 2.7.4- 112　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1低発現）.....1794
付録 2.7.4- 113　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象　（発現割合0%超）　025試験（安全性解析対象集団）.....1801
付録 2.7.4- 114　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用（発現割合0%超）025試験（安全性解析対象集団）.....1802
付録 2.7.4- 115　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1803
付録 2.7.4- 116　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1805
付録 2.7.4- 117　治験薬の投与中止に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）...1807
付録 2.7.4- 118　治験薬の投与中止に至った副作用　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1809
付録 2.7.4- 119　休薬に至った有害事象　（いずれかの投与群で発現割合0%超）　010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1810
付録 2.7.4- 120　免疫関連の肺臓炎の AEOSI 解析　025試験（安全性解析対象集団）.....1812
付録 2.7.4- 121　免疫関連の大腸炎の AEOSI 解析　025試験（安全性解析対象集団）.....1819
付録 2.7.4- 122　免疫関連の甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）の AEOSI 解析　025試験（安全性解析対象集団）.....1827

C Confidential

付録 2.7.4- 123　免疫関連のぶどう膜炎の AEOSI 解析 025試験（安全性解析対象集団）.....1836
付録 2.7.4- 124　Infusion Reaction の AEOSI 解析 025試験（安全性解析対象集団）.....1840
付録 2.7.4- 125　免疫関連の肺臓炎の AEOSI 解析 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1844
付録 2.7.4- 126　免疫関連の大腸炎の AEOSI 解析 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1852
付録 2.7.4- 127　免疫関連の下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）の AEOSI 解析 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1859
付録 2.7.4- 128　免疫関連の甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）の AEOSI 解析 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1872
付録 2.7.4- 129　免疫関連の膵炎の AEOSI 解析 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1882
付録 2.7.4- 130　免疫関連の重度の皮膚反応の AEOSI 解析 010試験（MK-3475併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1887
付録 2.7.4- 131　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 025試験（安全性解析対象集団）.....1895
付録 2.7.4- 132　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約 010試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1発現陽性）.....1899
付録 2.7.4- 133　副作用の基本語（PT）一覧.....1905
付録 2.7.4- 134　患者の特性 024試験（安全性解析対象集団）.....1916
付録 2.7.4- 135　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（安全性解析対象集団）.....1918
付録 2.7.4- 136　すべての副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（安全性解析対象集団）.....1943
付録 2.7.4- 137　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（安全性解析対象集団）.....1957
付録 2.7.4- 138　最終投与後90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧 024試験（安全性解析対象集団）.....1961
付録 2.7.4- 139　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（安全性解析対象集団）.....1984
付録 2.7.4- 140　治験薬の投与中止に至った副作用 いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（安全性解析対象集団）.....1986
付録 2.7.4- 141　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧 024試験（安全性解析対象集団）.....1987
付録 2.7.4- 142　治験薬の休薬に至った有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 024

C Confidential

試験（安全性解析対象集団）.....1993
付録 2.7.4- 143　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧 024試験（安全性解析対象集団）.....1996
付録 2.7.4- 144　AEOSI に該当する有害事象のリスト（2016年5月2日時点）.....2014
付録 2.7.4- 145　AEOSI の要約 024試験（安全性解析対象集団）.....2017
付録 2.7.4- 146　Grade 3以上の AEOSI 024試験（安全性解析対象集団）.....2018
付録 2.7.4- 147　AEOSI を発現した患者の一覧 024試験（安全性解析対象集団）.....2019
付録 2.7.4- 148　各 AEOSI に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 024試験（安全性解析対象集団）.....2028
付録 2.7.4- 149　各 AEOSI の Grade 別有害事象 024試験（安全性解析対象集団）.....2041
付録 2.7.4- 150　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約（ベースライン及びベースライン後の測定がある患者）024試験（安全性解析対象集団）.....2051
付録 2.7.4- 151　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約 024試験（安全性解析対象集団）.....2059
付録 2.7.4- 152　患者の特性 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2068
付録 2.7.4- 153　有害事象（いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2070
付録 2.7.4- 154　副作用（いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2078
付録 2.7.4- 155　最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2084
付録 2.7.4- 156　最終投与後90日までに発現した重篤な副作用 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2085
付録 2.7.4- 157　治験薬の休薬に至った有害事象 （いずれかの投与群で発現割合0%超） 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2086
付録 2.7.4- 158　AEOSI を発現した患者の一覧 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2087
付録 2.7.4- 159　各 AEOSI に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2090
付録 2.7.4- 160　各 AEOSI の Grade 別有害事象 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2098
付録 2.7.4- 161　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約（ベースライン及びベースライン後の測定がある患者）024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2107
付録 2.7.4- 162　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約 024試験（日本人安全性解析対象集団）.....2117

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AEOSI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AN	allocation number	割付番号
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
irRC	immune related response criteria	免疫療法のための治療効果判定基準
ITT	intent-to-treat	無作為割付けを受けたすべての患者
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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
PS	performance status	全身状態の指標
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2週間間隔投与
Q3W	every 3 weeks	3週間間隔投与
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン　改訂版 version 1.1
SOC	system organ class	器官別大分類
TPS	tumor proportion score	腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の割合

C Confidential

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

日本人非小細胞肺癌患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の安全性は、日本人又は非日本人非小細胞肺癌患者を対象とした以下の5つの臨床試験成績に基づき評価した。本申請資料では、5試験すべてを安全性の評価資料とした。安全性評価に用いた臨床試験一覧を[表 2.7.4-1]に示す。

- 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）
- 国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-025試験、以下025試験）
- 海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）（パートC及びF）
- 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験、以下010試験）
- 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験、以下024試験）

本項では、始めに未治療又は既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした001試験（パートC及びF）及び既治療の非小細胞肺癌患者を対象とした010試験の試験成績を提示する。次に、以下の安全性併合解析対象集団の結果を1つの表に要約する。さらに、未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の試験成績を提示する。2つの国内試験（011試験及び025試験）並びに2つの国際共同治験（010試験及び024試験）の日本人集団の解析結果は、[2.7.4.5.1 項]に示す。

- 010試験でMK-3475を投与された患者
- 非小細胞肺癌併合：001試験（パートC及びF）及び010試験でMK-3475を投与された患者
- 悪性黒色腫併合：001試験（パートB及びD）、海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）及び海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）でMK-3475を投与された患者
- 非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合：001試験（パートB、C、D及びF）、010試験、002試験及び006試験でMK-3475を投与された患者

悪性黒色腫又は非小細胞肺癌患者を対象とした001試験（パートB、C、D及びF）、非小細胞肺癌患者を対象とした010試験及び024試験、悪性黒色腫患者を対象とした002試験及び006試験でMK-3475を投与された患者の併合解析結果に、非小細胞肺癌患者を対象とした国内試験（025試験）及び悪性黒色腫患者を対象とした国内試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）の結果を加えた併合解析結果を[資料5.3.5.4.6: J-ISS]に示す。

以下に本項に含めた各臨床試験の概要を示す。

C Confidential

国内011試験

本試験は組織学的又は細胞学的に固形がんと診断され、局所療法の適応とならない転移性又は局所進行性の病変を有する患者を対象としたパートA及び組織学的又は細胞学的に非小細胞肺癌と診断され、病期がⅢB/Ⅳである患者を対象としたパートBから構成される。パートAは3+3デザインを用いた非盲検、非無作為化、用量漸増試験であり、MK-3475 2 mg/kgを2週間間隔（以下、Q2W）（投与レベル1）又は10 mg/kgをQ2W（投与レベル2）で投与した。安全性及び忍容性の評価のため、1コース目を用量制限毒性（以下、DLT）評価期間とし、3+3デザインによりDLTを評価した。2コース目以降は、疾患進行又は許容できない毒性の発現等の中止基準に該当しない限り治療を継続した。なお、非小細胞肺癌患者を対象とした、MK-3475と化学療法の併用療法を評価するパートBはデータベースカットオフ時点で開始前であり、パートBの結果は本申請資料には含めていない。

国内025試験

本試験はプラチナ製剤併用化学療法後に疾患進行が認められたプログラム細胞死リガンド1(以下、PD-L1）発現陽性［tumor proportion score : 腫瘍細胞のうちPD-L1発現陽性細胞の割合（以下、TPS）≥1%］の進行性非小細胞肺癌患者を対象とした、MK-3475単独療法の、非盲検、非無作為化、多施設共同後期第I相試験である。MK-3475 10 mg/kgを3週間間隔（以下、Q3W）で投与した。

患者は疾患進行や許容できない毒性の発現及びMK-3475の2年間の投与完了等の中止基準に合致するまで、MK-3475の投与を継続した。また、投与期においてMK-3475が投与され、完全奏効により投与を中止した患者や、2年間のMK-3475の投与後に疾患進行又は許容できない毒性以外で投与を中止した患者は、治験実施計画書（[資料5.3.5.2.3: P025]の16.1.1 項）の7.1.5.2 項の再投与の基準に合致した場合、最大1年間の治験薬の再投与を可能とした。この再投与期を、投与第2期とした。投与期又は投与第2期の投与終了後に有害事象のモニタリングのため、少なくとも30日間の安全性フォローアップを実施（重篤な有害事象は最終投与後90日まで追跡）した。がんに対する他治療の開始や疾患進行を含む疾患の状態を、死亡、同意の撤回、又はフォローアップ不能となるまで追跡した。

国際共同010試験

本試験は、プラチナ製剤併用化学療法後に疾患進行が認められたPD-L1発現陽性（TPS≥1%）の非小細胞肺癌患者を対象にMK-3475静脈内投与とドセタキセルを比較する、無作為化、アダプティブデザインの国際多施設共同第Ⅱ／Ⅲ相試験である。PD-L1高発現患者（TPS≥50%）でMK-3475とドセタキセルの有効性を比較するため、約920例（PD-L1高発現患者約460例を含む）の組入れを予定していた。患者は、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以下、ECOG PS）（0、1）及び地域（東アジア、非東アジア）によって層別化した。001試験の結果に基づいて治験実施計画書を改訂し、PD-L1発現割合（高発現：TPS≥50%、低発現：1%≤TPS<50%）を3つ目の層別因子に追加した。PD-L1発現割合を層別因子に追加した治験実施計画書第8版（[資

C Confidential

料5.3.5.1.1: P010]の9.7.8 項参照）の適応前に441例を組み入れ、適応後に593例を組み入れた。合計1,034例を、MK-3475 2 mg/kg の3週間間隔投与（以下、Q3W）、MK-3475 10 mg/kg Q3W、ドセタキセル75 mg/m^2 Q3W のいずれかに1：1：1の割合で割り付けた。MK-3475又はドセタキセルへの割付けは非盲検下で行った。

治験担当医師は、試験期間を通して有害事象の観察を行い、米国国立がん研究所（NCI）の Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下、CTCAE）version 4.0に基づき Grade 分類を行った。また、治験薬との因果関係、発現時期、持続期間、転帰及び併用薬等の情報を報告した。すべての有害事象、重篤な有害事象、有害事象による死亡及び臨床検査値の変化を含む様々なパラメータについて群間差を算出し、報告した。

MK-3475又はドセタキセルの投与は、2年間の投与、記録に基づく疾患進行、許容できない有害事象の発現、さらなる治験薬の投与ができないほどの併発疾患の発現、治験担当医師の判断による治験薬投与の中止、患者の同意撤回、患者の妊娠、治験薬による治療又は治験実施計画書の手順の不遵守若しくは管理上の理由が生じるまで継続された。MK-3475の投与を受け、免疫療法のための治療効果判定基準（irRC）に基づき治験担当医師が完全奏効と判定した患者は、治験薬の投与中止が可能とされた。これらの患者は、画像診断により疾患進行が認められた後、治験実施計画書（[資料5.3.5.1.1: P010]の16.1.1 項）の7.1.5.4 項の再投与の基準に合致した場合、治験担当医師の判断で最大1年間の MK-3475の再投与を可能とした。この再投与期を、投与第2期とした。

本試験は、中間解析又は最終解析で、主要な対象集団である PD-L1発現陽性又は PD-L1高発現の患者において、いずれかの MK-3475群がドセタキセル群に対し無増悪生存期間又は全生存期間で優越性を示した場合、主要目的を達成したと考えた。

国際共同024試験

本試験は、PD-L1高発現（TPS≥50%）かつⅣ期の未治療の非小細胞肺癌患者を対象に、MK-3475と治験担当医師が選択したプラチナ製剤併用化学療法（以下、標準化学療法）†を比較する、無作為化、非盲検、国際多施設共同第Ⅲ相試験である。305例の PD-L1高発現、EGFR 感受性遺伝子変異陰性、及び ALK 遺伝子転座陰性の非小細胞肺癌の患者を組み入れ、MK-3475の有効性及び安全性を標準化学療法群と比較した。本試験に組み入れられた患者を、MK-3475 200 mg Q3W 又は治験担当医師が選択したプラチナ製剤併用化学療法のうちの1つに1 : 1の割合で割り付けた。患者は割付け前に、ECOG PS（0、1）、組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）及び地域（東アジア、非東アジア）によって層別化された。標準化学療法群に割り付けられた場合、割付け前に治験担当医師が標準化学療法を選択した。MK-3475群及び標準化学療法群への割付けは、層別グループ内で均等に行われた。

RECIST 1.1に基づき盲検下独立判定委員会が評価する疾患進行、許容できない毒性、治療の継続を妨げるような併発疾患の発現、治験担当医師の判断による中止、患者の同意撤回、患者の妊娠、治験薬投与又は治験実施計画書手順の不遵守、管理上の理由若しくは MK-3475の35コース投与終了まで治療が継続された。また、RECIST 1.1に基づき、盲検下で独立した画像判定医（以下、画像判定医）による疾患進行の確定以降でも、患者の状態が安定であり、治験担当医師が患者に

C Confidential

とって有益な治療と判断した場合は、治療が継続された。治療方針決定のため、「免疫療法のための治療効果判定基準（irRC）」に基づく中央画像検査機関の判定結果が、治験担当医師に補助的に提供された。治験担当医師は、試験期間を通して有害事象の観察を行い、米国国立がん研究所（NCI）の CTCAE version 4.0に基づき Grade 分類を行った。

標準化学療法群に割り付けられた患者で、RECIST 1.1の評価に基づき盲検下独立判定委員会が疾患進行と確定した場合、クロスオーバーの基準を満たすことにより、クロスオーバー期に移行し、MK-3475の投与を受けることができた。MK-3475の投与は、最初の投与期では最長35コースまでとした。規定に合致した場合、クロスオーバー期の患者は投与第2期に移行した。

計画された解析は、1回目の中間解析（両群間での全奏効率の比較）、2回目の中間解析（両群間での無増悪生存期間及び全生存期間の比較）、及び全生存期間の最終解析である。MK-3475群及び標準化学療法群で189件の無増悪生存期間のイベントが中央画像検査機関により観察された時点で、2回目の中間解析が実施された。その時点の全生存期間のイベントは108件であった。

†プラチナ製剤併用化学療法（標準化学療法）

1)	ペメトレキセド500 mg/m^{2}とカルボプラチン AUC 5又は6を Day1から3週間間隔で投与（4～6コース）後、オプションでペメトレキセド500 mg/m^{2}の3週間間隔投与（ペメトレキセド維持療法は非扁平上皮癌のみ）
2)	ペメトレキセド500 mg/m^{2}とシスプラチン75 mg/m^{2}を Day1から3週間間隔で投与（4～6コース）後、オプションでペメトレキセド500 mg/m^{2}の3週間間隔投与（ペメトレキセド維持療法は非扁平上皮癌のみ）
3)	ゲムシタビン1250 mg/m^{2}を Day1、8とシスプラチン75 mg/m^{2}を Day1から3週間間隔で投与（4～6コース）
4)	ゲムシタビン1250 mg/m^{2}を Day1、8とカルボプラチン AUC 5又は6を Day1から3週間間隔で投与（4～6コース）
5)	パクリタキセル200 mg/m^{2}とカルボプラチン AUC 5又は6を Day1から3週間間隔で投与（4～6コース）後、オプションでペメトレキセド500 mg/m^{2}の3週間間隔投与（ペメトレキセド維持療法は非扁平上皮癌のみ）

<u>海外001試験</u>

本試験は、局所進行性又は転移性の固形がん患者（主に悪性黒色腫又は非小細胞肺癌）を対象とした、多施設共同、非盲検、第 I 相試験である。本試験は異なる目的及びデザインを有する6つのパートから構成される。パート B 及び D では悪性黒色腫患者を、パート C 及び F では非小細胞肺癌患者を対象とした。

パート A は再発又は難治性の固形がんを有する患者を対象とした用量漸増試験であり、組織学的又は細胞学的に局所進行性又は転移性の固形がん又は悪性黒色腫と確定診断された患者を対象とした。パート A に組み入れられた患者は少数であったため、パート A の結果は本項の安全性評価には含めていない。

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

C Confidential

される。

- パート B1：イピリムマブ未治療又は既治療患者（135例）を MK-3475 10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W 又は2 mg/kg Q3W に無作為割付けせず順番に割り付けた。
- パート B2：イピリムマブ抵抗性患者（173例）を MK-3475 2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W に無作為に割り付けた。
- パート B3：イピリムマブ未治療、既治療又は抵抗性患者（244例）を MK-3475 10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W に無作為に割り付けた。

パート C では、治験実施計画書第3版に基づき、2レジメンの抗がん剤による治療後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌患者（41例）を対象とした。このうち38例に MK-3475 10 mg/kg Q3W を投与した。治験薬の投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現、又は治験担当医師が患者にとって中止が適当と判断するまで継続した。

パート D は、組織学的又は細胞学的に局所進行性又は転移性の悪性黒色腫と確定診断されたイピリムマブ未治療患者で、根治的局所療法が適応とならない患者（103例）を対象とし、MK-3475 2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W に無作為に割り付けた。

パート E は、非小細胞肺癌患者を対象に MK-3475と化学療法の併用療法を評価するために計画されたが、患者の組入れは行わなかった。米国食品医薬品局（FDA）の要請により、治験実施計画書第7版で本パートは削除され、別途独立した試験（KEYNOTE-021試験）として実施することとした。

パート F は、非小細胞肺癌患者を対象に様々なコホートに組み入れた。

- パート F1：治験実施計画書第6版に基づき、未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした。始めの11例は MK-3475 2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W に1:1の割合で無作為に割り付けた。治験実施計画書第7版以降は、病期 IV の非小細胞肺癌患者（90例）を MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W に1：1の割合で無作為に割り付けた。
- パート F2：治験実施計画書第6版に基づき、始めの33例を組み入れた。2レジメンの化学療法後に疾患進行が認められた非扁平上皮非小細胞肺癌患者で、治療開始前の生検検体で PD-L1発現陽性を示した患者（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の9.5.1.6.1.1 項参照）を対象とし、MK-3475 10 mg/kg Q3W を投与した。治験実施計画書第7版以降は、プラチナ製剤併用化学療法を含む1レジメン以上の化学療法後に疾患進行が認められた、PD-L1発現陽性の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者（組織学的分類は問わない）（280例）を対象とし、MK-3475 10 mg/kg Q3W 又は Q2W に3：2の割合で無作為に割り付けた。パート F2（治験実施計画書第7版以降）には、プラチナ製剤併用化学療法を含む2レジメン以上の化学療法後に疾患進行が認められた、PD-L1発現陰性の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者（組織学的分類は問わない）（43例）が含まれ、MK-3475 10 mg/kg Q2W の投与を受けた。

C Confidential

- パート F3：治験実施計画書第9版に基づき、プラチナ製剤併用化学療法を含む1レジメン以上の化学療法後に疾患進行が認められた、PD-L1発現陽性（[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の 9.5.1.6.1.1 項参照）の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者（55例）を対象とし、MK-3475 2 mg/kg Q3W を投与した。

本試験では、患者は投与間隔に応じて2週間又は3週間ごとに来院し、疾患進行、又はその他の治験実施計画書で定義された中止基準（さらなる治験薬の投与ができないほどの併発疾患の発現や患者の同意撤回等）に該当するまで治験薬の投与を継続した。

<u>海外002試験</u>

本試験はイピリムマブ抵抗性の進行性黒色腫患者を対象に MK-3475（2用量）と標準化学療法を比較する第II相実薬対照無作為化、一部盲検、3群比較試験である。患者をMK-3475 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は化学療法（治験担当医師が選択した治療）のいずれかに1：1：1の割合で無作為に割り付け、一部盲検下で投与した。化学療法の選択肢は、カルボプラチン／パクリタキセルの併用投与、パクリタキセル単独投与、ダカルバジン、テモゾロミド静脈内投与又はテモゾロミド経口投与であった。MK-3475の用量は、治験担当医師及び患者に対して盲検化した。割付けは、1）ECOG PS、2）乳酸脱水素酵素（LDH）濃度及び3）BRAF V600変異の有無に基づいて層別した。

<u>海外006試験</u>

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

C Confidential

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	安全性解析対象症例数	投与群	主な評価項目	試験状況
評価	海外	KEYNOTE-001（001試験）	I	パートC：非盲検、非無作為化 パートF1：非盲検、無作為化 パートF2：非盲検、無作為化/非無作為化 パートF3：非盲検、非無作為化	パートC： 既治療：非小細胞肺癌患者 パートF1： 未治療：PD-L1発現陽性、非小細胞肺癌患者 パートF2： 既治療：PD-L1発現陽性又はPD-L1発現陰性、非小細胞肺癌患者 パートF3： 既治療：PD-L1発現陽性、非小細胞肺癌患者	パートC：　38例 10 mg/kg Q3W：38例 パートF1：合計101例 2 mg/kg Q3W：6例 10 mg/kg Q2W：46例 10 mg/kg Q3W：49例 パートF2：合計356例 10 mg/kg Q2W：156例 10 mg/kg Q3W：200例 パートF3：合計55例 2 mg/kg Q3W：55例	パートC： 10 mg/kg Q3W パートF1： 2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートF2： 10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W パートF3： 2 mg/kg Q3W	安全性 有効性 PK	実施中
評価	国内	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	パートA： 2 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q2W	安全性 PK	パートA：実施中
評価	国内	KEYNOTE-025（025試験）	Ib	非盲検 非無作為化	既治療：非小細胞肺癌患者	38例	10 mg/kg Q3W	安全性 有効性 PK	実施中
評価	国内及び海外	KEYNOTE-010（010試験）	II/III	一部盲検 無作為化 実薬対照3群比較	既治療：非小細胞肺癌患者	合計991例（89例*） ドセタキセル：309例（27例*） MK-3475 2 mg/kg Q3W：339例（28例*） MK-3475 10 mg/kg Q3W：343例（34例*） *：日本人症例数	ドセタキセル75 mg/m^2 Q3W MK-3475 2 mg/kg Q3W MK-3475 10 mg/kg Q3W	安全性 有効性	実施中
評価	国内及び海外	KEYNOTE-024（024試験）	III	非盲検 無作為化 実薬対照2群比較	未治療：非小細胞肺癌患者	合計304例（40例*） 標準化学療法：150例（19例*） MK-3475 200 mg Q3W：154例（21例*） *：日本人症例数	標準化学療法 MK-3475 200 mg Q3W	安全性 有効性	実施中

注：実施中の試験とは、データベースのカットオフ日までに最終来院日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：001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日、011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、025試験：2015年7月9日、010試験：2015年9月30日、024試験：2016年5月9日
PK：薬物動態

C Confidential

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

本項では、すべての臨床試験で主要な安全性解析対象集団として規定した、治験薬を1回以上投与されたすべての患者（以下、安全性解析対象集団）を解析対象集団とした結果を示す。

有害事象

本申請資料では、臨床症状及び臨床検査値のすべての有害事象を評価した。治験担当医師は、有害事象と治験薬との因果関係を5段階（確実にあり、たぶんあり、どちらともいえない、考えにくい、確実になし）又は2段階（関連あり、関連なし）で判定し、CTCAE version 4.0に基づき、有害事象を Grade 分類した。また、CTCAE の Grade にかかわらず、すべての有害事象の重篤度を評価した。なお、因果関係の5段階評価のうち、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」を「関連あり」として、「考えにくい」、「確実になし」を「関連なし」として集計した。有害事象名の読み替えは、001試験及び011試験では ICH 国際医薬用語集（以下、MedDRA）version 17.0を、025試験、010試験及び併合解析では MedDRA version 18.0、024試験では MedDRA version 19.0を用いた。

同一患者に同一有害事象が2回以上発現した場合には、1件として集計した。同一有害事象で Grade が異なる場合には、最も高い Grade を1件として集計した。疾患進行は治験の有効性評価項目であるため、治験担当医師により治験薬と因果関係なしと判定された悪性新生物進行、新生物進行及び疾患進行の MedDRA 基本語は、有害事象の集計から除外した。

有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬の最終投与後30日まで又は新たな抗がん剤による治療開始のいずれか早い方までとした。

001試験では、有害事象の要約、重篤な有害事象以外の集計表及び一覧表には、治験薬の初回投与日から最終投与後30日までに発現した有害事象（重篤及び非重篤）を含め、重篤な有害事象の集計表及び一覧表には、治験薬の初回投与日から最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象を含めた。一方、011試験、025試験、010試験、024試験及び併合解析では、いずれの帳票でも治験薬の初回投与日から最終投与後30日までに発現した非重篤な有害事象及び治験薬の初回投与日から最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象を含めた。024試験の標準化学療法群でクロスオーバー期に移行した患者については、MK-3475の投与中に発現した有害事象はすべての集計表及び一覧表から除外した。

副作用

治験薬との因果関係が2段階評価では「関連あり」、5段階評価では「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と治験担当医師に判定された有害事象を副作用とした。

重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず生じた以下の事象と定義した。

1)　死に至るもの
2)　生命を脅かすもの

C Confidential

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

重篤な有害事象の収集期間は、同意取得から治験薬の最終投与後90日まで又は新たな抗がん剤による治療開始のいずれか早い方まで（ただし、治験薬の最終投与後30日以内に新たな抗がん剤による治療を開始した場合は、治験薬の最終投与後30日まで）とした。

免疫関連の有害事象

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

臨床検査値

025試験、001試験、010試験及び併合解析では、臨床検査値異常が臨床的に重大で意味のあるベースラインからの変化か否かを評価するため、臨床検査値異常の最も高い Grade を用い、解析を実施した。臨床的に意味のある Grade の悪化を、Grade 3未満から Grade 3以上への変動、又は Grade 0から Grade 2への変動と定義した。011試験及び024試験では、臨床的に意味のある臨床検査値の Grade の悪化に関する解析を実施しなかった。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　海外001試験（パート C 及び F）

001試験（パート C 及び F）の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-2]及び[表 2.7.4-3]に示す。

550例の患者が少なくとも1回の MK-3475の投与を受けた。全患者での平均投与期間は168.90日で、6ヵ月以上 MK-3475の投与を受けた患者数は198例であった。投与群別の平均投与期間は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群でそれぞれ、111.03日、175.97日及び176.32日であった。6ヵ月以上治験薬の投与を受けた患者数は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群、10 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q2W 群でそれぞれ、18例、105例及び75例であった。なお、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群のうち、パート F3で組み入れられた55例は他の患者よりも投与開始時期が遅かった。

C Confidential

表 2.7.4-2　投与状況の要約

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q2W	Total
	N=61	N=287	N=202	N=550
Study Days On-Therapy (days)				
Mean	111.03	175.97	176.32	168.90
Median	86.00	91.00	113.00	99.00
SD	89.68	183.43	166.20	170.11
Range	1.00 to 400.00	1.00 to 925.00	1.00 to 601.00	1.00 to 925.00
Number of Administrations				
Mean	6.08	8.92	12.91	10.07
Median	5.00	5.00	9.00	6.00
SD	4.12	8.38	11.38	9.56
Range	1.00 to 18.00	1.00 to 45.00	1.00 to 42.00	1.00 to 45.00
(Database Cutoff Date: [redacted])				

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

表 2.7.4-3　投与期間の分布

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure	MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=61)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=287)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=202)		Total (N=550)	
	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years
> 0 m	61	18.5	287	138.3	202	97.5	550	254.3
≥ 1 m	48	18.1	224	136.0	170	96.5	442	250.6
≥ 3 m	30	15.4	143	122.7	106	86.2	279	224.3
≥ 6 m	18	11.2	105	108.7	75	74.8	198	194.7
≥ 12 m	1	1.1	54	71.3	37	47.3	92	119.7
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1. (Database Cutoff Date: [redacted])								

Data Source:[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

2.7.4.1.2.2　国際共同010試験

010試験の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-4]及び[表 2.7.4-5]に示す。

少なくとも1回の治験薬の投与を受けた患者数は、ドセタキセル群309例、MK-3475 2 mg/kg Q3W群339例、10 mg/kg Q3W 群343例であった。平均投与期間は、ドセタキセル群81.55日に対し、MK-3475 2 mg/kg 群151.13日、10 mg/kg 群155.39日であった。MK-3475群間で投与期間に意味のある差は認められず、MK-3475両群の投与期間はドセタキセル群の約2倍であった。6ヵ月以上治験薬の投与を受けた患者数は、ドセタキセル群32例に対し、MK-3475 2 mg/kg 群105例、10 mg/kg 群

C Confidential

115例であった。

PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者の投与状況の要約及び投与期間の分布を[付録 2.7.4- 1]～[付録 2.7.4- 4]に示す。PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で治験薬の曝露状況に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-4　投与状況の要約

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=309	N=339	N=343
Study Days On-Therapy (days)			
Mean	81.55	151.13	155.39
Median	62.00	106.00	106.00
SD	72.34	143.87	148.00
Range	1.00 to 416.00	1.00 to 681.00	1.00 to 632.00
Number of Administrations			
Mean	4.65	7.77	7.94
Median	3.00	6.00	6.00
SD	3.25	6.39	6.55
Range	1.00 to 18.00	1.00 to 26.00	1.00 to 26.00
Database Cutoff Date: 30SEP2015			

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

表 2.7.4-5　投与期間の分布

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

Duration of Exposure	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W (N=309)		MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=339)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=343)	
	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years
＞0 m	309	69.0	339	140.3	343	145.9
≥ 1 m	222	66.3	278	137.9	289	144.1
≥ 3 m	127	52.5	187	123.6	182	127.4
≥ 6 m	32	20.7	105	94.0	115	102.9
≥ 12 m	0	0	0	0	0	0
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1. (Database Cutoff Date: 30SEP2015).						

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

2.7.4.1.2.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パートC及びF）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パートB及びD）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パートB、C、D及びF）＋010試験＋002試験＋006試験］の投与状況の要約及び投与期間の分布

C Confidential

をそれぞれ[表 2.7.4-6]及び[表 2.7.4-7]に示す。

平均投与期間は、非小細胞肺癌（160.25日）と比較して悪性黒色腫（227.80日）で長かった。

表 2.7.4-6　投与状況の要約

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010	PN001 Lung, PN010	PN001 Mel, PN002, PN006	PN001,PN002, PN006, PN010
	N=682	N=1232	N=1567	N=2799
Study Days On-Therapy (days)				
Mean	153.27	160.25	227.80	198.06
Median	106.00	106.00	155.00	127.00
SD	145.87	157.28	191.73	180.51
Range	1.00 to 681.00	1.00 to 925.00	1.00 to 862.00	1.00 to 925.00
Number of Administrations				
Mean	7.91	8.87	12.86	11.11
Median	6.00	6.00	9.00	7.00
SD	6.64	8.14	10.34	9.64
Range	1.00 to 30.00	1.00 to 45.00	1.00 to 59.00	1.00 to 59.00

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

表 2.7.4-7　　投与期間の分布

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure	P010 (N=682)		PN001 Lung, PN010 (N=1232)		PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1567)		PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2799)	
	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years
> 0 m	682	286.2	1,232	540.5	1,567	977.2	2,799	1517.7
≥ 1 m	567	282.0	1,009	532.7	1,385	970.9	2,394	1503.6
≥ 3 m	369	251.0	648	475.4	1,008	904.1	1,656	1379.5
≥ 6 m	220	196.9	418	391.6	735	806.2	1,153	1197.8
≥ 12 m	73	96.8	165	216.5	435	583.7	600	800.3

Each subject is counted once on each applicable duration category row.
Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

2.7.4.1.2.4　　国際共同024試験

024試験の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-8]及び[表 2.7.4-9]に示す。

少なくとも1回の治験薬の投与を受けた患者数は、MK-3475群154例、標準化学療法群150例であった。平均投与期間は、標準化学療法群120.83日に対し、MK-3475群205.73日であった。6ヵ月以上治験薬の投与を受けた患者数は、標準化学療法群29例に対し、MK-3475群87例であり、1年以上治験薬の投与を受けた患者数は、標準化学療法群5例に対し、MK-3475群23例であった。

表 2.7.4-8　　投与状況の要約

024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W	標準化学療法
	N=154	N=150
Study Days On-Therapy (days)		
Mean	205.73	120.83
Median	214.00	106.00
SD	144.93	105.94
Range	1.00 to 568.00	1.00 to 511.00
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).		

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

Confidential

表 2.7.4-9　　投与期間の分布

024 試験（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure	MK-3475 200 mg Q3W (N=154)		標準化学療法 (N=150)	
	n	Subject Years	n	Subject Years
> 0 m	154	86.7	150	49.6
≥ 1 m	130	86.2	119	48.9
≥ 3 m	108	82.8	84	43.1
≥ 6 m	87	74.5	29	23.9
≥ 12 m	23	27.3	5	5.7
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1. (Database Cutoff Date: 09MAY2016).				

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　　海外001試験（パート C 及び F）

001試験（パート C 及び F）の患者の特性を[表 2.7.6.2.1-3]に示す。

ベースラインの患者背景は投与群間で類似していた。全患者での性別の内訳は、男性52.5%、女性47.5%であった。年齢の中央値は64歳（範囲：28～93歳）で、65歳以上の割合は47.1%であった。ECOG PS の内訳は、0が34.7%、1が64.9%、不明が0.4%であった。

2.7.4.1.3.2　　国際共同010試験

010試験の患者の特性を[付録 2.7.4- 5]に示す。

ベースラインの患者背景は投与群間で類似していた。全患者での性別の内訳は、男性61.6%、女性38.4%であった。年齢の中央値は63歳（範囲：20～88歳）で、65歳以上の割合は41.7%であった。ECOG PS の内訳は、0が33.6%、1が66.3%、2が0.1%であった。

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者の特性をそれぞれ[付録 2.7.4- 6]及び[付録 2.7.4- 7]に示す。

2.7.4.1.3.3　　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］の患者の特性を[表 2.7.4-10]に示す。

患者の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は、大部分が非小細胞肺癌と悪性黒色腫で類似していた。アジア人種の割合及びECOG PSが1の割合は、悪性黒色腫（1.2%及び34.5%）と比較して非小細胞肺癌（17.4%及び65.5%）で高かった。しかしながら、この差は主に治験実施医療機関の選択及び非小細胞肺癌と悪性黒色腫の疾患背景の違いに起因するものであった。

C Confidential

表 2.7.4-10　患者の特性

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001,PN002, PN006, PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	682		1,232		1,567		2,799	
Gender								
Male	419	(61.4)	708	(57.5)	951	(60.7)	1,659	(59.3)
Female	263	(38.6)	524	(42.5)	616	(39.3)	1,140	(40.7)
Age (Years)								
<65	390	(57.2)	681	(55.3)	906	(57.8)	1,587	(56.7)
>=65	292	(42.8)	551	(44.7)	661	(42.2)	1,212	(43.3)
Mean	62.2		62.3		60.0		61.0	
SD	9.7		10.2		14.0		12.5	
Median	63.0		63.0		62.0		62.0	
Range	20 to 88		20 to 93		15 to 94		15 to 94	
Race								
American Indian Or Alaska Native	5	(0.7)	6	(0.5)	1	(0.1)	7	(0.3)
Asian	144	(21.1)	214	(17.4)	19	(1.2)	233	(8.3)
Black Or African American	21	(3.1)	41	(3.3)	7	(0.4)	48	(1.7)
Multiple	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.1)
Multiracial	3	(0.4)	5	(0.4)	2	(0.1)	7	(0.3)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.3)	3	(0.2)	1	(0.1)	4	(0.1)
White	489	(71.7)	944	(76.6)	1,530	(97.6)	2,474	(88.4)
Missing	18	(2.6)	19	(1.5)	3	(0.2)	22	(0.8)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	38	(5.6)	67	(5.4)	61	(3.9)	128	(4.6)
Not Hispanic Or Latino	589	(86.4)	1,108	(89.9)	1,474	(94.1)	2,582	(92.2)
Not Reported	32	(4.7)	32	(2.6)	15	(1.0)	47	(1.7)
Unknown	20	(2.9)	20	(1.6)	17	(1.1)	37	(1.3)
Missing	3	(0.4)	5	(0.4)	0	(0.0)	5	(0.2)
Geographic Region								
US	144	(21.1)	492	(39.9)	758	(48.4)	1,250	(44.7)
Ex-US	538	(78.9)	740	(60.1)	809	(51.6)	1,549	(55.3)
ECOG								
0	231	(33.9)	422	(34.3)	1,024	(65.3)	1,446	(51.7)

C Confidential

表 2.7.4-10　患者の特性

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001,PN002, PN006, PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ECOG								
1	450	(66.0)	807	(65.5)	540	(34.5)	1,347	(48.1)
2	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
null	0	(0.0)	2	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.2)

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

2.7.4.1.3.4　国際共同024試験

024試験の患者の特性を[付録 2.7.4- 134]に示す。

ベースラインの患者背景は投与群間で類似していた。男性の割合は、MK-3475群59.7%、標準化学療法群62.9%であった。年齢の中央値及び65歳以上の割合は、MK-3475群では64.5歳（範囲：33～90歳）及び50.0%で、標準化学療法群では66歳（範囲：38～85歳）及び57.6%であった。ECOG PS の内訳は、MK-3475群では0が35.1%、1が64.3%、2が0.6%で、標準化学療法群では0が35.1%、1が64.9%、2が0.0%であった。

2.7.4.2　有害事象

「比較的よくみられる有害事象」、「死亡」、「その他の重篤な有害事象」及び「その他の重要な有害事象」の項では、始めに001試験（パート C 及び F）及び010試験の結果を提示する。次に、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫の安全性の併合解析結果を1つの表に要約する。さらに、未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の試験成績を提示する。

「器官別又は症候群別有害事象の解析」の項では、始めに安全性併合解析対象集団（001試験、002試験、006試験及び010試験）の結果を示し、次に未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の試験成績を提示する。

2つの国内試験（011試験及び025試験）並びに2つの国際共同治験（010試験及び024試験）の日本人集団の解析結果は、[2.7.4.5.1 項]に示す。

C Confidential

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　海外001試験（パートC及びF）

2.7.4.2.1.1.1.1　有害事象の要約

001試験（パート C 及び F）で治験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-11]に示す。

有害事象の発現割合は、MK-3475 2 mg/kgQ3W 群と10 mg/kg Q3W 及び Q2W 群で類似していた。全患者の10.5%で Grade 3以上の副作用が認められた。15例（2.7%）の患者が疾患進行以外の有害事象により死亡し、そのうち2例（0.4%）が治験担当医師により副作用（心肺停止及び間質性肺疾患）による死亡と判定された。この他に、治験薬の最終投与後30日目以降に副作用（呼吸不全）による死亡が1例認められた。死亡例の詳細は[2.7.4.2.1.2.1 項]に示す。全患者の14.4%が有害事象により MK-3475の投与を中止した。副作用により投与を中止した患者は4.2%であった。

表 2.7.4-11　有害事象の要約
001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q2W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61		287		202		550	
with one or more adverse events	58	(95.1)	276	(96.2)	197	(97.5)	531	(96.5)
with no adverse event	3	(4.9)	11	(3.8)	5	(2.5)	19	(3.5)
with drug-related† adverse events	31	(50.8)	201	(70.0)	148	(73.3)	380	(69.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	26	(42.6)	130	(45.3)	94	(46.5)	250	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	5	(8.2)	34	(11.8)	19	(9.4)	58	(10.5)
with serious adverse events	27	(44.3)	108	(37.6)	82	(40.6)	217	(39.5)
with serious drug-related adverse events	6	(9.8)	23	(8.0)	13	(6.4)	42	(7.6)
who died	2	(3.3)	7	(2.4)	6	(3.0)	15	(2.7)
who died due to a drug-related adverse event	1	(1.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.4)
discontinued‡ due to an adverse event	9	(14.8)	40	(13.9)	30	(14.9)	79	(14.4)
discontinued due to a drug-related adverse event	4	(6.6)	11	(3.8)	8	(4.0)	23	(4.2)
discontinued due to a serious adverse event	9	(14.8)	30	(10.5)	22	(10.9)	61	(11.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(6.6)	8	(2.8)	6	(3.0)	18	(3.3)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

C Confidential

2.7.4.2.1.1.1.2　　全有害事象

001試験（パートC及びF）で治験薬の最終投与後30日までに発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-12]に示す。すべての有害事象を[付録 2.7.4- 8]に示す。

有害事象の発現割合は、MK-3475 2 mg/kgQ3W 群と10 mg/kg Q3W 及び Q2W 群で類似していた。全患者で最も高頻度にみられた有害事象は、疲労（36.7%）、食欲減退（25.8%）、呼吸困難（23.5%）、咳嗽（22.9%）及び悪心（19.5%）であった。

C Confidential

表 2.7.4-12　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	61				287				202				550			
有害事象あり	58	(95.1)	26	(42.6)	276	(96.2)	130	(45.3)	197	(97.5)	94	(46.5)	531	(96.5)	250	(45.5)
有害事象なし	3	(4.9)	35	(57.4)	11	(3.8)	157	(54.7)	5	(2.5)	108	(53.5)	19	(3.5)	300	(54.5)
血液およびリンパ系障害	4	(6.6)	0	(0.0)	43	(15.0)	7	(2.4)	36	(17.8)	10	(5.0)	83	(15.1)	17	(3.1)
貧血	4	(6.6)	0	(0.0)	32	(11.1)	4	(1.4)	33	(16.3)	7	(3.5)	69	(12.5)	11	(2.0)
心臓障害	9	(14.8)	3	(4.9)	24	(8.4)	10	(3.5)	20	(9.9)	11	(5.4)	53	(9.6)	24	(4.4)
内分泌障害	4	(6.6)	0	(0.0)	26	(9.1)	3	(1.0)	23	(11.4)	1	(0.5)	53	(9.6)	4	(0.7)
眼障害	7	(11.5)	0	(0.0)	31	(10.8)	0	(0.0)	13	(6.4)	0	(0.0)	51	(9.3)	0	(0.0)
胃腸障害	24	(39.3)	3	(4.9)	160	(55.7)	15	(5.2)	117	(57.9)	13	(6.4)	301	(54.7)	31	(5.6)
便秘	10	(16.4)	0	(0.0)	38	(13.2)	1	(0.3)	40	(19.8)	1	(0.5)	88	(16.0)	2	(0.4)
下痢	8	(13.1)	0	(0.0)	58	(20.2)	3	(1.0)	28	(13.9)	1	(0.5)	94	(17.1)	4	(0.7)
悪心	7	(11.5)	0	(0.0)	58	(20.2)	2	(0.7)	42	(20.8)	2	(1.0)	107	(19.5)	4	(0.7)
嘔吐	7	(11.5)	0	(0.0)	39	(13.6)	2	(0.7)	23	(11.4)	1	(0.5)	69	(12.5)	3	(0.5)

Confidential

表 2.7.4-12　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(50.8)	5	(8.2)	192	(66.9)	25	(8.7)	136	(67.3)	18	(8.9)	359	(65.3)	48	(8.7)
無力症	8	(13.1)	2	(3.3)	24	(8.4)	3	(1.0)	24	(11.9)	2	(1.0)	56	(10.2)	7	(1.3)
疲労	16	(26.2)	1	(1.6)	115	(40.1)	8	(2.8)	71	(35.1)	6	(3.0)	202	(36.7)	15	(2.7)
末梢性浮腫	4	(6.6)	0	(0.0)	35	(12.2)	0	(0.0)	22	(10.9)	0	(0.0)	61	(11.1)	0	(0.0)
疼痛	7	(11.5)	2	(3.3)	27	(9.4)	6	(2.1)	19	(9.4)	3	(1.5)	53	(9.6)	11	(2.0)
発熱	8	(13.1)	0	(0.0)	36	(12.5)	2	(0.7)	24	(11.9)	1	(0.5)	68	(12.4)	3	(0.5)
感染症および寄生虫症	23	(37.7)	7	(11.5)	115	(40.1)	17	(5.9)	81	(40.1)	10	(5.0)	219	(39.8)	34	(6.2)
傷害、中毒および処置合併症	5	(8.2)	1	(1.6)	30	(10.5)	1	(0.3)	21	(10.4)	2	(1.0)	56	(10.2)	4	(0.7)
臨床検査	14	(23.0)	0	(0.0)	80	(27.9)	13	(4.5)	63	(31.2)	9	(4.5)	157	(28.5)	22	(4.0)
体重減少	4	(6.6)	0	(0.0)	24	(8.4)	1	(0.3)	21	(10.4)	0	(0.0)	49	(8.9)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	20	(32.8)	2	(3.3)	132	(46.0)	26	(9.1)	87	(43.1)	11	(5.4)	239	(43.5)	39	(7.1)
食欲減退	9	(14.8)	0	(0.0)	82	(28.6)	5	(1.7)	51	(25.2)	0	(0.0)	142	(25.8)	5	(0.9)

C Confidential

表 2.7.4-12　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	17	(27.9)	2	(3.3)	123	(42.9)	12	(4.2)	96	(47.5)	9	(4.5)	236	(42.9)	23	(4.2)
関節痛	6	(9.8)	2	(3.3)	46	(16.0)	1	(0.3)	40	(19.8)	1	(0.5)	92	(16.7)	4	(0.7)
背部痛	3	(4.9)	0	(0.0)	32	(11.1)	5	(1.7)	25	(12.4)	5	(2.5)	60	(10.9)	10	(1.8)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(5.6)	0	(0.0)	22	(10.9)	0	(0.0)	38	(6.9)	0	(0.0)
神経系障害	16	(26.2)	1	(1.6)	99	(34.5)	4	(1.4)	65	(32.2)	6	(3.0)	180	(32.7)	11	(2.0)
浮動性めまい	2	(3.3)	0	(0.0)	29	(10.1)	0	(0.0)	15	(7.4)	0	(0.0)	46	(8.4)	0	(0.0)
頭痛	5	(8.2)	0	(0.0)	37	(12.9)	0	(0.0)	16	(7.9)	0	(0.0)	58	(10.5)	0	(0.0)
精神障害	8	(13.1)	0	(0.0)	58	(20.2)	1	(0.3)	36	(17.8)	1	(0.5)	102	(18.5)	2	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28	(45.9)	9	(14.8)	169	(58.9)	40	(13.9)	124	(61.4)	24	(11.9)	321	(58.4)	73	(13.3)
咳嗽	9	(14.8)	0	(0.0)	72	(25.1)	0	(0.0)	45	(22.3)	0	(0.0)	126	(22.9)	0	(0.0)
呼吸困難	11	(18.0)	3	(4.9)	72	(25.1)	12	(4.2)	46	(22.8)	7	(3.5)	129	(23.5)	22	(4.0)
皮膚および皮下組織障害	16	(26.2)	0	(0.0)	113	(39.4)	3	(1.0)	69	(34.2)	4	(2.0)	198	(36.0)	7	(1.3)

C Confidential

表 2.7.4-12　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	16	(26.2)	0	(0.0)	113	(39.4)	3	(1.0)	69	(34.2)	4	(2.0)	198	(36.0)	7	(1.3)
そう痒症	4	(6.6)	0	(0.0)	47	(16.4)	0	(0.0)	24	(11.9)	0	(0.0)	75	(13.6)	0	(0.0)
発疹	5	(8.2)	0	(0.0)	41	(14.3)	1	(0.3)	22	(10.9)	1	(0.5)	68	(12.4)	2	(0.4)
血管障害	4	(6.6)	0	(0.0)	33	(11.5)	8	(2.8)	33	(16.3)	6	(3.0)	70	(12.7)	14	(2.5)

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 17.0.
(Database Cutoff Date: [redacted]).

MedDRA Version 17.0
Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

Confidential

2.7.4.2.1.1.1.3　副作用

001試験（パートC及びF）で治験薬の最終投与後30日までに発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-13]に示す。すべての副作用を[付録 2.7.4- 9]に示す。

MK-3475 2 mg/kgQ3W群の副作用の発現割合は、MK-3475 10 mg/kg Q3W及びQ2W群と比較して低かった。これはMK-3475 2 mg/kgQ3W群の追跡期間が他の投与群と比較して短かったためと考えられた。全患者の69.1%で副作用が発現し、最も高頻度にみられた副作用は、疲労（18.9%）、そう痒症（10.7%）、食欲減退（10.2%）、発疹（9.1%）及び関節痛（8.9%）であった。

Confidential

表 2.7.4-13　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	61				287				202				550			
副作用あり	31	(50.8)	5	(8.2)	201	(70.0)	34	(11.8)	148	(73.3)	19	(9.4)	380	(69.1)	58	(10.5)
副作用なし	30	(49.2)	56	(91.8)	86	(30.0)	253	(88.2)	54	(26.7)	183	(90.6)	170	(30.9)	492	(89.5)
血液およびリンパ系障害	1	(1.6)	0	(0.0)	13	(4.5)	2	(0.7)	13	(6.4)	4	(2.0)	27	(4.9)	6	(1.1)
貧血	1	(1.6)	0	(0.0)	10	(3.5)	1	(0.3)	10	(5.0)	1	(0.5)	21	(3.8)	2	(0.4)
内分泌障害	4	(6.6)	0	(0.0)	23	(8.0)	3	(1.0)	21	(10.4)	0	(0.0)	48	(8.7)	3	(0.5)
甲状腺機能低下症	4	(6.6)	0	(0.0)	16	(5.6)	1	(0.3)	20	(9.9)	0	(0.0)	40	(7.3)	1	(0.2)
胃腸障害	11	(18.0)	2	(3.3)	67	(23.3)	4	(1.4)	47	(23.3)	4	(2.0)	125	(22.7)	10	(1.8)
下痢	5	(8.2)	0	(0.0)	27	(9.4)	2	(0.7)	15	(7.4)	0	(0.0)	47	(8.5)	2	(0.4)
悪心	1	(1.6)	0	(0.0)	25	(8.7)	1	(0.3)	15	(7.4)	2	(1.0)	41	(7.5)	3	(0.5)

C Confidential

表 2.7.4-13　　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(19.7)	0	(0.0)	101	(35.2)	4	(1.4)	62	(30.7)	2	(1.0)	175	(31.8)	6	(1.1)
無力症	4	(6.6)	0	(0.0)	12	(4.2)	1	(0.3)	15	(7.4)	0	(0.0)	31	(5.6)	1	(0.2)
疲労	4	(6.6)	0	(0.0)	65	(22.6)	2	(0.7)	35	(17.3)	2	(1.0)	104	(18.9)	4	(0.7)
発熱	4	(6.6)	0	(0.0)	12	(4.2)	0	(0.0)	9	(4.5)	0	(0.0)	25	(4.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(3.8)	0	(0.0)	10	(5.0)	2	(1.0)	21	(3.8)	2	(0.4)
臨床検査	3	(4.9)	0	(0.0)	38	(13.2)	5	(1.7)	26	(12.9)	4	(2.0)	67	(12.2)	9	(1.6)
代謝および栄養障害	7	(11.5)	0	(0.0)	44	(15.3)	3	(1.0)	20	(9.9)	0	(0.0)	71	(12.9)	3	(0.5)
食欲減退	4	(6.6)	0	(0.0)	36	(12.5)	1	(0.3)	16	(7.9)	0	(0.0)	56	(10.2)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	3	(4.9)	0	(0.0)	43	(15.0)	1	(0.3)	39	(19.3)	1	(0.5)	85	(15.5)	2	(0.4)
関節痛	2	(3.3)	0	(0.0)	25	(8.7)	1	(0.3)	22	(10.9)	1	(0.5)	49	(8.9)	2	(0.4)

C Confidential

表 2.7.4-13　　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	3	(4.9)	0	(0.0)	18	(6.3)	1	(0.3)	14	(6.9)	0	(0.0)	35	(6.4)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(9.8)	2	(3.3)	37	(12.9)	7	(2.4)	23	(11.4)	4	(2.0)	66	(12.0)	13	(2.4)
皮膚および皮下組織障害	9	(14.8)	0	(0.0)	77	(26.8)	3	(1.0)	48	(23.8)	2	(1.0)	134	(24.4)	5	(0.9)
皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	11	(5.4)	0	(0.0)	19	(3.5)	0	(0.0)
そう痒症	4	(6.6)	0	(0.0)	33	(11.5)	0	(0.0)	22	(10.9)	0	(0.0)	59	(10.7)	0	(0.0)
発疹	2	(3.3)	0	(0.0)	30	(10.5)	1	(0.3)	18	(8.9)	1	(0.5)	50	(9.1)	2	(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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 17.0.
(Database Cutoff Date: [redacted]).

MedDRA Version 17.0
[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

Confidential

2.7.4.2.1.1.1.4　Grade 3以上の有害事象

001試験（パートC及びF）で治験薬の最終投与後30日までに発現したすべてのGrade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 8]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475 2 mg/kgQ3W群と10 mg/kg Q3W及びQ2W群で類似していた。全患者で最も高頻度にみられたGrade 3以上の有害事象は、呼吸困難（4.0%）、疲労（2.7%）、並びに肺炎、肺塞栓症及び胸水（各2.4%）であった。

2.7.4.2.1.1.1.5　Grade 3以上の副作用

001試験（パートC及びF）で治験薬の最終投与後30日までに発現したすべてのGrade 3以上の副作用を[付録 2.7.4- 9]に示す。

Grade 3以上の副作用の発現割合は、MK-3475 2 mg/kgQ3W群と10 mg/kg Q3W及びQ2W群で類似していた。全患者で最も高頻度にみられたGrade 3以上の副作用は、肺臓炎（1.8%）であった。肺臓炎については、[2.7.4.2.1.5.1.1 項]で詳細に検討した。その他のGrade 3以上の副作用の発現割合は、いずれも1%未満であった。

2.7.4.2.1.1.2　国際共同010試験

本項では、最初に3つの投与群（ドセタキセル群、MK-3475 2 mg/kg Q3W群及び10 mg/kg Q3W群）の結果を提示し、必要に応じて、2つのMK-3475群を併合した結果（以下、MK-3475併合群）を提示する。MK-3475群間で有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかったため、Grade 3以上の副作用以降は、MK-3475併合群の結果を提示する。

2.7.4.2.1.1.2.1　有害事象の要約

010試験で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-14]に、MK-3475群を併合した表を[表 2.7.4-15]に示す。

投与期間はドセタキセル群と比較して MK-3475両群で長かったが、有害事象の発現割合は3群間で類似していた。副作用及び Grade 3以上の副作用の発現割合は、ドセタキセル群と比較してMK-3475両群で低かった。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合も、ドセタキセル群と比較してMK-3475両群で低かった。副作用による死亡の発現割合は全般的に低く、ドセタキセル群と比較してMK-3475両群で低かった。

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者で発現した有害事象の要約を[付録 2.7.4- 10]～[付録 2.7.4- 12]に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-14　有害事象の要約

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	309		339		343	
with one or more adverse events	297	(96.1)	331	(97.6)	330	(96.2)
with no adverse event	12	(3.9)	8	(2.4)	13	(3.8)
with drug-related† adverse events	251	(81.2)	215	(63.4)	226	(65.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	173	(56.0)	158	(46.6)	156	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	109	(35.3)	43	(12.7)	55	(16.0)
with serious adverse events	107	(34.6)	115	(33.9)	131	(38.2)
with serious drug-related adverse events	42	(13.6)	32	(9.4)	39	(11.4)
who died	15	(4.9)	17	(5.0)	26	(7.6)
who died due to a drug-related adverse event	5	(1.6)	3	(0.9)	3	(0.9)
discontinued‡ due to an adverse event	42	(13.6)	28	(8.3)	26	(7.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	31	(10.0)	15	(4.4)	17	(5.0)
discontinued due to a serious adverse event	19	(6.1)	24	(7.1)	20	(5.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	11	(3.6)	11	(3.2)	13	(3.8)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression'　and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

C Confidential

表 2.7.4-15　有害事象の要約

010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 Pooled	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	309		682	
with one or more adverse events	297	(96.1)	661	(96.9)
with no adverse event	12	(3.9)	21	(3.1)
with drug-related† adverse events	251	(81.2)	441	(64.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	173	(56.0)	314	(46.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	109	(35.3)	98	(14.4)
with serious adverse events	107	(34.6)	246	(36.1)
with serious drug-related adverse events	42	(13.6)	71	(10.4)
who died	15	(4.9)	43	(6.3)
who died due to a drug-related adverse event	5	(1.6)	6	(0.9)
discontinued‡ due to an adverse event	42	(13.6)	54	(7.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	31	(10.0)	32	(4.7)
discontinued due to a serious adverse event	19	(6.1)	44	(6.5)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	11	(3.6)	24	(3.5)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression'　and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

2.7.4.2.1.1.2.2　　全有害事象

010試験で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-16]に、MK-3475群を併合した表を[表 2.7.4-17]に示す。すべての有害事象を[付録 2.7.4- 13]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 14]に示す。

最も高頻度にみられた有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：食欲減退（28.3%）、疲労（26.8%）、呼吸困難（24.8%）、悪心（21.8%）、咳嗽（21.2%）
- MK-3475 10 mg/kg Q3W 群：疲労（23.3%）、食欲減退及び呼吸困難（各21.0%）、悪心（19.0%）、咳嗽（16.9%）
- ドセタキセル群：脱毛症（34.0%）、疲労（32.0%）、下痢（25.9%）、食欲減退（23.3%）、呼吸困難（20.1%）

PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上／0%超）を[付録 2.7.4- 15]～[付録 2.7.4- 20]に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

時期別の投与期間で調整した有害事象

010試験の時期別（3ヵ月ごと）の投与期間で調整した有害事象（いずれかの投与群で発現割合

C Confidential

10%以上）を[表 2.7.4-18]に示す。投与期間で調整することにより、器官別大分類及び個々の有害事象と治験薬との関連性をより直接的に評価できる。

全体的に、投与期間で調整した有害事象の発現率（件数／100人年）は、すべての投与期間を通じてドセタキセル群と比較して MK-3475両群で低かった。

3群とも最も多く有害事象がみられたのは最初の3ヵ月間（0～3ヵ月）であり、その後（3～6ヵ月、6～12ヵ月及び12ヵ月超）発現率は低下した。

C Confidential

表 2.7.4-16　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	309				339				343			
有害事象あり	297	(96.1)	173	(56.0)	331	(97.6)	158	(46.6)	330	(96.2)	156	(45.5)
有害事象なし	12	(3.9)	136	(44.0)	8	(2.4)	181	(53.4)	13	(3.8)	187	(54.5)
血液およびリンパ系障害	114	(36.9)	64	(20.7)	53	(15.6)	13	(3.8)	52	(15.2)	13	(3.8)
貧血	60	(19.4)	7	(2.3)	35	(10.3)	10	(2.9)	31	(9.0)	6	(1.7)
好中球減少症	50	(16.2)	42	(13.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
内分泌障害	6	(1.9)	0	(0.0)	39	(11.5)	1	(0.3)	44	(12.8)	3	(0.9)
胃腸障害	188	(60.8)	24	(7.8)	190	(56.0)	21	(6.2)	164	(47.8)	21	(6.1)
便秘	38	(12.3)	2	(0.6)	55	(16.2)	2	(0.6)	50	(14.6)	2	(0.6)
下痢	80	(25.9)	8	(2.6)	53	(15.6)	3	(0.9)	42	(12.2)	0	(0.0)
悪心	57	(18.4)	2	(0.6)	74	(21.8)	6	(1.8)	65	(19.0)	3	(0.9)
口内炎	46	(14.9)	3	(1.0)	19	(5.6)	0	(0.0)	11	(3.2)	1	(0.3)
嘔吐	32	(10.4)	2	(0.6)	45	(13.3)	3	(0.9)	43	(12.5)	3	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	208	(67.3)	35	(11.3)	184	(54.3)	33	(9.7)	198	(57.7)	22	(6.4)
無力症	47	(15.2)	8	(2.6)	38	(11.2)	4	(1.2)	38	(11.1)	5	(1.5)
疲労	99	(32.0)	17	(5.5)	91	(26.8)	12	(3.5)	80	(23.3)	9	(2.6)
末梢性浮腫	33	(10.7)	0	(0.0)	30	(8.8)	1	(0.3)	23	(6.7)	0	(0.0)
発熱	44	(14.2)	3	(1.0)	41	(12.1)	3	(0.9)	36	(10.5)	2	(0.6)

Confidential

表 2.7.4-16　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	106	(34.3)	42	(13.6)	123	(36.3)	31	(9.1)	122	(35.6)	40	(11.7)
傷害、中毒および処置合併症	29	(9.4)	6	(1.9)	27	(8.0)	4	(1.2)	38	(11.1)	6	(1.7)
臨床検査	64	(20.7)	28	(9.1)	100	(29.5)	14	(4.1)	101	(29.4)	18	(5.2)
代謝および栄養障害	112	(36.2)	18	(5.8)	147	(43.4)	24	(7.1)	119	(34.7)	34	(9.9)
食欲減退	72	(23.3)	8	(2.6)	96	(28.3)	6	(1.8)	72	(21.0)	4	(1.2)
筋骨格系および結合組織障害	112	(36.2)	5	(1.6)	137	(40.4)	13	(3.8)	158	(46.1)	19	(5.5)
関節痛	28	(9.1)	1	(0.3)	40	(11.8)	3	(0.9)	35	(10.2)	4	(1.2)
背部痛	24	(7.8)	1	(0.3)	36	(10.6)	3	(0.9)	37	(10.8)	7	(2.0)
筋骨格痛	10	(3.2)	0	(0.0)	34	(10.0)	5	(1.5)	31	(9.0)	1	(0.3)
筋肉痛	34	(11.0)	0	(0.0)	20	(5.9)	1	(0.3)	15	(4.4)	0	(0.0)
神経系障害	120	(38.8)	10	(3.2)	105	(31.0)	9	(2.7)	102	(29.7)	14	(4.1)
頭痛	19	(6.1)	1	(0.3)	36	(10.6)	2	(0.6)	28	(8.2)	1	(0.3)
末梢性ニューロパチー	36	(11.7)	1	(0.3)	6	(1.8)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
精神障害	36	(11.7)	1	(0.3)	51	(15.0)	7	(2.1)	55	(16.0)	4	(1.2)

C Confidential

表 2.7.4-16　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	144	(46.6)	22	(7.1)	184	(54.3)	41	(12.1)	166	(48.4)	42	(12.2)
咳嗽	42	(13.6)	0	(0.0)	72	(21.2)	3	(0.9)	58	(16.9)	1	(0.3)
呼吸困難	62	(20.1)	8	(2.6)	84	(24.8)	13	(3.8)	72	(21.0)	12	(3.5)
皮膚および皮下組織障害	148	(47.9)	5	(1.6)	104	(30.7)	3	(0.9)	118	(34.4)	4	(1.2)
脱毛症	105	(34.0)	2	(0.6)	5	(1.5)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
そう痒症	10	(3.2)	1	(0.3)	32	(9.4)	0	(0.0)	41	(12.0)	0	(0.0)
発疹	22	(7.1)	0	(0.0)	41	(12.1)	1	(0.3)	53	(15.5)	1	(0.3)
血管障害	41	(13.3)	8	(2.6)	45	(13.3)	15	(4.4)	41	(12.0)	11	(3.2)

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	309				682			
有害事象あり	297	(96.1)	173	(56.0)	661	(96.9)	314	(46.0)
有害事象なし	12	(3.9)	136	(44.0)	21	(3.1)	368	(54.0)
血液およびリンパ系障害	114	(36.9)	64	(20.7)	105	(15.4)	26	(3.8)
貧血	60	(19.4)	7	(2.3)	66	(9.7)	16	(2.3)
好中球減少症	50	(16.2)	42	(13.6)	3	(0.4)	0	(0.0)
内分泌障害	6	(1.9)	0	(0.0)	83	(12.2)	4	(0.6)
胃腸障害	188	(60.8)	24	(7.8)	354	(51.9)	42	(6.2)
便秘	38	(12.3)	2	(0.6)	105	(15.4)	4	(0.6)
下痢	80	(25.9)	8	(2.6)	95	(13.9)	3	(0.4)
悪心	57	(18.4)	2	(0.6)	139	(20.4)	9	(1.3)
口内炎	46	(14.9)	3	(1.0)	30	(4.4)	1	(0.1)
嘔吐	32	(10.4)	2	(0.6)	88	(12.9)	6	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	208	(67.3)	35	(11.3)	382	(56.0)	55	(8.1)
無力症	47	(15.2)	8	(2.6)	76	(11.1)	9	(1.3)
疲労	99	(32.0)	17	(5.5)	171	(25.1)	21	(3.1)
末梢性浮腫	33	(10.7)	0	(0.0)	53	(7.8)	1	(0.1)
発熱	44	(14.2)	3	(1.0)	77	(11.3)	5	(0.7)
感染症および寄生虫症	106	(34.3)	42	(13.6)	245	(35.9)	71	(10.4)

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	64	(20.7)	28	(9.1)	201	(29.5)	32	(4.7)
代謝および栄養障害	112	(36.2)	18	(5.8)	266	(39.0)	58	(8.5)
食欲減退	72	(23.3)	8	(2.6)	168	(24.6)	10	(1.5)
筋骨格系および結合組織障害	112	(36.2)	5	(1.6)	295	(43.3)	32	(4.7)
関節痛	28	(9.1)	1	(0.3)	75	(11.0)	7	(1.0)
背部痛	24	(7.8)	1	(0.3)	73	(10.7)	10	(1.5)
筋肉痛	34	(11.0)	0	(0.0)	35	(5.1)	1	(0.1)
神経系障害	120	(38.8)	10	(3.2)	207	(30.4)	23	(3.4)
末梢性ニューロパチー	36	(11.7)	1	(0.3)	14	(2.1)	0	(0.0)
精神障害	36	(11.7)	1	(0.3)	106	(15.5)	11	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	144	(46.6)	22	(7.1)	350	(51.3)	83	(12.2)
咳嗽	42	(13.6)	0	(0.0)	130	(19.1)	4	(0.6)
呼吸困難	62	(20.1)	8	(2.6)	156	(22.9)	25	(3.7)
皮膚および皮下組織障害	148	(47.9)	5	(1.6)	222	(32.6)	7	(1.0)
脱毛症	105	(34.0)	2	(0.6)	9	(1.3)	0	(0.0)
そう痒症	10	(3.2)	1	(0.3)	73	(10.7)	0	(0.0)
発疹	22	(7.1)	0	(0.0)	94	(13.8)	2	(0.3)

C Confidential

表 2.7.4-17　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	41	(13.3)	8	(2.6)	86	(12.6)	26	(3.8)

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

Confidential

表 2.7.4-18　時期別の投与期間で調整した有害事象（複数回発現した事象を含む）（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

投与期間の区分	Event Count and Rate (Events/100 person-year) †											
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months
総投与人年†	61.70(n=309)	24.47(n=155)	7.36(n=47)	0.40(n=3)	73.42(n=339)	42.64(n=223)	34.79(n=128)	13.36(n=39)	74.82(n=343)	42.82(n=227)	38.03(n=130)	14.87(n=44)
（投与患者数）‡												
事象の総数（発現率%）	1104(1789)	157(641.6)	44(597.8)	1(250.0)	764(1041)	233(546.4)	132(379.4)	27(202.1)	708(946.3)	171(399.4)	130(341.8)	34(228.7)
有害事象の分類												
血液およびリンパ系障害	139(225.3)	29(118.5)	7(95.11)	0(0.00)	35(47.67)	10(23.45)	3(8.62)	2(14.97)	27(36.09)	10(23.35)	2(5.26)	0(0.00)
貧血	56(90.76)	11(44.95)	2(27.17)	0(0.00)	34(46.31)	10(23.45)	3(8.62)	2(14.97)	25(33.41)	9(21.02)	2(5.26)	0(0.00)
好中球減少症	83(134.5)	18(73.56)	5(67.93)	0(0.00)	1(1.36)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.67)	1(2.34)	0(0.00)	0(0.00)
胃腸障害	285(461.9)	37(151.2)	7(95.11)	0(0.00)	204(277.9)	58(136.0)	29(83.36)	1(7.49)	169(225.9)	43(100.4)	23(60.48)	7(47.07)
便秘	38(61.59)	5(20.43)	2(27.17)	0(0.00)	47(64.02)	7(16.42)	5(14.37)	1(7.49)	44(58.81)	5(11.68)	5(13.15)	1(6.72)
下痢	92(149.1)	12(49.04)	4(54.35)	0(0.00)	45(61.29)	17(39.87)	11(31.62)	0(0.00)	33(44.11)	9(21.02)	5(13.15)	1(6.72)
悪心	63(102.1)	7(28.61)	0(0.00)	0(0.00)	66(89.89)	15(35.18)	5(14.37)	0(0.00)	51(68.16)	16(37.37)	6(15.78)	2(13.45)
口内炎	61(98.87)	8(32.69)	0(0.00)	0(0.00)	11(14.98)	9(21.11)	0(0.00)	0(0.00)	9(12.03)	2(4.67)	1(2.63)	0(0.00)
嘔吐	31(50.24)	5(20.43)	1(13.59)	0(0.00)	35(47.67)	10(23.45)	8(23.00)	0(0.00)	32(42.77)	11(25.69)	6(15.78)	3(20.17)
一般・全身障害および投与部位の状態	235(380.9)	31(126.7)	14(190.2)	0(0.00)	159(216.6)	56(131.3)	25(71.86)	2(14.97)	158(211.2)	31(72.40)	28(73.63)	4(26.90)
無力症	53(85.90)	9(36.78)	4(54.35)	0(0.00)	33(44.95)	9(21.11)	5(14.37)	0(0.00)	34(45.44)	7(16.35)	7(18.41)	1(6.72)
疲労	104(168.6)	11(44.95)	5(67.93)	0(0.00)	75(102.2)	23(53.94)	9(25.87)	1(7.49)	72(96.23)	14(32.70)	7(18.41)	0(0.00)
末梢性浮腫	25(40.52)	8(32.69)	3(40.76)	0(0.00)	22(29.96)	7(16.42)	5(14.37)	0(0.00)	17(22.72)	1(2.34)	6(15.78)	0(0.00)

Confidential

表 2.7.4-18　時期別の投与期間で調整した有害事象（複数回発現した事象を含む）（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

投与期間の区分	Event Count and Rate (Events/100 person-year) †											
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months
発熱	53(85.90)	3(12.26)	2(27.17)	0(0.00)	29(39.50)	17(39.87)	6(17.25)	1(7.49)	35(46.78)	9(21.02)	8(21.04)	3(20.17)
代謝および栄養障害	67(108.6)	14(57.21)	4(54.35)	0(0.00)	82(111.7)	18(42.21)	9(25.87)	2(14.97)	53(70.84)	16(37.37)	12(31.55)	1(6.72)
食欲減退	67(108.6)	14(57.21)	4(54.35)	0(0.00)	82(111.7)	18(42.21)	9(25.87)	2(14.97)	53(70.84)	16(37.37)	12(31.55)	1(6.72)
筋骨格系および結合組織障害	108(175.0)	9(36.78)	4(54.35)	1(250.0)	79(107.6)	37(86.77)	27(77.61)	8(59.88)	90(120.3)	18(42.04)	19(49.96)	6(40.35)
関節痛	30(48.62)	3(12.26)	0(0.00)	0(0.00)	21(28.60)	14(32.83)	11(31.62)	4(29.94)	26(34.75)	6(14.01)	5(13.15)	4(26.90)
背部痛	18(29.17)	3(12.26)	3(40.76)	1(250.0)	18(24.52)	12(28.14)	7(20.12)	1(7.49)	29(38.76)	4(9.34)	8(21.04)	0(0.00)
筋骨格痛	14(22.69)	1(4.09)	1(13.59)	0(0.00)	23(31.33)	6(14.07)	7(20.12)	2(14.97)	24(32.08)	5(11.68)	4(10.52)	1(6.72)
筋肉痛	46(74.55)	2(8.17)	0(0.00)	0(0.00)	17(23.15)	5(11.73)	2(5.75)	1(7.49)	11(14.70)	3(7.01)	2(5.26)	1(6.72)
神経系障害	48(77.80)	12(49.04)	0(0.00)	0(0.00)	33(44.95)	4(9.38)	5(14.37)	2(14.97)	34(45.44)	5(11.68)	2(5.26)	0(0.00)
頭痛	19(30.79)	3(12.26)	0(0.00)	0(0.00)	28(38.14)	4(9.38)	4(11.50)	2(14.97)	27(36.09)	5(11.68)	1(2.63)	0(0.00)
末梢性ニューロパチー	29(47.00)	9(36.78)	0(0.00)	0(0.00)	5(6.81)	0(0.00)	1(2.87)	0(0.00)	7(9.36)	0(0.00)	1(2.63)	0(0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	89(144.3)	20(81.73)	7(95.11)	0(0.00)	115(156.6)	36(84.43)	17(48.86)	8(59.88)	98(131.0)	29(67.73)	19(49.96)	13(87.42)
咳嗽	32(51.86)	9(36.78)	5(67.93)	0(0.00)	55(74.91)	13(30.49)	10(28.74)	5(37.43)	46(61.48)	11(25.69)	8(21.04)	7(47.07)
呼吸困難	57(92.38)	11(44.95)	2(27.17)	0(0.00)	60(81.72)	23(53.94)	7(20.12)	3(22.46)	52(69.50)	18(42.04)	11(28.92)	6(40.35)
皮膚および皮下組織障害	133(215.6)	5(20.43)	1(13.59)	0(0.00)	57(77.64)	14(32.83)	17(48.86)	2(14.97)	79(105.6)	19(44.37)	25(65.74)	3(20.17)
脱毛症	103(166.9)	3(12.26)	1(13.59)	0(0.00)	2(2.72)	0(0.00)	3(8.62)	0(0.00)	1(1.34)	1(2.34)	2(5.26)	0(0.00)

Confidential

表 2.7.4-18　時期別の投与期間で調整した有害事象（複数回発現した事象を含む）（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

投与期間の区分	Event Count and Rate (Events/100 person-year) †											
	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months	0-3 months	3-6 months	6-12 months	Beyond 12 months
そう痒症	10(16.21)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	22(29.96)	5(11.73)	8(23.00)	2(14.97)	33(44.11)	9(21.02)	14(36.81)	2(13.45)
発疹	20(32.41)	2(8.17)	0(0.00)	0(0.00)	33(44.95)	9(21.11)	6(17.25)	0(0.00)	45(60.14)	9(21.02)	9(23.67)	1(6.72)

†: Event rate per 100 person-year of exposure=event count *100/person-year of exposure.
†: Drug exposure is defined as the interval of min (last dose date + 30, 30SEP2015) – first dose date + 1.
‡: Number of patients exposed to drug at the start of indicated time interval.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

Confidential

2.7.4.2.1.1.2.3　副作用

010試験で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-19]に、MK-3475群を併合した表を[表 2.7.4-20]に示す。すべての副作用を[付録 2.7.4- 21]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 22]に示す。

最も高頻度にみられた副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：疲労及び食欲減退（各13.6%）、悪心（10.9%）、発疹（8.6%）、甲状腺機能低下症及びそう痒症（各7.4%）
- MK-3475 10 mg/kg Q3W 群:疲労（14.3%）、発疹（12.8%）、食欲減退（9.6%）、そう痒症（9.3%）、悪心（9.0%）
- ドセタキセル群：脱毛症（32.7%）、疲労（24.6%）、下痢（18.1%）、食欲減退（15.9%）、悪心（14.6%）

PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上／0%超）を[付録 2.7.4- 23]～[付録 2.7.4- 28]に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	309				339				343			
副作用あり	251	(81.2)	109	(35.3)	215	(63.4)	43	(12.7)	226	(65.9)	55	(16.0)
副作用なし	58	(18.8)	200	(64.7)	124	(36.6)	296	(87.3)	117	(34.1)	288	(84.0)
血液およびリンパ系障害	87	(28.2)	55	(17.8)	19	(5.6)	3	(0.9)	22	(6.4)	4	(1.2)
貧血	40	(12.9)	5	(1.6)	10	(2.9)	3	(0.9)	14	(4.1)	1	(0.3)
好中球減少症	44	(14.2)	38	(12.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.3)	0	(0.0)	35	(10.3)	1	(0.3)	36	(10.5)	3	(0.9)
甲状腺機能低下症	1	(0.3)	0	(0.0)	25	(7.4)	0	(0.0)	23	(6.7)	0	(0.0)
胃腸障害	132	(42.7)	14	(4.5)	87	(25.7)	6	(1.8)	66	(19.2)	5	(1.5)
下痢	56	(18.1)	7	(2.3)	24	(7.1)	2	(0.6)	22	(6.4)	0	(0.0)
悪心	45	(14.6)	1	(0.3)	37	(10.9)	1	(0.3)	31	(9.0)	2	(0.6)
口内炎	43	(13.9)	3	(1.0)	13	(3.8)	0	(0.0)	7	(2.0)	1	(0.3)
嘔吐	24	(7.8)	2	(0.6)	12	(3.5)	0	(0.0)	13	(3.8)	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	149	(48.2)	23	(7.4)	79	(23.3)	6	(1.8)	101	(29.4)	7	(2.0)
無力症	35	(11.3)	6	(1.9)	20	(5.9)	1	(0.3)	19	(5.5)	2	(0.6)
疲労	76	(24.6)	11	(3.6)	46	(13.6)	4	(1.2)	49	(14.3)	6	(1.7)
末梢性浮腫	21	(6.8)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	149	(48.2)	23	(7.4)	79	(23.3)	6	(1.8)	101	(29.4)	7	(2.0)
発熱	17	(5.5)	1	(0.3)	10	(2.9)	1	(0.3)	14	(4.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	34	(11.0)	13	(4.2)	17	(5.0)	3	(0.9)	13	(3.8)	4	(1.2)
臨床検査	42	(13.6)	25	(8.1)	41	(12.1)	2	(0.6)	47	(13.7)	9	(2.6)
好中球数減少	24	(7.8)	19	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
白血球数減少	16	(5.2)	10	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	63	(20.4)	8	(2.6)	63	(18.6)	8	(2.4)	56	(16.3)	13	(3.8)
食欲減退	49	(15.9)	3	(1.0)	46	(13.6)	3	(0.9)	33	(9.6)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	57	(18.4)	0	(0.0)	39	(11.5)	1	(0.3)	38	(11.1)	3	(0.9)
関節痛	18	(5.8)	0	(0.0)	13	(3.8)	0	(0.0)	19	(5.5)	2	(0.6)
筋肉痛	29	(9.4)	0	(0.0)	9	(2.7)	0	(0.0)	10	(2.9)	0	(0.0)
神経系障害	80	(25.9)	4	(1.3)	28	(8.3)	2	(0.6)	32	(9.3)	1	(0.3)
味覚異常	16	(5.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-19　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	80	(25.9)	4	(1.3)	28	(8.3)	2	(0.6)	32	(9.3)	1	(0.3)
末梢性ニューロパチー	28	(9.1)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
錯感覚	17	(5.5)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	(14.2)	8	(2.6)	44	(13.0)	10	(2.9)	30	(8.7)	7	(2.0)
皮膚および皮下組織障害	127	(41.1)	4	(1.3)	64	(18.9)	3	(0.9)	84	(24.5)	3	(0.9)
脱毛症	101	(32.7)	2	(0.6)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
そう痒症	5	(1.6)	1	(0.3)	25	(7.4)	0	(0.0)	32	(9.3)	0	(0.0)
発疹	14	(4.5)	0	(0.0)	29	(8.6)	1	(0.3)	44	(12.8)	1	(0.3)
血管障害	16	(5.2)	1	(0.3)	6	(1.8)	0	(0.0)	10	(2.9)	4	(1.2)

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

C Confidential

表 2.7.4-20　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	309				682			
副作用あり	251	(81.2)	109	(35.3)	441	(64.7)	98	(14.4)
副作用なし	58	(18.8)	200	(64.7)	241	(35.3)	584	(85.6)
血液およびリンパ系障害	87	(28.2)	55	(17.8)	41	(6.0)	7	(1.0)
貧血	40	(12.9)	5	(1.6)	24	(3.5)	4	(0.6)
好中球減少症	44	(14.2)	38	(12.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.3)	0	(0.0)	71	(10.4)	4	(0.6)
甲状腺機能低下症	1	(0.3)	0	(0.0)	48	(7.0)	0	(0.0)
胃腸障害	132	(42.7)	14	(4.5)	153	(22.4)	11	(1.6)
下痢	56	(18.1)	7	(2.3)	46	(6.7)	2	(0.3)
悪心	45	(14.6)	1	(0.3)	68	(10.0)	3	(0.4)
口内炎	43	(13.9)	3	(1.0)	20	(2.9)	1	(0.1)
嘔吐	24	(7.8)	2	(0.6)	25	(3.7)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	149	(48.2)	23	(7.4)	180	(26.4)	13	(1.9)
無力症	35	(11.3)	6	(1.9)	39	(5.7)	3	(0.4)
疲労	76	(24.6)	11	(3.6)	95	(13.9)	10	(1.5)
末梢性浮腫	21	(6.8)	0	(0.0)	9	(1.3)	0	(0.0)
発熱	17	(5.5)	1	(0.3)	24	(3.5)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	34	(11.0)	13	(4.2)	30	(4.4)	7	(1.0)

C Confidential

表 2.7.4-20　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	42	(13.6)	25	(8.1)	88	(12.9)	11	(1.6)
好中球数減少	24	(7.8)	19	(6.1)	2	(0.3)	0	(0.0)
白血球数減少	16	(5.2)	10	(3.2)	3	(0.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	63	(20.4)	8	(2.6)	119	(17.4)	21	(3.1)
食欲減退	49	(15.9)	3	(1.0)	79	(11.6)	4	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	57	(18.4)	0	(0.0)	77	(11.3)	4	(0.6)
関節痛	18	(5.8)	0	(0.0)	32	(4.7)	2	(0.3)
筋肉痛	29	(9.4)	0	(0.0)	19	(2.8)	0	(0.0)
神経系障害	80	(25.9)	4	(1.3)	60	(8.8)	3	(0.4)
味覚異常	16	(5.2)	0	(0.0)	11	(1.6)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	28	(9.1)	1	(0.3)	5	(0.7)	0	(0.0)
錯感覚	17	(5.5)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	(14.2)	8	(2.6)	74	(10.9)	17	(2.5)
皮膚および皮下組織障害	127	(41.1)	4	(1.3)	148	(21.7)	6	(0.9)
脱毛症	101	(32.7)	2	(0.6)	5	(0.7)	0	(0.0)
そう痒症	5	(1.6)	1	(0.3)	57	(8.4)	0	(0.0)
発疹	14	(4.5)	0	(0.0)	73	(10.7)	2	(0.3)

C Confidential

表 2.7.4-20　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	16	(5.2)	1	(0.3)	16	(2.3)	4	(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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

2.7.4.2.1.1.2.4　Grade 3以上の有害事象

010試験で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 13]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 14]に示す。

全般的に、Grade 3以上の有害事象は、MK-3475群（2 mg/kg Q3W 群：46.6%、10 mg/kg Q3W 群：45.5%）と比較してドセタキセル群（56.0%）で多く発現した。最も高頻度にみられた Grade 3以上の有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475 2 mg/kg 群：肺炎（4.1%）、呼吸困難（3.8%）、疲労（3.5%）
- MK-3475 10 mg/kg 群：肺炎（6.4%）、呼吸困難（3.5%）、疲労（2.6%）
- ドセタキセル群：好中球減少症（13.6%）、好中球数減少（6.5%）、疲労、発熱性好中球減少症及び肺炎（各5.5%）

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 18]～[付録 2.7.4- 20]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.2.5　Grade 3以上の副作用

010試験で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録 2.7.4- 21]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 22]に示す。

全般的に、Grade 3以上の副作用は、MK-3475併合群（14.4%）と比較してドセタキセル群（35.3%）で多く発現した。最も高頻度にみられた Grade 3以上の副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475併合群：疲労（1.5%）
- ドセタキセル群：好中球減少症（12.3%）、好中球数減少（6.1%）、発熱性好中球減少症（4.9%）

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録 2.7.4- 26]～[付録 2.7.4- 28]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

C Confidential

2.7.4.2.1.1.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）

2.7.4.2.1.1.3.1　有害事象の要約

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-21]に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、悪性黒色腫と非小細胞肺癌で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合における死亡（3.9%）、投与中止に至った副作用（5.2%）及び投与中止に至った重篤な副作用（3.6%）の発現割合は低かった。

C Confidential

表 2.7.4-21　有害事象の要約

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001,PN002, PN006, PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	682		1,232		1,567		2,799	
with one or more adverse events	661	(96.9)	1,192	(96.8)	1,535	(98.0)	2,727	(97.4)
with no adverse event	21	(3.1)	40	(3.2)	32	(2.0)	72	(2.6)
with drug-related† adverse events	441	(64.7)	821	(66.6)	1,241	(79.2)	2,062	(73.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	314	(46.0)	568	(46.1)	705	(45.0)	1,273	(45.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	98	(14.4)	158	(12.8)	228	(14.6)	386	(13.8)
with non-serious adverse events	638	(93.5)	1,157	(93.9)	1,514	(96.6)	2,671	(95.4)
with serious adverse events	246	(36.1)	474	(38.5)	567	(36.2)	1,041	(37.2)
with serious drug-related adverse events	71	(10.4)	117	(9.5)	164	(10.5)	281	(10.0)
who died	43	(6.3)	62	(5.0)	48	(3.1)	110	(3.9)
who died due to a drug-related adverse event	6	(0.9)	9	(0.7)	1	(0.1)	10	(0.4)
discontinued‡ due to an adverse event	54	(7.9)	139	(11.3)	195	(12.4)	334	(11.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	32	(4.7)	57	(4.6)	89	(5.7)	146	(5.2)
discontinued due to a serious adverse event	44	(6.5)	111	(9.0)	142	(9.1)	253	(9.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	24	(3.5)	44	(3.6)	57	(3.6)	101	(3.6)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).

(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).

(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).

(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

2.7.4.2.1.1.3.2　　全有害事象

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-22]に示す。すべての有害事象及び Grade 別のすべての有害事象を[付録 2.7.4- 29]及び[付録 2.7.4- 30]に示す。

高頻度にみられた有害事象の発現割合は、悪性黒色腫と非小細胞肺癌で類似しており、非小細

C Confidential

胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合で最も高頻度にみられた有害事象は、疲労（37.3%）、悪心（24.5%）、食欲減退（22.5%）、下痢（22.3%）及び咳嗽（22.0%）であった。

表 2.7.4-22　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
有害事象あり	661	(96.9)	1,192	(96.8)	1,535	(98.0)	2,727	(97.4)
有害事象なし	21	(3.1)	40	(3.2)	32	(2.0)	72	(2.6)
血液およびリンパ系障害	105	(15.4)	188	(15.3)	299	(19.1)	487	(17.4)
貧血	66	(9.7)	135	(11.0)	212	(13.5)	347	(12.4)
内分泌障害	83	(12.2)	136	(11.0)	199	(12.7)	335	(12.0)
眼障害	63	(9.2)	113	(9.2)	245	(15.6)	358	(12.8)
胃腸障害	354	(51.9)	657	(53.3)	1,048	(66.9)	1,705	(60.9)
腹痛	38	(5.6)	83	(6.7)	191	(12.2)	274	(9.8)
便秘	105	(15.4)	193	(15.7)	304	(19.4)	497	(17.8)
下痢	95	(13.9)	189	(15.3)	436	(27.8)	625	(22.3)
悪心	139	(20.4)	247	(20.0)	438	(28.0)	685	(24.5)
嘔吐	88	(12.9)	157	(12.7)	230	(14.7)	387	(13.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	382	(56.0)	742	(60.2)	1,116	(71.2)	1,858	(66.4)
無力症	76	(11.1)	132	(10.7)	230	(14.7)	362	(12.9)
疲労	171	(25.1)	374	(30.4)	670	(42.8)	1,044	(37.3)
末梢性浮腫	53	(7.8)	113	(9.2)	172	(11.0)	285	(10.2)
発熱	77	(11.3)	145	(11.8)	212	(13.5)	357	(12.8)
感染症および寄生虫症	245	(35.9)	467	(37.9)	713	(45.5)	1,180	(42.2)
傷害、中毒および処置合併症	65	(9.5)	121	(9.8)	241	(15.4)	362	(12.9)
臨床検査	201	(29.5)	359	(29.1)	506	(32.3)	865	(30.9)
代謝および栄養障害	266	(39.0)	505	(41.0)	604	(38.5)	1,109	(39.6)
食欲減退	168	(24.6)	310	(25.2)	320	(20.4)	630	(22.5)

C Confidential

表 2.7.4-22　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	295	(43.3)	531	(43.1)	881	(56.2)	1,412	(50.4)
関節痛	75	(11.0)	167	(13.6)	337	(21.5)	504	(18.0)
背部痛	73	(10.7)	133	(10.8)	216	(13.8)	349	(12.5)
筋肉痛	35	(5.1)	73	(5.9)	180	(11.5)	253	(9.0)
四肢痛	42	(6.2)	69	(5.6)	168	(10.7)	237	(8.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	36	(5.3)	68	(5.5)	190	(12.1)	258	(9.2)
神経系障害	207	(30.4)	386	(31.3)	651	(41.5)	1,037	(37.0)
頭痛	64	(9.4)	122	(9.9)	278	(17.7)	400	(14.3)
精神障害	106	(15.5)	208	(16.9)	315	(20.1)	523	(18.7)
腎および尿路障害	52	(7.6)	99	(8.0)	172	(11.0)	271	(9.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	350	(51.3)	671	(54.5)	720	(45.9)	1,391	(49.7)
咳嗽	130	(19.1)	256	(20.8)	359	(22.9)	615	(22.0)
呼吸困難	156	(22.9)	286	(23.2)	248	(15.8)	534	(19.1)
皮膚および皮下組織障害	222	(32.6)	419	(34.0)	941	(60.1)	1,360	(48.6)
そう痒症	73	(10.7)	148	(12.0)	414	(26.4)	562	(20.1)
発疹	94	(13.8)	161	(13.1)	338	(21.6)	499	(17.8)
尋常性白斑	1	(0.1)	1	(0.1)	170	(10.8)	171	(6.1)

C Confidential

表 2.7.4-22　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	86	(12.6)	156	(12.7)	254	(16.2)	410	(14.6)

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.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

2.7.4.2.1.1.3.3　副作用

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-23]に示す。副作用（いずれかの投与群で発現割合1%以上）、すべての副作用及び Grade 別のすべての副作用をそれぞれ[付録 2.7.4- 31]、[付録 2.7.4- 32]及び[付録 2.7.4- 33]に示す。

高頻度にみられた副作用の発現割合は、悪性黒色腫と非小細胞肺癌で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合で最も高頻度にみられた副作用は、疲労（24.2%）、そう痒症（16.7%）、発疹（13.8%）、下痢（12.3%）及び悪心（10.9%）であった。

C Confidential

表 2.7.4-23　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
副作用あり	441	(64.7)	821	(66.6)	1,241	(79.2)	2,062	(73.7)
副作用なし	241	(35.3)	411	(33.4)	326	(20.8)	737	(26.3)
血液およびリンパ系障害	41	(6.0)	68	(5.5)	89	(5.7)	157	(5.6)
内分泌障害	71	(10.4)	119	(9.7)	172	(11.0)	291	(10.4)
甲状腺機能低下症	48	(7.0)	88	(7.1)	125	(8.0)	213	(7.6)
眼障害	18	(2.6)	29	(2.4)	96	(6.1)	125	(4.5)
胃腸障害	153	(22.4)	278	(22.6)	520	(33.2)	798	(28.5)
下痢	46	(6.7)	93	(7.5)	250	(16.0)	343	(12.3)
悪心	68	(10.0)	109	(8.8)	195	(12.4)	304	(10.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	180	(26.4)	355	(28.8)	720	(45.9)	1,075	(38.4)
無力症	39	(5.7)	70	(5.7)	148	(9.4)	218	(7.8)
疲労	95	(13.9)	199	(16.2)	479	(30.6)	678	(24.2)
臨床検査	88	(12.9)	155	(12.6)	231	(14.7)	386	(13.8)
代謝および栄養障害	119	(17.4)	190	(15.4)	198	(12.6)	388	(13.9)
食欲減退	79	(11.6)	135	(11.0)	120	(7.7)	255	(9.1)
筋骨格系および結合組織障害	77	(11.3)	162	(13.1)	368	(23.5)	530	(18.9)
関節痛	32	(4.7)	81	(6.6)	200	(12.8)	281	(10.0)
筋肉痛	19	(2.8)	36	(2.9)	110	(7.0)	146	(5.2)
神経系障害	60	(8.8)	94	(7.6)	223	(14.2)	317	(11.3)
頭痛	14	(2.1)	24	(1.9)	87	(5.6)	111	(4.0)

C Confidential

表 2.7.4-23　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74	(10.9)	142	(11.5)	209	(13.3)	351	(12.5)
咳嗽	11	(1.6)	24	(1.9)	88	(5.6)	112	(4.0)
皮膚および皮下組織障害	148	(21.7)	282	(22.9)	738	(47.1)	1,020	(36.4)
そう痒症	57	(8.4)	116	(9.4)	351	(22.4)	467	(16.7)
発疹	73	(10.7)	123	(10.0)	263	(16.8)	386	(13.8)
尋常性白斑	1	(0.1)	1	(0.1)	158	(10.1)	159	(5.7)

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.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

2.7.4.2.1.1.3.4　Grade 3以上の有害事象

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現した Grade 3以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[表 2.7.4-24]に示す。すべての Grade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 34]に、治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての Grade 3以上の重篤な有害事象を[付録 2.7.4- 35]に示す。

Grade 3以上の個々の有害事象の発現割合は、概して悪性黒色腫と非小細胞肺癌で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合で最も高頻度にみられた Grade 3以上の有害事象は、貧血（3.2%）、呼吸困難（2.8%）、肺炎（2.6%）、疲労（2.5%）及び低ナトリウム血症（2.2%）であった。しかしながら、非小細胞肺癌の疾患背景を反映して、Grade 3以上の呼吸困難及び肺炎の発現割合は、悪性黒色腫（それぞれ1.9%及び1.5%）と比較して非小細胞肺癌（それぞれ3.9%及び4.1%）で高かった。Grade 3以上の肺臓炎の発現割合は、非小細胞肺癌（1.9%）と悪性黒色腫（0.6%）でいずれも低かった。

C Confidential

表 2.7.4-24　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
有害事象あり	314	(46.0)	568	(46.1)	705	(45.0)	1,273	(45.5)
有害事象なし	368	(54.0)	664	(53.9)	862	(55.0)	1,526	(54.5)
血液およびリンパ系障害	26	(3.8)	43	(3.5)	80	(5.1)	123	(4.4)
貧血	16	(2.3)	27	(2.2)	63	(4.0)	90	(3.2)
心臓障害	23	(3.4)	49	(4.0)	35	(2.2)	84	(3.0)
心嚢液貯留	7	(1.0)	10	(0.8)	4	(0.3)	14	(0.5)
内分泌障害	4	(0.6)	8	(0.6)	18	(1.1)	26	(0.9)
胃腸障害	42	(6.2)	76	(6.2)	156	(10.0)	232	(8.3)
腹痛	3	(0.4)	8	(0.6)	19	(1.2)	27	(1.0)
大腸炎	4	(0.6)	9	(0.7)	23	(1.5)	32	(1.1)
下痢	3	(0.4)	7	(0.6)	29	(1.9)	36	(1.3)
悪心	9	(1.3)	14	(1.1)	19	(1.2)	33	(1.2)
嘔吐	6	(0.9)	9	(0.7)	23	(1.5)	32	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(8.1)	104	(8.4)	110	(7.0)	214	(7.6)
無力症	9	(1.3)	16	(1.3)	18	(1.1)	34	(1.2)
疲労	21	(3.1)	37	(3.0)	32	(2.0)	69	(2.5)
全身健康状態低下	6	(0.9)	9	(0.7)	15	(1.0)	24	(0.9)
疼痛	4	(0.6)	15	(1.2)	8	(0.5)	23	(0.8)
肝胆道系障害	7	(1.0)	9	(0.7)	34	(2.2)	43	(1.5)
感染症および寄生虫症	71	(10.4)	108	(8.8)	112	(7.1)	220	(7.9)
肺炎	36	(5.3)	50	(4.1)	24	(1.5)	74	(2.6)
傷害、中毒および処置合併症	10	(1.5)	14	(1.1)	24	(1.5)	38	(1.4)
臨床検査	32	(4.7)	54	(4.4)	76	(4.9)	130	(4.6)

C Confidential

表 2.7.4-24　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	32	(4.7)	54	(4.4)	76	(4.9)	130	(4.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.7)	9	(0.7)	16	(1.0)	25	(0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.7)	9	(0.7)	15	(1.0)	24	(0.9)
代謝および栄養障害	58	(8.5)	97	(7.9)	136	(8.7)	233	(8.3)
食欲減退	10	(1.5)	15	(1.2)	11	(0.7)	26	(0.9)
脱水	5	(0.7)	9	(0.7)	19	(1.2)	28	(1.0)
高カルシウム血症	7	(1.0)	11	(0.9)	4	(0.3)	15	(0.5)
高血糖	10	(1.5)	12	(1.0)	17	(1.1)	29	(1.0)
低カリウム血症	7	(1.0)	11	(0.9)	14	(0.9)	25	(0.9)
低ナトリウム血症	13	(1.9)	24	(1.9)	38	(2.4)	62	(2.2)
筋骨格系および結合組織障害	32	(4.7)	56	(4.5)	70	(4.5)	126	(4.5)
関節痛	7	(1.0)	11	(0.9)	6	(0.4)	17	(0.6)
背部痛	10	(1.5)	20	(1.6)	18	(1.1)	38	(1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17	(2.5)	28	(2.3)	51	(3.3)	79	(2.8)
神経系障害	23	(3.4)	34	(2.8)	74	(4.7)	108	(3.9)
精神障害	11	(1.6)	14	(1.1)	13	(0.8)	27	(1.0)
腎および尿路障害	10	(1.5)	18	(1.5)	20	(1.3)	38	(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	83	(12.2)	158	(12.8)	86	(5.5)	244	(8.7)
慢性閉塞性肺疾患	8	(1.2)	12	(1.0)	2	(0.1)	14	(0.5)
呼吸困難	25	(3.7)	48	(3.9)	30	(1.9)	78	(2.8)

C Confidential

表 2.7.4-24　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	83	(12.2)	158	(12.8)	86	(5.5)	244	(8.7)
胸水	10	(1.5)	23	(1.9)	14	(0.9)	37	(1.3)
肺臓炎	14	(2.1)	24	(1.9)	10	(0.6)	34	(1.2)
肺塞栓症	18	(2.6)	31	(2.5)	15	(1.0)	46	(1.6)
呼吸不全	4	(0.6)	13	(1.1)	2	(0.1)	15	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	7	(1.0)	14	(1.1)	26	(1.7)	40	(1.4)
血管障害	26	(3.8)	40	(3.2)	44	(2.8)	84	(3.0)
高血圧	10	(1.5)	13	(1.1)	19	(1.2)	32	(1.1)

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.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

2.7.4.2.1.1.3.5　Grade 3以上の副作用

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[表 2.7.4-25]に示す。治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての Grade 3以上の重篤な副作用を[付録 2.7.4- 36]に示す。

Grade 3以上の個々の副作用の発現割合は悪性黒色腫と非小細胞肺癌で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合における Grade 3以上の副作用の発現割合（13.8%）は低かった。

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
副作用あり	98	(14.4)	158	(12.8)	228	(14.6)	386	(13.8)
副作用なし	584	(85.6)	1,074	(87.2)	1,339	(85.4)	2,413	(86.2)
血液およびリンパ系障害	7	(1.0)	13	(1.1)	15	(1.0)	28	(1.0)
貧血	4	(0.6)	6	(0.5)	7	(0.4)	13	(0.5)
自己免疫性溶血性貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
白血球減少症	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
リンパ球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
小球性貧血	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
汎血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血小板減少症	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
心臓障害	3	(0.4)	7	(0.6)	3	(0.2)	10	(0.4)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
完全房室ブロック	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心タンポナーデ	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心嚢液貯留	1	(0.1)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.1)
心膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
耳鳴	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
回転性めまい	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
内分泌障害	4	(0.6)	7	(0.6)	15	(1.0)	22	(0.8)
副腎機能不全	1	(0.1)	2	(0.2)	4	(0.3)	6	(0.2)
甲状腺機能亢進症	1	(0.1)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.1)

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	4	(0.6)	7	(0.6)	15	(1.0)	22	(0.8)
下垂体炎	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
下垂体機能低下症	2	(0.3)	2	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.2)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
続発性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
虹彩炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃腸障害	11	(1.6)	21	(1.7)	56	(3.6)	77	(2.8)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
腹水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
自己免疫性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
大腸炎	4	(0.6)	8	(0.6)	19	(1.2)	27	(1.0)
下痢	2	(0.3)	4	(0.3)	21	(1.3)	25	(0.9)
嚥下障害	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胃排出不全	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
腸重積症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
悪心	3	(0.4)	6	(0.5)	4	(0.3)	10	(0.4)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
口腔内痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
直腸出血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
小腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
口内炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
嘔吐	1	(0.1)	3	(0.2)	6	(0.4)	9	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(1.9)	19	(1.5)	31	(2.0)	50	(1.8)
無力症	3	(0.4)	4	(0.3)	8	(0.5)	12	(0.4)

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(1.9)	19	(1.5)	31	(2.0)	50	(1.8)
腋窩痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
疲労	10	(1.5)	14	(1.1)	16	(1.0)	30	(1.1)
全身健康状態低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
粘膜の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
発熱	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝胆道系障害	2	(0.3)	2	(0.2)	14	(0.9)	16	(0.6)
自己免疫性肝炎	1	(0.1)	1	(0.1)	7	(0.4)	8	(0.3)
胆汁うっ滞	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
薬物性肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
高ビリルビン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
アナフィラキシー反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
アナフィラキシー様反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
薬物過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血清病	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
感染症および寄生虫症	7	(1.0)	9	(0.7)	10	(0.6)	19	(0.7)
細菌性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
脳炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
丹毒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
リステリア症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	7	(1.0)	9	(0.7)	10	(0.6)	19	(0.7)
肝膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
リステリア菌性髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺炎	6	(0.9)	6	(0.5)	2	(0.1)	8	(0.3)
膿疱性皮疹	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
化学性肺炎	2	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
臨床検査	11	(1.6)	20	(1.6)	26	(1.7)	46	(1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.4)	6	(0.5)	8	(0.5)	14	(0.5)
アミラーゼ増加	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.3)	4	(0.3)	7	(0.4)	11	(0.4)
血中アルブミン増加	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
血中コルチコトロピン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血中プロラクチン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	11	(1.6)	20	(1.6)	26	(1.7)	46	(1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)	1	(0.1)	5	(0.3)	6	(0.2)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
眼圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
リパーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
リンパ球数減少	2	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.1)
好中球数減少	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
血小板数減少	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
体重減少	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
代謝および栄養障害	21	(3.1)	24	(1.9)	27	(1.7)	51	(1.8)
食欲減退	4	(0.6)	5	(0.4)	3	(0.2)	8	(0.3)
脱水	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
糖尿病	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
成長障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
高アミラーゼ血症	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
高カルシウム血症	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血糖	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
高トリグリセリド血症	4	(0.6)	4	(0.3)	2	(0.1)	6	(0.2)
低アルブミン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
低カリウム血症	1	(0.1)	1	(0.1)	6	(0.4)	7	(0.3)
低ナトリウム血症	4	(0.6)	5	(0.4)	6	(0.4)	11	(0.4)
低リン酸血症	2	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.1)
インスリン抵抗性糖尿病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
代謝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
1型糖尿病	2	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.6)	6	(0.5)	15	(1.0)	21	(0.8)
関節痛	2	(0.3)	4	(0.3)	3	(0.2)	7	(0.3)
関節炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
背部痛	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
骨痛	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
鼡径部痛	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.1)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
横紋筋融解症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
シェーグレン症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
滑膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
悪性新生物進行	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
腫瘍随伴症候群	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
神経系障害	3	(0.4)	4	(0.3)	11	(0.7)	15	(0.5)
健忘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
脳浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
脳血管発作	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
意識レベルの低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
てんかん	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)	3	(0.1)
ギラン・バレー症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
嗜眠	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
非感染性髄膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
筋無力症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	3	(0.4)	4	(0.3)	11	(0.7)	15	(0.5)
横断性脊髄炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
中毒性白質脳症	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
精神障害	2	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.1)	4	(0.1)
錯乱状態	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
失見当識	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎および尿路障害	2	(0.3)	3	(0.2)	4	(0.3)	7	(0.3)
急性腎不全	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
排尿困難	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
尿細管間質性腎炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
陰部そう痒症	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(2.5)	31	(2.5)	21	(1.3)	52	(1.9)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
発声障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
呼吸困難	4	(0.6)	5	(0.4)	7	(0.4)	12	(0.4)
低酸素症	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
喉頭の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
胸水	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
胸膜痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肺臓炎	12	(1.8)	22	(1.8)	10	(0.6)	32	(1.1)
肺塞栓症	1	(0.1)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	6	(0.9)	11	(0.9)	18	(1.1)	29	(1.0)

C Confidential

表 2.7.4-25　Grade 3 以上の副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	6	(0.9)	11	(0.9)	18	(1.1)	29	(1.0)
薬疹	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
過角化	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
扁平苔癬	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
苔癬様角化症	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
類天疱瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
乾癬	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
発疹	2	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.1)	6	(0.2)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.1)	2	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.3)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血管障害	4	(0.6)	7	(0.6)	5	(0.3)	12	(0.4)
動脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
塞栓症	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
高血圧	2	(0.3)	4	(0.3)	3	(0.2)	7	(0.3)
末梢性虚血	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
血管炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

2.7.4.2.1.1.4　国際共同024試験

2.7.4.2.1.1.4.1　有害事象の要約

024試験で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-26]に示す。

平均投与期間は標準化学療法群（120.83日）と比較して MK-3475群（205.73日）で長かったが、有害事象の発現割合は MK-3475群と標準化学療法群で同程度であった。Grade 3以上の副作用の発現割合は標準化学療法群（53.3%）と比較して MK-3475群（26.6%）で低かった。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は同程度であった。MK-3475群では9例（5.8%）が有害事象により死亡し、そのうち1例（0.6%）が治験担当医師により副作用（突然死）による死亡と判定された。標準化学療法群では7例（4.7%）が有害事象により死亡し、そのうち3例（2.0%）が治験担当医師により副作用（肺敗血症、死亡及び肺胞出血）による死亡と判定された。投与中止に至った有害

C Confidential

事象及び投与中止に至った副作用は、MK-3475群では14例（9.1%）及び11例（7.1%）で、標準化学療法群では21例（14.0%）及び16例（10.7%）であった。

024試験での MK-3475群の有害事象の要約は、安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）における MK-3475の安全性プロファイルと同様であった。

表 2.7.4-26　有害事象の要約

024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	154		150	
with one or more adverse events	148	(96.1)	145	(96.7)
with no adverse event	6	(3.9)	5	(3.3)
with drug-related† adverse events	113	(73.4)	135	(90.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	82	(53.2)	109	(72.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	41	(26.6)	80	(53.3)
with serious adverse events	68	(44.2)	66	(44.0)
with serious drug-related adverse events	33	(21.4)	31	(20.7)
who died	9	(5.8)	7	(4.7)
who died due to a drug-related adverse event	1	(0.6)	3	(2.0)
discontinued‡ due to an adverse event	14	(9.1)	21	(14.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	11	(7.1)	16	(10.7)
discontinued due to a serious adverse event	13	(8.4)	11	(7.3)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	10	(6.5)	7	(4.7)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.7.4.2.1.1.4.2　　全有害事象

024試験で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-27]に、すべての有害事象を[付録 2.7.4- 135]に示す。

最も高頻度にみられた有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：呼吸困難（22.1%）、下痢、便秘及び疲労（各20.8%）、食欲減退（20.1%）
- 標準化学療法群：貧血（52.7%）、悪心（46.7%）、疲労（35.3%）、食欲減退（32.7%）、好中球減少症及び嘔吐（各24.0%）

いずれかの投与群で10%以上発現した有害事象のうち、他の投与群と比較して2倍以上発現割合が高い有害事象は以下のとおりであった。

- MK-3475群：そう痒症、発疹及び鼻咽頭炎
- 標準化学療法群：悪心、貧血、嘔吐、好中球減少症、血中クレアチニン増加、口内炎、血小板減少症、味覚異常、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少

有害事象の発現割合は MK-3475群と標準化学療法群で類似していたが、発現割合が20%以上の

C Confidential

有害事象はMK-3475群と比較して標準化学療法群で多かった。標準化学療法の安全性プロファイルは想定した内容であった。

表 2.7.4-27　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	154				150			
有害事象あり	148	(96.1)	82	(53.2)	145	(96.7)	109	(72.7)
有害事象なし	6	(3.9)	72	(46.8)	5	(3.3)	41	(27.3)
血液およびリンパ系障害	28	(18.2)	7	(4.5)	100	(66.7)	56	(37.3)
貧血	20	(13.0)	7	(4.5)	79	(52.7)	35	(23.3)
好中球減少症	2	(1.3)	0	(0.0)	36	(24.0)	21	(14.0)
血小板減少症	2	(1.3)	0	(0.0)	20	(13.3)	9	(6.0)
心臓障害	14	(9.1)	6	(3.9)	19	(12.7)	10	(6.7)
内分泌障害	24	(15.6)	1	(0.6)	4	(2.7)	0	(0.0)
眼障害	7	(4.5)	0	(0.0)	17	(11.3)	0	(0.0)
胃腸障害	80	(51.9)	12	(7.8)	107	(71.3)	15	(10.0)
便秘	32	(20.8)	1	(0.6)	34	(22.7)	1	(0.7)
下痢	32	(20.8)	6	(3.9)	33	(22.0)	3	(2.0)
悪心	30	(19.5)	0	(0.0)	70	(46.7)	4	(2.7)
口内炎	7	(4.5)	0	(0.0)	18	(12.0)	2	(1.3)
嘔吐	12	(7.8)	1	(0.6)	36	(24.0)	3	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	91	(59.1)	8	(5.2)	96	(64.0)	15	(10.0)
無力症	10	(6.5)	1	(0.6)	16	(10.7)	4	(2.7)
疲労	32	(20.8)	2	(1.3)	53	(35.3)	7	(4.7)

C Confidential

表 2.7.4-27　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
024 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	91	(59.1)	8	(5.2)	96	(64.0)	15	(10.0)
末梢性浮腫	16	(10.4)	1	(0.6)	15	(10.0)	0	(0.0)
発熱	24	(15.6)	0	(0.0)	14	(9.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	57	(37.0)	19	(12.3)	66	(44.0)	28	(18.7)
鼻咽頭炎	16	(10.4)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	21	(13.6)	0	(0.0)	16	(10.7)	3	(2.0)
臨床検査	62	(40.3)	12	(7.8)	72	(48.0)	18	(12.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	(11.0)	2	(1.3)	11	(7.3)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	10	(6.5)	0	(0.0)	20	(13.3)	1	(0.7)
好中球数減少	1	(0.6)	0	(0.0)	20	(13.3)	6	(4.0)
血小板数減少	1	(0.6)	0	(0.0)	19	(12.7)	9	(6.0)
白血球数減少	1	(0.6)	0	(0.0)	16	(10.7)	3	(2.0)
代謝および栄養障害	61	(39.6)	16	(10.4)	82	(54.7)	22	(14.7)
食欲減退	31	(20.1)	2	(1.3)	49	(32.7)	5	(3.3)
筋骨格系および結合組織障害	67	(43.5)	5	(3.2)	61	(40.7)	11	(7.3)
関節痛	24	(15.6)	0	(0.0)	15	(10.0)	1	(0.7)
背部痛	20	(13.0)	2	(1.3)	21	(14.0)	5	(3.3)

C Confidential

表 2.7.4-27　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
024 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	42	(27.3)	3	(1.9)	57	(38.0)	7	(4.7)
浮動性めまい	16	(10.4)	1	(0.6)	12	(8.0)	0	(0.0)
味覚異常	3	(1.9)	0	(0.0)	18	(12.0)	0	(0.0)
精神障害	25	(16.2)	1	(0.6)	22	(14.7)	1	(0.7)
腎および尿路障害	11	(7.1)	1	(0.6)	18	(12.0)	3	(2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	77	(50.0)	25	(16.2)	72	(48.0)	21	(14.0)
咳嗽	26	(16.9)	0	(0.0)	21	(14.0)	0	(0.0)
呼吸困難	34	(22.1)	3	(1.9)	24	(16.0)	4	(2.7)
皮膚および皮下組織障害	70	(45.5)	7	(4.5)	32	(21.3)	0	(0.0)
そう痒症	23	(14.9)	0	(0.0)	5	(3.3)	0	(0.0)
発疹	22	(14.3)	2	(1.3)	6	(4.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
Adverse event terms are from MedDRA Version 19.0.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.7.4.2.1.1.4.3　副作用

024試験で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-28]に、すべての副作用を[付録 2.7.4- 136]に示す。

最も高頻度にみられた副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：下痢（14.3%）、疲労及び発熱（各10.4%）、悪心（9.7%）、食欲減退（9.1%）
- 標準化学療法群：貧血（44.0%）、悪心（43.3%）、疲労（28.7%）、食欲減退（26.0%）、好中球減少症（22.7%）

いずれかの投与群で10%以上発現した副作用のうち、他の投与群と比較して約2倍以上発現割合が高い有害事象は以下のとおりであった。

- MK-3475群：発熱
- 標準化学療法群：悪心、貧血、疲労、食欲減退、好中球減少症、嘔吐、便秘、口内炎、好中球数減少、血中クレアチニン増加、血小板数減少、血小板減少症、白血球数減少及び味覚異常

副作用の発現割合はMK-3475群と比較して標準化学療法群で多かった。標準化学療法でみられた副作用は想定した内容であった。標準化学療法群で高頻度に発現した血液毒性の副作用は、化学療法で認められる骨髄抑制作用と一致していた。

Confidential

表 2.7.4-28　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	154				150			
有害事象あり	113	(73.4)	41	(26.6)	135	(90.0)	80	(53.3)
有害事象なし	41	(26.6)	113	(73.4)	15	(10.0)	70	(46.7)
血液およびリンパ系障害	13	(8.4)	3	(1.9)	86	(57.3)	50	(33.3)
貧血	8	(5.2)	3	(1.9)	66	(44.0)	29	(19.3)
白血球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	8	(5.3)	2	(1.3)
好中球減少症	1	(0.6)	0	(0.0)	34	(22.7)	20	(13.3)
血小板減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(11.3)	8	(5.3)
内分泌障害	22	(14.3)	1	(0.6)	1	(0.7)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	11	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	12	(7.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼障害	3	(1.9)	0	(0.0)	12	(8.0)	0	(0.0)
胃腸障害	46	(29.9)	10	(6.5)	90	(60.0)	7	(4.7)
便秘	6	(3.9)	0	(0.0)	17	(11.3)	0	(0.0)
下痢	22	(14.3)	6	(3.9)	20	(13.3)	2	(1.3)
悪心	15	(9.7)	0	(0.0)	65	(43.3)	3	(2.0)
口内炎	4	(2.6)	0	(0.0)	18	(12.0)	2	(1.3)
嘔吐	4	(2.6)	1	(0.6)	30	(20.0)	1	(0.7)

C Confidential

表 2.7.4-28　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
024 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	45	(29.2)	5	(3.2)	73	(48.7)	9	(6.0)
無力症	5	(3.2)	1	(0.6)	11	(7.3)	2	(1.3)
疲労	16	(10.4)	2	(1.3)	43	(28.7)	5	(3.3)
倦怠感	1	(0.6)	0	(0.0)	9	(6.0)	0	(0.0)
発熱	16	(10.4)	0	(0.0)	8	(5.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	7	(4.5)	2	(1.3)	22	(14.7)	12	(8.0)
臨床検査	31	(20.1)	6	(3.9)	55	(36.7)	16	(10.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(6.5)	0	(0.0)	7	(4.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(5.2)	2	(1.3)	5	(3.3)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	3	(1.9)	0	(0.0)	15	(10.0)	1	(0.7)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(13.3)	6	(4.0)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(12.0)	9	(6.0)
白血球数減少	1	(0.6)	0	(0.0)	16	(10.7)	3	(2.0)
代謝および栄養障害	25	(16.2)	4	(2.6)	52	(34.7)	6	(4.0)
食欲減退	14	(9.1)	0	(0.0)	39	(26.0)	4	(2.7)
低マグネシウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)	9	(6.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	24	(15.6)	1	(0.6)	12	(8.0)	0	(0.0)
関節痛	13	(8.4)	0	(0.0)	4	(2.7)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-28　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
024 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	12	(7.8)	1	(0.6)	35	(23.3)	2	(1.3)
味覚異常	1	(0.6)	0	(0.0)	15	(10.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	2	(1.3)	0	(0.0)	9	(6.0)	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(13.0)	6	(3.9)	21	(14.0)	7	(4.7)
肺臓炎	8	(5.2)	4	(2.6)	1	(0.7)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	43	(27.9)	5	(3.2)	22	(14.7)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(8.0)	0	(0.0)
皮膚乾燥	8	(5.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
そう痒症	12	(7.8)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
発疹	11	(7.1)	1	(0.6)	3	(2.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
Adverse event terms are from MedDRA Version 19.0.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.7.4.2.1.1.4.4　Grade 3以上の有害事象

024試験で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 135]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475群53.2%、標準化学療法群72.7%であった。最も高頻度にみられた Grade 3以上の有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：貧血（4.5%）、胸水、慢性閉塞性肺疾患、下痢（各3.9%）
- 標準化学療法群：貧血（23.3%）、好中球減少症（14.0%）、肺炎（7.3%）

2.7.4.2.1.1.4.5　Grade 3以上の副作用

024試験で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録 2.7.4- 136]に示す。

標準化学療法群の Grade 3以上の副作用の発現割合（53.3%）は、MK-3475群（26.6%）の約2倍であった。最も高頻度にみられた Grade 3以上の副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：下痢（3.9%）、肺臓炎（2.6%）、貧血（1.9%）
- 標準化学療法群：貧血（19.3%）、好中球減少症（13.3%）、血小板数減少（6.0%）

C Confidential

2.7.4.2.1.2　　死亡

2.7.4.2.1.2.1　　海外試験001試験（パートC及びF）

001試験（パートC及びF）で治験薬の最終投与後90日までに発現した死亡に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-29]に示す。

合計19例（2 mg/kg Q3W群：2例、10 mg/kg Q3W群：10例、10 mg/kg Q2W群：7例）の有害事象による死亡が報告された。19例中3例［AN003034（心肺停止）、AN001121（呼吸不全）AN001060（間質性肺疾患）］が、治験担当医師により副作用による死亡と判定された。治験薬の最終投与後30日目以降に発現したため、1例の副作用による死亡（AN001121）及び3例の治験薬との因果関係なしと判定された死亡（AN001007、AN001551及びAN001119）は、有害事象の要約[表 2.7.4-11]の集計には含まれなかった。

副作用と判定された死亡例の経過を以下に示す。すべての死亡例の叙述を[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の14.7.2.11 項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

副作用と判定されたMK-3475 2 mg/kg Q3W群の死亡例

AN003034は76歳のアジア人（非日本人）男性で、カルボプラチン、パクリタキセル、エルロチニブ、ゲムシタビン及びペメトレキセドの投与歴並びに左肺及び縦隔の局所放射線療法（60 Gy）の治療歴を有していた。患者は、枯草熱、肺塞栓症、息切れ、高コレステロール血症、頻尿、両手の感覚異常、左上腹部痛及び肝機能検査値上昇の病歴を有していた。患者は治験薬を2回投与され、最終投与は初回投与後22日目であった。

患者は初回投与後30日目に嗜眠（Grade 2）及び胸部感染（Grade 2）の重篤な有害事象を発現し、入院した。同日、心電図で洞性頻脈及び非特異的T波異常が認められた。喀痰培養で中等度の黄色ブドウ球菌増殖が認められ、胸部X線で容積減少及び被包化胸水（左側）が認められた。31日目に、白血球数は15.2×10^9/L（正常範囲：3.7～9.5×10^9/L）であった。嗜眠は、胸部感染、疾患進行又は治験薬による可能性が考えられた。セフトリアキソンナトリウムの投与を開始した。32日目に、白血球数は23.2×10^9/Lであった。同日、患者は心肺停止（Grade 5）となった。患者は突然無反応になり、心静止となった。心肺蘇生を開始し、拍出量は回復したが、換気を必要とした。がんの進行度と散大瞳孔を踏まえ、集中治療室での治療は行われなかった。患者は緩和ケアのため抜管され、抜管後間もなく死亡した。治験担当医師は、嗜眠（Grade 2）及び心肺停止（Grade 5）の重篤な有害事象は治験薬との因果関係ありと判定した。

上記の情報に基づき、申請者は、嗜眠とMK-3475との因果関係は「どちらともいえない」、胸部感染とMK-3475との因果関係は「なし」と判断した。MK-3475が死亡の要因となった可能性は完全には否定できないものの、死因は肺炎、肺塞栓症又は心筋梗塞である可能性が高いと考えた。

副作用と判定されたMK-3475 10 mg/kg Q3W群の死亡例

AN001121は78歳の白人女性で、カルボプラチン及びペメトレキセドの投与歴を有していた。治験参加時、患者の肺及び胸膜に腫瘍が認められた。患者は、冠動脈疾患、2型糖尿病、高血圧、高脂血症、食道炎、十二指腸潰瘍、乳腺線維嚢胞性変化、結腸ポリープ、網膜変性、下部背部痛、

C Confidential

変形性関節症、空腹時血中ブドウ糖不良、緑内障、肩回旋筋腱板症候群、腎機能不全、硝子体浮遊物、大動脈弁閉鎖不全症、慢性腎臓病（病期 III）、嚥下障害、味覚消失及び嗅覚消失の病歴を有していた。患者は治験薬を3回投与され、最終投与は初回投与後45日目であった。患者は疾患進行のため68日目に治験薬の投与を中止した。

患者は初回投与後125日目に倦怠感、悪寒、発熱の可能性及び呼吸困難を訴え、救急診療を受診した。診断的胸腔穿刺では進行がんと一致する血性滲出液が認められ、胸水細胞診は陰性であった。肺炎の疑いのため、125～132日目にレボフロキサシンの投与を受けた。132日目、患者は呼吸困難及び発熱（約37.8°C）の症状の悪化を認め、入院した。診断的胸腔穿刺では進行がんと一致する血性滲出液が認められ、胸水細胞診は陰性であった。136日目の胸部 CT スキャンで、異型肺炎に対して肺臓炎と一致する左肺上葉及び左肺下葉の気腔硬化の間隔的な悪化が認められた。血液、尿及び喀痰培養は陰性であり、抗生物質の経験的投与で改善しなかった。連続胸部 CT スキャンでは、肺浸潤のある程度の改善、転移性肺癌を示すことが知られている両側肺病変の安定から軽度の増加が認められた。胸水（右側）の増加と右肺中葉及び右肺下葉の気腔硬化が認められ、肺炎に対して無気肺が示唆された。138日目、痰のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）はニューモシスティスカリニ肺炎陽性であった。反応不良及び痰の PCR がニューモシスティスカリニ肺炎陽性より、ニューモシスティス肺炎が疑われた。147日目、抗ヒト免疫不全ウイルス抗体は陰性であった。呼吸不全の鑑別診断には、進行性肺癌、ニューモシスティスカリニ肺炎などの異型肺炎又は肺臓炎が含まれた。155日目、胸水細胞診は陰性であった。抗生物質の経験的投与を行っていたが、呼吸状態は悪化した。患者と家族は検査や治療介入を限定するとともに、緩和ケアに切り替えた。164日目、患者は呼吸不全（Grade 5）のため病院で死亡した。家族の意向により剖検は行われなかった。治験担当医師は、呼吸不全（Grade 5）の重篤な有害事象と MK-3475との因果関係は「どちらともいえない」と判定した。

AN001060は42歳の白人男性で、シスプラチン及びビノレルビンの投与歴並びに左足首の局所放射線療法（30 Gy）の治療歴を有していた。胸部への放射線療法の治療歴はなかった。治験参加時、患者の肺、副腎、骨及び腎臓に腫瘍が認められた。患者は、腫瘍疼痛（骨及び骨盤）、心窩部痛及び Grade2の貧血の病歴を有していた。患者は治験薬を1回投与された。

患者は呼吸困難（Grade 3）を発現した。初回投与後13日目に患者は入院し、CT スキャンを実施した。間質性肺疾患（Grade 3）が疑われたため、酸素及びプレドニゾン（CORTANCYL）及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メドロール）による副腎皮質ホルモン剤治療を開始した。15日目、ファイバー気管支鏡検査及び気管支肺胞洗浄を実施した。病理学的検査の結果、炎症が認められ、腫瘍細胞は認められなかった。気管支肺胞洗浄液に腫瘍細胞は認められなかった。治験担当医師は、リンパ行性の腫瘍の拡散の疑いはないと判断した。患者は間質性肺疾患により MK-3475の投与を中止した。皮下転移による疾患進行も報告された。患者の症状は改善せず、16日目に死亡した。死因は間質性肺疾患と報告された。剖検は行われなかった。治験担当医師は、間質性肺疾患（Grade 5）と治験薬との因果関係は「たぶんあり」と判定した。

C Confidential

表 2.7.4-29　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 2 mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0023, Subject ID=003034, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22										
003034	Safety Follow-up	32	心肺停止	1 Days		5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0073, Subject ID=003007, Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=72										
003007	Safety Follow-up	82	肺炎	1.14 Weeks		5	Y	N	Discontinued	Fatal
MK-3475 10 mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0011, Subject ID=001121, Gender=F, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45										
001121	Extended Safety Follow-up	125	呼吸不全	1.31 Months		5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000807, Gender=F, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22										
000807	Safety Follow-up	37	呼吸不全	1 Days	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal

C Confidential

表 2.7.4-29　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000816, Gender=M, Race=Asian, Age=38 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=23										
000816	Safety Follow-up	52	腸管穿孔	2 Days		5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000820, Gender=F, Race=White, Age=45 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=51										
000820	Safety Follow-up	55	呼吸不全	2 Days		5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000913, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=232										
000913	Safety Follow-up	233	急性呼吸不全	2.43 Weeks	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000943, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
000943	Safety Follow-up	2	気胸	3 Days	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0023, Subject ID=000825, Gender=F, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
000825	Safety Follow-up	11	塞栓症	3 Days	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal

C Confidential

表 2.7.4-29　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0033, Subject ID=001060, Gender=M, Race=White, Age=42 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
001060	Safety Follow-up	12	間質性肺疾患	5 Days	Severe	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0083, Subject ID=001007, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=97										
001007	Extended Safety Follow-up	131	肺塞栓症	1 Days		5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0090, Subject ID=001551, Gender=M, Race=White, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85										
001551	Extended Safety Follow-up	117	敗血症性ショック	1.14 Weeks	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal
MK-3475 10 mg/kg Q2W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0011, Subject ID=000934, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=404										

Confidential

表 2.7.4-29　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q2W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0011, Subject ID=000934, Gender=F, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=404										
000934	Safety Follow-up	414	死亡	1 Days		5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000919, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=155										
000919	Safety Follow-up	162	びまん性肺胞障害	1.29 Weeks		5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000966, Gender=F, Race=White, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
000966	Safety Follow-up	15	塞栓症	1 Weeks	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=000984, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1										
000984	Safety Follow-up	17	呼吸不全	3 Days	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0015, Subject ID=001592, Gender=F, Race=White, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=15										
001592	Safety Follow-up	23	死亡	1 Days		5	Y	N	Discontinued	Fatal

Confidential

表 2.7.4-29　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q2W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0019, Subject ID=001119, Gender=M, Race=White, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=15										
001119	Extended Safety Follow-up	48	敗血症	4 Days	Severe	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-001, Site Number=0020, Subject ID=000904, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=99										

Confidential

表 2.7.4-29　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q2W										
Trial Number=3475-001, Site Number=0020, Subject ID=000904, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=99										
000904	Safety Follow-up	106	消化管穿孔	2 Days		5	Y	N	Discontinued	Fatal

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
(Database Cutoff Date: [redacted])

MedDRA Version 17.0
Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V04]

Confidential

2.7.4.2.1.2.2　　国際共同010試験

010試験で治験薬の最終投与後90日までに発現した死亡に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-30]に示す。

MK-3475群で合計43例（2 mg/kg Q3W 群：17例、10 mg/kg Q3W 群：26例）の有害事象による死亡が報告された。このうち、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群の3例［AN308356（肺炎）、AN306369（肺臓炎）及び AN307284（肺臓炎）］及び MK-3475 10 mg/kg Q3W 群の3例［AN300608（心筋梗塞）、AN300961（肺炎）及び AN308160（肺臓炎）］が治験担当医師により副作用による死亡と判定された。ドセタキセル群では、15例の有害事象による死亡が報告され、5例が治験担当医師により副作用による死亡と判定された。

副作用と判定された MK-3475群の死亡例の経過を以下に示す。すべての死亡例の叙述を[資料5.3.5.1.1: P010]の14.4.3 項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

<u>副作用と判定された MK-3475 2 mg/kg Q3W 群の死亡例</u>

AN308356は62歳の米国又はアラスカ先住民男性で、カルボプラチン及びパクリタキセルの投与歴を有していた。治験参加時、患者の肺（原発部位）、リンパ節及び心膜（転移）に腫瘍が認められた。患者は、糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、高コレステロール血症、うっ血性心不全、慢性腎臓病、憩室、良性前立腺肥大症及び貧血の病歴を有していた。患者は治験薬を1回投与された。

患者は初回投与後10日目に肺炎（Grade 5）と診断された。同日、患者は心筋梗塞（Grade 4）を発現し、息切れ、疲労、発汗及び呼吸窮迫を訴えて救急診療を受診した。患者は低血圧、反応不良及び低酸素状態のため、入院した。気管支鏡検査にて化膿性物質（病原体は特定されなかった）が認められ、胸部 X 線で右肺から左肺下部にかけて肺炎を示唆するびまん性浸潤が認められた。呼吸は非努力性で、呼吸音は明瞭で、肺底部で減弱した。挿管して人工呼吸器を装着し、抗生物質を静脈内投与した。患者の状態は改善したが、その後徐々に悪化し、呼吸及び酸素供給のため非侵襲的な換気が必要となった。治験薬の投与に伴う合併症として肺臓炎が疑われたため副腎皮質ホルモン剤を投与したが、患者の状態は引き続き悪化し、17日目に肺炎（Grade 5）により死亡した。治験担当医師は肺炎を治験薬との因果関係ありと判定した。しかし、申請者は MK-3475と肺炎の因果関係を裏付けるエビデンスは不十分であると評価した。他に説明できる原因としては、患者の基礎疾患と併発疾患が妥当と考えた。

AN306369は60歳の白人男性で、アファチニブ、カルボプラチン及びゲムシタビンの投与歴並びに脳への放射線療法の治療歴を有していた。治験参加時、患者の肺（原発部位）、脳及び肺（転移）に腫瘍が認められ、胸水が認められた。患者は、肺炎、深部静脈血栓症、うつ病、接着テープアレルギー、無力症及び食欲不振の病歴を有していた。患者は治験薬を2回投与され、最終投与は初回投与後21日目であった。

患者は初回投与後40日目に呼吸困難のため入院した。気管支鏡検査及び CT スキャン（詳細不明）にて炎症性変化あるいは感染が認められた。患者は肺臓炎（Grade 3）と診断され、全身副腎皮質ホルモン剤及び広域抗生物質を投与された。しかし、治療は奏効せず、患者の状態は引き続

C Confidential

き悪化し、73日目に肺臓炎（Grade 5）により死亡した。肺臓炎は治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。治験実施医療機関から提供された情報に基づき、MK-3475を2回投与した後に肺臓炎が発現したことから、申請者は有害事象と MK-3475との因果関係は「どちらともいえない」と判定した。しかし、他の原因として感染症と腫瘍進行が考えられた。また、この患者は副腎皮質ホルモン剤で最初に改善が認められた後、副腎皮質ホルモン剤治療中に状態が悪化したことから、MK-3475に関連する肺臓炎症例としては非常にまれな臨床所見となった。本症例の評価は継続しており、申請者は追加情報を要請している。

AN307284は47歳のアジア人（非日本人）男性で、シスプラチン、ゲムシタビン、カルボプラチン、エルロチニブ、ペメトレキセド及びビノレルビンの投与歴、並びに肺全摘除、肺、骨及び脳への放射線療法の治療歴を有していた。治験参加時、患者の肺（原発部位）、骨、リンパ節及び脳（転移）に腫瘍が認められた。患者は、骨壊死（左下顎）、貧血、一過性黒内障（左目）、便秘、多発ニューロパチー、疲労、喘息、坐骨神経痛、浮腫（下肢）、肺炎、低血圧及び骨溶解（右寛骨臼）の病歴を有していた。患者は治験薬を2回投与され、最終投与は初回投与後29日目であった。

患者は初回投与後12日目に救急診療を受診した。発熱と咳嗽がみられ、肺臓炎（Grade 3）と診断され、入院した。治験担当医師は本事象を主に感染過程によるものであると判断した。抗生物質を投与したところ症状が改善し、患者は23日目に退院した。治験担当医師によると、患者の容態が悪かったため気管支鏡検査は実施できず、胸部 X 線では肺炎の典型的な硬化像は認められなかったことから、肺炎の診断を確定できなかった。この肺臓炎は感染過程によるものであり、治験薬との因果関係はないと判定されたため、患者は29日目に MK-3475の2回目の投与を受けた。患者は41日目に呼吸困難のため入院し、感染が疑われたため抗生物質を投与したが、状態が悪化し、43日目に肺臓炎により死亡した。治験担当医師は肺臓炎を治験薬との因果関係ありと判定した。入手した情報に基づき、申請者は治験薬投与が肺臓炎の一因となった可能性を否定できないと判断した。

副作用と判定された MK-3475 10 mg/kg Q3W 群の死亡例

AN300608は70歳の白人男性で、シスプラチン及びゲムシタビンの投与歴、並びに左肺葉切除及び定位脳手術の治療歴を有していた。治験参加時、患者の肺（原発部位）、脳、膵臓及び左の腎臓（転移）に腫瘍が認められた。患者は、左聴神経鞘腫の病歴を有していた。患者は治験薬を2回投与され、最終投与は初回投与後23日目であった。

患者は、低ナトリウム血症（Grade 4）による入院中の初回投与後50日目に心筋梗塞（Grade 5）を発現した。恐らく中枢性（脳幹を圧迫する脳転移）の呼吸停止が複数回発現した。患者はアドレナリンの静脈内投与を受け、約5分間の回復後、2回目の心筋梗塞を発現した。蘇生を試みたが奏効せず、患者は同日死亡した。心筋梗塞（Grade 5）及び低ナトリウム血症（Grade 4）は、治験担当医師により副作用と判定された。しかし、申請者は現時点で入手している臨床的に意義のある情報に基づき、報告された事象が MK-3475と関連している可能性は低いと判断した。患者の基礎疾患と脳転移を考慮すると、当該事象と MK-3475の因果関係を示唆するエビデンスは不十分で

C Confidential

あると考えた。

AN300961は72歳の白人男性で、カルボプラチン及びビノレルビンの投与歴、並びに脊椎及び仙骨への放射線療法の治療歴を有していた。治験参加時、患者の肺（原発部位）、肺、肝臓、リンパ節及び脊椎（転移）に腫瘍が認められた。患者は、高コレステロール血症、食道嚢、息切れ、咳嗽及び関節炎（肩及び頸部）の病歴を有していた。患者は治験薬を1回投与された。

患者は、体調不良、息切れを伴う肺炎／肺臓炎を発現し、呼吸不全及び胸部 X 線で確認された浸潤性変化により、初回投与後57日目に入院した。感染症（肺炎）に対して経験的治療が行われたが、最も可能性の高い診断は MK-3475による肺臓炎であり、高用量副腎皮質ホルモン剤が投与された。58日目、胸部 X 線で両肺全体に広範囲の気腔の陰影が認められた。心臓の大きさは正常で、胸膜腔に異常は認められなかった。63日目、ニューモシスティスカリニ肺炎（PCP）検査でニューモシスティスが認められたが、肺臓炎の副作用の可能性も引き続き考えられた。PCP の治療のためクリンダマイシンとプリマキンを静脈内投与したが、患者は改善することなく67日目に死亡した。死因は、1A：PCP、1B：薬剤性の肺臓炎と報告された。治験担当医師は肺炎／肺臓炎（Grade 5）を治験薬との因果関係ありと判定した。申請者は、高用量副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与しても症状が改善せず、PCP に対する有効な抗生物質は症状発現の7日後に開始したことから、本事象は PCP に関連する可能性が最も高く、MK-3475と関連している可能性は低いと判断した。しかし、患者の症状は MK-3475を1回投与した後に発現したことから、薬剤性の肺臓炎の可能性を完全に除外することはできないと考えた。

AN308160は66歳の白人男性で、カルボプラチン及びパクリタキセルの投与歴、並びに右上肺葉切除の治療歴を有していた。治験参加時、患者の肺（原発部位）、副腎及びリンパ節（転移）に腫瘍が認められた。患者は、高血圧及び背部痛の病歴を有していた。患者は治験薬を6回投与され、最終投与は初回投与後120日目であった。

患者は、初回投与後91日目に呼吸困難（Grade 1）を発現した。133日目に呼吸困難が悪化し、同日肺臓炎（Grade 3）のため入院した。胸部 X 線では両肺に斑状浸潤影、CT スキャンでは両肺に転移リンパ節が認められた。肺臓炎と診断されたが、裏付けることはできなかった。患者は全身副腎皮質ホルモン剤を含む治療を受けたが､呼吸困難は徐々に悪化し､換気不全が認められた。患者の状態は引き続き悪化し、心停止に至り、死亡した。治験担当医師は、重篤な有害事象である肺臓炎（Grade 5）を治験薬との因果関係ありと判定した。しかし、申請者は、本症例で得られている限られた情報に基づき、因果関係の評価は CT スキャンや両肺の転移リンパ節所見の影響を受けることから、MK-3475と肺臓炎の因果関係を示唆する合理的な可能性は立証できないと判断した。

副作用と判定されたドセタキセル群の死亡例

副作用による死亡はドセタキセル群の5例で認められた。死因は、脱水（AN307842）、気道感染（AN300174）、発熱性好中球減少症（AN307607）、間質性肺疾患（AN309360）及び急性心不全

C Confidential

（AN310046）で、いずれもドセタキセルとの因果関係ありと判定された。

Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0048, AN=301916, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=45								
301916	Safety Follow-up	68	肺炎	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0130, AN=307952, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=64								
307952	Extended Safety Follow-up	110	死亡	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0136, AN=307842, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
307842	Safety Follow-up	11	脱水	5	Y	Y	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0160, AN=302004, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=114								
302004	Extended Safety Follow-up	168	挫傷	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0181, AN=302502, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29								
302502	Safety Follow-up	47	脳浮腫	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0183, AN=309268, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=71								
309268	Treatment Cycle 4	71	肺炎	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0202, AN=311034, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
311034	Safety Follow-up	20	呼吸不全	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0326, AN=313199, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								

Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0326, AN=313199, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
313199	Safety Follow-up	26	脳血管発作	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0400, AN=305384, Gender=F, Race=White, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
305384	Safety Follow-up	17	心肺停止	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0401, AN=300174, Gender=M, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
300174	Safety Follow-up	6	気道感染	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1245, AN=307607, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
307607	Safety Follow-up	4	発熱性好中球減少症	5	Y	Y	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1366, AN=311525, Gender=M, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
311525	Safety Follow-up	7	肺塞栓症	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1403, AN=309360, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=30								
309360	Safety Follow-up	41	間質性肺疾患	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1419, AN=301064, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=81								
301064	Safety Follow-up	88	呼吸不全	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=310046, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
310046	Safety Follow-up	19	急性心不全	5	Y	Y	N/A	Fatal

C Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 2 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0004, AN=301679, Gender=M, Race=White, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=49								
301679	Safety Follow-up	76	急性腎不全	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0028, AN=308356, Gender=M, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
308356	Safety Follow-up	10	肺炎	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0050, AN=313837, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
313837	Extended Safety Follow-up	32	多臓器不全	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0200, AN=306250, Gender=M, Race=White, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=21								
306250	Safety Follow-up	26	脳浮腫	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0200, AN=306369, Gender=M, Race=White, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=21								
306369	Safety Follow-up	39	肺臓炎	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0200, AN=311151, Gender=F, Race=White, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
311151	Safety Follow-up	6	呼吸不全	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0209, AN=310671, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
310671	Safety Follow-up	35	死亡	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0284, AN=307284, Gender=M, Race=Asian, Age=47 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29								
307284	Safety Follow-up	41	肺臓炎	5	Y	Y	None	Fatal

C Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 2 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0407, AN=305019, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
305019	Safety Follow-up	36	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0440, AN=310818, Gender=M, Race=White, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=296								
310818	Treatment Cycle 13	270	心不全	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0443, AN=310105, Gender=M, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43								
310105	Safety Follow-up	51	肺炎	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0522, AN=302311, Gender=M, Race=White, Age=56 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
302311	Safety Follow-up	4	喀血	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0805, AN=310425, Gender=M, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=296								
310425	Safety Follow-up	316	急性冠動脈症候群	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0836, AN=305281, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=167								
305281	Safety Follow-up	189	死亡	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1241, AN=301658, Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=50								
301658	Safety Follow-up	60	誤嚥性肺炎	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1241, AN=306873, Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=106								
306873	Safety Follow-up	122	死亡	5	Y		N/A	Fatal

C Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 2 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1245, AN=308563, Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
308563	Safety Follow-up	22	肺の悪性新生物	5	Y	N	Discontinued	Fatal
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0024, AN=302763, Gender=M, Race=White, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
302763	Safety Follow-up	14	心停止	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0046, AN=310887, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
310887	Safety Follow-up	19	脳血管発作	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0048, AN=301360, Gender=M, Race=White, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=50								
301360	Extended Safety Follow-up	89	心肺不全	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0063, AN=308627, Gender=F, Race=, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85								
308627	Safety Follow-up	88	心タンポナーデ	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0081, AN=301391, Gender=M, Race=Multiple, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43								
301391	Safety Follow-up	52	脊髄圧迫	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0081, AN=307798, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43								
307798	Extended Safety Follow-up	74	呼吸窮迫	5	Y	N	Discontinued	Fatal

Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0094, AN=300608, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=23								
300608	Safety Follow-up	50	心筋梗塞	5	Y	Y	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0136, AN=308375, Gender=F, Race=White, Age=39 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=43								
308375	Treatment Cycle 3	43	肺炎	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0181, AN=300961, Gender=M, Race=White, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
300961	Extended Safety Follow-up	55	肺炎	5	Y	Y	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0200, AN=308329, Gender=M, Race=White, Age=79 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=469								
308329	Safety Follow-up	479	肺炎	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0201, AN=302829, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=42								
302829	Safety Follow-up	67	誤嚥性肺炎	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0209, AN=305467, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
305467	Safety Follow-up	2	気管支吸引	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0209, AN=308247, Gender=F, Race=White, Age=44 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
308247	Safety Follow-up	42	貧血	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0209, AN=309351, Gender=F, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								

Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0209, AN=309351, Gender=F, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
309351	Extended Safety Follow-up	71	死亡	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0283, AN=314399, Gender=M, Race=White, Age=36 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
314399	Safety Follow-up	29	肺塞栓症	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0360, AN=312585, Gender=M, Race=White, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=63								
312585	Safety Follow-up	86	肺水腫	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0563, AN=312499, Gender=F, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=281								
312499	Safety Follow-up	287	肺炎	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0602, AN=304067, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=20								
304067	Safety Follow-up	32	死亡	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0920, AN=308160, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=120								
308160	Safety Follow-up	133	肺臓炎	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0964, AN=307384, Gender=M, Race=White, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
307384	Safety Follow-up	3	呼吸不全	5	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=0964, AN=309164, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=25								

Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=0964, AN=309164, Gender=F, Race=White, Age=51 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=25								
309164	Extended Safety Follow-up	75	肝不全	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1242, AN=314137, Gender=F, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=64								
314137	Safety Follow-up	81	塞栓症	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1243, AN=313804, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=220								
313804	Safety Follow-up	228	肺出血	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1322, AN=311967, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=20								
311967	Safety Follow-up	39	死亡	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1405, AN=312141, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=40								
312141	Safety Follow-up	57	肺炎	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1430, AN=304201, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29								

Confidential

表 2.7.4-30　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1430, AN=304201, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29								
304201	Extended Safety Follow-up	80	自殺既遂	5	Y	N	N/A	Fatal

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' and 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.1.1: P010]

Confidential

2.7.4.2.1.2.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）国際共同010試験

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で MK-3475の最終投与後90日までに発現したすべての死亡に至った有害事象を[表 2.7.4-31]に示す。

死亡に至った有害事象の発現割合は悪性黒色腫と非小細胞肺癌で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。非小細胞肺癌の疾患背景から予想されたとおり、悪性黒色腫と比較して、非小細胞肺癌では、呼吸器疾患（肺炎、肺臓炎及び呼吸不全）による死亡の発現割合が高かった（ただし、発現割合はいずれも1%未満であった）。

C Confidential

表 2.7.4-31　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
有害事象あり	43	(6.3)	62	(5.0)	48	(3.1)	110	(3.9)
有害事象なし	639	(93.7)	1,170	(95.0)	1,519	(96.9)	2,689	(96.1)
急性冠動脈症候群	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
急性腎不全	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
急性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
胃腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
貧血	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
気管支吸引	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
脳浮腫	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
悪液質	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
心停止	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
心不全	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
心タンポナーデ	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心肺不全	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
脳血管発作	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
自殺既遂	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
死亡	6	(0.9)	8	(0.6)	9	(0.6)	17	(0.6)
びまん性肺胞障害	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
塞栓症	1	(0.1)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
消化管穿孔	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
全身健康状態低下	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.2)
全身性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
喀血	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-31　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
出血性梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
出血性卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
血胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝不全	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
感染性胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
腸管穿孔	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肺の悪性新生物	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
癌性リンパ管症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
精神状態変化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
多臓器不全	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心筋梗塞	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺炎	7	(1.0)	8	(0.6)	2	(0.1)	10	(0.4)
誤嚥性肺炎	2	(0.3)	2	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
肺臓炎	3	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
気胸	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺塞栓症	1	(0.1)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)
肺出血	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺水腫	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸窮迫	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
呼吸不全	2	(0.3)	6	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.2)
敗血症	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
敗血症性ショック	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)	3	(0.1)
軟部組織感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
脊髄圧迫	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
外傷性頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-31　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
上部消化管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

2.7.4.2.1.2.4　　国際共同024試験

024試験で治験薬の最終投与後90日までに発現した死亡に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-32]に示す。

MK-3475群で9例（5.8%）の有害事象による死亡が報告された。このうち、1例（0.6%）［AN245193（突然死）］が治験担当医師により副作用による死亡と判定された。標準化学療法群では7例（4.7%）の有害事象による死亡が報告され、3例（2.0%）［AN244568（肺敗血症）、AN244820（死亡）及びAN243916（肺胞出血）］が治験担当医師により副作用による死亡と判定された。

副作用と判定された MK-3475群の死亡例の経過を以下に示す。すべての死亡例の叙述を[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.2.7.1項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

副作用と判定された MK-3475群の死亡例

AN245193は65歳の黒人女性で、抗がん剤の治療歴はなかった。治験参加時、肝臓及びリンパ節への転移が認められた。患者は、糖尿病、咳嗽、中心静脈カテーテル留置、局所腫脹（右胸カテーテル留置部付近の頚部腫脹）及び頚静脈閉塞の病歴を有していた。

重篤な有害事象の突然死（Grade 5）の前に受けた MK-3475の投与は1回であった。初回投与目に内頚静脈血餅に対しアスピリンも開始した。初回投与後2日目に、患者は自宅で同僚に対し、昨日 MK-3475の初回投与を受け、気分が良いと話した。その会話の約1.5時間後、患者は紅潮したように感じ、冷たい布を渡された。呼吸困難、疼痛、発熱、発疹や他の新規の症状はなかった。患者は良くなったようであったが、その後椅子からずり落ち、無反応で、脈がなかった。友人が心肺蘇生処置を行い、15分後に救急隊員が到着して蘇生処置を続けた。その他の治療は行われなかった。救急隊員による蘇生が15分間行われたが、患者は死亡した。剖検は行われなかった。

C Confidential

治験担当医師は、突然死と治験薬の因果関係をありと判定した。

初回投与の3日前に、患者の心電図所見より前側壁心筋梗塞（いつのものかは不明）及び左軸偏位が判明した。MK-3475が本事象に関連する可能性に加え、他の原因として頻脈性不整脈と肺塞栓が考えられた。

申請者は、本患者の現在入手可能な臨床関連情報に基づき、本事象とMK-3475との因果関係を裏付けるエビデンスは不十分であり、関連はないと評価した。因果関係の評価に影響を与える交絡因子として最近の心電図所見から心筋梗塞、糖尿病、内頚静脈血餅、局所腫脹を伴う侵襲性の内頚中心静脈カテーテル、転移性悪性腫瘍があった。

C Confidential

表 2.7.4-32　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

024 試験（安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-024, Site Number=0048, Subject ID=244540, Gender=F, Race=White, Age=50 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106									
244540	Safety Follow-up	127	肺炎	5 Days	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0065, Subject ID=245206, Gender=M, Race=White, Age=62 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=190									
245206	Safety Follow-up	193	心停止	2 Hours	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0092, Subject ID=245227, Gender=F, Race=White, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=41									
245227	Extended Safety Follow-up	75	急性呼吸不全	1.14 Weeks	5	Y	N	None	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0100, Subject ID=244824, Gender=M, Race=White, Age=87 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106									
244824	Safety Follow-up	113	レンサ球菌性肺炎	6 Days	5	Y	N	N/A	Fatal
		115	多臓器機能不全症候群	4 Days	5	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0123, Subject ID=245107, Gender=M, Race=White, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=379									
245107	Safety Follow-up	404	全身健康状態低下	3 Days	5	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0123, Subject ID=245118, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=173									
245118	Extended Safety Follow-up	204	呼吸不全	2 Days	5	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0123, Subject ID=245122, Gender=M, Race=White, Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
245122	Safety Follow-up	7	出血性卒中	4 Days	5	Y	N	Discontinued	Fatal

Confidential

表 2.7.4-32　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

024 試験（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-024, Site Number=0132, Subject ID=245145, Gender=M, Race=White, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=44									
245145	Extended Safety Follow-up	92	好中球減少性敗血症	3 Days	5	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0176, Subject ID=245193, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
245193	Safety Follow-up	2	突然死	1 Days	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0048, Subject ID=244568, Gender=M, Race=White, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=7									
244568	Safety Follow-up	19	肺敗血症	1 Weeks	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0064, Subject ID=245168, Gender=M, Race=White, Age=59 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=50									
245168	Safety Follow-up	64	肺塞栓症	23 Hours	5	Y	N	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0065, Subject ID=245194, Gender=M, Race=White, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43									
245194	Safety Follow-up	61	心不全	5 Hours	5	Y	N	N/A	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0100, Subject ID=244820, Gender=M, Race=White, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
244820	Safety Follow-up	8	死亡	23 Hours	5	Y	Y	N/A	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0136, Subject ID=245213, Gender=M, Race=White, Age=85 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=182									
245213	Extended Safety Follow-up	221	心停止	23 Hours	5	Y	N	None	Fatal

Confidential

表 2.7.4-32　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

024 試験（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0256, Subject ID=243916, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=93									
243916	Safety Follow-up	109	肺胞出血	4 Days	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0340, Subject ID=243901, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22									
243901	Safety Follow-up	41	心肺停止	2.5 Hours	5	Y	N	N/A	Fatal

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.03.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

Confidential

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1　海外001試験（パートC及びF）

001試験（パートC及びF）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4- 37]に、重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 38]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、MK-3475 2 mg/kgQ3W 群と10 mg/kg Q3W 及び Q2W 群で類似していた。全患者で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は、胸水（4.7%）、肺炎（3.6%）、呼吸困難（2.7%）、肺臓炎（2.5%）及び肺塞栓症（2.4%）であった。

001試験（パートC及びF）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録 2.7.4- 39]に示す。

重篤な副作用の発現割合は、MK-3475 2 mg/kgQ3W 群と10 mg/kg Q3W 及び Q2W 群で類似していた。全患者の8.4%で重篤な副作用が発現し、最も高頻度で発現した重篤な副作用は、肺臓炎（2.5%）であった。肺臓炎については、[2.7.4.2.1.5.1.1 項]で詳細に検討した。他の重篤な副作用の発現割合は、いずれも1%未満であった。

すべての重篤な有害事象及び重篤な副作用の叙述をそれぞれ[資料5.3.5.2.1.2: P001V04]の16.2.7.4 項及び14.7.2.11 項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.2　国際共同010試験

010試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 40]に、重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 41]に示す。

重篤な有害事象は、MK-3475併合群の36.1%、ドセタキセル群の34.6%で発現した。MK-3475併合群で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は、肺炎（5.3%）、肺臓炎（2.5%）、肺塞栓症（2.2%）、呼吸困難及び胸水（各1.2%）であった。一方、ドセタキセル群で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は、肺炎（5.2%）、発熱性好中球減少症（3.6%）、呼吸困難（1.9%）、好中球減少症及び肺塞栓症（各1.6%）であった。

010試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 42]に示す。

重篤な副作用は、MK-3475併合群（10.4%）と比較してドセタキセル群（13.6%）で多く発現した。MK-3475併合群で最も高頻度にみられた重篤な副作用は、肺臓炎（2.2%）であった。その他の重篤な副作用の発現割合は、いずれも1%未満であった。一方、ドセタキセル群で最も高頻度にみられた重篤な副作用は、発熱性好中球減少症（3.2%）及び好中球減少症（1.3%）であった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した、重篤な有害事象及び重篤な副作用の追加の解析結果を[資料5.3.5.1.1: P010]の14.4.2.6 項及び14.4.2.7 項に示す。用量及

C Confidential

び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

すべての重篤な有害事象及び重篤な副作用の叙述をそれぞれ[資料5.3.5.1.1: P010]の16.2.7.4 項及び14.4.3 項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.3.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で MK-3475の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4- 43]に、重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[付録 2.7.4- 44]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、悪性黒色腫（36.2%）と非小細胞肺癌（38.5%）で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。疾患背景から予想されたとおり、肺炎及び肺臓炎の発現割合は、悪性黒色腫（それぞれ1.8%及び1.0%）と比較して非小細胞肺癌（それぞれ4.5%及び2.5%）で高かった。

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で MK-3475の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録 2.7.4- 45]に、重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合1%以上）を[付録 2.7.4- 46]に示す。

重篤な副作用の発現割合は、悪性黒色腫（10.5%）と非小細胞肺癌（9.5%）で類似しており、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。肺臓炎の発現割合は、悪性黒色腫（1.0%）と比較して非小細胞肺癌（2.4%）で高かった。

2.7.4.2.1.3.4　国際共同024試験

024試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4- 137]に、重篤な有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 138]に示す。

重篤な有害事象は、MK-3475群の44.2%、標準化学療法群の44.0%で発現した。MK-3475群で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は、肺臓炎（4.5%）、胸水（3.2%）、慢性閉塞性肺疾患及び低ナトリウム血症（各2.6%）であった。一方、標準化学療法群で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は、肺炎（6.0%）、貧血（3.3%）、胸水、背部痛、急性腎障害、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、汎血球減少症及び血小板減少症（各2.0%）であった。

024試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録 2.7.4- 139]に

C Confidential

示す。

重篤な副作用は、MK-3475群の21.4%、標準化学療法群の20.7%で発現した。MK-3475群で最も高頻度にみられた重篤な副作用は、肺臓炎（4.5%）及び下痢（1.9%）であった。一方、標準化学療法群で最も高頻度にみられた重篤な副作用は、貧血（2.7%）、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、肺炎及び血小板減少症（各2.0%）であった。

すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.2.7.1 項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

治験担当医師が治験薬との因果関係なしと判定した悪性新生物進行、新生物進行及び疾患進行の MedDRA 基本語は、有害事象の集計から除外した。疾患進行の有害事象は、画像により確定された場合のみ報告された。画像診断による疾患進行が確定していない患者が臨床的増悪により治験薬の投与を中止した場合、中止理由は「有害事象による中止」と報告され、臨床的増悪の診断の根拠となった有害事象が報告された。したがって、疾患進行に関するすべての事象が集計から除外された訳ではない（例えば、中枢神経系転移、髄膜転移などが集計に含まれる）。

有害事象のために患者が予定された治験薬の投与を受けられなかった場合、該当する有害事象に対する処置として、休薬が選択された。

2.7.4.2.1.4.1　　海外001試験（パート C 及び F）

001試験（パート C 及び F）で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を[付録 2.7.4- 47]に、投与中止に至ったすべての副作用を[付録 2.7.4- 48]に示す。投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 49]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は全患者の14.4%と低く、投与中止に至った有害事象の発現パターンはすべての有害事象と類似していた。全患者で最も高頻度にみられた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（2.0%）であり、すべての用法・用量で同様であった。肺臓炎については、[2.7.4.2.1.5.1.1 項]で詳細に検討した。その他の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれも1%未満であった。

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

001試験（パート C 及び F）で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象を[付録 2.7.4- 50]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 51]に示す。

休薬に至った有害事象は、全患者の19.8%で発現した。全患者で最も高頻度にみられた休薬に至った有害事象は、肺炎（1.6%）及び下痢（1.1%）であった。

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

C Confidential

2.7.4.2.1.4.2　国際共同010試験

010試験で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 52]に、投与中止に至ったすべての副作用を[付録 2.7.4- 53]に示す。投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 54]に示す。

投与中止に至った有害事象は、MK-3475併合群（7.9%）と比較してドセタキセル群（13.6%）で多く認められた。MK-3475併合群で最も高頻度にみられた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（1.8%）であった。ドセタキセル群で最も高頻度にみられた投与中止に至った有害事象は、肺臓炎及び無力症（各1.0%）であった。その他の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれも1%未満であった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した、投与中止に至った有害事象の追加の解析結果を[資料5.3.5.1.1: P010]の14.4.2.9 項に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

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

010試験で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 55]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 56]に示す。

休薬に至った有害事象は、MK-3475併合群の22.9%、ドセタキセル群の23.6%で発現した。MK-3475併合群で最も高頻度にみられた休薬に至った有害事象は、疲労及び食欲減退（各1.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1.2%）、下痢、肺炎及び肺臓炎（各1.0%）であった。ドセタキセル群で最も高頻度にみられた休薬に至った有害事象は、肺炎、注入に伴う反応及び呼吸困難（各2.3%）、疲労（1.9%）、発熱、薬物過敏症及び上気道感染（各1.3%）であった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した、休薬に至った有害事象の追加の解析を[資料5.3.5.1.1: P010]の14.4.2.8 項に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

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

2.7.4.2.1.4.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を[付録 2.7.4- 57]に、投与中止に至ったすべての副作用を[付録 2.7.4- 58]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、悪性黒色腫（12.4%）と非小細胞肺癌（11.3%）で類似しており、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合で11.9%と低かった。非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討したMK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。

C Confidential

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象を[付録 2.7.4- 59]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は、悪性黒色腫（22.8%）と非小細胞肺癌（21.5%）で類似しており、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合で22.2%と低かった。非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討した MK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。

2.7.4.2.1.4.4　　国際共同024試験

024試験で治験薬の投与中止に至ったすべての副作用を[付録 2.7.4- 140]に、投与中止に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 141]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475群（9.1%）と比較して標準化学療法群（14.0%）で高かった。投与中止に至った副作用は、MK-3475群の7.1%、標準化学療法群の10.7%で発現した。MK-3475群で最も高頻度にみられた投与中止に至った副作用は、肺臓炎（3.9%）であった。標準化学療法群で最も高頻度にみられた投与中止に至った副作用は、疲労及び血中クレアチニン増加（各1.3%）であった。

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

024試験で治験薬の休薬に至ったすべての有害事象を[付録 2.7.4- 142]に、休薬に至った有害事象の一覧を[付録 2.7.4- 143]に示す。

休薬に至った有害事象は、MK-3475群の34.4%、標準化学療法群の34.0%で発現した。MK-3475群で最も高頻度にみられた休薬に至った有害事象は、下痢（4.5%）、呼吸困難（3.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、慢性閉塞性肺疾患及びトランスアミナーゼ上昇（各1.9%）であった。標準化学療法群で最も高頻度にみられた休薬に至った有害事象は、好中球減少症（8.0%）、好中球数減少（7.3%）、貧血（6.7%）及び血小板数減少（4.0%）であった。

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

Confidential

2.7.4.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

MK-3475の開発プログラムでは、免疫関連の有害事象を含む特に注目すべき有害事象（AEOSI）を継続的に評価している（[資料5.3.5.1.1: P010]及び[資料5.3.5.1.2: P024V10]の9.5.1.4.3.3 項）。AEOSI に該当する有害事象のリストは、新たな MK-3475の安全性データに基づき継続的に更新される。安全性併合解析対象集団（001試験、002試験、006試験及び010試験）で用いた AEOSI に該当する有害事象のリスト（2015年10月16日時点）を[付録 2.7.4- 60]に、024試験で用いた AEOSI に該当する有害事象のリスト（2016年5月2日時点）を[付録 2.7.4- 144]に示す。

また、標準的な安全性監視活動の一環として、適応症を問わない Expanded Access Program を含む MK-3475の全臨床試験のデータを用い、安全性報告データベース（Merck Adverse Event Reporting and Review System、以下 MARRS）に含まれる重篤な有害事象及び非重篤な有害事象のうち臨床的に注目すべき事象のプログラム横断的な症例評価を定期的に実施している。プログラム横断的症例評価の目的は、MK-3475の安全性統合データをレビューし、以下の評価を行うことである。

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

2.7.4.2.1.5.1.1　　重要な特定されたリスク

2015年9月3日までの MK-3475の臨床試験の累積データにおける、MK-3475の重要な特定されたリスクを以下に示す。

<u>重要な特定されたリスク</u>

- 免疫関連の肺臓炎
- 免疫関連の大腸炎
- 免疫関連の肝炎
- 免疫関連の腎炎
- 免疫関連の内分泌障害
  - 下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）
  - 甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）
  - 1型糖尿病
- その他の免疫関連有害事象
  - ぶどう膜炎
  - 膵炎
  - 筋炎

C Confidential

- 重度の皮膚反応
- ギラン・バレー症候群

- Infusion Reaction

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現したすべての重要な特定されたリスクの AEOSI を[表 2.7.4-33]に示す。各リスクの詳細な解析結果は[付録 2.7.4- 61]～[付録 2.7.4-73]に示す。悪性黒色腫のデータカットオフ以降（2015年3月1日から2015年9月3日まで）にプログラム横断的症例評価の対象となった、重要な特定されたリスクを発現した患者の一覧を[資料 5.3.6.1: LineListing]に示す。

重要な特定されたリスクの特性及び重症度に変化は認められなかった。申請者は、標準的な安全性監視活動の一環として、重要な特定されたリスクのモニタリングを継続する。

<u>重要な特定されたリスクの集計に関する注釈</u>

以下の少数の有害事象は、重要な特定されたリスクの併合解析の集計に反映されていない。

免疫関連の腎炎 : 5例［001試験の AN000054（自己免疫性腎炎）、000048（急性腎不全）及び000058（腎不全）、006試験の368852（急性腎不全）及び363218（腎不全）］が症例レビューにより特定されたが、データベース及び事象名の更新のため、集計には含まれていない。このため、001試験、010試験、002試験及び006試験の併合データにおける免疫関連の腎炎の発現例数は9例（0.3%）となる。

免疫関連の腸炎 : 001試験の AN001734が集計に含まれているが、後にこの患者は腸炎を発現しておらず、データの入力ミスであったことが判明した（データベースには、Grade 3 : 2013年9月11日から2013年9月13日、Grade 2 : 2013年9月14日から2013年9月25日の有害事象データが存在している）。このため、001試験、010試験、002試験及び006試験の併合データにおける免疫関連の腸炎の発現例数は48例（1.7%）となる。

Infusion reaction : 006試験の AN361473はアナフィラキシー様反応を発現したが、この事象は006試験実施時の Infusion reaction の定義に含まれていなかったため、集計には含まれていない。本事象は副作用と判定され、本事象のため患者は MK-3475の投与を中止した。このため、001試験、010試験、002試験及び006試験の併合データにおける Infusion reaction の発現例数は71例（2.5%）となる。

C Confidential

表 2.7.4-33　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
有害事象あり	142	(20.8)	244	(19.8)	352	(22.5)	596	(21.3)
有害事象なし	540	(79.2)	988	(80.2)	1,215	(77.5)	2,203	(78.7)
副腎機能不全	5	(0.7)	9	(0.7)	13	(0.8)	22	(0.8)
副腎機能不全	5	(0.7)	9	(0.7)	11	(0.7)	20	(0.7)
急性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
続発性副腎皮質機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
大腸炎	6	(0.9)	13	(1.1)	36	(2.3)	49	(1.8)
大腸炎	6	(0.9)	13	(1.1)	33	(2.1)	46	(1.6)
顕微鏡的大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
ギラン・バレー症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
軸索型ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
ギラン・バレー症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
肝炎	3	(0.4)	3	(0.2)	16	(1.0)	19	(0.7)
自己免疫性肝炎	3	(0.4)	3	(0.2)	9	(0.6)	12	(0.4)
薬物性肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
肝炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.4)	6	(0.2)
甲状腺機能亢進症	32	(4.7)	43	(3.5)	53	(3.4)	96	(3.4)
甲状腺機能亢進症	32	(4.7)	43	(3.5)	53	(3.4)	96	(3.4)
下垂体炎	2	(0.3)	3	(0.2)	14	(0.9)	17	(0.6)
下垂体炎	0	(0.0)	1	(0.1)	8	(0.5)	9	(0.3)
下垂体機能低下症	2	(0.3)	2	(0.2)	6	(0.4)	8	(0.3)
甲状腺機能低下症	56	(8.2)	98	(8.0)	139	(8.9)	237	(8.5)
甲状腺機能低下症	56	(8.2)	98	(8.0)	138	(8.8)	236	(8.4)
粘液水腫	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-33　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
甲状腺機能低下症	56	(8.2)	98	(8.0)	139	(8.9)	237	(8.5)
原発性甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
Infusion Reaction	12	(1.8)	31	(2.5)	39	(2.5)	70	(2.5)
アナフィラキシー反応	2	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)
サイトカイン放出症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
薬物過敏症	4	(0.6)	5	(0.4)	8	(0.5)	13	(0.5)
過敏症	1	(0.1)	8	(0.6)	14	(0.9)	22	(0.8)
血清病	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
注入に伴う反応	5	(0.7)	15	(1.2)	14	(0.9)	29	(1.0)
筋炎	3	(0.4)	3	(0.2)	8	(0.5)	11	(0.4)
ミオパチー	2	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)	3	(0.1)
筋炎	1	(0.1)	1	(0.1)	6	(0.4)	7	(0.3)
横紋筋融解症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
膵炎	3	(0.4)	3	(0.2)	6	(0.4)	9	(0.3)
自己免疫性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
膵炎	2	(0.3)	2	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.3)
急性膵炎	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
肺臓炎	31	(4.5)	54	(4.4)	40	(2.6)	94	(3.4)
間質性肺疾患	3	(0.4)	4	(0.3)	3	(0.2)	7	(0.3)
肺臓炎	28	(4.1)	50	(4.1)	37	(2.4)	87	(3.1)
腎炎	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
尿細管間質性腎炎	1	(0.1)	1	(0.1)	3	(0.2)	4	(0.1)
重度の皮膚反応	11	(1.6)	18	(1.5)	28	(1.8)	46	(1.6)
黄疸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
膿疱性皮疹	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
挫傷	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
陰部そう痒症	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
水疱性皮膚炎	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
剥脱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

C Confidential

表 2.7.4-33　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重度の皮膚反応	11	(1.6)	18	(1.5)	28	(1.8)	46	(1.6)
薬疹	1	(0.1)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
多形紅斑	2	(0.3)	3	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
剥脱性発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
扁平苔癬	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
類天疱瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	4	(0.1)
乾癬	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
発疹	2	(0.3)	4	(0.3)	5	(0.3)	9	(0.3)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.1)	2	(0.2)	5	(0.3)	7	(0.3)
そう痒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
中毒性皮疹	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
甲状腺炎	3	(0.4)	3	(0.2)	13	(0.8)	16	(0.6)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.3)	5	(0.2)
甲状腺炎	2	(0.3)	2	(0.2)	9	(0.6)	11	(0.4)
1型糖尿病	3	(0.4)	3	(0.2)	3	(0.2)	6	(0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
1型糖尿病	3	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.1)	5	(0.2)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.9)	14	(0.5)
虹彩毛様体炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
虹彩炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)

C Confidential

表 2.7.4-33　特に注目すべき有害事象（重要な特定されたリスク）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(0.9)	14	(0.5)
ぶどう膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.6)	10	(0.4)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
An AEOSI category 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 version used is 18.0
Five additional cases (subject 000054 in PN001 with autoimmune nephritis, subject 000048 in PN001 with renal failure acute, subject 000058 in PN001 with renal failure, subject 368852 in PN006 with renal failure acute, subject 363218 in PN006 with renal failure) of the AEOSI-Renal were observed that are not reported on the table.
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

024試験で発現したすべての AEOSI を[表 2.7.4-34]に示す。AEOSI の要約を[付録 2.7.4- 145]に、Grade 3以上の AEOSI を[付録 2.7.4- 146]に、AEOSI を発現した患者の一覧を[付録 2.7.4- 147]に示す。また、各 AEOSI に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[付録 2.7.4- 148]に、各 AEOSI の Grade 別有害事象を[付録 2.7.4- 149]に示す。

024試験の MK-3475群において、AEOSI は45例（29.2%）にみられた。ほとんどの AEOSI は Grade 1又は2であり、Grade 3以上の AEOSI は15例（9.7%）であった。AEOSI による死亡例はなく、AEOSI による投与中止は6例（3.9%）であった。

最も高頻度に発現した AEOSI は甲状腺機能低下症（14例、9.1%）及び甲状腺機能亢進症（12例、7.8%）であった。甲状腺機能亢進症の Grade は Grade 1が8例（5.2%）、Grade 2が4例（2.6%）であった。甲状腺機能亢進症を発現した12例のうち、全例がベースライン時の甲状腺刺激ホルモン（以下、TSH）は値正常で、甲状腺機能亢進症の発現前に頚部又は甲状腺への放射線照射を受けていなかった。1例は甲状腺腫の既往があったが、ベースライン時の TSH は正常で MK-3475の初回投与前に甲状腺療法を受けていなかった。さらに、ほとんどの甲状腺機能亢進症の症例は Grade 1であり、休薬や副腎皮質ホルモン剤を必要とせず、抗甲状腺療法を実施することで対処可能であった。MK-3475群で甲状腺機能亢進症を発現した12例中11例はデータカットオフ時点で回復していた。

甲状腺機能低下症の Grade は Grade 1が6例（3.9%）、Grade 2が8例（5.2%）であった。甲状腺機能低下症を発現した14例のうち7例は、甲状腺機能低下症の発現前に甲状腺機能亢進症を発現していた。残りの7例のうち、1例は甲状腺機能低下症の既往があり、MK-3475の初回投与前に甲状腺ホルモン補充を受けていた。2例目の患者はベースライン時の TSH が軽度上昇していたが、甲状

C Confidential

腺障害や頚部への放射線照射の前歴はなかった。残りの5例は甲状腺異常の既往はなく、頚部放射線照射の前歴もなく、MK-3475の初回投与前の TSH 値も正常であった。甲状腺機能低下症に対し副腎皮質ホルモン剤の使用はなかった。また、臨床的に重大な甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモン補充療法を実施することで対処可能であった。

Grade 1～4の肺臓炎が9例（5.8%）に発現したが、Grade 5の肺臓炎はなかった。

024試験においても重要な特定されたリスクの特性及び重症度に変化は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-34　特に注目すべき有害事象（AEOSI）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	154		150	
有害事象あり	45	(29.2)	7	(4.7)
有害事象なし	109	(70.8)	143	(95.3)
大腸炎	3	(1.9)	0	(0.0)
大腸炎	2	(1.3)	0	(0.0)
腸炎	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	12	(7.8)	2	(1.3)
甲状腺機能亢進症	12	(7.8)	2	(1.3)
下垂体炎	1	(0.6)	0	(0.0)
下垂体炎	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	14	(9.1)	2	(1.3)
甲状腺機能低下症	14	(9.1)	2	(1.3)
Infusion Reaction	7	(4.5)	2	(1.3)
薬物過敏症	0	(0.0)	1	(0.7)
過敏症	4	(2.6)	0	(0.0)
注入に伴う反応	3	(1.9)	1	(0.7)
筋炎	3	(1.9)	0	(0.0)
ミオパチー	1	(0.6)	0	(0.0)
筋炎	2	(1.3)	0	(0.0)
腎炎	1	(0.6)	0	(0.0)
尿細管間質性腎炎	1	(0.6)	0	(0.0)
膵炎	1	(0.6)	0	(0.0)
膵炎	1	(0.6)	0	(0.0)
肺臓炎	9	(5.8)	1	(0.7)
間質性肺疾患	1	(0.6)	0	(0.0)
肺臓炎	8	(5.2)	1	(0.7)
重度の皮膚反応	6	(3.9)	0	(0.0)
乾癬	1	(0.6)	0	(0.0)
発疹	2	(1.3)	0	(0.0)
全身性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)
中毒性皮疹	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺炎	4	(2.6)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺炎	3	(1.9)	0	(0.0)
1型糖尿病	1	(0.6)	0	(0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A bolded term 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.
Skin-A and Skin-B categories are combined as Skin category.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

C Confidential

2.7.4.2.1.5.1.2　重要な潜在的リスク

MK-3475の重要な潜在的リスクには、筋無力症候群が含まれる。

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現したすべての筋無力症候群を[付録 2.7.4- 74]に示す。筋無力症候群の詳細な解析結果は[付録 2.7.4- 75]に示す。024試験では筋無力症候群はみられなかった。2015年9月3日までにプログラム横断的症例評価の対象となった、筋無力症候群の Council for International Organizations of Medical Sciences（CIOMS）形式の報告書を[資料 5.3.6.2: CIOMS]に示す。

001試験の非小細胞肺癌患者1例及び002試験の悪性黒色腫患者1例が筋無力症候群を発現した。001試験の事象は非重篤で回復した。002試験の事象は重篤で本承認申請時点で未回復である。どちらも MK-3475との因果関係はありと判定され、患者は MK-3475を休薬した。002試験の患者は副腎皮質ホルモン剤を投与されたが、001試験の患者は投与されなかった。本申請時点で、筋無力症候群と MK-3475投与との因果関係を支持するエビデンスは不十分である。申請者は、標準的な安全性監視活動の一環として、重要な潜在的リスクのモニタリングを継続する。

2.7.4.2.1.5.1.3　医薬品リスク管理計画書（RMP）の特定されたリスク又は潜在的なリスクに含まれないが、免疫の関与が考えられるその他の有害事象

免疫の関与が考えられるその他の有害事象には、ニューロパチー、溶血性貧血、心筋炎、心膜炎及び血管炎が含まれる。

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パート C 及び F）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パート B 及び D）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パート B、C、D 及び F）＋010試験＋002試験＋006試験］で発現したすべてのその他の AEOSI を[表 2.7.4-35]に示す。免疫の関与が考えられるその他の有害事象の詳細な解析結果は[付録 2.7.4- 76]～[付録 2.7.4- 78]に示す。2015年3月1日から2015年9月3日までにプログラム横断的症例評価の対象となった、免疫の関与が考えられるその他の有害事象を発現した患者の一覧を[資料5.3.6.3: LineListing]に示す。

001試験、002試験、006試験及び010試験では、心筋炎及びギラン・バレー症候群に該当しないニューロパチーの報告はなかった。AEOSI の解析結果から、新たな安全性の懸念は特定されなかった。024試験では、MK-3475の定期的な安全性評価に基づき、ニューロパチー、溶血性貧血、心筋炎、心膜炎及び血管炎を免疫の関与が考えられるその他の有害事象として取り扱わなかった。

申請者は、標準的な安全性監視活動の一環として、これらの事象のモニタリングを継続する。

C Confidential

表 2.7.4-35　特に注目すべき有害事象（免疫の関与が考えられるその他の有害事象）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	P010		PN001 Lung, PN010		PN001 Mel, PN002, PN006		PN001 PN002 PN006 PN010	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	682		1,232		1,567		2,799	
有害事象あり	1	(0.1)	3	(0.2)	2	(0.1)	5	(0.2)
有害事象なし	681	(99.9)	1,229	(99.8)	1,565	(99.9)	2,794	(99.8)
溶血性貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
自己免疫性溶血性貧血	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
心膜炎	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
心膜炎	1	(0.1)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
血管炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)
血管炎	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)	2	(0.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
An AEOSI category 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 version used is 18.0
Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date: [redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

詳細な叙述は各治験総括報告書に示す。なお、すべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の基準に合致する事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

025試験、001試験、010試験及び併合解析では、臨床検査値異常が臨床的に重大で意味のあるベースラインからの変化か否かを評価するため、臨床検査値異常で認められた最も高い CTCAE Grade を用い、シフト解析を実施した。臨床的に意味のある CTCAE Grade の悪化を、Grade 3未満から Grade 3以上への変動、又は Grade 0から Grade 2への変動と定義した。011試験及び024試験では、臨床的に意味のある臨床検査値の Grade の悪化に関する解析を実施しなかった。

本項では、始めに001試験（パート C 及び F）及び010試験の結果を提示する。次に、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫の安全性の併合解析結果を1つの表に要約する。さらに、未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の試験成績を提示する。2つの国内試験（011試験及び025試験）並びに2つの国際共同治験（010試験及び024試験）の日本人集団の解析結果は、[2.7.4.5.1 項]に示す。

C Confidential

2.7.4.3.1　海外001試験（パートC及びF）

001試験（パートC及びF）で臨床検査値のGradeがベースラインより悪化した患者の要約を[付録 2.7.4- 79]に示す。

全患者で最も高頻度にみられた臨床的に意味のあるGradeの悪化は、血中リン減少（15.3%）、血中ブドウ糖増加（10.5%）及びリンパ球減少（9.1%）であった。臨床的に意味のある肝機能及び腎機能に関連する臨床検査値の変動の発現割合は低頻度であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.1%）、ビリルビン増加（3.1%）及びクレアチニン増加（0.7%）であった。概して、臨床検査値のGradeの悪化の発現割合は、MK-3475 2 mg/kgQ3W群と10 mg/kg Q3W及びQ2W群で類似していた。

2.7.4.3.2　国際共同010試験

010試験で臨床検査値のGradeがベースラインより悪化した患者の要約を[付録 2.7.4- 80]に示す。MK-3475群で最も高頻度にみられた臨床的に意味のあるGradeの悪化は、リンパ球減少（MK-3475 2 mg/kg Q3W群：16.8%、10 mg/kg Q3W群：19.0%、ドセタキセル群：23.6%）、血中リン減少（MK-3475 2 mg/kg Q3W群：11.2%、10 mg/kg Q3W群：18.1%、ドセタキセル群：14.9%）及び血中ブドウ糖増加（MK-3475 2 mg/kg Q3W群：8.0%、10 mg/kg Q3W群：9.3%、ドセタキセル群：15.5%）であった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者における臨床検査値の追加の解析結果を[資料5.3.5.1.1: P010]の14.4.9 項に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.3.3　安全性併合解析対象集団（001試験＋002試験＋006試験＋010試験）

010試験、非小細胞肺癌併合［001試験（パートC及びF）＋010試験］、悪性黒色腫併合［001試験（パートB及びD）＋002試験＋006試験］、非小細胞肺癌及び悪性黒色腫併合［001試験（パートB、C、D及びF）＋010試験＋002試験＋006試験］で臨床検査値のGradeがベースラインより悪化した患者の要約を[表 2.7.4-36]に、臨床検査値のGradeがベースラインより悪化した患者で認められた最も高いCTCAE Gradeの要約を[付録 2.7.4- 81]に示す。

悪性黒色腫と非小細胞肺癌で、臨床検査値のGradeがベースラインより悪化した患者の発現割合に、臨床的に意味のある違いは認められず、非小細胞肺癌の結果により、悪性黒色腫で検討したMK-3475の安全性プロファイルに変化はなかった。

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
APTT 増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
Worsened from baseline	10 (1.5)	33 (2.7)	37 (2.4)	70 (2.5)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (0.1)	4 (0.3)	9 (0.6)	13 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				
Improved from baseline	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)
Worsened from baseline	133 (19.5)	231 (18.8)	368 (23.5)	599 (21.4)
Clinically meaningful† worsened from baseline	27 (4.0)	39 (3.2)	62 (4.0)	101 (3.6)
アルブミン減少				
Improved from baseline	4 (0.6)	8 (0.6)	5 (0.3)	13 (0.5)
Worsened from baseline	210 (30.8)	391 (31.7)	497 (31.7)	888 (31.7)
Clinically meaningful† worsened from baseline	59 (8.7)	88 (7.1)	149 (9.5)	237 (8.5)
アルカリホスファターゼ増加				
Improved from baseline	3 (0.4)	4 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.3)
Worsened from baseline	182 (26.7)	327 (26.5)	345 (22.0)	672 (24.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	31 (4.5)	44 (3.6)	64 (4.1)	108 (3.9)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
アミラーゼ増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	3 (0.4)	3 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	3 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
Worsened from baseline	161 (23.6)	275 (22.3)	433 (27.6)	708 (25.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	26 (3.8)	42 (3.4)	72 (4.6)	114 (4.1)
血中重炭酸塩減少				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	0 (0.0)	34 (2.8)	108 (6.9)	142 (5.1)
Clinically meaningful† worsened from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
ビリルビン増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
Worsened from baseline	40 (5.9)	77 (6.3)	159 (10.1)	236 (8.4)
Clinically meaningful† worsened from baseline	12 (1.8)	28 (2.3)	53 (3.4)	81 (2.9)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
カルシウム減少				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
Worsened from baseline	120 (17.6)	232 (18.8)	358 (22.8)	590 (21.1)
Clinically meaningful† worsened from baseline	24 (3.5)	44 (3.6)	53 (3.4)	97 (3.5)
カルシウム増加				
Improved from baseline	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
Worsened from baseline	67 (9.8)	95 (7.7)	115 (7.3)	210 (7.5)
Clinically meaningful† worsened from baseline	16 (2.3)	19 (1.5)	15 (1.0)	34 (1.2)
コレステロール				
Improved from baseline	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)
Worsened from baseline	132 (19.4)	249 (20.2)	343 (21.9)	592 (21.2)
Clinically meaningful† worsened from baseline	12 (1.8)	27 (2.2)	30 (1.9)	57 (2.0)
クレアチンキナーゼ				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	3 (0.4)	3 (0.2)	6 (0.4)	9 (0.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
クレアチニン増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
Worsened from baseline	116 (17.0)	180 (14.6)	240 (15.3)	420 (15.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	16 (2.3)	20 (1.6)	32 (2.0)	52 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				
Improved from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Worsened from baseline	9 (1.3)	9 (0.7)	19 (1.2)	28 (1.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	8 (1.2)	8 (0.6)	11 (0.7)	19 (0.7)
ブドウ糖減少				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.1)
Worsened from baseline	52 (7.6)	76 (6.2)	147 (9.4)	223 (8.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	11 (1.6)	14 (1.1)	26 (1.7)	40 (1.4)
ブドウ糖増加				
Improved from baseline	7 (1.0)	14 (1.1)	14 (0.9)	28 (1.0)
Worsened from baseline	282 (41.3)	555 (45.0)	721 (46.0)	1,276 (45.6)
Clinically meaningful† worsened from baseline	54 (7.9)	109 (8.8)	169 (10.8)	278 (9.9)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
ヘモグロビン減少				
Improved from baseline	8 (1.2)	17 (1.4)	8 (0.5)	25 (0.9)
Worsened from baseline	239 (35.0)	436 (35.4)	656 (41.9)	1,092 (39.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	35 (5.1)	58 (4.7)	131 (8.4)	189 (6.8)
白血球減少				
Improved from baseline	1 (0.1)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Worsened from baseline	42 (6.2)	92 (7.5)	223 (14.2)	315 (11.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	8 (1.2)	21 (1.7)	39 (2.5)	60 (2.1)
白血球増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Clinically meaningful† worsened from baseline	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
リンパ球減少				
Improved from baseline	15 (2.2)	19 (1.5)	22 (1.4)	41 (1.5)
Worsened from baseline	196 (28.7)	296 (24.0)	527 (33.6)	823 (29.4)
Clinically meaningful† worsened from baseline	104 (15.2)	152 (12.3)	237 (15.1)	389 (13.9)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
リンパ球増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
マグネシウム減少				
Improved from baseline	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Worsened from baseline	127 (18.6)	206 (16.7)	204 (13.0)	410 (14.6)
Clinically meaningful† worsened from baseline	17 (2.5)	20 (1.6)	16 (1.0)	36 (1.3)
マグネシウム増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	31 (4.5)	68 (5.5)	105 (6.7)	173 (6.2)
Clinically meaningful† worsened from baseline	5 (0.7)	7 (0.6)	17 (1.1)	24 (0.9)
好中球減少				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
Worsened from baseline	36 (5.3)	47 (3.8)	123 (7.8)	170 (6.1)
Clinically meaningful† worsened from baseline	15 (2.2)	20 (1.6)	61 (3.9)	81 (2.9)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
好中球増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
リン酸塩減少				
Improved from baseline	3 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
Worsened from baseline	113 (16.6)	212 (17.2)	298 (19.0)	510 (18.2)
Clinically meaningful† worsened from baseline	96 (14.1)	177 (14.4)	275 (17.5)	452 (16.1)
血小板減少				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	67 (9.8)	118 (9.6)	177 (11.3)	295 (10.5)
Clinically meaningful† worsened from baseline	12 (1.8)	21 (1.7)	16 (1.0)	37 (1.3)
血小板増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
カリウム減少				
Improved from baseline	1 (0.1)	3 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
Worsened from baseline	64 (9.4)	121 (9.8)	195 (12.4)	316 (11.3)
Clinically meaningful† worsened from baseline	10 (1.5)	18 (1.5)	29 (1.9)	47 (1.7)
カリウム増加				
Improved from baseline	2 (0.3)	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
Worsened from baseline	111 (16.3)	172 (14.0)	243 (15.5)	415 (14.8)
Clinically meaningful† worsened from baseline	31 (4.5)	43 (3.5)	63 (4.0)	106 (3.8)
プロトロンビン国際標準比増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.1)
Worsened from baseline	8 (1.2)	28 (2.3)	49 (3.1)	77 (2.8)
Clinically meaningful† worsened from baseline	2 (0.3)	6 (0.5)	21 (1.3)	27 (1.0)
ナトリウム減少				
Improved from baseline	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
Worsened from baseline	203 (29.8)	411 (33.4)	514 (32.8)	925 (33.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	55 (8.1)	89 (7.2)	85 (5.4)	174 (6.2)

C Confidential

表 2.7.4-36　臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約
（いずれかの投与群で臨床的に意味のある悪化の発現割合 0%超）
001 試験＋002 試験＋006 試験＋010 試験
MK-3475 を投与された悪性黒色腫及び非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

Laboratory Test	P010 (N=682)	PN001 Lung, PN010 (N=1,232)	PN001 Mel, PN002, PN006 (N=1,567)	PN001,PN002, PN006, PN010 (N=2,799)
ナトリウム増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	32 (4.7)	43 (3.5)	98 (6.3)	141 (5.0)
Clinically meaningful† worsened from baseline	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.1)	4 (0.1)
トリアシルグリセロールリパーゼ増加				
Improved from baseline	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Worsened from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)
Clinically meaningful† worsened from baseline	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)
トリグリセリド				
Improved from baseline	5 (0.7)	7 (0.6)	9 (0.6)	16 (0.6)
Worsened from baseline	210 (30.8)	342 (27.8)	588 (37.5)	930 (33.2)
Clinically meaningful† worsened from baseline	31 (4.5)	37 (3.0)	62 (4.0)	99 (3.5)

A missing baseline value was set to Grade 0.
† A clinically meaningful worsening in CTCAE grade was defined as a shift from less than Grade 3 to Grade 3 , 4 or 5 or a shift from Grade 0 to Grade 2.
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for MEL: [redacted]).
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).
(MK-3475 PN002 Database Cutoff Date[redacted]).
(MK-3475 PN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

2.7.4.3.4　国際共同024試験

024試験では臨床的に意味のある臨床検査値の Grade の悪化に関する解析を実施していない。

024試験でベースライン及びベースライン後の測定がある患者における臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約を[付録 2.7.4- 150]に示す。

最も高頻度にみられた臨床検査値異常（全 Grade）は、MK-3475群ではマグネシウム減少（41.7%）、血中ブドウ糖増加（35.9%）及びリンパ球減少（35.8%）で、標準化学療法群ではヘモグロビン減少（73.9%）、リンパ球減少（47.5%）及び血中リン減少（42.9%）であった。
安全性解析対象集団における同様の要約を[付録 2.7.4- 151]に示す。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

001試験、011試験及び025試験では、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）又は心電図パラメータに、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。010試験及び024試験ではバイタルサインについて解析を実施していない。また、両試験とも心電図はスクリーニング時のみの実施であった。

C Confidential

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、011試験、025試験、010試験及び024試験の日本人非小細胞肺癌患者における安全性、並びに001試験（パートC及びF）、010試験及び024試験でMK-3475を投与された非小細胞肺癌患者における内因性及び外因性要因（年齢、性別、ECOG PS及び地域）別の安全性を検討した。

2.7.4.5.1　日本人集団における安全性

2.7.4.5.1.1　全般的な曝露状況

2.7.4.5.1.1.1　国内011試験（パートA）

011試験（パートA）の投与状況の要約を[表 2.7.4-37]に示す。

10例の患者が少なくとも1回のMK-3475の投与を受けた。全患者での平均投与期間は84.0日であった。投与群別の平均投与期間は、MK-3475 2 mg/kg Q2W群が98.7日、10 mg/kg Q2W群が77.7日であった。

表 2.7.4-37　投与状況の要約
011試験（パートA）（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q2W N=3	MK-3475 10 mg/kg Q2W N=7	Total N=10
Study Days On-Therapy (days)			
Mean	98.67	77.71	84.00
Median	126.00	44.00	57.50
SD	60.80	89.10	78.84
Range	29.00 to 141.00	1.00 to 265.00	1.00 to 265.00
Number of Administrations			
Mean	7.00	5.43	5.90
Median	9.00	3.00	4.00
SD	4.36	5.91	5.30
Range	2.00 to 10.00	1.00 to 18.00	1.00 to 18.00

SD = Standard deviation.

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P011V01]

2.7.4.5.1.1.2　国内025試験

025試験の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-38]及び[表 2.7.4-39]に示す。

38例の患者が少なくとも1回の MK-3475の投与を受けた。平均投与期間は159.9日であった。6ヵ月以上治験薬の投与を受けた患者数は、12例であった。

C Confidential

表 2.7.4-38　投与状況の要約

025 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 10mg/kg Q3W
Subjects in population	38
Study Days On-Therapy (days)	
Mean	159.92
Median	106.00
SD	126.39
Range	1.00 to 435.00
Number of Administrations	
Mean	8.08
Median	6.00
SD	5.56
Range	1.00 to 19.00

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

表 2.7.4-39　投与期間の分布

025 試験（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure	MK-3475 10mg/kg Q3W	
	n	%
Subjects in population	38	
> 0 m	38	100.0
≥ 1 m	35	92.1
≥ 3 m	23	60.5
≥ 6 m	12	31.6
≥ 12 m	3	7.9
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1.		

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

2.7.4.5.1.1.3　　国際共同010試験（日本人集団）

010試験（日本人集団）の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-40]及び[表 2.7.4-41]に示す。

少なくとも1回の治験薬の投与を受けた患者数は、ドセタキセル群27例、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群28例、10 mg/kg Q3W 群34例であった。平均投与期間は、ドセタキセル群99.6日に対し、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群133.4日、10 mg/kg Q3W 群132.4日であった。MK-3475群間で投与期間に意味のある差は認められず、MK-3475両群の投与期間はドセタキセル群と比較して長かった。6ヵ月以上治験薬の投与を受けた患者数は、ドセタキセル群6例に対し、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群11例、10 mg/kg Q3W 群8例であった。

試験全体の患者集団（以下、全集団）と日本人集団の投与状況の要約を[表 2.7.6.2.4-6]に並べて示す。日本人集団の平均投与期間は、全患者集団と比較してドセタキセル群で長く、MK-3475群で短かったが、全患者集団と同様に、MK-3475群の投与期間はドセタキセル群と比較して長かった。

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者の投与状況の要約及び投与期間の分布を[付録 2.7.4-

C Confidential

82]～[付録 2.7.4- 85]に示す。PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で治験薬の曝露状況に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-40　投与状況の要約
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=27	N=28	N=34
Study Days On-Therapy (days)			
Mean	99.56	133.39	132.35
Median	81.00	117.50	105.50
SD	93.10	83.67	128.40
Range	1.00 to 349.00	1.00 to 316.00	1.00 to 485.00
Number of Administrations			
Mean	5.33	6.96	6.71
Median	4.00	6.50	6.00
SD	4.07	3.82	5.60
Range	1.00 to 17.00	1.00 to 16.00	1.00 to 23.00
Database Cutoff Date: 30SEP2015			

Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

表 2.7.4-41　投与期間の分布
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

Duration of Exposure	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W (N=27)		MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=28)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=34)	
	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years
＞0 m	27	7.4	28	10.2	34	12.3
≥ 1 m	19	7.1	25	10.2	28	12.0
≥ 3 m	13	6.3	17	8.7	18	10.6
≥ 6 m	6	4.0	11	6.7	8	7.2
≥ 12 m	0	0	0	0	0	0
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1. (Database Cutoff Date: 30SEP2015).						

Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

2.7.4.5.1.1.4　国際共同024試験（日本人集団）

024試験（日本人集団）の投与状況の要約及び投与期間の分布をそれぞれ[表 2.7.4-42]及び[表 2.7.4-43]に示す。

少なくとも1回の治験薬の投与を受けた患者数は、MK-3475群21例、標準化学療法群19例であった。平均投与期間は、標準化学療法群117.47日に対し、MK-3475群242.19日であった。6ヵ月以上治験薬の投与を受けた患者数は、標準化学療法群5例に対し、MK-3475群16例であり、1年以上治

C Confidential

験薬の投与を受けた患者数は、標準化学療法群がいないのに対し、MK-3475群2例であった。

試験全体の患者集団（以下、全集団）と日本人集団の投与状況の要約を[表 2.7.6.2.5-6]に並べて示す。日本人集団の平均投与期間は、全患者集団と比較して標準化学療法群では同程度で、MK-3475群で長かったが、全患者集団と同様に、MK-3475群の投与期間は標準化学療法と比較して長かった。

表 2.7.4-42　投与状況の要約
024 試験（日本人安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W	標準化学療法
	N=21	N=19
Study Days On-Therapy (days)		
Mean	242.19	117.47
Median	232.00	106.00
SD	120.75	103.24
Range	1.00 to 526.00	1.00 to 358.00
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).		

Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

表 2.7.4-43　投与期間の分布
024 試験（日本人安全性解析対象集団）

Duration of Exposure	MK-3475 200 mg Q3W (N=21)		標準化学療法 (N=19)	
	n	Subject Years	n	Subject Years
＞0 m	21	13.9	19	6.1
≥ 1 m	20	13.9	13	5.9
≥ 3 m	18	13.6	11	5.4
≥ 6 m	16	12.8	5	3.6
≥ 12 m	2	2.5	0	0
Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1. (Database Cutoff Date: 09MAY2016).				

Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

2.7.4.5.1.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.5.1.2.1　国内011試験（パート A）

011試験（パート A）の患者の特性を[表 2.7.6.2.2-2]に示す。性別の内訳は、男性50.0%、女性50.0%であった。年齢の中央値は62歳（範囲：52～91歳）で、65歳以上の割合は40.0%であった。ECOG PS の内訳は、0が40.0%、1が60.0%であった。原疾患の内訳は、非小細胞肺癌5例、悪性黒色腫3例、乳癌1例、乳房外パジェット病1例であった。

C Confidential

2.7.4.5.1.2.2　国内025試験

025試験の患者の特性を[表 2.7.6.2.3-2]に示す。性別の内訳は、男性68.4%、女性31.6%であった。年齢の中央値は66歳（範囲：41～78歳）で、65歳以上の割合は60.5%であった。ECOG PS の内訳は、0が31.6%、1が68.4%であった。

2.7.4.5.1.2.3　国際共同010試験（日本人集団）

010試験（日本人集団）の患者の特性を[付録 2.7.4- 86]に示す。性別の内訳は、男性65.2%、女性34.8%であった。年齢の中央値は66歳（範囲：30～79歳）で、65歳以上の割合は56.2%であった。ECOG PS の内訳は、0が46.1%、1が53.9%であった。

全集団と日本人集団の患者の特性（無作為割付けを受けたすべての患者：ITT 集団）を[表 2.7.6.2.4-2]に並べて示す。日本人集団で非喫煙者及び EGFR 遺伝子変異陽性患者の割合が比較的高かったことを除き、全集団と日本人集団の患者の特性に関して、意味のある差は認められなかった。

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者の患者の特性を[付録 2.7.4- 87]及び[付録 2.7.4- 88]に示す。

2.7.4.5.1.2.4　国際共同024試験（日本人集団）

024試験（日本人集団）の患者の特性を[付録 2.7.4- 152]に示す。男性の割合は、MK-3475群76.2%、標準化学療法群94.7%であった。年齢の中央値及び65歳以上の割合は、MK-3475群では66歳（範囲：40～80歳）及び57.1%で、標準化学療法群では67歳（範囲：53～77歳）及び68.4%であった。ECOG PS の内訳は、MK-3475群では0が33.3%、1が66.7%で、標準化学療法群では0が42.1%、1が57.9%であった。

全集団と日本人集団の患者の特性（無作為割付けを受けたすべての患者：ITT 集団）を[表 2.7.6.2.5-2]に並べて示す。全集団と比較して、日本人集団では MK-3475群及び標準化学療法群ともに男性の割合が高く、喫煙者の割合が低かったことを除き、全集団と日本人集団の患者の特性に関して、臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3　有害事象

2.7.4.5.1.3.1　有害事象の解析

2.7.4.5.1.3.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.5.1.3.1.1.1　国内011試験（パート A）

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

有害事象の要約を[表 2.7.4-44]に示す。有害事象は10例すべてにみられ、そのうち8例に副作用がみられた。Grade 3以上の有害事象は4例に、Grade 3以上の副作用は1例にみられた。死亡はなか

C Confidential

った。投与レベル2の1例が、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した。

すべての有害事象及びすべての副作用を[付録 2.7.4- 89]及び[付録 2.7.4- 90]に示す。

表 2.7.4-44　有害事象の要約

011 試験パートＡ（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q2W (N=3)		MK-3475 10 mg/kg Q2W (N=7)		Total (N=10)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Patients in population	3		7		10	
With one or more adverse events	3	(100.0)	7	(100.0)	10	(100.0)
With no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
With drug-related† adverse events	2	(66.7)	6	(85.7)	8	(80.0)
With serious adverse events	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
With serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
Who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued‡ due to adverse event	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
Discontinued due to drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Discontinued due to serious adverse event	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(10.0)
Discontinued due to serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' not related to the drug are excluded.

Data Source: [資料5.3.5.2.2: P011V01]

2.7.4.5.1.3.1.1.2　国内025試験

2.7.4.5.1.3.1.1.2.1　有害事象の要約

025試験で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-45]に示す。

有害事象は、安全性解析対象例38例のうち、全例（100.0%）に認められ、副作用は33例（86.8%）に認められた。重篤な有害事象は11例（28.9%）で認められ、このうち副作用と判定されたのは8例（21.1%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、3例（7.9%）で認められ、いずれも治験薬と因果関係ありと判定された。1例で副作用（間質性肺疾患）による死亡が報告された。

PD-L1高発現の患者（12例）での有害事象の要約を[付録 2.7.4- 91]に示す。PD-L1高発現の患者での有害事象の発現割合は PD-L1発現陽性の患者と同程度であった。

C Confidential

表 2.7.4-45　有害事象の要約

025 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 10mg/kg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	38	
with one or more adverse events	38	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related[†] adverse events	33	(86.8)
with Grade 3- 5 adverse events	19	(50.0)
with Grade 3- 5 drug-related adverse events	8	(21.1)
with serious adverse events	11	(28.9)
with serious drug-related adverse events	8	(21.1)
who died	1	(2.6)
with drug-related death	1	(2.6)
discontinued[‡] due to an adverse event	3	(7.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(7.9)
discontinued due to a serious adverse event	3	(7.9)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	3	(7.9)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug is excluded.

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

2.7.4.5.1.3.1.1.2.2　　全有害事象

025試験で発現したすべての有害事象を[表 2.7.4-46]に示す。

最も高頻度に認められた有害事象は、発熱（10例、26.3%）、倦怠感（9例、23.7%）、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び食欲減退（各8例、21.1%）であった。

PD-L1高発現の患者（12例）で発現したすべての有害事象を[付録 2.7.4- 92]に示す。PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の患者で発現した有害事象に大きな違いはなかった。

C Confidential

表 2.7.4-46　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	38		38	
有害事象あり	38	(100.0)	19	(50.0)
有害事象なし	0	(0.0)	19	(50.0)
血液およびリンパ系障害	3	(7.9)	1	(2.6)
貧血	2	(5.3)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	1	(2.6)	1	(2.6)
心臓障害	1	(2.6)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(2.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	2	(5.3)	0	(0.0)
耳不快感	1	(2.6)	0	(0.0)
耳鳴	1	(2.6)	0	(0.0)
内分泌障害	4	(10.5)	0	(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1	(2.6)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	1	(2.6)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	2	(5.3)	0	(0.0)
眼障害	2	(5.3)	0	(0.0)
ぶどう膜炎	1	(2.6)	0	(0.0)
硝子体浮遊物	1	(2.6)	0	(0.0)
胃腸障害	16	(42.1)	2	(5.3)
腹痛	2	(5.3)	0	(0.0)
上腹部痛	1	(2.6)	0	(0.0)
大腸炎	1	(2.6)	0	(0.0)
便秘	1	(2.6)	0	(0.0)
下痢	8	(21.1)	1	(2.6)
口内乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)
消化不良	2	(5.3)	0	(0.0)
腸炎	1	(2.6)	0	(0.0)
出血性胃炎	1	(2.6)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(2.6)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	1	(2.6)	1	(2.6)
悪心	5	(13.2)	0	(0.0)
歯周病	1	(2.6)	0	(0.0)
口内炎	2	(5.3)	0	(0.0)
嘔吐	3	(7.9)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	24	(63.2)	0	(0.0)
疲労	5	(13.2)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-46　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
注射部位反応	2	(5.3)	0	(0.0)
限局性浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)
倦怠感	9	(23.7)	0	(0.0)
浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(5.3)	0	(0.0)
発熱	10	(26.3)	0	(0.0)
口渇	1	(2.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害	2	(5.3)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(2.6)	0	(0.0)
肝障害	1	(2.6)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(2.6)	0	(0.0)
過敏症	1	(2.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	14	(36.8)	1	(2.6)
気管支炎	2	(5.3)	0	(0.0)
結膜炎	1	(2.6)	0	(0.0)
憩室炎	1	(2.6)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	1	(2.6)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(2.6)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(2.6)	0	(0.0)
肺感染	1	(2.6)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	3	(7.9)	0	(0.0)
口腔真菌感染	1	(2.6)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(2.6)	0	(0.0)
肺炎	1	(2.6)	1	(2.6)
鼻炎	1	(2.6)	0	(0.0)
上気道感染	3	(7.9)	0	(0.0)
尿路感染	1	(2.6)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.6)	0	(0.0)
節足動物咬傷	1	(2.6)	0	(0.0)
臨床検査	19	(50.0)	11	(28.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(15.8)	2	(5.3)
アミラーゼ増加	1	(2.6)	1	(2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(21.1)	3	(7.9)
血中アルブミン減少	1	(2.6)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	6	(15.8)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(5.3)	0	(0.0)
血中リン減少	1	(2.6)	1	(2.6)

Confidential

表 2.7.4-46　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
血中リン増加	1	(2.6)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2	(5.3)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	1	(2.6)	1	(2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(10.5)	2	(5.3)
国際標準比増加	1	(2.6)	0	(0.0)
リンパ球数減少	5	(13.2)	3	(7.9)
血小板数減少	2	(5.3)	2	(5.3)
体重減少	5	(13.2)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(2.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	16	(42.1)	7	(18.4)
食欲減退	8	(21.1)	1	(2.6)
高カルシウム血症	1	(2.6)	1	(2.6)
高血糖	1	(2.6)	1	(2.6)
高カリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)
高尿酸血症	2	(5.3)	0	(0.0)
低アルブミン血症	4	(10.5)	1	(2.6)
低カルシウム血症	1	(2.6)	1	(2.6)
低ナトリウム血症	3	(7.9)	2	(5.3)
低リン酸血症	1	(2.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	11	(28.9)	0	(0.0)
関節痛	4	(10.5)	0	(0.0)
関節炎	2	(5.3)	0	(0.0)
背部痛	4	(10.5)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(5.3)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(15.8)	2	(5.3)
癌疼痛	1	(2.6)	1	(2.6)
肺の悪性新生物	1	(2.6)	0	(0.0)
癌性リンパ管症	1	(2.6)	0	(0.0)
悪性胸水	1	(2.6)	0	(0.0)
食道癌	1	(2.6)	1	(2.6)
腫瘍熱	1	(2.6)	0	(0.0)
神経系障害	11	(28.9)	1	(2.6)
脳血管発作	1	(2.6)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(2.6)	0	(0.0)
味覚異常	2	(5.3)	0	(0.0)
頭痛	5	(13.2)	0	(0.0)
神経系障害	1	(2.6)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-46　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
視神経炎	1	(2.6)	1	(2.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1	(2.6)	0	(0.0)
坐骨神経痛	1	(2.6)	0	(0.0)
傾眠	1	(2.6)	0	(0.0)
精神障害	6	(15.8)	0	(0.0)
不安	2	(5.3)	0	(0.0)
不眠症	3	(7.9)	0	(0.0)
神経過敏	1	(2.6)	0	(0.0)
腎および尿路障害	6	(15.8)	0	(0.0)
血尿	1	(2.6)	0	(0.0)
ヘモグロビン尿	1	(2.6)	0	(0.0)
緊張性膀胱	1	(2.6)	0	(0.0)
蛋白尿	3	(7.9)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(2.6)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	(50.0)	3	(7.9)
無気肺	1	(2.6)	1	(2.6)
慢性気管支炎	1	(2.6)	0	(0.0)
咳嗽	4	(10.5)	0	(0.0)
発声障害	2	(5.3)	0	(0.0)
呼吸困難	4	(10.5)	0	(0.0)
喀血	3	(7.9)	0	(0.0)
間質性肺疾患	2	(5.3)	1	(2.6)
器質化肺炎	1	(2.6)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	3	(7.9)	0	(0.0)
胸水	2	(5.3)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(2.6)	1	(2.6)
肺臓炎	1	(2.6)	0	(0.0)
気胸	2	(5.3)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(2.6)	0	(0.0)
肺塞栓症	1	(2.6)	1	(2.6)
皮膚および皮下組織障害	18	(47.4)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	1	(2.6)	0	(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	3	(7.9)	0	(0.0)
皮膚乾燥	3	(7.9)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(2.6)	0	(0.0)
そう痒症	5	(13.2)	0	(0.0)
紫斑	1	(2.6)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-46　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
発疹	6	(15.8)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	5	(13.2)	0	(0.0)
毛細血管拡張症	1	(2.6)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(2.6)	0	(0.0)
血管障害	5	(13.2)	1	(2.6)
高血圧	2	(5.3)	0	(0.0)
低血圧	1	(2.6)	0	(0.0)
骨盤静脈血栓症	1	(2.6)	1	(2.6)
静脈炎	1	(2.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Percentage is based on the number of subjects in population.
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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms ‘Neoplasm Progression’, 'Malignant Neoplasm Progression' and ‘Disease Progression’ not related to the drug is excluded.

MedDRA version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

2.7.4.5.1.3.1.1.2.3　副作用

025試験で発現したすべての副作用を[表 2.7.4-47]に示す。

副作用は38例中33例（86.8%）に認められ、そのほとんどが Grade 1又は2であった。最も高頻度に認められた副作用は、倦怠感（8例、21.1%）、下痢（6例、15.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退、そう痒症、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各5例、13.2%）であった。

PD-L1高発現の患者（12例）での副作用を[付録 2.7.4- 93]に示す。PD-L1高発現及び PD-L1発現陽性の患者で発現した副作用に大きな違いはなかった。

Confidential

表 2.7.4-47　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	38		38	
副作用あり	33	(86.8)	8	(21.1)
副作用なし	5	(13.2)	30	(78.9)
血液およびリンパ系障害	1	(2.6)	0	(0.0)
貧血	1	(2.6)	0	(0.0)
心臓障害	1	(2.6)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(2.6)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(2.6)	0	(0.0)
耳鳴	1	(2.6)	0	(0.0)
内分泌障害	4	(10.5)	0	(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1	(2.6)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	1	(2.6)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	2	(5.3)	0	(0.0)
眼障害	2	(5.3)	0	(0.0)
ぶどう膜炎	1	(2.6)	0	(0.0)
硝子体浮遊物	1	(2.6)	0	(0.0)
胃腸障害	10	(26.3)	1	(2.6)
腹痛	1	(2.6)	0	(0.0)
大腸炎	1	(2.6)	0	(0.0)
下痢	6	(15.8)	1	(2.6)
口内乾燥	1	(2.6)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-47　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
消化不良	1	(2.6)	0	(0.0)
腸炎	1	(2.6)	0	(0.0)
悪心	4	(10.5)	0	(0.0)
口内炎	1	(2.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(39.5)	0	(0.0)
疲労	4	(10.5)	0	(0.0)
注射部位反応	1	(2.6)	0	(0.0)
限局性浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)
倦怠感	8	(21.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)
発熱	3	(7.9)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(2.6)	0	(0.0)
肝障害	1	(2.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	(10.5)	0	(0.0)
憩室炎	1	(2.6)	0	(0.0)
感染性小腸結腸炎	1	(2.6)	0	(0.0)
肺炎	1	(2.6)	0	(0.0)
鼻炎	1	(2.6)	0	(0.0)
上気道感染	1	(2.6)	0	(0.0)
臨床検査	12	(31.6)	5	(13.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(10.5)	1	(2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(13.2)	1	(2.6)

C Confidential

表 2.7.4-47　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
血中アルブミン減少	1	(2.6)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.6)	0	(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(5.3)	0	(0.0)
血中リン減少	1	(2.6)	1	(2.6)
血中リン増加	1	(2.6)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	(2.6)	0	(0.0)
国際標準比増加	1	(2.6)	0	(0.0)
リンパ球数減少	2	(5.3)	2	(5.3)
血小板数減少	1	(2.6)	1	(2.6)
体重減少	2	(5.3)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(2.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	9	(23.7)	2	(5.3)
食欲減退	5	(13.2)	1	(2.6)
高尿酸血症	2	(5.3)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(2.6)	0	(0.0)
低カルシウム血症	1	(2.6)	1	(2.6)
低ナトリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	7	(18.4)	0	(0.0)
関節痛	4	(10.5)	0	(0.0)
関節炎	2	(5.3)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(5.3)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(2.6)	1	(2.6)

C Confidential

表 2.7.4-47　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
食道癌	1	(2.6)	1	(2.6)
神経系障害	3	(7.9)	1	(2.6)
脳血管発作	1	(2.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)
視神経炎	1	(2.6)	1	(2.6)
精神障害	2	(5.3)	0	(0.0)
不眠症	1	(2.6)	0	(0.0)
神経過敏	1	(2.6)	0	(0.0)
腎および尿路障害	5	(13.2)	0	(0.0)
血尿	1	(2.6)	0	(0.0)
ヘモグロビン尿	1	(2.6)	0	(0.0)
蛋白尿	3	(7.9)	0	(0.0)
腎機能障害	1	(2.6)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(15.8)	1	(2.6)
咳嗽	1	(2.6)	0	(0.0)
発声障害	1	(2.6)	0	(0.0)
間質性肺疾患	2	(5.3)	1	(2.6)
器質化肺炎	1	(2.6)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(2.6)	1	(2.6)
肺臓炎	1	(2.6)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	18	(47.4)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-47　副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)
ざ瘡様皮膚炎	3	(7.9)	0	(0.0)
皮膚乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(2.6)	0	(0.0)
そう痒症	5	(13.2)	0	(0.0)
発疹	5	(13.2)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	5	(13.2)	0	(0.0)
毛細血管拡張症	1	(2.6)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(2.6)	0	(0.0)
血管障害	2	(5.3)	0	(0.0)
高血圧	1	(2.6)	0	(0.0)
低血圧	1	(2.6)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
Percentage is based on the number of subjects in population.
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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms ‘Neoplasm Progression’, 'Malignant Neoplasm Progression' and ‘Disease Progression’ not related to the drug is excluded.

MedDRA version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

2.7.4.5.1.3.1.1.2.4　Grade 3以上の有害事象

025試験において、Grade 3以上の有害事象は38例中19例（50.0%）で認められ、最も高頻度にみられた Grade 3以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少（3例、7.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、低ナトリウム血症（各2例、5.3%）であった。

2.7.4.5.1.3.1.1.2.5　Grade 3以上の副作用

025試験において、Grade 3以上の副作用は38例中8例（21.1%）で認められ、最も高頻度にみられた Grade 3以上の副作用は、リンパ球数減少（2例、5.3%）であった。

2.7.4.5.1.3.1.1.3　国際共同010試験（日本人集団）

本項では、最初に3つの投与群（ドセタキセル群、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群）の結果を提示し、必要に応じて、MK-3475併合群の結果を提示する。MK-3475群間で有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかったため、Grade 3以上の副作用以降は、MK-3475併合群の結果を提示する。

2.7.4.5.1.3.1.1.3.1　有害事象の要約

010試験（日本人集団）で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-48]に、MK-3475群を併合した表を[表 2.7.4-49]に示す。

C Confidential

投与期間はドセタキセル群と比較して MK-3475群で長かったが、有害事象の発現割合は3つの投与群間で類似していた。副作用及び Grade 3以上の副作用の発現割合は、ドセタキセル群と比較して MK-3475群で低かった。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った副作用の発現割合も、ドセタキセル群と比較して MK-3475群で低かった。副作用による死亡は、ドセタキセル群の2例（7.4%）で報告され、MK-3475群では報告されなかった。

全集団と日本人集団の有害事象の要約を[表 2.7.6.2.4-7]に並べて示す。全集団と日本人集団の MK-3475投与時の安全性プロファイルに、臨床的に意味のある差は認められなかった。ドセタキセル群では、Grade 3以上の副作用の発現割合が、全集団（35.3%）と比較して日本人集団（85.2%）で高かった。

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者で発現した有害事象の要約を[付録 2.7.4- 94]～[付録 2.7.4- 96]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-48　有害事象の要約

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	27		28		34	
with one or more adverse events	26	(96.3)	28	(100.0)	34	(100.0)
with no adverse event	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	26	(96.3)	22	(78.6)	30	(88.2)
with toxicity grade 3-5 adverse events	23	(85.2)	12	(42.9)	16	(47.1)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	23	(85.2)	4	(14.3)	10	(29.4)
with serious adverse events	7	(25.9)	7	(25.0)	15	(44.1)
with serious drug-related adverse events	4	(14.8)	5	(17.9)	9	(26.5)
who died	3	(11.1)	0	(0.0)	2	(5.9)
who died due to a drug-related adverse event	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	6	(22.2)	1	(3.6)	3	(8.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	6	(22.2)	0	(0.0)	2	(5.9)
discontinued due to a serious adverse event	2	(7.4)	1	(3.6)	2	(5.9)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(5.9)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

C Confidential

表 2.7.4-49　有害事象の要約

010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 Pooled	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	27		62	
with one or more adverse events	26	(96.3)	62	(100.0)
with no adverse event	1	(3.7)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	26	(96.3)	52	(83.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	23	(85.2)	28	(45.2)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	23	(85.2)	14	(22.6)
with serious adverse events	7	(25.9)	22	(35.5)
with serious drug-related adverse events	4	(14.8)	14	(22.6)
who died	3	(11.1)	2	(3.2)
who died due to a drug-related adverse event	2	(7.4)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	6	(22.2)	4	(6.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	6	(22.2)	2	(3.2)
discontinued due to a serious adverse event	2	(7.4)	3	(4.8)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	2	(7.4)	2	(3.2)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression'　and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

2.7.4.5.1.3.1.1.3.2　　全有害事象

010試験（日本人集団）で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-50]に、MK-3475群を併合した表を[表 2.7.4-51]に示す。すべての有害事象を[付録 2.7.4- 97]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 98]に示す。

最も高頻度にみられた有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：食欲減退及び発疹（各25.0%）、口内炎及び倦怠感（各21.4%）、悪心（17.9%）
- MK-3475 10 mg/kg Q3W 群：倦怠感（29.4%）、発疹（26.5%）、下痢（23.5%）、食欲減退及びそう痒症（各20.6%）
- ドセタキセル群：白血球数減少（55.6%）、脱毛症（44.4%）、好中球数減少及び好中球減少症（各40.7%）、食欲減退（33.3%）

MK-3475投与時に高頻度にみられた有害事象に関して、全集団と日本人集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。ドセタキセル群では、血液毒性関連の有害事象（白血球数減少、好中球数減少及び好中球減少症）の発現割合が、日本人集団（それぞれ55.6%、40.7%及び40.7%）で全集団（それぞれ5.2%、8.4%及び16.2%）と比較して高かった。

PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した有害事象(いずれかの投与群で発現割合10%

C Confidential

以上／0%超）を[付録 2.7.4- 99]～[付録 2.7.4- 104]に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.4-50　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	27				28				34			
有害事象あり	26	(96.3)	23	(85.2)	28	(100.0)	12	(42.9)	34	(100.0)	16	(47.1)
有害事象なし	1	(3.7)	4	(14.8)	0	(0.0)	16	(57.1)	0	(0.0)	18	(52.9)
血液およびリンパ系障害	18	(66.7)	13	(48.1)	1	(3.6)	0	(0.0)	5	(14.7)	2	(5.9)
貧血	6	(22.2)	1	(3.7)	1	(3.6)	0	(0.0)	4	(11.8)	2	(5.9)
発熱性好中球減少症	3	(11.1)	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	11	(40.7)	11	(40.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	3	(11.1)	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(17.9)	1	(3.6)	3	(8.8)	2	(5.9)
眼障害	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
胃腸障害	15	(55.6)	2	(7.4)	18	(64.3)	2	(7.1)	17	(50.0)	3	(8.8)
便秘	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(14.3)	0	(0.0)	3	(8.8)	1	(2.9)
下痢	5	(18.5)	1	(3.7)	2	(7.1)	0	(0.0)	8	(23.5)	0	(0.0)
悪心	6	(22.2)	0	(0.0)	5	(17.9)	0	(0.0)	6	(17.6)	0	(0.0)
口内炎	7	(25.9)	1	(3.7)	6	(21.4)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(77.8)	2	(7.4)	11	(39.3)	0	(0.0)	19	(55.9)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-50　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(77.8)	2	(7.4)	11	(39.3)	0	(0.0)	19	(55.9)	0	(0.0)
疲労	6	(22.2)	1	(3.7)	3	(10.7)	0	(0.0)	3	(8.8)	0	(0.0)
倦怠感	7	(25.9)	0	(0.0)	6	(21.4)	0	(0.0)	10	(29.4)	0	(0.0)
浮腫	3	(11.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	6	(22.2)	0	(0.0)	4	(14.3)	0	(0.0)	6	(17.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	14	(51.9)	4	(14.8)	6	(21.4)	1	(3.6)	11	(32.4)	5	(14.7)
鼻咽頭炎	4	(14.8)	1	(3.7)	1	(3.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(11.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.8)	0	(0.0)
臨床検査	18	(66.7)	15	(55.6)	10	(35.7)	2	(7.1)	14	(41.2)	2	(5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(14.3)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(3.7)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	4	(11.8)	0	(0.0)
好中球数減少	11	(40.7)	10	(37.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-50　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	18	(66.7)	15	(55.6)	10	(35.7)	2	(7.1)	14	(41.2)	2	(5.9)
白血球数減少	15	(55.6)	10	(37.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	14	(51.9)	5	(18.5)	12	(42.9)	4	(14.3)	8	(23.5)	3	(8.8)
食欲減退	9	(33.3)	3	(11.1)	7	(25.0)	2	(7.1)	7	(20.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	13	(48.1)	0	(0.0)	6	(21.4)	0	(0.0)	4	(11.8)	0	(0.0)
関節痛	7	(25.9)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	5	(18.5)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(10.7)	3	(10.7)	3	(8.8)	1	(2.9)
神経系障害	13	(48.1)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	10	(29.4)	0	(0.0)
味覚異常	7	(25.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.8)	0	(0.0)
頭痛	1	(3.7)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	3	(8.8)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	4	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-50　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	3	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	4	(11.8)	1	(2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(48.1)	3	(11.1)	9	(32.1)	1	(3.6)	10	(29.4)	2	(5.9)
呼吸困難	5	(18.5)	2	(7.4)	1	(3.6)	1	(3.6)	3	(8.8)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	18	(66.7)	1	(3.7)	14	(50.0)	0	(0.0)	17	(50.0)	2	(5.9)
脱毛症	12	(44.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	2	(7.4)	1	(3.7)	4	(14.3)	0	(0.0)	7	(20.6)	0	(0.0)
発疹	6	(22.2)	0	(0.0)	7	(25.0)	0	(0.0)	9	(26.5)	0	(0.0)
蕁麻疹	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
血管障害	2	(7.4)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	4	(11.8)	2	(5.9)

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: &cutoff).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

C Confidential

表 2.7.4-51　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	27				62			
有害事象あり	26	(96.3)	23	(85.2)	62	(100.0)	28	(45.2)
有害事象なし	1	(3.7)	4	(14.8)	0	(0.0)	34	(54.8)
血液およびリンパ系障害	18	(66.7)	13	(48.1)	6	(9.7)	2	(3.2)
貧血	6	(22.2)	1	(3.7)	5	(8.1)	2	(3.2)
発熱性好中球減少症	3	(11.1)	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	11	(40.7)	11	(40.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	3	(11.1)	2	(7.4)	1	(1.6)	1	(1.6)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(12.9)	3	(4.8)
胃腸障害	15	(55.6)	2	(7.4)	35	(56.5)	5	(8.1)
便秘	2	(7.4)	0	(0.0)	7	(11.3)	1	(1.6)
下痢	5	(18.5)	1	(3.7)	10	(16.1)	0	(0.0)
悪心	6	(22.2)	0	(0.0)	11	(17.7)	0	(0.0)
口内炎	7	(25.9)	1	(3.7)	8	(12.9)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(77.8)	2	(7.4)	30	(48.4)	0	(0.0)
疲労	6	(22.2)	1	(3.7)	6	(9.7)	0	(0.0)
倦怠感	7	(25.9)	0	(0.0)	16	(25.8)	0	(0.0)
浮腫	3	(11.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	6	(22.2)	0	(0.0)	10	(16.1)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-51　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	14	(51.9)	4	(14.8)	17	(27.4)	6	(9.7)
鼻咽頭炎	4	(14.8)	1	(3.7)	3	(4.8)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(11.1)	1	(3.7)	3	(4.8)	0	(0.0)
臨床検査	18	(66.7)	15	(55.6)	24	(38.7)	4	(6.5)
好中球数減少	11	(40.7)	10	(37.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
白血球数減少	15	(55.6)	10	(37.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	14	(51.9)	5	(18.5)	20	(32.3)	7	(11.3)
食欲減退	9	(33.3)	3	(11.1)	14	(22.6)	2	(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	13	(48.1)	0	(0.0)	10	(16.1)	0	(0.0)
関節痛	7	(25.9)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
筋肉痛	5	(18.5)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
神経系障害	13	(48.1)	0	(0.0)	13	(21.0)	0	(0.0)
味覚異常	7	(25.9)	0	(0.0)	4	(6.5)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	4	(14.8)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	3	(11.1)	0	(0.0)	5	(8.1)	1	(1.6)

C Confidential

表 2.7.4-51　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	(48.1)	3	(11.1)	19	(30.6)	3	(4.8)
呼吸困難	5	(18.5)	2	(7.4)	4	(6.5)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	18	(66.7)	1	(3.7)	31	(50.0)	2	(3.2)
脱毛症	12	(44.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	2	(7.4)	1	(3.7)	11	(17.7)	0	(0.0)
発疹	6	(22.2)	0	(0.0)	16	(25.8)	0	(0.0)
蕁麻疹	3	(11.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: &cutoff).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

2.7.4.5.1.3.1.1.3.3　副作用

010試験（日本人集団）で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-52]に、MK-3475群を併合した表を[表 2.7.4-53]に示す。すべての副作用を[付録 2.7.4- 105]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 106]に示す。

最も高頻度にみられた副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：口内炎及び発疹（各21.4%）、倦怠感及び食欲減退（各14.3%）、悪心、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びそう痒症（各10.7%）
- MK-3475 10 mg/kg Q3W 群：発疹及び倦怠感（各26.5%）、そう痒症（20.6%）、下痢及び食欲減退（各14.7%）
- ドセタキセル群：白血球数減少（55.6%）、脱毛症（44.4%）、好中球数減少及び好中球減少症（各40.7%）、食欲減退（29.6%）

MK-3475投与時に高頻度にみられた副作用に関して、全集団と日本人集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。ドセタキセル群では、血液毒性関連の副作用（白血球数減少、好中球数減少及び好中球減少症）の発現割合が、日本人集団（それぞれ55.6%、40.7%及び40.7%）で全集団（それぞれ5.2%、7.8%及び14.2%）と比較して高かった。

PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上／0%超）を[付録 2.7.4- 107]～[付録 2.7.4- 112]に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4-52　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	27				28				34			
副作用あり	26	(96.3)	23	(85.2)	22	(78.6)	4	(14.3)	30	(88.2)	10	(29.4)
副作用なし	1	(3.7)	4	(14.8)	6	(21.4)	24	(85.7)	4	(11.8)	24	(70.6)
血液およびリンパ系障害	17	(63.0)	13	(48.1)	1	(3.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
貧血	5	(18.5)	1	(3.7)	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	3	(11.1)	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症	2	(7.4)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
リンパ球減少症	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
好中球減少症	11	(40.7)	11	(40.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	2	(7.4)	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	1	(2.9)
心房細動	2	(7.4)	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(17.9)	1	(3.6)	3	(8.8)	2	(5.9)
甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
胃腸障害	13	(48.1)	2	(7.4)	12	(42.9)	1	(3.6)	8	(23.5)	1	(2.9)
便秘	2	(7.4)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
下痢	4	(14.8)	1	(3.7)	2	(7.1)	0	(0.0)	5	(14.7)	0	(0.0)
悪心	6	(22.2)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
口内炎	7	(25.9)	1	(3.7)	6	(21.4)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-52　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(74.1)	2	(7.4)	6	(21.4)	0	(0.0)	16	(47.1)	0	(0.0)
疲労	6	(22.2)	1	(3.7)	1	(3.6)	0	(0.0)	3	(8.8)	0	(0.0)
注入部位血管炎	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
倦怠感	6	(22.2)	0	(0.0)	4	(14.3)	0	(0.0)	9	(26.5)	0	(0.0)
浮腫	3	(11.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	5	(18.5)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	4	(11.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	7	(25.9)	2	(7.4)	1	(3.6)	1	(3.6)	3	(8.8)	1	(2.9)
上気道感染	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	17	(63.0)	15	(55.6)	6	(21.4)	0	(0.0)	10	(29.4)	2	(5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
リンパ球数減少	2	(7.4)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(8.8)	2	(5.9)

C Confidential

表 2.7.4-52　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	17	(63.0)	15	(55.6)	6	(21.4)	0	(0.0)	10	(29.4)	2	(5.9)
好中球数減少	11	(40.7)	10	(37.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
白血球数減少	15	(55.6)	10	(37.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	10	(37.0)	2	(7.4)	6	(21.4)	1	(3.6)	6	(17.6)	1	(2.9)
食欲減退	8	(29.6)	2	(7.4)	4	(14.3)	1	(3.6)	5	(14.7)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	9	(33.3)	0	(0.0)	4	(14.3)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
関節痛	7	(25.9)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	3	(11.1)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
神経系障害	11	(40.7)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	6	(17.6)	0	(0.0)
味覚異常	7	(25.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(11.8)	0	(0.0)
頭痛	1	(3.7)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	4	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-52　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	1	(3.7)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(29.6)	3	(11.1)	3	(10.7)	0	(0.0)	3	(8.8)	0	(0.0)
呼吸困難	2	(7.4)	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
間質性肺疾患	2	(7.4)	1	(3.7)	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	15	(55.6)	1	(3.7)	11	(39.3)	0	(0.0)	16	(47.1)	1	(2.9)
脱毛症	12	(44.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪変色	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)
爪の障害	2	(7.4)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	2	(7.4)	1	(3.7)	3	(10.7)	0	(0.0)	7	(20.6)	0	(0.0)
発疹	4	(14.8)	0	(0.0)	6	(21.4)	0	(0.0)	9	(26.5)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.1)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)
蕁麻疹	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.9)	2	(5.9)

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: &cutoff).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

C Confidential

表 2.7.4-53　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	27				62			
副作用あり	26	(96.3)	23	(85.2)	52	(83.9)	14	(22.6)
副作用なし	1	(3.7)	4	(14.8)	10	(16.1)	48	(77.4)
血液およびリンパ系障害	17	(63.0)	13	(48.1)	3	(4.8)	0	(0.0)
貧血	5	(18.5)	1	(3.7)	2	(3.2)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	3	(11.1)	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球減少症	2	(7.4)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
好中球減少症	11	(40.7)	11	(40.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	2	(7.4)	2	(7.4)	1	(1.6)	1	(1.6)
心房細動	2	(7.4)	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(12.9)	3	(4.8)
胃腸障害	13	(48.1)	2	(7.4)	20	(32.3)	2	(3.2)
便秘	2	(7.4)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
下痢	4	(14.8)	1	(3.7)	7	(11.3)	0	(0.0)
悪心	6	(22.2)	0	(0.0)	5	(8.1)	0	(0.0)
口内炎	7	(25.9)	1	(3.7)	8	(12.9)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(74.1)	2	(7.4)	22	(35.5)	0	(0.0)
疲労	6	(22.2)	1	(3.7)	4	(6.5)	0	(0.0)
注入部位血管炎	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-53　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	(74.1)	2	(7.4)	22	(35.5)	0	(0.0)
倦怠感	6	(22.2)	0	(0.0)	13	(21.0)	0	(0.0)
浮腫	3	(11.1)	1	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	5	(18.5)	0	(0.0)	7	(11.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	7	(25.9)	2	(7.4)	4	(6.5)	2	(3.2)
上気道感染	2	(7.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	17	(63.0)	15	(55.6)	16	(25.8)	2	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(7.4)	0	(0.0)	4	(6.5)	0	(0.0)
リンパ球数減少	2	(7.4)	1	(3.7)	3	(4.8)	2	(3.2)
好中球数減少	11	(40.7)	10	(37.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
白血球数減少	15	(55.6)	10	(37.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	10	(37.0)	2	(7.4)	12	(19.4)	2	(3.2)
食欲減退	8	(29.6)	2	(7.4)	9	(14.5)	1	(1.6)
筋骨格系および結合組織障害	9	(33.3)	0	(0.0)	6	(9.7)	0	(0.0)
関節痛	7	(25.9)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
筋肉痛	3	(11.1)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
神経系障害	11	(40.7)	0	(0.0)	8	(12.9)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-53　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	11	(40.7)	0	(0.0)	8	(12.9)	0	(0.0)
味覚異常	7	(25.9)	0	(0.0)	4	(6.5)	0	(0.0)
頭痛	1	(3.7)	0	(0.0)	4	(6.5)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	4	(14.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	(29.6)	3	(11.1)	6	(9.7)	0	(0.0)
呼吸困難	2	(7.4)	2	(7.4)	1	(1.6)	0	(0.0)
間質性肺疾患	2	(7.4)	1	(3.7)	2	(3.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	15	(55.6)	1	(3.7)	27	(43.5)	1	(1.6)
脱毛症	12	(44.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪変色	2	(7.4)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
爪の障害	2	(7.4)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
そう痒症	2	(7.4)	1	(3.7)	10	(16.1)	0	(0.0)
発疹	4	(14.8)	0	(0.0)	15	(24.2)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(6.5)	0	(0.0)
蕁麻疹	3	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: &cutoff).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

2.7.4.5.1.3.1.1.3.4　　Grade 3以上の有害事象

010試験（日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 97]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 98]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475群（2 mg/kg Q3W 群 : 42.9%、10 mg/kg Q3W 群 : 47.1%）と比較してドセタキセル群（85.2%）で高かった。最も高頻度にみられた Grade 3以上の有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475 2 mg/kg 群：食欲減退（7.1%）
- MK-3475 10 mg/kg 群：肺炎、リンパ球数減少及び貧血（各5.9%）
- ドセタキセル群：好中球減少症（40.7%）、好中球数減少及び白血球数減少（各37.0%）

日本人集団の MK-3475投与時の Grade 3以上の有害事象の発現割合は、全集団と同様に低かった。ドセタキセル群では、血液毒性関連の Grade 3以上の有害事象（好中球減少症、好中球数減少及び白血球数減少）の発現割合が、日本人集団（それぞれ40.7%、37.0%及び37.0%）で全集団（それぞれ13.6%、6.5%及び3.2%）と比較して高かった。

PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 102]～[付録 2.7.4- 104]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

C Confidential

2.7.4.5.1.3.1.1.3.5　　Grade 3以上の副作用

010試験（日本人集団）で発現したすべてのGrade 3以上の副作用を[付録 2.7.4- 105]に、MK-3475群を併合した表を[付録 2.7.4- 106]に示す。

Grade 3以上の副作用の発現割合は、MK-3475併合群（22.6%）と比較してドセタキセル群（85.2%）で高かった。最も高頻度にみられたGrade 3以上の副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475併合群：下垂体機能低下症、大腸炎、肺炎及びリンパ球数減少（各3.2%）
- ドセタキセル群：好中球減少症（40.7%）、好中球数減少及び白血球数減少（各37.0 %）

日本人集団のMK-3475投与時のGrade 3以上の副作用の発現割合は、全集団と同様に低かった。ドセタキセル群では、血液毒性関連のGrade 3以上の副作用（好中球減少症、好中球数減少及び白血球数減少）の発現割合が、日本人集団（それぞれ40.7%、37.0%及び37.0%）で全集団（それぞれ12.3%、6.1%及び3.2%）と比較して高かった。

PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現したすべてのGrade 3以上の副作用を[付録 2.7.4- 110]～[付録 2.7.4- 112]に示す。用量及びPD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3.1.1.4　　国際共同024試験（日本人集団）

2.7.4.5.1.3.1.1.4.1　　有害事象の要約

024試験（日本人集団）で発現した有害事象の要約を[表 2.7.4-54]に示す。

投与期間は標準化学療法群と比較してMK-3475群で長かったが、有害事象の発現割合はMK-3475群と標準化学療法群で同程度であった。Grade 3以上の副作用の発現割合は標準化学療法群と比較してMK-3475群で低かった。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は同程度であった。MK-3475群では死亡例はなく、標準化学療法群では2例（10.5%）が有害事象により死亡し、そのうち1例（5.3%）が治験担当医師により副作用（肺胞出血）による死亡と判定された。投与中止に至った有害事象はMK-3475群では2例、標準化学療法群では1例にみられ、すべて治験担当医師により副作用と判定された。

全集団と日本人集団の有害事象の要約を[表 2.7.6.2.5-7]に並べて示す。全集団と日本人集団のMK-3475投与時の安全性プロファイルに、臨床的に意味のある差は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4-54　有害事象の要約

024 試験（日本人安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	21		19	
with one or more adverse events	21	(100.0)	18	(94.7)
with no adverse event	0	(0.0)	1	(5.3)
with drug-related[†] adverse events	20	(95.2)	18	(94.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	10	(47.6)	12	(63.2)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	7	(33.3)	9	(47.4)
with serious adverse events	7	(33.3)	7	(36.8)
with serious drug-related adverse events	4	(19.0)	5	(26.3)
who died	0	(0.0)	2	(10.5)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(5.3)
discontinued[‡] due to an adverse event	2	(9.5)	1	(5.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(9.5)	1	(5.3)
discontinued due to a serious adverse event	2	(9.5)	1	(5.3)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	2	(9.5)	1	(5.3)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

2.7.4.5.1.3.1.1.4.2　　全有害事象

024試験（日本人集団）で発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-55]に、すべての有害事象を[付録 2.7.4- 153]に示す。

最も高頻度にみられた有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：発熱（33.3%）、下痢（23.8%）、便秘、口内炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、食欲減退及び発疹（各19.0%）
- 標準化学療法群：悪心、食欲減退（各63.2%）、貧血（52.6%）、倦怠感（47.4%）、血小板数減少、白血球数減少及びしゃっくり（各42.1%）

MK-3475投与時に高頻度にみられた有害事象に関して、全集団と日本人集団で臨床的に意味のある差は認められなかった。標準化学療法群では、倦怠感（全集団：8.0%、日本人集団：47.4%、以下同順）、血小板数減少（12.7%、42.1%）、白血球数減少（10.7%、42.1%）及びしゃっくり（6.7%、42.1%）の発現割合が、日本人集団で全集団と比較して高かった。

Confidential

表 2.7.4-55　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	21				19			
有害事象あり	21	(100.0)	10	(47.6)	18	(94.7)	12	(63.2)
有害事象なし	0	(0.0)	11	(52.4)	1	(5.3)	7	(36.8)
血液およびリンパ系障害	4	(19.0)	1	(4.8)	11	(57.9)	6	(31.6)
貧血	2	(9.5)	1	(4.8)	10	(52.6)	6	(31.6)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	1	(5.3)
内分泌障害	4	(19.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	11	(52.4)	1	(4.8)	16	(84.2)	0	(0.0)
便秘	4	(19.0)	0	(0.0)	6	(31.6)	0	(0.0)
下痢	5	(23.8)	1	(4.8)	7	(36.8)	0	(0.0)
悪心	1	(4.8)	0	(0.0)	12	(63.2)	0	(0.0)
口内炎	4	(19.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
嘔吐	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(57.1)	1	(4.8)	14	(73.7)	0	(0.0)
疲労	2	(9.5)	1	(4.8)	2	(10.5)	0	(0.0)
倦怠感	3	(14.3)	0	(0.0)	9	(47.4)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
発熱	7	(33.3)	0	(0.0)	4	(21.1)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-55　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	4	(19.0)	2	(9.5)	8	(42.1)	5	(26.3)
肺感染	1	(4.8)	1	(4.8)	2	(10.5)	2	(10.5)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.8)	2	(10.5)
傷害、中毒および処置合併症	4	(19.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
注入に伴う反応	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	11	(52.4)	1	(4.8)	13	(68.4)	3	(15.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	(19.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(21.1)	1	(5.3)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(42.1)	3	(15.8)
体重減少	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(42.1)	1	(5.3)
代謝および栄養障害	7	(33.3)	4	(19.0)	15	(78.9)	4	(21.1)
食欲減退	4	(19.0)	1	(4.8)	12	(63.2)	2	(10.5)
低アルブミン血症	2	(9.5)	2	(9.5)	5	(26.3)	2	(10.5)
筋骨格系および結合組織障害	7	(33.3)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
関節痛	3	(14.3)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
神経系障害	2	(9.5)	0	(0.0)	6	(31.6)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-55　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
不眠症	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(4.8)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(28.6)	2	(9.5)	10	(52.6)	2	(10.5)
喀血	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
しゃっくり	1	(4.8)	0	(0.0)	8	(42.1)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	15	(71.4)	1	(4.8)	5	(26.3)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
皮膚乾燥	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	4	(19.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	3	(14.3)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	3	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
Adverse event terms are from MedDRA Version 19.0.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

2.7.4.5.1.3.1.1.4.3　副作用

024試験（日本人集団）で発現した副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）を[表 2.7.4-56]に、すべての副作用を[付録 2.7.4- 154]に示す。

最も高頻度にみられた副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：発熱（23.8%）、下痢（19.0%）、甲状腺機能低下症、口内炎、注入に伴う反応、食欲減退、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各14.3%）
- 標準化学療法群：食欲減退（63.2%）、悪心（57.9%）、貧血（47.4%）、倦怠感、血小板数減少及び白血球数減少（各42.1%）

MK-3475投与時に高頻度にみられた副作用のうち、注入に伴う反応（14.3%、3例）は日本人集団にのみ認められた。日本人集団3例に発現した注入に伴う反応はすべてGrade 2であり、MK-3475に対する処置無く、数時間から2日で回復した。その他の高頻度に認められた副作用は、全集団で認められた副作用と類似していた。標準化学療法群では、倦怠感（全集団：6.0%、日本人集団：

C Confidential

42.1%、以下同順）、血小板数減少（12.0%、42.1%）、白血球数減少（10.7%、42.1%）、しゃっくり（4.7%、31.6%）及び低アルブミン血症（2.7%、21.1%）の発現割合が、全集団と比較して日本人集団で高かった。

表 2.7.4-56　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	21				19			
有害事象あり	20	(95.2)	7	(33.3)	18	(94.7)	9	(47.4)
有害事象なし	1	(4.8)	14	(66.7)	1	(5.3)	10	(52.6)
血液およびリンパ系障害	4	(19.0)	1	(4.8)	10	(52.6)	5	(26.3)
貧血	2	(9.5)	1	(4.8)	9	(47.4)	5	(26.3)
白血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	1	(5.3)
内分泌障害	4	(19.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	8	(38.1)	1	(4.8)	15	(78.9)	0	(0.0)
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
便秘	1	(4.8)	0	(0.0)	5	(26.3)	0	(0.0)
下痢	4	(19.0)	1	(4.8)	3	(15.8)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
口唇痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(57.9)	0	(0.0)
口内炎	3	(14.3)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(42.9)	1	(4.8)	11	(57.9)	0	(0.0)
疲労	2	(9.5)	1	(4.8)	2	(10.5)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-56　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(42.9)	1	(4.8)	11	(57.9)	0	(0.0)
倦怠感	1	(4.8)	0	(0.0)	8	(42.1)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
発熱	5	(23.8)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(4.8)	0	(0.0)	4	(21.1)	3	(15.8)
蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
肺感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	2	(10.5)
口腔カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
足部白癬	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	6	(28.6)	0	(0.0)	13	(68.4)	3	(15.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
好中球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(21.1)	1	(5.3)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(42.1)	3	(15.8)

Confidential

表 2.7.4-56　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	6	(28.6)	0	(0.0)	13	(68.4)	3	(15.8)
体重減少	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(42.1)	1	(5.3)
代謝および栄養障害	5	(23.8)	2	(9.5)	12	(63.2)	3	(15.8)
食欲減退	3	(14.3)	0	(0.0)	12	(63.2)	2	(10.5)
高カリウム血症	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
低アルブミン血症	2	(9.5)	2	(9.5)	4	(21.1)	2	(10.5)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
筋骨格系および結合組織障害	3	(14.3)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
関節痛	2	(9.5)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
関節炎	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(31.6)	0	(0.0)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(15.8)	0	(0.0)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)

C Confidential

表 2.7.4-56　副作用（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(19.0)	1	(4.8)	6	(31.6)	2	(10.5)
しゃっくり	1	(4.8)	0	(0.0)	6	(31.6)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)
肺臓炎	1	(4.8)	1	(4.8)	1	(5.3)	1	(5.3)
肺胞出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	12	(57.1)	1	(4.8)	3	(15.8)	0	(0.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.5)	0	(0.0)
皮膚乾燥	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	3	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	3	(14.3)	1	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	2	(9.5)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
Adverse event terms are from MedDRA Version 19.0.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

2.7.4.5.1.3.1.1.4.4　Grade 3以上の有害事象

024試験（日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の有害事象を[付録 2.7.4- 153]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475 200 mg Q3W 群47.6%、標準化学療法群63.2%であった。2例以上にみられた Grade 3以上の有害事象は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：低アルブミン血症（9.5%）
- 標準化学療法群：貧血（31.6%）、血小板数減少（15.8%）、肺感染、肺炎、食欲減退及び低アルブミン血症（各10.5%）

全集団と日本人集団で、Grade 3以上の有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.3.1.1.4.5　Grade 3以上の副作用

024試験（日本人集団）で発現したすべての Grade 3以上の副作用を[付録 2.7.4- 154]に示す。

Grade 3以上の副作用の発現割合は、MK-3475 200 mg Q3W 群33.3%、標準化学療法群47.4%であった。2例以上にみられた Grade 3以上の副作用は、以下のとおりであった。

- MK-3475群：低アルブミン血症（9.5%）

Confidential

- 標準化学療法群：貧血（26.3%）、血小板数減少（15.8%）、肺感染、食欲減退及び低アルブミン血症（各10.5%）

全集団と日本人集団で、Grade 3以上の副作用の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.3.1.2　死亡

2.7.4.5.1.3.1.2.1　国内011試験（パートA）

011試験（パートA）において有害事象による死亡は認められなかった。

2.7.4.5.1.3.1.2.2　国内025試験

治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-57]に示す。

本試験では38例中1例が治験薬と因果関係のある間質性肺疾患により死亡した。死亡例の経過を以下に示す。死亡例の詳細な叙述を[資料5.3.5.2.3: P025]の14.3.3 項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

AN25031は61歳の日本人男性で、既往歴はなく合併症として便秘、塞栓症、血尿を有していた。前治療として、シスプラチン/ペメトレキセドを4コース、ドセタキセルを6コース受け、脳転移及び椎骨（Th1～Th12）に対する放射線治療を受けた。MK-3475 10mg/kg 2コース目の投与から6日後（初回投与後28日目）に、自宅にて咳嗽悪化の自覚症状があり、救急外来を受診した。採血では白血球及びCRPの上昇を認め、尿中肺炎球菌抗原、尿中レジオネラ抗原及び血中β-Dグルカンはすべて陰性であった。CT 画像上では両肺野にスリガラス状の陰影の増強及び一部には牽引性気管支拡張がみられ、治験担当医師は治験薬と因果関係のある間質性肺疾患（Grade 3）と診断し、MK-3475の投与中止を決定した。患者に対しては酸素吸入、抗菌薬、副腎皮質ホルモン剤パルス療法を行った。以降、呼吸状態が安定していたため、プレドニゾロンでの治療を継続していたが初回投与後47日目に嘔吐をきっかけとする誤嚥性肺炎（Grade 3、治験薬との因果関係なし）を発現した。また、治験担当医師は間質性肺疾患再増悪の可能性を考え副腎皮質ホルモン剤パルス療法を再開した。初回投与後49日目に誤嚥性肺炎をきっかけとする新鮮血の喀出が頻回となり、低酸素血症が継続したため人工呼吸器による呼吸器管理を開始した。治験担当医師は誤嚥性肺炎の悪化（Grade 4、治験薬との因果関係あり）と診断した。人工呼吸及び副腎皮質ホルモン剤による治療を継続するも、初回投与後55日目に間質性肺疾患が増悪し（Grade 4、治験薬との因果関係あり）、初回投与後57日目に死亡（Grade 5、治験薬との因果関係あり）した。

Confidential

表 2.7.4-57　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

025 試験（安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-025, Site Number=0003, Subject ID=025031, Gender=M, Race=Asian, Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22										
025031	Safety Follow-up	28	間質性肺疾患	4.29 Weeks		5	Y	Y	Discontinued	Fatal

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

MedDRA version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.2.3　　国際共同010試験（日本人集団）

010試験（日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-58]に示す。

MK-3475 10 mg/kg Q3W 群で2例（肺炎、自殺既遂）、ドセタキセル群で3例（間質性肺疾患、呼吸不全、急性心不全）の有害事象による死亡が報告された。MK-3475 2 mg/kg Q3W 群では有害事象による死亡は認められなかった。MK-3475群の2例の死亡はいずれも治験担当医師により、治験薬との因果関係は否定された。ドセタキセル群では、2例（間質性肺疾患、急性心不全）が治験担当医師により副作用による死亡と判定された。

MK-3475群の死亡例の経過を以下に示す。すべての死亡例の叙述を[資料5.3.5.1.1: P010]の14.4.3項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

AN312141は74歳の日本人男性で、シスプラチン及びペメトレキセドの投与歴、並びに膀胱癌、高血圧、咳嗽、糖尿病及び便秘の病歴を有していた。患者は治験薬を2回投与され、最終投与は初回投与後40日目であった。

患者は、初回投与後57日目に肺炎（Grade 3）と診断され、入院した。胸部 X 線で両肺の下部に肺炎が認められ、胸部 CT で左肺下葉に炎症性変化が認められた。治験担当医師により肺炎と治験薬との因果関係は否定された。患者は58日目に肺癌の疾患進行により治験薬の投与を中止し、74日目に死亡した。剖検は行われなかった。申請者は、肺炎が MK-3475の投与後に発現したことから、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断した。しかし、他の原因として、細菌、ウイルス、寄生虫感染、悪性腫瘍も否定できない。

AN304201は54歳の日本人女性で、カルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブの投与歴、並びに多発性脳梗塞、乳腺炎、うつ病、アルコール症、肺気腫、根尖性歯周炎及び膝痛の病歴を有していた。患者は治験薬を2回投与され、最終投与は初回投与後29日目であった。患者は、36日目に発現した重篤な有害事象である扁平苔癬型薬疹（Grade 3）のため、休薬していた。

患者は、初回投与後80日目に自殺により死亡した。剖検は行われなかった。死因は首つりと報告された。患者は治験薬の投与を再開できないこと及び副腎皮質ホルモン剤の投与により糖尿病が発現したことに失望し、うつ病が悪化していた。治験担当医師により本事象と治験薬との因果関係は否定された。

C Confidential

表 2.7.4-58　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1403, AN=309360, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=30								
309360	Safety Follow-up	41	間質性肺疾患	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1419, AN=301064, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=81								
301064	Safety Follow-up	88	呼吸不全	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=310046, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
310046	Safety Follow-up	19	急性心不全	5	Y	Y	N/A	Fatal
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1405, AN=312141, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=40								
312141	Safety Follow-up	57	肺炎	5	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1430, AN=304201, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29								

Confidential

表 2.7.4-58　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1430, AN=304201, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29								
304201	Extended Safety Follow-up	80	自殺既遂	5	Y	N	N/A	Fatal

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression'　and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.2.4　　国際共同024試験（日本人集団）

024試験（日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-59]に示す。

MK-3475群では有害事象による死亡例は認められなかった。標準化学療法群で2例（肺胞出血、心肺停止）の有害事象による死亡が報告され、肺胞出血が治験担当医師により副作用による死亡と判定された。

すべての死亡例の叙述を[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.2.7.1項に、死亡例のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.1: AE_death]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-59　最終投与後 90 日までに発現した有害事象による死亡の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0256, Subject ID=243916, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=93									
243916	Safety Follow-up	109	肺胞出血	4 Days	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0340, Subject ID=243901, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22									
243901	Safety Follow-up	41	心肺停止	2.5 Hours	5	Y	N	N/A	Fatal

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.03.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
MedDRA preferred terms “Neoplasm Progression” and “Malignant Neoplasm Progression” not related to the drug are excluded..
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.5.1.3.1.3.1　国内011試験（パートA）

011試験（パートA）で発現した重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-60]に示す。

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

重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.2.2: P011V01]の14.3.3 項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

Confidential

表 2.7.4-60　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

011 試験（パート A）（安全性解析対象集団）

Randomization Number	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Therapy
MK-3475 10 mg/kg Q2W										
Trial Number=3475-011, Site Number=0002, Patient ID=010013, Gender=M, Race=Asian, Age=53 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29										
010013	Safety Follow-up	42	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	62 Days	3	Y	Y	Interrupted	Resolved	13 days since last dose
		42	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	62 Days	3	Y	Y	Interrupted	Resolved	13 days since last dose
	Post-study	103	脳梗塞	43 Days	4	Y	N	Discontinued	Sequelae	2 months 13 days since last dose

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the patient relative to the start of study medication.
Action Taken: Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE.
Y=YES, N=NO.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on CTCAE Version 4.0.
MedDRA preferred terms ‘Malignant neoplasm progression’ not related to the drug are excluded.

MedDRA Version 17.0
Data Source: [資料5.3.5.2.2: P011V01]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.3.2　　国内025試験

025試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4- 113]に、重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-61]に示す。

重篤な有害事象は38例中11例（28.9%）に発現した。2例以上に報告された事象は、間質性肺疾患（2例、5.3%）であった。このうち1例は間質性肺疾患の副作用により死亡した[2.7.4.5.1.3.1.2.2 項]。

025試験で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録 2.7.4- 114]に示す。

重篤な副作用は38例中8例（21.1%）に発現した。2例以上に報告された事象は、間質性肺疾患（2例、5.3%）であった。データカットオフ時点で、重篤な副作用を発現した患者8例のうち4例は回復又は軽快した。Grade 4の視神経炎、Grade 4の誤嚥性肺炎、Grade 3の食欲減退については、他の原因（疾患進行又は他の有害事象）による死亡に至るまで継続していたため、転帰は「未回復」であった。Grade 3の食道癌については、回復には至っていないものの、治験薬投与中止後に放射線療法を行い現時点では安定している。死亡に至った間質性肺疾患については、[2.7.4.5.1.3.1.2.2 項]に示す。

すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.2.3: P025]の14.3.3 項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-61　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

025 試験（安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-025, Site Number=0003, Subject ID=025031, Gender=M, Race=Asian, Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22										
025031	Safety Follow-up	28	間質性肺疾患	4.29 Weeks		5	Y	Y	Discontinued	Fatal
		47	誤嚥性肺炎	Continuing		3	Y	N	N/A	Not Resolved
		49	誤嚥性肺炎	Continuing		4	Y	Y	N/A	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0003, Subject ID=025032, Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=232										
025032	Treatment Cycle 10	192	脳血管発作	Continuing		2	Y	Y	None	Resolving
Trial Number=3475-025, Site Number=0004, Subject ID=025042, Gender=M, Race=Asian, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=274										
025042	Treatment Cycle 11	230	食道癌	Continuing		3	Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0009, Subject ID=025094, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=73										
025094	Treatment Cycle 3	53	骨盤静脈血栓症	Continuing		3	Y	N	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0009, Subject ID=025097, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=82										
025097	Treatment Cycle 1	14	器質化肺炎	1.81 Months		2	Y	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0010, Subject ID=025103, Gender=M, Race=Asian, Age=56 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=43										
025103	Treatment Cycle 1	10	食欲減退	Continuing		3	Y	Y	None	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0011, Subject ID=025111, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=105										
025111	Treatment Cycle 5	104	視神経炎	Continuing		4	Y	Y	Discontinued	Not Resolved

Confidential

表 2.7.4-61　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-025, Site Number=0012, Subject ID=025121, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=127										
025121	Treatment Cycle 6	117	憩室炎	2.43 Weeks		2	Y	Y	None	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0013, Subject ID=025131, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=352										
025131	Treatment Cycle 4	99	単径ヘルニア	7.79 Months		3	Y	N	None	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0013, Subject ID=025132, Gender=M, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1										
025132	Safety Follow-up	16	間質性肺疾患	3.84 Months		2	Y	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0013, Subject ID=025133, Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106										
025133	Extended Safety Follow-up	153	肺塞栓症	2 Weeks		3	Y	N	N/A	Resolved

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

MedDRA version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.3.3　　国際共同010試験（日本人集団）

010試験（日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 115]に、重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-62]に示す。

最終投与後90日までに発現した重篤な有害事象の発現割合は、ドセタキセル群（25.9%）と比較して、MK-3475併合群（35.5%）で高かった。MK-3475併合群で2例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎（4.8%）及び下垂体機能低下症（3.2%）であった。一方、ドセタキセル群で2例以上（7.4%以上）に発現した重篤な有害事象はなかった。

全集団と日本人集団で、重篤な有害事象の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者で発現した重篤な有害事象の追加の解析を[資料5.3.5.4.5: P010_J_list]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

010試験（日本人集団）の PD-L1発現陽性患者で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 116]に示す。

最終投与後90日までに発現した重篤な副作用の発現割合は、ドセタキセル群（14.8%）と比較して、MK-3475併合群（22.6%）で高かった。MK-3475併合群で2例以上に発現した重篤な副作用は、肺炎及び下垂体機能低下症（各3.2%）であった。一方、ドセタキセル群で2例以上（7.4%以上）に発現した重篤な副作用はなかった。

全集団と日本人集団で、重篤な副作用の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及び PD-L1低発現患者で発現した重篤な副作用の追加の解析を[資料5.3.5.4.5: P010_J_list]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.1: P010]の14.4.3 項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-62　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1403, AN=309360, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=30								
309360	Treatment Cycle 1	9	細菌性肺炎	3.14 Weeks	Y	Y	Reduced	Resolved
	Safety Follow-up	41	間質性肺疾患	1.86 Weeks	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1405, AN=312181, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=106								
312181	Extended Safety Follow-up	145	肺出血	1.22 Months	Y	N	None	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1419, AN=301064, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=81								
301064	Treatment Cycle 1	3	呼吸困難	Continuing	Y	Y	Interrupted	Resolving
	Treatment Cycle 3	59	食欲減退	Continuing	Y	Y	Interrupted	Not Resolved
	Safety Follow-up	87	誤嚥性肺炎	Continuing	Y	Y	None	Resolving
		88	呼吸不全	4 Weeks	Y	N	None	Fatal
		88	敗血症性ショック	Continuing	Y	Y	Discontinued	Resolving
Study Number=3475-010, Site Number=1420, AN=304509, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=127								
304509	Treatment Cycle 1	7	脱水	1.29 Weeks	Y	Y	None	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1421, AN=309956, Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=109								
309956	Treatment Cycle 2	41	発熱	6 Days	Y	N	None	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=310046, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
310046	Safety Follow-up	10	心房細動	Continuing	Y	Y	N/A	Not Resolved
		12	急性腎不全	Continuing	Y	Y	N/A	Not Resolved

C Confidential

表 2.7.4-62　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=310046, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
310046	Safety Follow-up	19	急性心不全	6 Hours	Y	Y	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1437, AN=311287, Gender=M, Race=Asian, Age=34 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=159								
311287	Treatment Cycle 3	45	ブドウ球菌感染	4.14 Weeks	Y	N	Interrupted	Resolved
	Safety Follow-up	164	鼻咽頭炎	6 Days	Y	N	N/A	Resolved
		176	外耳蜂巣炎	1.14 Weeks	Y	N	N/A	Resolved
	Extended Safety Follow-up	214	外傷性頭蓋内出血	Continuing	Y	N	N/A	Resolving
MK-3475 2 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1403, AN=301594, Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
301594	Treatment Cycle 5	106	下垂体機能低下症	Continuing	Y	Y	Reduced	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1405, AN=304574, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
304574	Treatment Cycle 4	118	大腸炎	Continuing	Y	Y	Interrupted	Resolving
Study Number=3475-010, Site Number=1417, AN=309855, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=110								
309855	Extended Safety Follow-up	149	膵炎	1.81 Months	Y	N	N/A	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=308873, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
308873	Treatment Cycle 1	10	肺炎	3.86 Weeks	Y	Y	Interrupted	Resolved

Confidential

表 2.7.4-62　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 2 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1423, AN=301923, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85								
301923	Extended Safety Follow-up	141	胃癌	Continuing	Y	N	Discontinued	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1434, AN=302434, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
302434	Treatment Cycle 1	3	食欲減退	3.57 Weeks	Y	Y	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1438, AN=307840, Gender=M, Race=Asian, Age=50 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
307840	Treatment Cycle 2	40	胸水	Continuing	Y	Y	None	Not Resolved
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1400, AN=302342, Gender=M, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
302342	Treatment Cycle 1	6	肺炎球菌性肺炎	3.29 Weeks	Y	N	Interrupted	Resolved
		14	貧血	2.14 Weeks	Y	N	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1400, AN=308317, Gender=M, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=53								
308317	Treatment Cycle 1	5	細菌性肺炎	1.86 Weeks	Y	N	None	Resolved
		9	脳虚血	2.57 Weeks	Y	N	Interrupted	Resolved
	Extended Safety Follow-up	97	イレウス	3 Weeks	Y	N	N/A	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1401, AN=301977, Gender=M, Race=Asian, Age=63 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=137								
301977	Treatment Cycle 7	137	糖尿病	1.71 Weeks	Y	Y	None	Resolved

Confidential

表 2.7.4-62　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1401, AN=311426, Gender=F, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
311426	Extended Safety Follow-up	50	肺臓炎	1.87 Months	Y	N	N/A	Sequelae
Study Number=3475-010, Site Number=1405, AN=312141, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=40								
312141	Safety Follow-up	57	肺炎	2.57 Weeks	Y	N	None	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1410, AN=307796, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
307796	Treatment Cycle 4	102	間質性肺疾患	Continuing	Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1410, AN=308147, Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
308147	Safety Follow-up	39	完全房室ブロック	Continuing	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1411, AN=303388, Gender=F, Race=Asian, Age=45 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=24								
303388	Treatment Cycle 1	3	骨髄炎	5 Days	Y	N	None	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1412, AN=306857, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=149								
306857	Extended Safety Follow-up	183	肺出血	6 Days	Y	N	N/A	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1421, AN=311479, Gender=M, Race=Asian, Age=49 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
311479	Treatment Cycle 11	278	下垂体機能低下症	Continuing	Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=313656, Gender=M, Race=Asian, Age=42 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=148								

Confidential

表 2.7.4-62　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=313656, Gender=M, Race=Asian, Age=42 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=148								
313656	Treatment Cycle 1	15	肺炎	Continuing	Y	Y	Interrupted	Resolving
Study Number=3475-010, Site Number=1424, AN=301369, Gender=F, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=								
301369	Treatment Cycle 16	323	副腎機能不全	Continuing	Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1430, AN=304201, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29								
304201	Safety Follow-up	36	薬疹	Continuing	Y	Y	Interrupted	Resolving
	Extended Safety Follow-up	80	自殺既遂	23 Hours	Y	N	N/A	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1434, AN=314187, Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70								
314187	Safety Follow-up	75	末梢性虚血	2.63 Months	Y	Y	Discontinued	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1435, AN=308529, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=128								

C Confidential

表 2.7.4-62　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1435, AN=308529, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=128								
308529	Treatment Cycle 4	67	呼吸困難	Continuing	Y	Y	None	Not Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' ,'Neoplasm Progression'　and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.3.4　　国際共同024試験（日本人集団）

024試験（日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4- 155]に、重篤な有害事象の一覧を[表 2.7.4-63]に示す。

重篤な有害事象は、MK-3475群の33.3%、標準化学療法群の36.8%で発現した。MK-3475群で2例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。一方、標準化学療法群で2例以上に発現した重篤な有害事象は肺感染（2例、10.5%）であった。

全集団と日本人集団で、重篤な有害事象の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

024試験（日本人集団）で治験薬の最終投与後90日までに発現したすべての重篤な副作用を[付録 2.7.4- 156]に示す。

重篤な副作用は、MK-3475群の19.0%、標準化学療法群の26.3%で発現した。MK-3475群で2例以上に発現した重篤な副作用はなかった。一方、標準化学療法群で2例以上に発現した重篤な副作用は肺感染（2例、10.5%）であった。

全集団と日本人集団で、重篤な副作用の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

すべての重篤な有害事象の叙述を[資料5.3.5.1.2: P024V01]の16.2.7.1 項に、重篤な有害事象を発現した患者のすべての有害事象一覧を[資料5.3.5.4.2: AE_serious]に示す。

Confidential

表 2.7.4-63　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-024, Site Number=0252, Subject ID=243913, Gender=M, Race=Asian, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
243913	Safety Follow-up	7	肺臓炎	Continuing	4	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0252, Subject ID=243915, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=33									
243915	Safety Follow-up	40	血液量減少症	Continuing	2	Y	Y	None	Not Resolved
		43	顔面浮腫	Continuing	2	Y	Y	None	Not Resolved
		43	心膜炎	Continuing	4	Y	Y	None	Not Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0252, Subject ID=243919, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=253									
243919	Treatment Cycle 2	50	感染性新生物	1.43 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0257, Subject ID=243003, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=231									
243003	Treatment Cycle 2	43	食欲減退	3 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 5	174	呼吸時疼痛	1.22 Months	3	Y	N	Interrupted	Resolved
		175	心不全	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-024, Site Number=0258, Subject ID=243312, Gender=F, Race=Asian, Age=40 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=217									
243312	Treatment Cycle 9	189	卵巣出血	Continuing	3	Y	N	None	Not Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0260, Subject ID=243902, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=188									
243902	Treatment Cycle 6	104	疲労	Continuing	3	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0335, Subject ID=243909, Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=337									
243909	Treatment Cycle 1	1	注入に伴う反応	3.25 Hours	2	Y	Y	None	Resolved

Confidential

表 2.7.4-63　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-024, Site Number=0335, Subject ID=243909, Gender=M, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=337									
243909	Treatment Cycle 15	311	下痢	3.86 Weeks	3	Y	Y	None	Resolved
		311	腸炎	3.86 Weeks	2	Y	Y	None	Resolved
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0256, Subject ID=243916, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=93									
243916	Safety Follow-up	109	肺胞出血	4 Days	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-024, Site Number=0258, Subject ID=243904, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=371									
243904	Study Medication Completion Follow-up	114	肺炎	5.72 Months	3	Y	N	N/A	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0258, Subject ID=243922, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=117									
243922	Treatment Cycle 4	92	肺感染	1.77 Months	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
		92	血小板数減少	2.71 Weeks	3	Y	Y	None	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0260, Subject ID=243906, Gender=M, Race=Asian, Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=25									
243906	Extended Safety Follow-up	61	肺臓炎	Continuing	3	Y	Y	N/A	Not Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0331, Subject ID=243921, Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
243921	Safety Follow-up	21	蜂巣炎	2.29 Weeks	3	Y	Y	N/A	Resolved

Confidential

表 2.7.4-63　最終投与後 90 日までに発現した重篤な有害事象の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0333, Subject ID=243905, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22									
243905	Safety Follow-up	28	肺感染	Continuing	3	Y	Y	N/A	Resolving
Trial Number=3475-024, Site Number=0340, Subject ID=243901, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22									
243901	Safety Follow-up	41	心肺停止	2.5 Hours	5	Y	N	N/A	Fatal

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.03.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
MedDRA preferred terms “Neoplasm Progression” and “Malignant Neoplasm Progression” not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.3.1.4.1　国内011試験（パートA）

011試験（パートA）で治験薬の投与中止に至った有害事象は10 mg/kg Q2W 群の1例にみられた。本患者はGrade 4の脳梗塞により、治験を中止した。治験担当医師により脳梗塞と治験薬との因果関係は否定された［重篤な有害事象（[2.7.4.5.1.3.1.3.1 項]）参照］。

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

011試験（パートA）で治験薬の休薬に至った有害事象は10 mg/kg Q2W 群の1例に2件（Grade 3のAST増加及びGrade 3のALT増加）みられた。両事象に対しては治験薬を休薬し、その後患者は回復した［重篤な有害事象（[2.7.4.5.1.3.1.3.1 項]）参照］。

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

2.7.4.5.1.3.1.4.2　国内025試験

025試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-64]に示す。

投与中止に至った有害事象を発現した患者は3例で、Grade 5及びGrade 2の間質性肺疾患が各1例、Grade 4の視神経炎が1例であった。いずれも治験薬と因果関係ありと判定された。データカットオフ時点で、間質性肺疾患の1例の転帰は死亡であり（Grade 5）、Grade 4の視神経炎を発現した患者は他の原因（原因不明）により死亡した。Grade 2の間質性肺疾患は回復が確認された。

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

025試験で治験薬の休薬に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-65]に示す。

休薬に至った有害事象を発現した患者は10例で、2例以上に報告された事象は下痢（3例）であった。休薬に至った副作用のうち、データカットオフ時点で未回復であった事象は、Grade 3の下痢、Grade 3の食道癌、Grade 2の大腸炎、Grade 2の甲状腺機能亢進症（各1例）であった。

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

C Confidential

表 2.7.4-64　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

025 試験（安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10mg/kg Q3W										
Trial Number=3475-025, Site Number=0003, Subject ID=025031, Gender=M, Race=Asian, Age=61 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=22										
025031	Safety Follow-up	28	間質性肺疾患	4.29 Weeks		5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Trial Number=3475-025, Site Number=0011, Subject ID=025111, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=105										
025111	Treatment Cycle 5	104	視神経炎	Continuing		4	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0013, Subject ID=025132, Gender=M, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1										
025132	Safety Follow-up	16	間質性肺疾患	3.84 Months		2	Y	Y	Discontinued	Resolved

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

MedDRA version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

Confidential

表 2.7.4-65　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

025 試験（安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Outcome
MK-3475 10mg/kg Q3W									
Trial Number=3475-025, Site Number=0001, Subject ID=025011, Gender=M, Race=Asian, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=435									
025011	Treatment Cycle 15	302	下痢	Continuing		2	N	Y	Resolving
Trial Number=3475-025, Site Number=0001, Subject ID=025017, Gender=M, Race=Asian, Age=46 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=114									
025017	Safety Follow-up	122	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.15 Months		3	N	N	Resolved
		128	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4.14 Weeks		3	N	N	Resolved
		128	血中アルカリホスファターゼ増加	Continuing		2	N	N	Not Resolved
		128	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Continuing		3	N	N	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0003, Subject ID=025033, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=308									
025033	Treatment Cycle 9	176	下痢	6 Days		2	N	Y	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0004, Subject ID=025042, Gender=M, Race=Asian, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=274									
025042	Treatment Cycle 11	230	食道癌	Continuing		3	Y	Y	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0005, Subject ID=025051, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=334									
025051	Treatment Cycle 8	169	気胸	2.14 Weeks		1	N	N	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0009, Subject ID=025094, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=73									
025094	Treatment Cycle 3	53	骨盤静脈血栓症	Continuing		3	Y	N	Not Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0009, Subject ID=025097, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=82									

Confidential

表 2.7.4-65　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

025 試験（安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Outcome
MK-3475 10mg/kg Q3W									
Trial Number=3475-025, Site Number=0009, Subject ID=025097, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=82									
025097	Treatment Cycle 1	14	器質化肺炎	1.81 Months		2	Y	Y	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0010, Subject ID=025101, Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=407									
025101	Treatment Cycle 5	85	下痢	Continuing		3	N	Y	Not Resolved
		103	大腸炎	Continuing		2	N	Y	Not Resolved
	Treatment Cycle 11	301	鼻炎	2.29 Weeks		2	N	Y	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0013, Subject ID=025131, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=352									
025131	Treatment Cycle 3	64	肺臓炎	4.86 Months		2	N	Y	Resolved
Trial Number=3475-025, Site Number=0013, Subject ID=025133, Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=106									
025133	Treatment Cycle 2	22	甲状腺機能亢進症	Continuing		2	N	Y	Not Resolved

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

MedDRA version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.4.3　　国際共同010試験（日本人集団）

010試験（日本人集団）で発現した治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 117]に、投与中止に至ったすべての副作用を[付録 2.7.4- 118]に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-66]に示す。

投与中止に至った有害事象は、MK-3475併合群（6.5%）と比較してドセタキセル群（22.2%）で多く認められた。MK-3475併合群で2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。ドセタキセル群で2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、間質性肺疾患（2例、7.4%）であった。

全集団と日本人集団で、投与中止に至った有害事象の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した投与中止に至った有害事象の追加の解析を[資料5.3.5.4.5: P010_J_list]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

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

010試験（日本人集団）で発現した治験薬の休薬に至ったすべての有害事象（MK-3475併合）を[付録 2.7.4- 119]に、休薬に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-67]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475併合群（25.8%）とドセタキセル群（25.9%）で類似していた。MK-3475併合群で2例以上に発現した休薬に至った有害事象は、副腎機能不全、大腸炎、倦怠感、肺炎及び関節痛（各2例、3.2%）であった。ドセタキセル群で2例以上に発現した休薬に至った有害事象は、浮腫（2例、7.4%）であった。

全集団と日本人集団で、休薬に至った有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

PD-L1発現陽性患者、PD-L1高発現患者及びPD-L1低発現患者で発現した休薬に至った有害事象の追加の解析を[資料5.3.5.4.5: P010_J_list]に示す。用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475投与時の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

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

C Confidential

表 2.7.4-66　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1403, AN=309360, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=30								
309360	Safety Follow-up	41	間質性肺疾患	5	Y	Y	Discontinued	Fatal
Study Number=3475-010, Site Number=1404, AN=309254, Gender=F, Race=Asian, Age=41 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
309254	Safety Follow-up	13	脱毛症	2	N	Y	Discontinued	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1406, AN=308153, Gender=M, Race=Asian, Age=40 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=109								
308153	Safety Follow-up	127	間質性肺疾患	1	N	Y	Discontinued	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1413, AN=300717, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=24								
300717	Treatment Cycle 2	24	発疹	2	N	Y	Discontinued	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1419, AN=301064, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=81								
301064	Safety Follow-up	88	敗血症性ショック	4	Y	Y	Discontinued	Resolving
Study Number=3475-010, Site Number=1429, AN=308116, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
308116	Safety Follow-up	21	肺臓炎	2	N	Y	Discontinued	Resolved
MK-3475 2 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1423, AN=301923, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85								
301923	Extended Safety Follow-up	141	胃癌	3	Y	N	Discontinued	Not Resolved

Confidential

表 2.7.4-66　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Toxicity Grade	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W								
Study Number=3475-010, Site Number=1401, AN=311426, Gender=F, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=1								
311426	Safety Follow-up	4	気管支狭窄	4	N	N	Discontinued	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1410, AN=308147, Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=22								
308147	Safety Follow-up	39	完全房室ブロック	4	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1434, AN=314187, Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70								
314187	Safety Follow-up	75	末梢性虚血	3	Y	Y	Discontinued	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression'　and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

Confidential

表 2.7.4-67　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W									
Study Number=3475-010, Site Number=1400, AN=306948, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=239									
306948	Treatment Cycle 3	64	上気道感染	1.71 Weeks		N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 5	96	浮腫	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1401, AN=308537, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
308537	Treatment Cycle 5	102	爪感染	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 10	238	末梢性浮腫	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1417, AN=309461, Gender=M, Race=Asian, Age=61 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=349									
309461	Treatment Cycle 10	195	胸水	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1419, AN=301064, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=81									
301064	Treatment Cycle 1	3	呼吸困難	Continuing		Y	Y	Interrupted	Resolving
	Treatment Cycle 3	59	食欲減退	Continuing		Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=313588, Gender=M, Race=Asian, Age=75 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=192									
313588	Safety Follow-up	204	発熱性好中球減少症	1.43 Weeks		N	Y	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1434, AN=301442, Gender=F, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
301442	Treatment Cycle 5	83	浮腫	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1437, AN=311287, Gender=M, Race=Asian, Age=34 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=159									
311287	Treatment Cycle 3	45	ブドウ球菌感染	4.14 Weeks		Y	N	Interrupted	Resolved

Confidential

表 2.7.4-67　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 2 mg/kg Q3W									
Study Number=3475-010, Site Number=1405, AN=304574, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
304574	Treatment Cycle 2	43	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1.64 Months		N	Y	Interrupted	Resolved
		43	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.89 Months		N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 4	118	大腸炎	Continuing		Y	Y	Interrupted	Resolving
Study Number=3475-010, Site Number=1420, AN=302578, Gender=F, Race=Asian, Age=48 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=90									
302578	Treatment Cycle 1	15	関節痛	3.15 Months		N	Y	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=308873, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
308873	Treatment Cycle 1	10	肺炎	3.86 Weeks		Y	Y	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1423, AN=301923, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=85									
301923	Safety Follow-up	88	関節痛	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
		97	発疹	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1434, AN=302434, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
302434	Treatment Cycle 1	3	食欲減退	3.57 Weeks		Y	Y	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1438, AN=312992, Gender=F, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=259									
312992	Safety Follow-up	273	副腎機能不全	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
		273	視床下部-下垂体障害	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
MK-3475 10 mg/kg Q3W									

Confidential

表 2.7.4-67　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W									
Study Number=3475-010, Site Number=1400, AN=302342, Gender=M, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
302342	Treatment Cycle 1	6	肺炎球菌性肺炎	3.29 Weeks		Y	N	Interrupted	Resolved
		14	貧血	2.14 Weeks		Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 8	175	上気道感染	1.43 Weeks		N	N	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1400, AN=308317, Gender=M, Race=Asian, Age=73 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=53									
308317	Treatment Cycle 1	9	脳虚血	2.57 Weeks		Y	N	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1405, AN=312141, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=40									
312141	Treatment Cycle 1	16	大腸炎	1.81 Months		N	Y	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1410, AN=307796, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
307796	Treatment Cycle 3	43	倦怠感	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 4	102	間質性肺疾患	Continuing		Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1411, AN=300216, Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
300216	Treatment Cycle 12	254	C-反応性蛋白増加	1.14 Weeks		N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 13	279	感染性皮膚嚢腫	1.57 Weeks		N	N	Interrupted	Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1421, AN=311479, Gender=M, Race=Asian, Age=49 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
311479	Treatment Cycle 11	278	下垂体機能低下症	Continuing		Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1422, AN=313656, Gender=M, Race=Asian, Age=42 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=148									
313656	Treatment Cycle 1	15	肺炎	Continuing		Y	Y	Interrupted	Resolving

Confidential

表 2.7.4-67　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

010 試験（日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）（続き）

AN	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 10 mg/kg Q3W									
Study Number=3475-010, Site Number=1424, AN=301369, Gender=F, Race=Asian, Age=74 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=									
301369	Treatment Cycle 16	323	副腎機能不全	Continuing		Y	Y	Interrupted	Not Resolved
Study Number=3475-010, Site Number=1430, AN=304201, Gender=F, Race=Asian, Age=54 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=29									
304201	Treatment Cycle 1	13	肝機能異常	Continuing		N	Y	Interrupted	Not Resolved
	Safety Follow-up	36	薬疹	Continuing		Y	Y	Interrupted	Resolving
Study Number=3475-010, Site Number=1434, AN=314187, Gender=M, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Study Medication Discontinuance†=70									
314187	Treatment Cycle 2	32	筋肉痛	1.41 Months		N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 3	52	倦怠感	3.29 Weeks		N	Y	Interrupted	Resolved

†Relative Day of Study Medication Discontinuance is defined as the day of the last recorded dose of study medication for the subject relative to the start of study medication.
Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication.
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression' ,'Neoplasm Progression'　and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.4.4　　国際共同024試験（日本人集団）

024試験（日本人集団）で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-68]に示す。

投与中止に至った有害事象は、MK-3475群の2例（肺臓炎及び疲労）、標準化学療法群の1例（低酸素症及び肺胞出血）にみられ、治験担当医師によりすべて副作用と判定された。

全集団と日本人集団で、重篤な有害事象の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

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

024試験（日本人集団）で発現した治験薬の休薬に至ったすべての有害事象を[付録 2.7.4- 157]に、休薬に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-69]に示す。

休薬に至った有害事象は、MK-3475群の28.6%、標準化学療法群の26.3%で発現した。MK-3475群で2例以上に発現した休薬に至った有害事象は、蕁麻疹（2例、9.5%）であった。標準化学療法群で2例以上に発現した休薬に至った有害事象は、血小板数減少（2例、10.5%）であった。

全集団と日本人集団で、休薬に至った有害事象の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

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

C Confidential

表 2.7.4-68　治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-024, Site Number=0252, Subject ID=243913, Gender=M, Race=Asian, Age=58 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
243913	Safety Follow-up	7	肺臓炎	Continuing	4	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0260, Subject ID=243902, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=188									
243902	Treatment Cycle 6	104	疲労	Continuing	3	Y	Y	Discontinued	Not Resolved
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0256, Subject ID=243916, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=93									
243916	Treatment Cycle 3 Safety Follow-up	46 109	低酸素症 肺胞出血	2.3 Hours 4 Days	2 5	N Y	Y Y	Discontinued Discontinued	Resolved Fatal

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.03.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

Confidential

表 2.7.4-69　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-024, Site Number=0252, Subject ID=243915, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=33									
243915	Treatment Cycle 1	8	心嚢液貯留	3 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
		8	心膜炎	3.14 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
		8	胸水	Continuing	2	N	Y	Interrupted	Not Resolved
		11	末梢性浮腫	Continuing	2	N	Y	Interrupted	Not Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0252, Subject ID=243919, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=253									
243919	Treatment Cycle 1	13	蕁麻疹	Continuing	2	N	Y	Interrupted	Resolving
	Treatment Cycle 2	50	感染性新生物	1.43 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 9	206	感染性新生物	2.14 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0256, Subject ID=243309, Gender=M, Race=Asian, Age=71 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=289									
243309	Treatment Cycle 1	10	細菌性肺炎	1.43 Weeks	3	N	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 11	228	吐血	5 Days	1	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0257, Subject ID=243003, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=231									
243003	Treatment Cycle 2	43	食欲減退	3 Weeks	3	Y	N	Interrupted	Resolved
		50	腎機能障害	1 Weeks	1	N	N	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 4	112	低アルブミン血症	Continuing	3	N	Y	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 5	158	呼吸困難	1.74 Months	2	N	N	Interrupted	Resolved
		174	呼吸時疼痛	1.22 Months	3	Y	N	Interrupted	Resolved
		175	心不全	Continuing	3	Y	N	Interrupted	Resolving
Trial Number=3475-024, Site Number=0258, Subject ID=243312, Gender=F, Race=Asian, Age=40 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=217									

Confidential

表 2.7.4-69　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
MK-3475 200 mg Q3W									
Trial Number=3475-024, Site Number=0258, Subject ID=243312, Gender=F, Race=Asian, Age=40 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=217									
243312	Treatment Cycle 2	36	斑状丘疹状皮疹	Continuing	3	N	Y	Interrupted	Not Resolved
	Treatment Cycle 3	63	蕁麻疹	2.95 Hours	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0338, Subject ID=243911, Gender=M, Race=Asian, Age=48 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=298									
243911	Treatment Cycle 10	208	下痢	1.14 Weeks	1	N	Y	Interrupted	Resolved
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0258, Subject ID=243922, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=117									
243922	Treatment Cycle 1	9	血小板数減少	3 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
		20	好中球数減少	1.43 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 2	50	倦怠感	5 Days	2	N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 3	75	貧血	1.18 Months	3	N	Y	Interrupted	Resolved
		75	好中球数減少	1.14 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
	Treatment Cycle 4	92	肺感染	1.77 Months	3	Y	Y	Interrupted	Resolved
		110	好中球数減少	1.14 Weeks	2	N	Y	Interrupted	Resolved
	Safety Follow-up	145	肺感染	2.56 Months	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0331, Subject ID=243308, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=237									
243308	Treatment Cycle 1	12	血小板数減少	2.14 Weeks	1	N	Y	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0331, Subject ID=243921, Gender=M, Race=Asian, Age=77 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=1									
243921	Safety Follow-up	20	白血球数減少	3 Days	3	N	Y	Interrupted	Resolved

Confidential

表 2.7.4-69　治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

024 試験（日本人安全性解析対象集団）（続き）

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Toxicity Grade	Serious	Related	Action Taken	Outcome
標準化学療法									
Trial Number=3475-024, Site Number=0335, Subject ID=243307, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=274									
243307	Treatment Cycle 3	59	上気道の炎症	2.86 Weeks	2	N	N	Interrupted	Resolved
Trial Number=3475-024, Site Number=0340, Subject ID=243302, Gender=F, Race=Asian, Age=57 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=483									
243302	Treatment Cycle 11	227	咳嗽	Continuing	2	N	N	Interrupted	Not Resolved

Toxicity Grade: NCI CTCAE version 4.03.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED
Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded..
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

Confidential

2.7.4.5.1.3.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.5.1.3.1.5.1　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

2.7.4.5.1.3.1.5.1.1　国内011試験（パートA）

011試験（パートA）では、AEOSIを規定していなかった。

2.7.4.5.1.3.1.5.1.2　国内025試験

025試験で発現したAEOSIの要約を[表 2.7.4-70]に示す。025試験で規定したAEOSIに該当する有害事象のリストを[資料5.3.5.2.3: P025]の12.2.6.2 項に示す。

AEOSIは38例中10例（26.3%；肺臓炎4例、大腸炎2例、甲状腺機能低下症2例、甲状腺機能亢進症1例、Infusion reaction 1例及びぶどう膜炎1例）に報告された。Grade 3以上のAEOSI及びAEOSIによる死亡は1例（Grade 5の間質性肺疾患）で報告された。治験薬の投与中止に至ったAEOSIは、2例（Grade 5の間質性肺疾患及びGrade 2の間質性肺疾患）で報告された。治験薬の投与中止及び死亡に至った1例（Grade 5の間質性肺疾患）、治験薬の投与中止に至った1例（Grade 2の間質性肺疾患）を除き、MK-3475の休薬又は副腎皮質ホルモン剤治療により回復又はGrade 1まで軽快した。

各AEOSIの詳細は[付録 2.7.4- 120]～[付録 2.7.4- 124]に示す。

表 2.7.4-70　特に注目すべき有害事象の要約
025試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 10mg/kg Q3W	
	n	(%)
Subjects in population	38	
with one or more adverse events	10	(26.3)
with no adverse event	28	(73.7)
with drug-related† adverse events	10	(26.3)
with Grade 3- 5 adverse events	1	(2.6)
with Grade 3- 5 immune-related adverse events	1	(2.6)
with Grade 3- 5 drug-related adverse events	1	(2.6)
with serious adverse events	3	(7.9)
with serious drug-related adverse events	3	(7.9)
who died	1	(2.6)
with drug-related death	1	(2.6)
discontinued‡ due to an adverse event	2	(5.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(5.3)
discontinued due to a serious adverse event	2	(5.3)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	2	(5.3)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug is excluded.

Data Source: [資料5.3.5.2.3: P025]

C Confidential

2.7.4.5.1.3.1.5.1.3　　国際共同010試験（日本人集団）

010試験（日本人集団）の PD-L1発現陽性患者で発現した AEOSI の要約（MK-3475併合）を[表 2.7.4-71]に、すべての AEOSI（MK-3475併合）を[表 2.7.4-72]に示す。

AEOSI の発現割合は、ドセタキセル群14.8%に対し、MK-3475併合群24.2%で高かった。Grade 3 以上の AEOSI の発現割合は、ドセタキセル群7.4%に対し、MK-3475併合群12.9%で高かった。MK-3475併合群で、死亡又は治験薬の投与中止に至った AEOSI の報告はなかった。

各 AEOSI の詳細は[付録 2.7.4- 125]～[付録 2.7.4- 130]に示す。

表 2.7.4-71　特に注目すべき有害事象の要約
010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 Pooled	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	27		62	
with one or more adverse events	4	(14.8)	15	(24.2)
with no adverse event	23	(85.2)	47	(75.8)
with drug-related† adverse events	4	(14.8)	13	(21.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	2	(7.4)	8	(12.9)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	2	(7.4)	6	(9.7)
with serious adverse events	1	(3.7)	8	(12.9)
with serious drug-related adverse events	1	(3.7)	6	(9.7)
who died	1	(3.7)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	1	(3.7)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	3	(11.1)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(11.1)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	1	(3.7)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	1	(3.7)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
AEs of special interest per ECI guidance excluding Infusion Reactions
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

C Confidential

表 2.7.4-72　特に注目すべき有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
010 試験（MK-3475 併合、日本人安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m^2 Q3W		MK-3475 Pooled	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	27		62	
有害事象あり	4	(14.8)	15	(24.2)
有害事象なし	23	(85.2)	47	(75.8)
内分泌障害	0	(0.0)	8	(12.9)
副腎機能不全	0	(0.0)	2	(3.2)
甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	2	(3.2)
下垂体機能低下症	0	(0.0)	2	(3.2)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	3	(4.8)
胃腸障害	0	(0.0)	3	(4.8)
大腸炎	0	(0.0)	2	(3.2)
膵炎	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(11.1)	3	(4.8)
間質性肺疾患	2	(7.4)	2	(3.2)
肺臓炎	1	(3.7)	1	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	1	(3.7)	3	(4.8)
水疱性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.6)
薬疹	0	(0.0)	1	(1.6)
多形紅斑	0	(0.0)	1	(1.6)
そう痒症	1	(3.7)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
AEs of special interest per ECI guidance excluding Infusion Reactions
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

MedDRA Version 18.0
Data Source: [資料5.3.5.4.5: P010_J_list]

2.7.4.5.1.3.1.5.1.4　　国際共同024試験（日本人集団）

024試験（日本人集団）の PD-L1発現陽性患者で発現した AEOSI の要約を[表 2.7.4-73]に、すべての AEOSI を[表 2.7.4-74]に示す。AEOSI を発現した患者の一覧を[付録 2.7.4- 158]に示す。また、各 AEOSI に対する副腎皮質ホルモン剤の使用の要約を[付録 2.7.4- 159]に、各 AEOSI の Grade 別有害事象を[付録 2.7.4- 160]に示す。

AEOSI の発現割合は、標準化学療法群（5.3%）に対し、MK-3475群（42.9%）で高かった。Grade 3以上の AEOSI は、MK-3475群の2例（9.5%）、標準化学療法群の1例（5.3%）にみられた。両群とも死亡例はなかった。治験薬の投与中止に至った AEOSI は MK-3475群の1例にみられた。

MK-3475群の AEOSI の発現割合は、全集団（29.2%）と比較して、日本人集団（42.9%）で高かった。Grade 3以上の AEOSI（全集団：9.7%、日本人集団：9.5%、以下同順）、重篤な AEOSI

C Confidential

（11.0%、9.5%）、投与中止に至った AEOSI（3.9%、4.8%）の発現割合は、全集団と日本人集団で同程度であった。日本人集団で発現した AEOSI（9例）のうち、2例以上に発現した AEOSI は、Infusion Reaction（4例）、甲状腺機能低下症（3例）及び肺臓炎（2例）であった。Grade 3以上の AEOSI は2例（9.5%）にみられ、肺臓炎（Grade 4）及び斑状丘疹状皮疹（Grade 3）であった。両事象ともデータカットオフ時点で未回復であった。投与中止に至った AEOSI は1例（肺臓炎、Grade 4）にみられた。日本人集団で最も多く発現した Infusion Reaction の発現割合（19.0%、4例）が、全集団（4.5%、7例）と比較し高かった。日本人集団4例に発現した Infusion Reaction は Grade 1が1例で、Grade 2が3例であり、MK-3475に対する処置はなく、数時間から2日で回復した。全集団と日本人集団で Infusion Reaction 以外の AEOSI の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.4-73　特に注目すべき有害事象の要約

024 試験（日本人安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	21		19	
with one or more adverse events	9	(42.9)	1	(5.3)
with no adverse event	12	(57.1)	18	(94.7)
with drug-related[†] adverse events	9	(42.9)	1	(5.3)
with toxicity grade 3-5 adverse events	2	(9.5)	1	(5.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	2	(9.5)	1	(5.3)
with serious adverse events	2	(9.5)	1	(5.3)
with serious drug-related adverse events	2	(9.5)	1	(5.3)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	1	(4.8)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(4.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	1	(4.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	1	(4.8)	0	(0.0)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

Confidential

表 2.7.4-74　特に注目すべき有害事象
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
024 試験（日本人安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W		標準化学療法	
	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	21		19	
有害事象あり	9	(42.9)	1	(5.3)
有害事象なし	12	(57.1)	18	(94.7)
大腸炎	1	(4.8)	0	(0.0)
腸炎	1	(4.8)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	1	(4.8)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	1	(4.8)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	3	(14.3)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	3	(14.3)	0	(0.0)
Infusion Reaction	4	(19.0)	0	(0.0)
過敏症	1	(4.8)	0	(0.0)
注入に伴う反応	3	(14.3)	0	(0.0)
肺臓炎	2	(9.5)	1	(5.3)
間質性肺疾患	1	(4.8)	0	(0.0)
肺臓炎	1	(4.8)	1	(5.3)
重度の皮膚反応	1	(4.8)	0	(0.0)
斑状丘疹状皮疹	1	(4.8)	0	(0.0)
甲状腺炎	1	(4.8)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	1	(4.8)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class term 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.
Skin-A and Skin-B categories are combined as Skin category.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

MedDRA Version 19.0
Data Source: [資料5.3.5.4.7: P024_J_list]

2.7.4.5.1.3.2　個別有害事象の文章による説明

詳細な叙述は各治験総括報告書に示す。なお、すべての事象を割付番号ごとに1つの叙述に要約したため、1例の叙述の中に2つ以上の基準に合致する事象が含まれる場合や、2件以上の事象の要約が含まれる場合がある。

2.7.4.5.1.4　臨床検査値の評価

2.7.4.5.1.4.1　国内011試験（パート A）

011試験（パート A）では臨床的に意味のある Grade の悪化に関する解析を実施していない。治験期間を通してベースラインからの変動（$p<0.001$）が認められた項目は、直接ビリルビン、間接

C Confidential

ビリルビン、カルシウム、リンであった。これらの変動は有害事象としても報告されたが、いずれも治験薬と因果関係は否定されており、臨床的に問題となるものはなかった。

2.7.4.5.1.4.2　　国内025試験

025試験で臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を[付録 2.7.4- 131]に示す。

最も高頻度にみられた臨床的に意味のある臨床検査値の Grade の悪化は、リン酸塩減少（11例、28.9%）、アルブミン減少（7例、18.4%）、ブドウ糖増加（3例、7.9%）であった。

2.7.4.5.1.4.3　　国際共同010試験（日本人集団）

010試験（日本人集団）で臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者の要約を[付録 2.7.4- 132]に示す。

MK-3475群で最も高頻度にみられた臨床的に意味のある臨床検査値の Grade の悪化は、リンパ球減少（MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：14.3%、10 mg/kg Q3W 群：26.5%、ドセタキセル群：22.2%）、リン酸塩減少（MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：10.7%、10 mg/kg Q3W 群：11.8%、ドセタキセル群：14.8%）及びブドウ糖増加（MK-3475 2 mg/kg Q3W 群：14.3%、10 mg/kg Q3W 群：5.9%、ドセタキセル群：3.7%）であった。

2.7.4.5.1.4.4　　国際共同024試験（日本人集団）

024試験では臨床的に意味のある Grade の悪化に関する解析を実施していない。

024試験（日本人集団）でベースライン及びベースライン後の測定がある患者における臨床検査値の Grade がベースラインより悪化した患者での臨床検査値異常の最大 Grade の要約を[付録 2.7.4- 161]に示す。

最も高頻度にみられた臨床検査値異常は、MK-3475群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（50.0%）、ブドウ糖増加（47.4%）及びヘモグロビン減少（40.0%）で、標準化学療法群ではヘモグロビン減少（78.9%）、カリウム増加（68.4%）、白血球減少（63.2%）、アルブミン減少及びナトリウム減少（各52.6%）であった。
安全性解析対象集団における同様の要約を[付録 2.7.4- 162]に示す。

2.7.4.5.1.5　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

011試験及び025試験では、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温、呼吸数及び体重）又は心電図パラメータに、ベースラインからの顕著な変化は認められなかった。010試験及び024試験ではバイタルサインについて解析を実施していない。また、両試験とも心電図はスクリーニング時のみの実施であった。

C Confidential

2.7.4.5.2　内因性要因

2.7.4.5.2.1　年齢別及び性別

2.7.4.5.2.1.1　海外001試験（パート C 及び F）及び国際共同010試験

001試験（パート C 及び F）及び010試験で MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者における、年齢別（65歳未満、65歳以上）の有害事象の要約を[表 2.7.4-75]に示す。

MK-3475に対する忍容性は、65歳以上の患者と65歳未満の患者で類似していた。有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、65歳未満と65歳以上で同程度であった。

001試験（パート C 及び F）及び010試験で MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者における、性別の有害事象の要約を[表 2.7.4-76]に示す。

MK-3475に対する忍容性は、男性患者と女性患者で類似していた。有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、男性と女性で同程度であった。

Confidential

表 2.7.4-75　有害事象の要約（年齢別）

001 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	<65		>=65		<65		>=65		<65		>=65		<65		>=65	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	231		169		339		291		111		91		681		551	
with one or more adverse events	224	(97.0)	165	(97.6)	325	(95.9)	281	(96.6)	109	(98.2)	88	(96.7)	658	(96.6)	534	(96.9)
with no adverse event	7	(3.0)	4	(2.4)	14	(4.1)	10	(3.4)	2	(1.8)	3	(3.3)	23	(3.4)	17	(3.1)
with drug-related† adverse events	134	(58.0)	112	(66.3)	222	(65.5)	205	(70.4)	84	(75.7)	64	(70.3)	440	(64.6)	381	(69.1)
with serious adverse events	78	(33.8)	67	(39.6)	123	(36.3)	123	(42.3)	39	(35.1)	44	(48.4)	240	(35.2)	234	(42.5)
with serious drug-related adverse events	20	(8.7)	18	(10.7)	33	(9.7)	33	(11.3)	3	(2.7)	10	(11.0)	56	(8.2)	61	(11.1)
who died	11	(4.8)	8	(4.7)	17	(5.0)	19	(6.5)	2	(1.8)	5	(5.5)	30	(4.4)	32	(5.8)
discontinued‡ due to an adverse event	18	(7.8)	20	(11.8)	37	(10.9)	33	(11.3)	15	(13.5)	16	(17.6)	70	(10.3)	69	(12.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	8	(3.5)	11	(6.5)	15	(4.4)	15	(5.2)	4	(3.6)	4	(4.4)	27	(4.0)	30	(5.4)
discontinued due to a serious adverse event	18	(7.8)	16	(9.5)	28	(8.3)	26	(8.9)	9	(8.1)	14	(15.4)	55	(8.1)	56	(10.2)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	8	(3.5)	7	(4.1)	12	(3.5)	11	(3.8)	2	(1.8)	4	(4.4)	22	(3.2)	22	(4.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung[redacted]).

(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

表 2.7.4-76　有害事象の要約（性別）

001 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	M		F		M		F		M		F		M		F	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	239		161		358		272		111		91		708		524	
with one or more adverse events	230	(96.2)	159	(98.8)	346	(96.6)	260	(95.6)	108	(97.3)	89	(97.8)	684	(96.6)	508	(96.9)
with no adverse event	9	(3.8)	2	(1.2)	12	(3.4)	12	(4.4)	3	(2.7)	2	(2.2)	24	(3.4)	16	(3.1)
with drug-related† adverse events	151	(63.2)	95	(59.0)	249	(69.6)	178	(65.4)	77	(69.4)	71	(78.0)	477	(67.4)	344	(65.6)
with serious adverse events	92	(38.5)	53	(32.9)	155	(43.3)	91	(33.5)	46	(41.4)	37	(40.7)	293	(41.4)	181	(34.5)
with serious drug-related adverse events	25	(10.5)	13	(8.1)	42	(11.7)	24	(8.8)	9	(8.1)	4	(4.4)	76	(10.7)	41	(7.8)
who died	15	(6.3)	4	(2.5)	23	(6.4)	13	(4.8)	3	(2.7)	4	(4.4)	41	(5.8)	21	(4.0)
discontinued‡ due to an adverse event	20	(8.4)	18	(11.2)	43	(12.0)	27	(9.9)	15	(13.5)	16	(17.6)	78	(11.0)	61	(11.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	10	(4.2)	9	(5.6)	20	(5.6)	10	(3.7)	5	(4.5)	3	(3.3)	35	(4.9)	22	(4.2)
discontinued due to a serious adverse event	18	(7.5)	16	(9.9)	35	(9.8)	19	(7.0)	13	(11.7)	10	(11.0)	66	(9.3)	45	(8.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	8	(3.3)	7	(4.3)	16	(4.5)	7	(2.6)	4	(3.6)	2	(2.2)	28	(4.0)	16	(3.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).

(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

2.7.4.5.2.1.2　　国際共同024試験

年齢別（65歳未満、65歳以上74歳以下、75歳以上84歳以下、85歳以上）の有害事象の要約を[表 2.7.4-77]に示す。

MK-3475に対する忍容性は、すべての年齢群の患者で類似していた。しかしながら、患者数が少ない年齢群もあるため、結論付けることはできない。

性別の有害事象の要約を[表 2.7.4-78]に示す。

MK-3475に対する忍容性は、男性患者と女性患者で類似していた。有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、男性と女性で同程度であった。

C Confidential

表 2.7.4-77　有害事象の要約（年齢別）

024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W								標準化学療法							
	< 65		65 - 74		75 - 84		>= 85		< 65		65 - 74		75 - 84		>= 85	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		54		20		3		64		65		19		2	
with one or more adverse events	73	(94.8)	52	(96.3)	20	(100.0)	3	(100.0)	62	(96.9)	62	(95.4)	19	(100.0)	2	(100.0)
with no adverse event	4	(5.2)	2	(3.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)	3	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	59	(76.6)	38	(70.4)	14	(70.0)	2	(66.7)	56	(87.5)	59	(90.8)	18	(94.7)	2	(100.0)
with serious adverse events	32	(41.6)	25	(46.3)	10	(50.0)	1	(33.3)	24	(37.5)	30	(46.2)	11	(57.9)	1	(50.0)
with serious drug-related adverse events	14	(18.2)	11	(20.4)	7	(35.0)	1	(33.3)	10	(15.6)	12	(18.5)	8	(42.1)	1	(50.0)
who died	4	(5.2)	4	(7.4)	0	(0.0)	1	(33.3)	2	(3.1)	3	(4.6)	1	(5.3)	1	(50.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)	1	(5.3)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	5	(6.5)	6	(11.1)	3	(15.0)	0	(0.0)	10	(15.6)	8	(12.3)	3	(15.8)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(2.6)	6	(11.1)	3	(15.0)	0	(0.0)	9	(14.1)	4	(6.2)	3	(15.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	5	(6.5)	5	(9.3)	3	(15.0)	0	(0.0)	4	(6.3)	6	(9.2)	1	(5.3)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	2	(2.6)	5	(9.3)	3	(15.0)	0	(0.0)	3	(4.7)	3	(4.6)	1	(5.3)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

C Confidential

表 2.7.4-78　有害事象の要約（性別）
024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	M		F		M		F	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	92		62		95		55	
with one or more adverse events	89	(96.7)	59	(95.2)	93	(97.9)	52	(94.5)
with no adverse event	3	(3.3)	3	(4.8)	2	(2.1)	3	(5.5)
with drug-related† adverse events	71	(77.2)	42	(67.7)	87	(91.6)	48	(87.3)
with serious adverse events	39	(42.4)	29	(46.8)	45	(47.4)	21	(38.2)
with serious drug-related adverse events	19	(20.7)	14	(22.6)	24	(25.3)	7	(12.7)
who died	6	(6.5)	3	(4.8)	7	(7.4)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(3.2)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	5	(5.4)	9	(14.5)	15	(15.8)	6	(10.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	3	(3.3)	8	(12.9)	11	(11.6)	5	(9.1)
discontinued due to a serious adverse event	4	(4.3)	9	(14.5)	9	(9.5)	2	(3.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	2	(2.2)	8	(12.9)	6	(6.3)	1	(1.8)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.7.4.5.2.2　ECOG PS 別

2.7.4.5.2.2.1　海外001試験（パート C 及び F）及び国際共同010試験

ECOG PS 別（0、1）の有害事象の要約を[表 2.7.4-79]に示す。

有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ECOG PS 0及び ECOG PS 1で同程度であった。

C Confidential

表 2.7.4-79　有害事象の要約（ECOG PS 別）

001 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W						MK-3475 10 mg/kg Q3W						MK-3475 10 mg/kg Q2W						Total					
	0		1		Null		0		1		Null		0		1		Null		0		1		Null	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	132		267		0		226		404		0		64		136		2		422		807		2	
with one or more adverse events	130	(98.5)	258	(96.6)	0		218	(96.5)	388	(96.0)	0		61	(95.3)	134	(98.5)	2	(100.0)	409	(96.9)	780	(96.7)	2	(100.0)
with no adverse event	2	(1.5)	9	(3.4)	0		8	(3.5)	16	(4.0)	0		3	(4.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	13	(3.1)	27	(3.3)	0	(0.0)
with drug-related[†] adverse events	92	(69.7)	154	(57.7)	0		156	(69.0)	271	(67.1)	0		44	(68.8)	103	(75.7)	1	(50.0)	292	(69.2)	528	(65.4)	1	(50.0)
with serious adverse events	44	(33.3)	101	(37.8)	0		76	(33.6)	170	(42.1)	0		25	(39.1)	56	(41.2)	2	(100.0)	145	(34.4)	327	(40.5)	2	(100.0)
with serious drug-related adverse events	16	(12.1)	22	(8.2)	0		24	(10.6)	42	(10.4)	0		2	(3.1)	11	(8.1)	0	(0.0)	42	(10.0)	75	(9.3)	0	(0.0)
who died	3	(2.3)	16	(6.0)	0		13	(5.8)	23	(5.7)	0		2	(3.1)	5	(3.7)	0	(0.0)	18	(4.3)	44	(5.5)	0	(0.0)
discontinued[‡] due to an adverse event	13	(9.8)	25	(9.4)	0		17	(7.5)	53	(13.1)	0		7	(10.9)	24	(17.6)	0	(0.0)	37	(8.8)	102	(12.6)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	7	(5.3)	12	(4.5)	0		10	(4.4)	20	(5.0)	0		1	(1.6)	7	(5.1)	0	(0.0)	18	(4.3)	39	(4.8)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	13	(9.8)	21	(7.9)	0		12	(5.3)	42	(10.4)	0		4	(6.3)	19	(14.0)	0	(0.0)	29	(6.9)	82	(10.2)	0	(0.0)

Confidential

表 2.7.4-79　有害事象の要約（ECOG PS 別）

001 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）（続き）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W						MK-3475 10 mg/kg Q3W						MK-3475 10 mg/kg Q2W						Total					
	0		1		Null		0		1		Null		0		1		Null		0		1		Null	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	7	(5.3)	8	(3.0)	0		7	(3.1)	16	(4.0)	0		1	(1.6)	5	(3.7)	0	(0.0)	15	(3.6)	29	(3.6)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).

(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

2.7.4.5.2.2.2　　国際共同024試験

ECOG PS 別（0、1、2）の有害事象の要約を[表 2.7.4-80]に示す。

有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ECOG PS 0及び ECOG PS 1で同程度であった（ECOG PS 2は MK-3475群の1例のみであった）。

C Confidential

表 2.7.4-80　有害事象の要約（ECOG PS 別）

024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W						標準化学療法					
	0		1		2		0		1		2	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	54		99		1		53		97		0	
with one or more adverse events	53	(98.1)	95	(96.0)	0	(0.0)	49	(92.5)	96	(99.0)	0	
with no adverse event	1	(1.9)	4	(4.0)	1	(100.0)	4	(7.5)	1	(1.0)	0	
with drug-related† adverse events	37	(68.5)	76	(76.8)	0	(0.0)	46	(86.8)	89	(91.8)	0	
with serious adverse events	22	(40.7)	46	(46.5)	0	(0.0)	15	(28.3)	51	(52.6)	0	
with serious drug-related adverse events	13	(24.1)	20	(20.2)	0	(0.0)	6	(11.3)	25	(25.8)	0	
who died	1	(1.9)	8	(8.1)	0	(0.0)	1	(1.9)	6	(6.2)	0	
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	2	(2.1)	0	
discontinued‡ due to an adverse event	6	(11.1)	8	(8.1)	0	(0.0)	8	(15.1)	13	(13.4)	0	
discontinued due to a drug-related adverse event	5	(9.3)	6	(6.1)	0	(0.0)	6	(11.3)	10	(10.3)	0	
discontinued due to a serious adverse event	5	(9.3)	8	(8.1)	0	(0.0)	5	(9.4)	6	(6.2)	0	
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(7.4)	6	(6.1)	0	(0.0)	4	(7.5)	3	(3.1)	0	

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

Confidential

2.7.4.5.3　　外因性要因

2.7.4.5.3.1　　地域別

2.7.4.5.3.1.1　　海外001試験（パートC及びF）及び国際共同010試験

非小細胞肺癌の臨床試験には、北米、欧州、アジア及びオーストラリアの患者が参加した。

地域別（米国、米国以外）の有害事象の要約を[表 2.7.4-81]に示す。

有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、地域間で同程度であった。

C Confidential

表 2.7.4-81　有害事象の要約（地域別）

001 試験＋010 試験

MK-3475 を投与された非小細胞肺癌患者（安全性解析対象集団）

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	Us		Ex-Us		Us		Ex-Us		Us		Ex-Us		Us		Ex-Us	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	99		301		263		367		130		72		492		740	
with one or more adverse events	98	(99.0)	291	(96.7)	255	(97.0)	351	(95.6)	126	(96.9)	71	(98.6)	479	(97.4)	713	(96.4)
with no adverse event	1	(1.0)	10	(3.3)	8	(3.0)	16	(4.4)	4	(3.1)	1	(1.4)	13	(2.6)	27	(3.6)
with drug-related† adverse events	62	(62.6)	184	(61.1)	179	(68.1)	248	(67.6)	91	(70.0)	57	(79.2)	332	(67.5)	489	(66.1)
with serious adverse events	41	(41.4)	104	(34.6)	100	(38.0)	146	(39.8)	53	(40.8)	30	(41.7)	194	(39.4)	280	(37.8)
with serious drug-related adverse events	8	(8.1)	30	(10.0)	27	(10.3)	39	(10.6)	5	(3.8)	8	(11.1)	40	(8.1)	77	(10.4)
who died	3	(3.0)	16	(5.3)	10	(3.8)	26	(7.1)	6	(4.6)	1	(1.4)	19	(3.9)	43	(5.8)
discontinued‡ due to an adverse event	11	(11.1)	27	(9.0)	35	(13.3)	35	(9.5)	17	(13.1)	14	(19.4)	63	(12.8)	76	(10.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	6	(6.1)	13	(4.3)	15	(5.7)	15	(4.1)	2	(1.5)	6	(8.3)	23	(4.7)	34	(4.6)
discontinued due to a serious adverse event	9	(9.1)	25	(8.3)	27	(10.3)	27	(7.4)	11	(8.5)	12	(16.7)	47	(9.6)	64	(8.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(4.0)	11	(3.7)	12	(4.6)	11	(3.0)	1	(0.8)	5	(6.9)	17	(3.5)	27	(3.6)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Include all treated subjects in PN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3 and all subjects in PN002 treated with Pembrolizumab in the original phase , and all subjects in PN006 and PN010 treated with Pembrolizumab.

(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: [redacted]).

(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

Confidential

2.7.4.5.3.1.2　　国際共同024試験

024試験には北米、欧州、アジア及びオーストラリアの患者が参加した。

地域別（米国、米国以外）の有害事象の要約を[表 2.7.4-82]に示す。

有害事象、副作用、Grade 3以上の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、地域間で同程度であった。

表 2.7.4-82　有害事象の要約（地域別）
024 試験（安全性解析対象集団）

	MK-3475 200 mg Q3W				標準化学療法			
	US		Ex-US		US		Ex-US	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	20		134		21		129	
with one or more adverse events	20	(100.0)	128	(95.5)	20	(95.2)	125	(96.9)
with no adverse event	0	(0.0)	6	(4.5)	1	(4.8)	4	(3.1)
with drug-related† adverse events	14	(70.0)	99	(73.9)	19	(90.5)	116	(89.9)
with serious adverse events	13	(65.0)	55	(41.0)	6	(28.6)	60	(46.5)
with serious drug-related adverse events	6	(30.0)	27	(20.1)	2	(9.5)	29	(22.5)
who died	1	(5.0)	8	(6.0)	0	(0.0)	7	(5.4)
who died due to a drug-related adverse event	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.3)
discontinued‡ due to an adverse event	4	(20.0)	10	(7.5)	1	(4.8)	20	(15.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	4	(20.0)	7	(5.2)	0	(0.0)	16	(12.4)
discontinued due to a serious adverse event	4	(20.0)	9	(6.7)	0	(0.0)	11	(8.5)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(20.0)	6	(4.5)	0	(0.0)	7	(5.4)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression" and "Malignant Neoplasm Progression" not related to the drug are excluded.
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment.
SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 09MAY2016).

Data Source: [資料5.3.5.1.2: P024V01]

2.7.4.5.4　　免疫原性

001、002、006、010、011、024、025及び041試験のデータを統合して免疫原性を評価した[2.7.2.4.1項]。評価可能な患者は、非日本人患者2,690例及び日本人患者172例の計2,862例であった。

他のモノクローナル抗体薬と同様、検体中の MK-3475は抗 MK-3475抗体（ADA）の検出を妨げ、免疫原性の評価に影響することがある[2.7.1.1 項]、[2.7.2.4.1 項]。したがって、免疫原性の評価において、各検体を陽性、陰性に加え不確定［ADA は検出されなかったが、検体中の MK-3475濃度が ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬剤濃度の基準値（DTL）を超えていた場合］の3つに分類した。MK-3475初回投与以降に検体が得られた患者のうち、ADA が検出されず、かつ薬物動態を評価した最終時点の検体（最終検体）中の MK-3475濃度が免疫原性を評価

Confidential

するうえで十分に低く（DTL 以下）、陰性と判定された患者は、全体（2、10 mg/kg 又は200 mg を投与した患者）では44.1%、また承認申請用量である200 mg/kg を投与した患者では95.7%であった。なお判定可能例には、不確定例を除き、すべての陽性患者及び陰性患者を含めた。

ADA が検出された患者については、最終検体中の MK-3475濃度が DTL を上回っていた場合、すなわち ADA の検出に影響を及ぼした可能性が否定できない場合でも、すべてを陽性とした。評価の結果、37例の患者で1時点以上の検体が陽性であった。これらの陽性患者37例のうち10例は、ADA が MK-3475の初回投与前に検出されたことより、MK-3475の投与にかかわらない陽性と判定した。一方、残りの26例では、ADA が MK-3475の初回投与以降に検出されたことから、MK-3475の投与により陽性になったと考えられる。さらに、残りの1例（非小細胞肺癌の日本人未治療患者）では、ADA が MK-3475の初回投与前及び初回投与以降に検出された。このことより、MK-3475の投与により ADA 陽性になった患者は27例となった。したがって、非日本人及び日本人患者の統合データに基づき、免疫原性を判定可能であった患者1,300例（陽性患者37例及び陰性患者1,263例）のうち、MK-3475の投与によって陽性となった患者は上述の27例（2.1%）であった。

日本人患者では、判定可能であった147例（陽性患者4例及び陰性患者143例）のうち4例が MK-3475の投与による陽性と判定され、ADA 発現率は2.7%であった。日本人非小細胞肺癌患者のみで評価した場合、評価可能であった125例のうち、MK-3475の投与による陽性が4例（既治療患者：3例、未治療患者：1例）、陰性が100例、不確定が21例であった。

以上より、MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低い。さらに、日本人患者及び非日本人患者のいずれにおいても MK-3475の投与による陽性患者に過敏症反応は認められず、MK-3475の曝露量に対して臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった。

2.7.4.5.5　　薬物相互作用

MK-3475の投与経路は静脈内投与であること、また免疫グロブリン（IgG）抗体で異化作用により消失することから、食事又はチトクロム P450（CYP）などの薬物代謝酵素を介した薬物相互作用によって MK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。また、IgG 抗体は一般的に薬物消失に関連する CYP、その他の酵素又はトランスポーターの発現又は活性に直接的に作用しない。したがって、食事の影響及び薬物相互作用を評価する試験は実施していない。

ただし、副作用の処置のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与（1週間超）と MK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった[2.7.2.3.4 項]。しかし、臨床試験では副腎皮質ホルモン剤の使用を免疫関連の有害事象のマネジメントのみに限定していたこと、及び MK-3475の作用機序として免疫調節性を有することから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤（生理学的補充を超える用量での使用）又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために副腎皮質ホルモン剤などの免疫抑制剤を使用することが可能である。

C Confidential

2.7.4.5.6　　妊娠及び授乳時の使用

2014年9月4日から2016年3月3日までに、MK-3475の妊娠及び授乳時の使用に関する報告はなかった。

妊娠中は予想されるベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると判断される場合にのみ、MK-3475を投与するべきである。

MK-3475のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、多くの薬剤及びヒト IgG は乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。したがって、授乳婦に MK-3475を投与する場合には授乳を中止させる必要がある。

2.7.4.5.7　　過量投与

予定用量の20%以上の用量が投与された場合を過量投与とした。本申請時点で、いずれの臨床試験においても MK-3475の過量投与は報告されていない。

2.7.4.5.8　　薬物乱用

抗 PD-1モノクローナル抗体で薬物依存や薬物乱用の可能性は予測されておらず、本申請時点で、いずれの臨床試験においても薬物乱用は報告されていない。

2.7.4.5.9　　離脱症状及び反跳現象

抗 PD-1モノクローナル抗体で離脱症状及び反跳現象は予測されておらず、本申請時点で、いずれの臨床試験においても離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

2.7.4.5.10　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

有害事象で認められた疲労は予測される事象であるが、抗 PD-1モノクローナル抗体で認知機能の障害は予測されていない。MK-3475が運転又は精神機能に及ぼす影響を検討する追加試験は実施していない。

2.7.4.6　　市販後データ

2.7.4.6.1　　海外における市販後の使用経験

MK-3475は2014年9月4日に「イピリムマブ治療後及びBRAFV600変異を有する場合はBRAF 阻害剤治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として米国で最初に承認された。2015年12月現在、米国、EU及び韓国を含む47の国で承認されている。また、「FDAに承認された検査でPD-L1の発現が確認され、プラチナ製剤（及びEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子陽性の場合はそれらに対する治療薬）による治療後に疾患進行が認められた非小細胞肺癌」を効能・効果として米国、レバノン及びUAEを含む5つの国又は地域で承認されている。世界におけるMK-3475の市販後データを、最新のPeriodic Safety Update Report（PSUR）（調査単位期間：2014年9月4日～2015年9月3日）を基に記載した。

C Confidential

2.7.4.6.2　　海外における推定使用患者数

海外での販売開始から2015年9月3日までの MK-3475の推定使用患者数を[表 2.7.4-83]に示す。50 mg バイアルは、1患者あたり平均4バイアル/サイクル、100 mg バイアルは、1患者あたり平均2バイアル/サイクルと仮定した推定使用患者数は、[redacted]人であった。

表 2.7.4-83　MK-3475 の推定使用患者数（2014 年 9 月 4 日から 2015 年 9 月 3 日）

用量	販売量（バイアル数）	推定使用患者数
MK-3475 50mg	[redacted]	[redacted]
MK-3475 100mg	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]

2.7.4.6.3　　海外における副作用

海外での販売開始から2015年9月3日の期間に、海外規制当局からの情報及び文献からの報告を含む自発報告として827件の副作用が報告された。827件のうち、300件が重篤な副作用、527件が非重篤な副作用であった。これら副作用の MedDRA 器官別大分類別の発現件数を[表 2.7.4-84]に、MedDRA 基本語別の発現件数を[付録 2.7.4- 133]に示す。

Confidential

表 2.7.4-84　副作用の器官別大分類一覧

器官別大分類	重篤（件）	非重篤（件）	合計（件）
合計	300	527	827
血液およびリンパ系障害	7	14	21
心臓障害	5	3	8
耳および迷路障害	1	0	1
内分泌障害	6	17	23
眼障害	5	9	14
胃腸障害	22	46	68
一般・全身障害および投与部位の状態	68	128	196
肝胆道系障害	6	2	8
免疫系障害	1	4	5
感染症および寄生虫症	15	10	25
傷害、中毒および処置合併症	5	96	101
臨床検査	19	40	59
代謝および栄養障害	16	12	28
筋骨格系および結合組織障害	6	31	37
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）	56	5	61
神経系障害	22	18	40
精神障害	5	5	10
腎および尿路障害	6	3	9
生殖系および乳房障害	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	25	39
皮膚および皮下組織障害	6	52	58
外科および内科処置	4	3	7
血管障害	5	3	8

MedDRA version 18.0にて集計

2.7.4.6.4　企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の更新

販売開始から2015年9月3日までの期間の企業中核データシート（Company Core Data Sheet；以下、CCDS）の更新概要を以下に示す。

下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）、腎炎、ぶどう膜炎、重度の皮膚反応及び筋炎を重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更した。また、1型糖尿病、膵炎、ギラン・バレー症候群及びInfusion reactionを重要な特定されたリスクとして追加した。さらに、重要な特定されたリスクである肺臓炎について致死的な転帰に関する情報を追加した。

C Confidential

2.7.4.6.5　　結論

最新 PSUR に記載したデータを分析、検討した結果、安全上の懸念を示す知見は適切に医薬品リスク管理計画書に反映されており、医薬品リスク管理計画に基づき実施される安全性監視計画及びリスク最小化計画により、本剤の市販後の安全性は確保されると考える。

2.7.4.7　　考察

非小細胞肺癌患者における MK-3475の安全性は、悪性黒色腫患者での安全性と類似しており、MK-3475はいずれの患者においても良好な安全性プロファイルを示した。概して、MK-3475の忍容性は良好であった。001試験、010試験、002試験及び006試験で MK-3475を投与された非小細胞肺癌患者及び悪性黒色腫患者の97.4%で有害事象が発現し、最も高頻度でみられた有害事象は、疲労（37.3%）、悪心（24.5%）、食欲減退（22.5%）、下痢（22.3%）及び咳嗽（22.0%）であった。副作用は73.7%で発現し、最も高頻度でみられた副作用は、疲労（24.2%）、そう痒症（16.7%）、発疹（13.8%）及び下痢（12.3%）であった。重篤な有害事象は37.2%で発現し、重篤な副作用の発現頻度は10.0%であった。最も高頻度でみられた重篤な副作用は、肺臓炎（1.6%）であった。3.9%の患者が疾患進行以外の有害事象により死亡した。11.9%の患者が有害事象により治験薬の投与を中止した。副作用により治験薬の投与を中止した患者は5.2%で、重篤な副作用により治験薬の投与を中止した患者は3.6%であった。最も高頻度にみられた治験薬の投与中止に至った副作用は、肺臓炎（1.2%）であった。

既治療の非小細胞肺癌患者における MK-3475の安全性プロファイルは、標準化学療法と比較して良好であった。010試験における全有害事象の発現割合はドセタキセル群と2つの MK-3475群（2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群）で類似していた。しかしながら、Grade 3以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、PD-L1発現割合にかかわらず、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群で低かった。副作用による死亡の発現割合は、すべての投与群で低かったが、PD-L1発現割合にかかわらず、ドセタキセル群と比較して MK-3475両群で低かった。010試験でみられたドセタキセル群の安全性プロファイルは、最近報告された REVEL 試験（ドセタキセル±ラムシルマブ）[資料5.4: 29]を含むこれまでの報告と一致していた。重度の毒性の発現割合は、ドセタキセルと比較して MK-3475で低かった。

未治療の非小細胞肺癌患者における MK-3475の安全性プロファイルは、標準化学療法と比較して良好であった。024試験における全有害事象の発現割合は、標準化学療法群と比較し MK-3475群での平均投与期間が長いにもかかわらず（MK-3475群 : 205.73日、標準化学療法群 : 120.83日）、2群間で類似していた。Grade 3以上の副作用及び治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、標準化学療法群と比較して MK-3475群で低かった。副作用による死亡は、MK-3475群の1例（0.6%）及び標準化学療法群の3例（2.0%）にみられ、発現割合は低かった。

本邦及び海外で既に承認されている類薬（ニボルマブ）と比較して、MK-3475は類似の標的集団において同様の毒性プロファイルを示しており、公表されているニボルマブの臨床試験での報告事象と MK-3475の臨床試験での報告事象は非常に類似している[資料5.4: 73] [資料5.4: 74] [資料

C Confidential

5.4: 75]。以上より、同様の作用機序を有する薬剤と比較して、MK-3475は類似した安全性プロファイルを有していると考えられる。

また、申請者は、複数の MedDRA 事象名の中で免疫関連事象と考え得る事象を特定し、AEOSI と定義している。AEOSI の報告は少なく、001試験、010試験、002試験及び006試験で MK-3475 を投与された非小細胞肺癌患者及び悪性黒色腫患者を併合した安全性併合解析対象集団での AEOSI の発現割合は21.3%で、未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験での AEOSI の発現割合は29.2%であった。AEOSI の大多数は Grade 1～2であった。最も頻度の高かった AEOSI は、上述の安全性併合解析対象集団では、甲状腺機能低下症（8.5%）で、次に頻度が高かったのは甲状腺機能亢進症（3.4%）と肺臓炎（3.4%）であり、024試験でも甲状腺機能低下症（9.1%）、甲状腺機能亢進症（7.8%）及び肺臓炎（5.8%）と同様であった。概して、AEOSI は MK-3475の休薬及び適切な補助療法によって管理可能であった。甲状腺機能低下症は甲状腺ホルモン補充療法に、肺臓炎は副腎皮質ホルモン剤に反応を認めた。発現した AEOSI が MK-3475の投与再開が認められる最大 Grade であった場合も、多くの患者で MK-3475の投与再開が可能であった。AEOSI による死亡例は、001試験、010試験、002試験及び006試験で4例（間質性肺疾患1例及び肺臓炎3例）、025試験で1例（間質性肺疾患）であり、024試験ではなかった。MK-3475の用量は AEOSI の発現又は AEOSI の管理に影響を与えなかった。MK-3475の安全性プロファイルは細胞傷害性化学療法とは異なるものの、管理可能なものであった。

MK-3475の長期使用を制限するような遅発性の安全性シグナルは認められず、有害事象のほとんどは早期に発現するため、MK-3475は長期投与に適した薬剤である可能性が示唆された。

010試験及び024試験の日本人集団における MK-3475の安全性プロファイルは、全集団で観察されたものと類似しており、日本人患者に特有の安全性の懸念は認められなかった。また、日本人集団においても用量及び PD-L1発現割合にかかわらず、MK-3475は忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。

年齢別、性別、ECOG PS 別又は地域別の部分集団において、MK-3475が投与された際の安全性リスクは同程度であった。

2.7.4.8　安全性のまとめ

MK-3475は、投与中止に至る有害事象の発現頻度が低く、概して優れた忍容性を示した。1,232例の非小細胞肺癌患者と1,567例の悪性黒色腫患者の計2,799例の患者を対象とした安全性併合解析結果及び154例の未治療の非小細胞肺癌患者を対象とした024試験の結果は、悪性黒色腫患者における MK-3475の安全性解析結果と一貫したものであった。

中等度及び重度の AEOSI の発現割合は低く、またそれらの AEOSI は、MK-3475の休薬及び副腎皮質ホルモン剤や他の適切な補助療法の使用により管理可能であった。

非小細胞肺癌患者において、新たな安全性に関する懸念は特定されず、MK-3475の安全性プロファイルは良好であった。

日本人集団においても、MK-3475は忍容可能かつ良好な安全性プロファイルを示した。

C Confidential

2.7.4.9　付録

付録 2.7.4- 1 投与状況の要約

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

Summary of Drug Exposure
Subject with TPS ≥ 50%
APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=133	N=137	N=151
Study Days On-Therapy (days)			
Mean	83.74	180.66	185.19
Median	64.00	146.00	137.00
SD	71.60	151.03	157.40
Range	1.00 to 372.00	1.00 to 614.00	1.00 to 603.00
Number of Administrations			
Mean	4.78	9.04	9.32
Median	4.00	7.00	7.00
SD	3.32	6.78	7.06
Range	1.00 to 18.00	1.00 to 26.00	1.00 to 26.00
Database Cutoff Date: 30SEP2015			

C Confidential

付録 2.7.4- 2 投与期間の分布

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

Exposure by Duration
Subjects with TPS ≥ 50%
APaT Population

Duration of Exposure	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W (N=133)		MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=137)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=151)	
	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years
> 0 m	133	30.5	137	67.8	151	76.6
≥ 1 m	98	29.3	112	66.7	135	76.0
≥ 3 m	58	23.5	90	63.0	94	69.7
≥ 6 m	14	9.1	58	51.8	65	59.5
≥ 12 m	0	0	0	0	0	0

Each subject is counted once on each applicable duration category row.
Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

Confidential

付録 2.7.4- 3 投与状況の要約

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 低発現）

Summary of Drug Exposure
Subject with 1% ≤ TPS < 50%
APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W	MK-3475 2 mg/kg Q3W	MK-3475 10 mg/kg Q3W
	N=176	N=202	N=192
Study Days On-Therapy (days)			
Mean	79.89	131.10	131.95
Median	50.00	85.00	85.00
SD	73.05	135.55	136.05
Range	1.00 to 416.00	1.00 to 681.00	1.00 to 632.00
Number of Administrations			
Mean	4.56	6.90	6.85
Median	3.00	5.00	5.00
SD	3.19	5.98	5.92
Range	1.00 to 17.00	1.00 to 26.00	1.00 to 26.00
Database Cutoff Date: 30SEP2015			

C Confidential

付録 2.7.4- 4 投与期間の分布

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 低発現）

Exposure by Duration
Subjects with 1% ≤ TPS < 50%
APaT Population

Duration of Exposure	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W (N=176)		MK-3475 2 mg/kg Q3W (N=202)		MK-3475 10 mg/kg Q3W (N=192)	
	n	Patient Years	n	Patient Years	n	Patient Years
> 0 m	176	38.5	202	72.5	192	69.4
≥ 1 m	124	36.9	166	71.3	154	68.1
≥ 3 m	69	29.0	97	60.6	88	57.7
≥ 6 m	18	11.7	47	42.3	50	43.4
≥ 12 m	0	0	0	0	0	0

Each subject is counted once on each applicable duration category row.
Duration of Exposure is calculated as last dose date - first dose date +1.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

付録 2.7.4- 5 患者の特性

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	309		339		343		991	
Gender								
Male	191	(61.8)	207	(61.1)	212	(61.8)	610	(61.6)
Female	118	(38.2)	132	(38.9)	131	(38.2)	381	(38.4)
Age (Years)								
<65	188	(60.8)	199	(58.7)	191	(55.7)	578	(58.3)
>=65	121	(39.2)	140	(41.3)	152	(44.3)	413	(41.7)
Mean	61.6		62.1		62.3		62.0	
SD	9.6		9.6		9.7		9.7	
Median	62.0		63.0		63.0		63.0	
Range	34 to 82		29 to 82		20 to 88		20 to 88	
Race								
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(0.5)
Asian	66	(21.4)	72	(21.2)	72	(21.0)	210	(21.2)
Black Or African American	6	(1.9)	13	(3.8)	8	(2.3)	27	(2.7)
Multiple	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.6)	3	(0.3)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.2)
White	226	(73.1)	242	(71.4)	247	(72.0)	715	(72.1)
Missing	11	(3.6)	7	(2.1)	11	(3.2)	29	(2.9)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	11	(3.6)	22	(6.5)	16	(4.7)	49	(4.9)
Not Hispanic Or Latino	276	(89.3)	299	(88.2)	290	(84.5)	865	(87.3)

C Confidential

Subject Characteristics
APaT Population (TPS ≥ 1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity								
Not Reported	13	(4.2)	7	(2.1)	25	(7.3)	45	(4.5)
Unknown	3	(1.0)	10	(2.9)	10	(2.9)	23	(2.3)
Missing	6	(1.9)	1	(0.3)	2	(0.6)	9	(0.9)
Race								
East Asian	60	(19.4)	60	(17.7)	64	(18.7)	184	(18.6)
Non-East Asian	238	(77.0)	272	(80.2)	268	(78.1)	778	(78.5)
Missing	11	(3.6)	7	(2.1)	11	(3.2)	29	(2.9)
Geographic Region								
US	61	(19.7)	71	(20.9)	73	(21.3)	205	(20.7)
EX US	248	(80.3)	268	(79.1)	270	(78.7)	786	(79.3)
Region								
Non-East Asian	252	(81.6)	276	(81.4)	279	(81.3)	807	(81.4)
East Asian	57	(18.4)	63	(18.6)	64	(18.7)	184	(18.6)
Smoker								
Never Smoker	61	(19.7)	63	(18.6)	60	(17.5)	184	(18.6)
Current/Ex Smoker	248	(80.3)	276	(81.4)	283	(82.5)	807	(81.4)
ECOG								
0	102	(33.0)	112	(33.0)	119	(34.7)	333	(33.6)
1	207	(67.0)	226	(66.7)	224	(65.3)	657	(66.3)
2	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

Subject Characteristics
APaT Population (TPS ≥ 1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cancer Stage								
IA	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
IB	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)
IIB	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
IIIA	6	(1.9)	4	(1.2)	4	(1.2)	14	(1.4)
IIIB	22	(7.1)	21	(6.2)	26	(7.6)	69	(7.0)
IV	280	(90.6)	311	(91.7)	313	(91.3)	904	(91.2)
Metastatic Staging								
M0	29	(9.4)	28	(8.3)	30	(8.7)	87	(8.8)
M1	67	(21.7)	93	(27.4)	80	(23.3)	240	(24.2)
M1A	54	(17.5)	62	(18.3)	65	(19.0)	181	(18.3)
M1B	159	(51.5)	156	(46.0)	168	(49.0)	483	(48.7)
Baseline Tumor Size (mm)								
Subjects with data	308		336		338		982	
Mean	91.6		98.6		94.2		94.9	
SD	54.9		61.0		55.4		57.3	
Median	78.0		86.0		80.0		81.0	
Range	13 to 290		10 to 345		11 to 326		10 to 345	
Brain Metastasis								
Yes	45	(14.6)	55	(16.2)	47	(13.7)	147	(14.8)
No	264	(85.4)	284	(83.8)	296	(86.3)	844	(85.2)
Non-small Cell Histology								
SQUAMOUS	62	(20.1)	74	(21.8)	80	(23.3)	216	(21.8)

C Confidential

Subject Characteristics
APaT Population (TPS ≥ 1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Non-small Cell Histology								
NON-SQUAMOUS	213	(68.9)	236	(69.6)	241	(70.3)	690	(69.6)
MIXED	4	(1.3)	4	(1.2)	3	(0.9)	11	(1.1)
OTHER	5	(1.6)	6	(1.8)	3	(0.9)	14	(1.4)
UNKNOWN	25	(8.1)	19	(5.6)	16	(4.7)	60	(6.1)
PD-L1 Status								
WEAKLY POSITIVE	176	(57.0)	202	(59.6)	192	(56.0)	570	(57.5)
STRONGLY POSITIVE	133	(43.0)	137	(40.4)	151	(44.0)	421	(42.5)
EGFR Mutation								
MUTANT	22	(7.1)	28	(8.3)	32	(9.3)	82	(8.3)
WILD TYPE	269	(87.1)	289	(85.3)	286	(83.4)	844	(85.2)
UNDETERMINED	12	(3.9)	15	(4.4)	17	(5.0)	44	(4.4)
Missing	6	(1.9)	7	(2.1)	8	(2.3)	21	(2.1)
ALK Translocation Status								
MUTANT	2	(0.6)	2	(0.6)	4	(1.2)	8	(0.8)
WILD TYPE	282	(91.3)	303	(89.4)	303	(88.3)	888	(89.6)
UNDETERMINED	18	(5.8)	22	(6.5)	26	(7.6)	66	(6.7)
Missing	7	(2.3)	12	(3.5)	10	(2.9)	29	(2.9)
Prior Lines of Systemic Therapy								
ADJUVANT	2	(0.6)	6	(1.8)	7	(2.0)	15	(1.5)
NEO ADJUVANT	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
FIRST LINE	216	(69.9)	239	(70.5)	233	(67.9)	688	(69.4)
SECOND LINE	67	(21.7)	66	(19.5)	68	(19.8)	201	(20.3)

C Confidential

Subject Characteristics
APaT Population (TPS ≥ 1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior Lines of Systemic Therapy								
THIRD LINE	17	(5.5)	18	(5.3)	27	(7.9)	62	(6.3)
FOURTH LINE	5	(1.6)	6	(1.8)	3	(0.9)	14	(1.4)
FIFTH LINE OR GREATER	2	(0.6)	3	(0.9)	4	(1.2)	9	(0.9)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy								
Y	15	(4.9)	20	(5.9)	26	(7.6)	61	(6.2)
N	294	(95.1)	319	(94.1)	317	(92.4)	930	(93.8)
Prior Chemotherapy[†]								
Y	307	(99.4)	331	(97.6)	334	(97.4)	972	(98.1)
N	2	(0.6)	8	(2.4)	9	(2.6)	19	(1.9)
Prior Immunotherapy[†]								
Y	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.4)
N	308	(99.7)	337	(99.4)	342	(99.7)	987	(99.6)
Prior EGFR TKI Therapy[†]								
Y	41	(13.3)	40	(11.8)	55	(16.0)	136	(13.7)
N	268	(86.7)	299	(88.2)	288	(84.0)	855	(86.3)
Prior ALK inhibitor Therapy[†]								
Y	2	(0.6)	3	(0.9)	5	(1.5)	10	(1.0)
N	307	(99.4)	336	(99.1)	338	(98.5)	981	(99.0)

[†]Prior systemic therapy
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

付録 2.7.4- 6 患者の特性

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	133		137		151		421	
Gender								
Male	82	(61.7)	79	(57.7)	89	(58.9)	250	(59.4)
Female	51	(38.3)	58	(42.3)	62	(41.1)	171	(40.6)
Age (Years)								
<65	86	(64.7)	83	(60.6)	81	(53.6)	250	(59.4)
>=65	47	(35.3)	54	(39.4)	70	(46.4)	171	(40.6)
Mean	61.0		62.1		62.9		62.0	
SD	9.3		9.5		9.9		9.6	
Median	60.0		62.0		64.0		62.0	
Range	34 to 82		30 to 82		20 to 86		20 to 86	
Race								
Asian	27	(20.3)	27	(19.7)	28	(18.5)	82	(19.5)
Black Or African American	1	(0.8)	5	(3.6)	5	(3.3)	11	(2.6)
Multiple	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.2)
White	101	(75.9)	100	(73.0)	111	(73.5)	312	(74.1)
Missing	4	(3.0)	3	(2.2)	7	(4.6)	14	(3.3)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	5	(3.8)	10	(7.3)	7	(4.6)	22	(5.2)
Not Hispanic Or Latino	118	(88.7)	119	(86.9)	129	(85.4)	366	(86.9)
Not Reported	7	(5.3)	1	(0.7)	10	(6.6)	18	(4.3)

C Confidential

Subject Characteristics
TPS≥50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity								
Unknown	1	(0.8)	6	(4.4)	4	(2.6)	11	(2.6)
Missing	2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(1.0)
Race								
East Asian	24	(18.0)	22	(16.1)	25	(16.6)	71	(16.9)
Non-East Asian	105	(78.9)	112	(81.8)	119	(78.8)	336	(79.8)
Missing	4	(3.0)	3	(2.2)	7	(4.6)	14	(3.3)
Geographic Region								
US	28	(21.1)	37	(27.0)	39	(25.8)	104	(24.7)
EX US	105	(78.9)	100	(73.0)	112	(74.2)	317	(75.3)
Region								
Non-East Asian	109	(82.0)	116	(84.7)	126	(83.4)	351	(83.4)
East Asian	24	(18.0)	21	(15.3)	25	(16.6)	70	(16.6)
Smoker								
Never Smoker	31	(23.3)	26	(19.0)	29	(19.2)	86	(20.4)
Current/Ex Smoker	102	(76.7)	111	(81.0)	122	(80.8)	335	(79.6)
ECOG								
0	43	(32.3)	47	(34.3)	47	(31.1)	137	(32.5)
1	90	(67.7)	90	(65.7)	104	(68.9)	284	(67.5)
Cancer Stage								
IB	1	(0.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(0.5)

C Confidential

Subject Characteristics
TPS≥50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cancer Stage								
IIIA	3	(2.3)	1	(0.7)	2	(1.3)	6	(1.4)
IIIB	9	(6.8)	6	(4.4)	12	(7.9)	27	(6.4)
IV	120	(90.2)	129	(94.2)	137	(90.7)	386	(91.7)
Metastatic Staging								
M0	13	(9.8)	8	(5.8)	14	(9.3)	35	(8.3)
M1	31	(23.3)	36	(26.3)	29	(19.2)	96	(22.8)
M1A	19	(14.3)	20	(14.6)	34	(22.5)	73	(17.3)
M1B	70	(52.6)	73	(53.3)	74	(49.0)	217	(51.5)
Baseline Tumor Size (mm)								
Subjects with data	133		135		149		417	
Mean	98.5		101.6		91.7		97.1	
SD	60.3		64.2		54.6		59.6	
Median	90.0		82.0		78.0		82.0	
Range	13 to 290		10 to 345		11 to 258		10 to 345	
Brain Metastasis								
Yes	21	(15.8)	32	(23.4)	23	(15.2)	76	(18.1)
No	112	(84.2)	105	(76.6)	128	(84.8)	345	(81.9)
Non-small Cell Histology								
SQUAMOUS	24	(18.0)	29	(21.2)	41	(27.2)	94	(22.3)
NON-SQUAMOUS	96	(72.2)	93	(67.9)	98	(64.9)	287	(68.2)
MIXED	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.0)	5	(1.2)
OTHER	2	(1.5)	4	(2.9)	2	(1.3)	8	(1.9)

C Confidential

Subject Characteristics
TPS≥50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Non-small Cell Histology								
UNKNOWN	9	(6.8)	11	(8.0)	7	(4.6)	27	(6.4)
PD-L1 Status								
STRONGLY POSITIVE	133	(100.0)	137	(100.0)	151	(100.0)	421	(100.0)
EGFR Mutation								
MUTANT	9	(6.8)	8	(5.8)	13	(8.6)	30	(7.1)
WILD TYPE	117	(88.0)	118	(86.1)	127	(84.1)	362	(86.0)
UNDETERMINED	4	(3.0)	7	(5.1)	6	(4.0)	17	(4.0)
Missing	3	(2.3)	4	(2.9)	5	(3.3)	12	(2.9)
ALK Translocation Status								
MUTANT	1	(0.8)	2	(1.5)	2	(1.3)	5	(1.2)
WILD TYPE	122	(91.7)	119	(86.9)	131	(86.8)	372	(88.4)
UNDETERMINED	5	(3.8)	11	(8.0)	10	(6.6)	26	(6.2)
Missing	5	(3.8)	5	(3.6)	8	(5.3)	18	(4.3)
Prior Lines of Systemic Therapy								
ADJUVANT	2	(1.5)	2	(1.5)	4	(2.6)	8	(1.9)
NEO ADJUVANT	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.2)
FIRST LINE	98	(73.7)	95	(69.3)	104	(68.9)	297	(70.5)
SECOND LINE	21	(15.8)	30	(21.9)	26	(17.2)	77	(18.3)
THIRD LINE	9	(6.8)	9	(6.6)	13	(8.6)	31	(7.4)
FOURTH LINE	2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	4	(1.0)
FIFTH LINE OR GREATER	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(0.7)

C Confidential

Subject Characteristics
TPS≥50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy								
Y	7	(5.3)	7	(5.1)	11	(7.3)	25	(5.9)
N	126	(94.7)	130	(94.9)	140	(92.7)	396	(94.1)
Prior Chemotherapy[†]								
Y	131	(98.5)	135	(98.5)	146	(96.7)	412	(97.9)
N	2	(1.5)	2	(1.5)	5	(3.3)	9	(2.1)
Prior Immunotherapy[†]								
Y	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(0.5)
N	133	(100.0)	136	(99.3)	150	(99.3)	419	(99.5)
Prior EGFR TKI Therapy[†]								
Y	18	(13.5)	14	(10.2)	20	(13.2)	52	(12.4)
N	115	(86.5)	123	(89.8)	131	(86.8)	369	(87.6)
Prior ALK inhibitor Therapy[†]								
Y	1	(0.8)	3	(2.2)	3	(2.0)	7	(1.7)
N	132	(99.2)	134	(97.8)	148	(98.0)	414	(98.3)

[†]Prior systemic therapy
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

付録 2.7.4- 7 患者の特性

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 低発現）

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	176		202		192		570	
Gender								
Male	109	(61.9)	128	(63.4)	123	(64.1)	360	(63.2)
Female	67	(38.1)	74	(36.6)	69	(35.9)	210	(36.8)
Age (Years)								
<65	102	(58.0)	116	(57.4)	110	(57.3)	328	(57.5)
>=65	74	(42.0)	86	(42.6)	82	(42.7)	242	(42.5)
Mean	62.0		62.1		61.9		62.0	
SD	9.9		9.7		9.6		9.7	
Median	64.0		63.0		62.0		63.0	
Range	34 to 82		29 to 81		36 to 88		29 to 88	
Race								
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(1.6)	5	(0.9)
Asian	39	(22.2)	45	(22.3)	44	(22.9)	128	(22.5)
Black Or African American	5	(2.8)	8	(4.0)	3	(1.6)	16	(2.8)
Multiple	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(0.4)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
White	125	(71.0)	142	(70.3)	136	(70.8)	403	(70.7)
Missing	7	(4.0)	4	(2.0)	4	(2.1)	15	(2.6)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	6	(3.4)	12	(5.9)	9	(4.7)	27	(4.7)
Not Hispanic Or Latino	158	(89.8)	180	(89.1)	161	(83.9)	499	(87.5)

C Confidential

Subject Characteristics
Subjects with 1%≤ TPS<50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity								
Not Reported	6	(3.4)	6	(3.0)	15	(7.8)	27	(4.7)
Unknown	2	(1.1)	4	(2.0)	6	(3.1)	12	(2.1)
Missing	4	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	5	(0.9)
Race								
East Asian	36	(20.5)	38	(18.8)	39	(20.3)	113	(19.8)
Non-East Asian	133	(75.6)	160	(79.2)	149	(77.6)	442	(77.5)
Missing	7	(4.0)	4	(2.0)	4	(2.1)	15	(2.6)
Geographic Region								
US	33	(18.8)	34	(16.8)	34	(17.7)	101	(17.7)
EX US	143	(81.3)	168	(83.2)	158	(82.3)	469	(82.3)
Region								
Non-East Asian	143	(81.3)	160	(79.2)	153	(79.7)	456	(80.0)
East Asian	33	(18.8)	42	(20.8)	39	(20.3)	114	(20.0)
Smoker								
Never Smoker	30	(17.0)	37	(18.3)	31	(16.1)	98	(17.2)
Current/Ex Smoker	146	(83.0)	165	(81.7)	161	(83.9)	472	(82.8)
ECOG								
0	59	(33.5)	65	(32.2)	72	(37.5)	196	(34.4)
1	117	(66.5)	136	(67.3)	120	(62.5)	373	(65.4)
2	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)

C Confidential

Subject Characteristics
Subjects with 1%≤ TPS<50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cancer Stage								
IA	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
IIB	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
IIIA	3	(1.7)	3	(1.5)	2	(1.0)	8	(1.4)
IIIB	13	(7.4)	15	(7.4)	14	(7.3)	42	(7.4)
IV	160	(90.9)	182	(90.1)	176	(91.7)	518	(90.9)
Metastatic Staging								
M0	16	(9.1)	20	(9.9)	16	(8.3)	52	(9.1)
M1	36	(20.5)	57	(28.2)	51	(26.6)	144	(25.3)
M1A	35	(19.9)	42	(20.8)	31	(16.1)	108	(18.9)
M1B	89	(50.6)	83	(41.1)	94	(49.0)	266	(46.7)
Baseline Tumor Size (mm)								
Subjects with data	175		201		189		565	
Mean	86.4		96.6		96.2		93.3	
SD	50.1		58.8		56.2		55.4	
Median	74.0		88.0		82.0		80.0	
Range	14 to 270		12 to 280		14 to 326		12 to 326	
Brain Metastasis								
Yes	24	(13.6)	23	(11.4)	24	(12.5)	71	(12.5)
No	152	(86.4)	179	(88.6)	168	(87.5)	499	(87.5)
Non-small Cell Histology								
SQUAMOUS	38	(21.6)	45	(22.3)	39	(20.3)	122	(21.4)
NON-SQUAMOUS	117	(66.5)	143	(70.8)	143	(74.5)	403	(70.7)

C Confidential

Subject Characteristics
Subjects with 1%≤ TPS<50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Non-small Cell Histology								
MIXED	2	(1.1)	4	(2.0)	0	(0.0)	6	(1.1)
OTHER	3	(1.7)	2	(1.0)	1	(0.5)	6	(1.1)
UNKNOWN	16	(9.1)	8	(4.0)	9	(4.7)	33	(5.8)
PD-L1 Status								
WEAKLY POSITIVE	176	(100.0)	202	(100.0)	192	(100.0)	570	(100.0)
EGFR Mutation								
MUTANT	13	(7.4)	20	(9.9)	19	(9.9)	52	(9.1)
WILD TYPE	152	(86.4)	171	(84.7)	159	(82.8)	482	(84.6)
UNDETERMINED	8	(4.5)	8	(4.0)	11	(5.7)	27	(4.7)
Missing	3	(1.7)	3	(1.5)	3	(1.6)	9	(1.6)
ALK Translocation Status								
MUTANT	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)
WILD TYPE	160	(90.9)	184	(91.1)	172	(89.6)	516	(90.5)
UNDETERMINED	13	(7.4)	11	(5.4)	16	(8.3)	40	(7.0)
Missing	2	(1.1)	7	(3.5)	2	(1.0)	11	(1.9)
Prior Lines of Systemic Therapy								
ADJUVANT	0	(0.0)	4	(2.0)	3	(1.6)	7	(1.2)
NEO ADJUVANT	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)
FIRST LINE	118	(67.0)	144	(71.3)	129	(67.2)	391	(68.6)
SECOND LINE	46	(26.1)	36	(17.8)	42	(21.9)	124	(21.8)
THIRD LINE	8	(4.5)	9	(4.5)	14	(7.3)	31	(5.4)
FOURTH LINE	3	(1.7)	5	(2.5)	2	(1.0)	10	(1.8)

C Confidential

Subject Characteristics
Subjects with 1%≤ TPS<50%, APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior Lines of Systemic Therapy								
FIFTH LINE OR GREATER	1	(0.6)	3	(1.5)	2	(1.0)	6	(1.1)
Prior Adjuvant/Neo-adjuvant Therapy								
Y	8	(4.5)	13	(6.4)	15	(7.8)	36	(6.3)
N	168	(95.5)	189	(93.6)	177	(92.2)	534	(93.7)
Prior Chemotherapy†								
Y	176	(100.0)	196	(97.0)	188	(97.9)	560	(98.2)
N	0	(0.0)	6	(3.0)	4	(2.1)	10	(1.8)
Prior Immunotherapy†								
Y	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)
N	175	(99.4)	201	(99.5)	192	(100.0)	568	(99.6)
Prior EGFR TKI Therapy†								
Y	23	(13.1)	26	(12.9)	35	(18.2)	84	(14.7)
N	153	(86.9)	176	(87.1)	157	(81.8)	486	(85.3)
Prior ALK inhibitor Therapy†								
Y	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)
N	175	(99.4)	202	(100.0)	190	(99.0)	567	(99.5)

†Prior systemic therapy
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

付録 2.7.4- 8 有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61				287				202				550			
with one or more adverse events	58	(95.1)	26	(42.6)	276	(96.2)	130	(45.3)	197	(97.5)	94	(46.5)	531	(96.5)	250	(45.5)
with no adverse events	3	(4.9)	35	(57.4)	11	(3.8)	157	(54.7)	5	(2.5)	108	(53.5)	19	(3.5)	300	(54.5)
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**43**	**(15.0)**	**7**	**(2.4)**	**36**	**(17.8)**	**10**	**(5.0)**	**83**	**(15.1)**	**17**	**(3.1)**
Anaemia	4	(6.6)	0	(0.0)	32	(11.1)	4	(1.4)	33	(16.3)	7	(3.5)	69	(12.5)	11	(2.0)
Autoimmune haemolytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Leukocytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.4)
Lymph node pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.4)
Pancytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Splenomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	8	(1.5)	1	(0.2)
Cardiac disorders	**9**	**(14.8)**	**3**	**(4.9)**	**24**	**(8.4)**	**10**	**(3.5)**	**20**	**(9.9)**	**11**	**(5.4)**	**53**	**(9.6)**	**24**	**(4.4)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	**9**	**(14.8)**	**3**	**(4.9)**	**24**	**(8.4)**	**10**	**(3.5)**	**20**	**(9.9)**	**11**	**(5.4)**	**53**	**(9.6)**	**24**	**(4.4)**
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	3	(0.5)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.3)	5	(2.5)	3	(1.5)	9	(1.6)	4	(0.7)
Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	3	(1.5)	5	(0.9)	3	(0.5)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Bundle branch block right	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Cardiac tamponade	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.7)	4	(0.7)
Cardio-respiratory arrest	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	2	(0.4)
Left ventricular failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Left ventricular hypertrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Myocardial ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Palpitations	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	**9**	**(14.8)**	**3**	**(4.9)**	**24**	**(8.4)**	**10**	**(3.5)**	**20**	**(9.9)**	**11**	**(5.4)**	**53**	**(9.6)**	**24**	**(4.4)**
Pericardial effusion	3	(4.9)	1	(1.6)	3	(1.0)	1	(0.3)	3	(1.5)	1	(0.5)	9	(1.6)	3	(0.5)
Pericarditis constrictive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Right ventricular failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Sinus tachycardia	2	(3.3)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.4)
Tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**
Ichthyosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**	**22**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**
Auricular swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ear congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ear discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**14**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**	**22**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**
Ear pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hyperacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Vertigo	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.1)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**26**	**(9.1)**	**3**	**(1.0)**	**23**	**(11.4)**	**1**	**(0.5)**	**53**	**(9.6)**	**4**	**(0.7)**
Adrenal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)
Goitre	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.4)	1	(0.3)	4	(2.0)	0	(0.0)	11	(2.0)	1	(0.2)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypothyroidism	4	(6.6)	0	(0.0)	18	(6.3)	1	(0.3)	20	(9.9)	0	(0.0)	42	(7.6)	1	(0.2)
Myxoedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye disorders	**7**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**31**	**(10.8)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**51**	**(9.3)**	**0**	**(0.0)**
Blindness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blindness unilateral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**7**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**31**	**(10.8)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**51**	**(9.3)**	**0**	**(0.0)**
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Corneal irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Diplopia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Eye discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eye disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eye irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eye swelling	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Lacrimal gland enlargement	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Periorbital oedema	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Photophobia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Retinal exudates	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vision blurred	2	(3.3)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**7**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**31**	**(10.8)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(6.4)**	**0**	**(0.0)**	**51**	**(9.3)**	**0**	**(0.0)**
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Vitreous floaters	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Xerophthalmia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**24**	**(39.3)**	**3**	**(4.9)**	**160**	**(55.7)**	**15**	**(5.2)**	**117**	**(57.9)**	**13**	**(6.4)**	**301**	**(54.7)**	**31**	**(5.6)**
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	8	(4.0)	0	(0.0)	16	(2.9)	0	(0.0)
Abdominal pain	4	(6.6)	0	(0.0)	24	(8.4)	3	(1.0)	17	(8.4)	2	(1.0)	45	(8.2)	5	(0.9)
Abdominal pain lower	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	1	(1.6)	0	(0.0)	9	(3.1)	1	(0.3)	5	(2.5)	0	(0.0)	15	(2.7)	1	(0.2)
Anal fistula	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aphthous stomatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(0.9)	2	(0.4)
Cheilitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Colitis	3	(4.9)	2	(3.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.0)	1	(0.5)	6	(1.1)	4	(0.7)
Constipation	10	(16.4)	0	(0.0)	38	(13.2)	1	(0.3)	40	(19.8)	1	(0.5)	88	(16.0)	2	(0.4)
Dental caries	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Diarrhoea	8	(13.1)	0	(0.0)	58	(20.2)	3	(1.0)	28	(13.9)	1	(0.5)	94	(17.1)	4	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**24**	**(39.3)**	**3**	**(4.9)**	**160**	**(55.7)**	**15**	**(5.2)**	**117**	**(57.9)**	**13**	**(6.4)**	**301**	**(54.7)**	**31**	**(5.6)**
Diverticulum	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Diverticulum gastric	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry mouth	3	(4.9)	0	(0.0)	10	(3.5)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	17	(3.1)	0	(0.0)
Duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dyspepsia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Dysphagia	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	5	(2.5)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Erosive duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Faecal volume increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Faecaloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Femoral hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Flatulence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Food poisoning	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastric perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Gastritis erosive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)
Gastrointestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**24**	**(39.3)**	**3**	**(4.9)**	**160**	**(55.7)**	**15**	**(5.2)**	**117**	**(57.9)**	**13**	**(6.4)**	**301**	**(54.7)**	**31**	**(5.6)**
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	1	(1.6)	0	(0.0)	12	(4.2)	0	(0.0)	5	(2.5)	0	(0.0)	18	(3.3)	0	(0.0)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Impaired gastric emptying	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Intestinal perforation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Irritable bowel syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lip pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nausea	7	(11.5)	0	(0.0)	58	(20.2)	2	(0.7)	42	(20.8)	2	(1.0)	107	(19.5)	4	(0.7)
Odynophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oesophageal stenosis	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	2	(0.4)
Oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**24**	**(39.3)**	**3**	**(4.9)**	**160**	**(55.7)**	**15**	**(5.2)**	**117**	**(57.9)**	**13**	**(6.4)**	**301**	**(54.7)**	**31**	**(5.6)**
Oral pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Palatal disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Peritoneal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Post-tussive vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	5	(0.9)	1	(0.2)
Rectal polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Retching	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Small intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Stomatitis	3	(4.9)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(2.5)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Tooth disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tooth impacted	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Toothache	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Vomiting	7	(11.5)	0	(0.0)	39	(13.6)	2	(0.7)	23	(11.4)	1	(0.5)	69	(12.5)	3	(0.5)
General disorders and administration site conditions	**31**	**(50.8)**	**5**	**(8.2)**	**192**	**(66.9)**	**25**	**(8.7)**	**136**	**(67.3)**	**18**	**(8.9)**	**359**	**(65.3)**	**48**	**(8.7)**
Application site pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**31**	**(50.8)**	**5**	**(8.2)**	**192**	**(66.9)**	**25**	**(8.7)**	**136**	**(67.3)**	**18**	**(8.9)**	**359**	**(65.3)**	**48**	**(8.7)**
Asthenia	8	(13.1)	2	(3.3)	24	(8.4)	3	(1.0)	24	(11.9)	2	(1.0)	56	(10.2)	7	(1.3)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Catheter site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Chest pain	2	(3.3)	0	(0.0)	19	(6.6)	2	(0.7)	19	(9.4)	1	(0.5)	40	(7.3)	3	(0.5)
Chills	1	(1.6)	0	(0.0)	10	(3.5)	0	(0.0)	10	(5.0)	0	(0.0)	21	(3.8)	0	(0.0)
Crepitations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(1.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Drug withdrawal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Early satiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Face oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Fatigue	16	(26.2)	1	(1.6)	115	(40.1)	8	(2.8)	71	(35.1)	6	(3.0)	202	(36.7)	15	(2.7)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Feeling hot	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Gait disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
General physical health deterioration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.0)	2	(1.0)	3	(0.5)	3	(0.5)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**31**	**(50.8)**	**5**	**(8.2)**	**192**	**(66.9)**	**25**	**(8.7)**	**136**	**(67.3)**	**18**	**(8.9)**	**359**	**(65.3)**	**48**	**(8.7)**
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Granuloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Influenza like illness	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infusion site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Injection site discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Injection site haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Injection site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Local swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	1	(1.6)	0	(0.0)	7	(2.4)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**31**	**(50.8)**	**5**	**(8.2)**	**192**	**(66.9)**	**25**	**(8.7)**	**136**	**(67.3)**	**18**	**(8.9)**	**359**	**(65.3)**	**48**	**(8.7)**
Non-cardiac chest pain	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)	2	(1.0)	1	(0.5)	7	(1.3)	3	(0.5)
Oedema	1	(1.6)	0	(0.0)	6	(2.1)	1	(0.3)	9	(4.5)	1	(0.5)	16	(2.9)	2	(0.4)
Oedema peripheral	4	(6.6)	0	(0.0)	35	(12.2)	0	(0.0)	22	(10.9)	0	(0.0)	61	(11.1)	0	(0.0)
Pain	7	(11.5)	2	(3.3)	27	(9.4)	6	(2.1)	19	(9.4)	3	(1.5)	53	(9.6)	11	(2.0)
Peripheral swelling	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Pyrexia	8	(13.1)	0	(0.0)	36	(12.5)	2	(0.7)	24	(11.9)	1	(0.5)	68	(12.4)	3	(0.5)
Suprapubic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombosis in device	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Xerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(3.3)**	**1**	**(1.6)**	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.0)**	**1**	**(0.5)**	**8**	**(1.5)**	**2**	**(0.4)**
Cholecystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hepatic failure	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hepatic pain	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hepatic steatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hepatomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**2**	**(3.3)**	**1**	**(1.6)**	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.0)**	**1**	**(0.5)**	**8**	**(1.5)**	**2**	**(0.4)**
Hyperbilirubinae mia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Immune system disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(2.4)**	**1**	**(0.3)**	**5**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(2.2)**	**1**	**(0.2)**
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Immune system disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Serum sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Infections and infestations	**23**	**(37.7)**	**7**	**(11.5)**	**115**	**(40.1)**	**17**	**(5.9)**	**81**	**(40.1)**	**10**	**(5.0)**	**219**	**(39.8)**	**34**	**(6.2)**
Acute sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Arthritis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Asymptomatic bacteriuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bacillus bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**23**	**(37.7)**	**7**	**(11.5)**	**115**	**(40.1)**	**17**	**(5.9)**	**81**	**(40.1)**	**10**	**(5.0)**	**219**	**(39.8)**	**34**	**(6.2)**
Bacteraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Bronchitis	2	(3.3)	1	(1.6)	7	(2.4)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	10	(1.8)	2	(0.4)
Campylobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.1)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Conjunctivitis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Cystitis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Diverticulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Ear infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Enterocolitis infectious	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastroenteritis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**23**	**(37.7)**	**7**	**(11.5)**	**115**	**(40.1)**	**17**	**(5.9)**	**81**	**(40.1)**	**10**	**(5.0)**	**219**	**(39.8)**	**34**	**(6.2)**
Gingivitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Herpes ophthalmic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Incision site infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infectious pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Influenza	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lobar pneumonia	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	3	(4.9)	1	(1.6)	10	(3.5)	2	(0.7)	6	(3.0)	1	(0.5)	19	(3.5)	4	(0.7)
Lung abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lung infection	2	(3.3)	1	(1.6)	7	(2.4)	1	(0.3)	4	(2.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	2	(0.4)
Lyme disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Meningitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**23**	**(37.7)**	**7**	**(11.5)**	**115**	**(40.1)**	**17**	**(5.9)**	**81**	**(40.1)**	**10**	**(5.0)**	**219**	**(39.8)**	**34**	**(6.2)**
Mucosal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nail infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	3	(4.9)	0	(0.0)	7	(2.4)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	12	(2.2)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Oral fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Oral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Otitis media	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Paronychia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Peritonitis bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Pharyngitis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pleural infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Pneumonia	5	(8.2)	2	(3.3)	19	(6.6)	5	(1.7)	13	(6.4)	6	(3.0)	37	(6.7)	13	(2.4)
Pneumonia cryptococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pneumonia viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pulmonary sepsis	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Respiratory tract infection	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	5	(2.5)	0	(0.0)	9	(1.6)	1	(0.2)
Rhinitis	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	5	(2.5)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**23**	**(37.7)**	**7**	**(11.5)**	**115**	**(40.1)**	**17**	**(5.9)**	**81**	**(40.1)**	**10**	**(5.0)**	**219**	**(39.8)**	**34**	**(6.2)**
Sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.4)	1	(0.3)	6	(3.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	1	(0.2)
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Soft tissue infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sputum purulent	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Staphylococcal bacteraemia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Subcutaneous abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombophlebitis septic	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tooth abscess	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	5	(0.9)	1	(0.2)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	28	(9.8)	0	(0.0)	16	(7.9)	0	(0.0)	44	(8.0)	0	(0.0)
Urinary tract infection	2	(3.3)	0	(0.0)	13	(4.5)	1	(0.3)	9	(4.5)	0	(0.0)	24	(4.4)	1	(0.2)
Urinary tract infection fungal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Viral pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**23**	**(37.7)**	**7**	**(11.5)**	**115**	**(40.1)**	**17**	**(5.9)**	**81**	**(40.1)**	**10**	**(5.0)**	**219**	**(39.8)**	**34**	**(6.2)**
Viral upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**5**	**(8.2)**	**1**	**(1.6)**	**30**	**(10.5)**	**1**	**(0.3)**	**21**	**(10.4)**	**2**	**(1.0)**	**56**	**(10.2)**	**4**	**(0.7)**
Arthropod bite	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Chest injury	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Contusion	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Eye penetration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Fall	1	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	9	(4.5)	1	(0.5)	18	(3.3)	1	(0.2)
Femoral neck fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Foot fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Fractured sacrum	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hip fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**5**	**(8.2)**	**1**	**(1.6)**	**30**	**(10.5)**	**1**	**(0.3)**	**21**	**(10.4)**	**2**	**(1.0)**	**56**	**(10.2)**	**4**	**(0.7)**
Incision site oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Incision site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	7	(3.5)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Laceration	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ligament sprain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Limb crushing injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Radiation skin injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Scratch	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin abrasion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Soft tissue injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sunburn	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Tendon rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**5**	**(8.2)**	**1**	**(1.6)**	**30**	**(10.5)**	**1**	**(0.3)**	**21**	**(10.4)**	**2**	**(1.0)**	**56**	**(10.2)**	**4**	**(0.7)**
Thoracic vertebral fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tracheal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Transfusion reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vascular access complication	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Investigations	**14**	**(23.0)**	**0**	**(0.0)**	**80**	**(27.9)**	**13**	**(4.5)**	**63**	**(31.2)**	**9**	**(4.5)**	**157**	**(28.5)**	**22**	**(4.0)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	1	(1.6)	0	(0.0)	15	(5.2)	2	(0.7)	9	(4.5)	2	(1.0)	25	(4.5)	4	(0.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(6.3)	2	(0.7)	12	(5.9)	2	(1.0)	30	(5.5)	4	(0.7)
Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**14**	**(23.0)**	**0**	**(0.0)**	**80**	**(27.9)**	**13**	**(4.5)**	**63**	**(31.2)**	**9**	**(4.5)**	**157**	**(28.5)**	**22**	**(4.0)**
Blood albumin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(6.6)	0	(0.0)	13	(4.5)	2	(0.7)	7	(3.5)	1	(0.5)	24	(4.4)	3	(0.5)
Blood bilirubin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	3	(1.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	7	(1.3)	4	(0.7)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.4)	1	(0.3)	6	(3.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	1	(0.2)
Blood cortisol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Blood creatinine decreased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	2	(3.3)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	16	(2.9)	0	(0.0)
Blood electrolytes decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**14**	**(23.0)**	**0**	**(0.0)**	**80**	**(27.9)**	**13**	**(4.5)**	**63**	**(31.2)**	**9**	**(4.5)**	**157**	**(28.5)**	**22**	**(4.0)**
Blood immunoglobulin G increased	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood immunoglobulin M decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(1.6)	0	(0.0)	6	(2.1)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood pressure increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Blood prolactin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood sodium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood testosterone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**14**	**(23.0)**	**0**	**(0.0)**	**80**	**(27.9)**	**13**	**(4.5)**	**63**	**(31.2)**	**9**	**(4.5)**	**157**	**(28.5)**	**22**	**(4.0)**
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Blood triglycerides	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood uric acid decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Body temperature	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cardiac murmur	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Chest X-ray abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**14**	**(23.0)**	**0**	**(0.0)**	**80**	**(27.9)**	**13**	**(4.5)**	**63**	**(31.2)**	**9**	**(4.5)**	**157**	**(28.5)**	**22**	**(4.0)**
Electrocardiogram QT prolonged	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Electrocardiogram ST segment elevation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Electrocardiogram T wave abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	2	(0.4)
Haemoglobin decreased	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Immunoglobulins increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Inflammatory marker increased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	1	(0.2)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.0)	1	(0.5)	6	(1.1)	1	(0.2)
Lymphocyte count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**14**	**(23.0)**	**0**	**(0.0)**	**80**	**(27.9)**	**13**	**(4.5)**	**63**	**(31.2)**	**9**	**(4.5)**	**157**	**(28.5)**	**22**	**(4.0)**
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.0)	2	(1.0)	6	(1.1)	2	(0.4)
Platelet count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Protein total decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Weight decreased	4	(6.6)	0	(0.0)	24	(8.4)	1	(0.3)	21	(10.4)	0	(0.0)	49	(8.9)	1	(0.2)
Weight increased	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.4)	2	(0.7)	9	(4.5)	0	(0.0)	16	(2.9)	2	(0.4)
White blood cell count decreased	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.7)	1	(0.3)	3	(1.5)	0	(0.0)	9	(1.6)	1	(0.2)
White blood cell count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**20**	**(32.8)**	**2**	**(3.3)**	**132**	**(46.0)**	**26**	**(9.1)**	**87**	**(43.1)**	**11**	**(5.4)**	**239**	**(43.5)**	**39**	**(7.1)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**20**	**(32.8)**	**2**	**(3.3)**	**132**	**(46.0)**	**26**	**(9.1)**	**87**	**(43.1)**	**11**	**(5.4)**	**239**	**(43.5)**	**39**	**(7.1)**
Cachexia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Decreased appetite	9	(14.8)	0	(0.0)	82	(28.6)	5	(1.7)	51	(25.2)	0	(0.0)	142	(25.8)	5	(0.9)
Dehydration	3	(4.9)	1	(1.6)	13	(4.5)	3	(1.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	22	(4.0)	4	(0.7)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Fluid overload	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Gout	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	3	(1.0)	6	(3.0)	1	(0.5)	10	(1.8)	4	(0.7)
Hypercholesterolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)
Hyperglycaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	19	(6.6)	1	(0.3)	16	(7.9)	1	(0.5)	36	(6.5)	2	(0.4)
Hyperkalaemia	2	(3.3)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Hypernatraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperphosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	1	(0.3)	3	(1.5)	0	(0.0)	8	(1.5)	1	(0.2)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**20**	**(32.8)**	**2**	**(3.3)**	**132**	**(46.0)**	**26**	**(9.1)**	**87**	**(43.1)**	**11**	**(5.4)**	**239**	**(43.5)**	**39**	**(7.1)**
Hypoalbuminaemia	3	(4.9)	0	(0.0)	11	(3.8)	3	(1.0)	7	(3.5)	1	(0.5)	21	(3.8)	4	(0.7)
Hypocalcaemia	3	(4.9)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Hypochloraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)
Hypokalaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	15	(5.2)	2	(0.7)	12	(5.9)	2	(1.0)	28	(5.1)	4	(0.7)
Hypomagnesaemia	2	(3.3)	0	(0.0)	15	(5.2)	0	(0.0)	11	(5.4)	0	(0.0)	28	(5.1)	0	(0.0)
Hyponatraemia	3	(4.9)	1	(1.6)	15	(5.2)	4	(1.4)	13	(6.4)	6	(3.0)	31	(5.6)	11	(2.0)
Hypophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hypophosphatae mia	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.8)	1	(0.3)	5	(2.5)	1	(0.5)	13	(2.4)	2	(0.4)
Hypoproteinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypovolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**17**	**(27.9)**	**2**	**(3.3)**	**123**	**(42.9)**	**12**	**(4.2)**	**96**	**(47.5)**	**9**	**(4.5)**	**236**	**(42.9)**	**23**	**(4.2)**
Arthralgia	6	(9.8)	2	(3.3)	46	(16.0)	1	(0.3)	40	(19.8)	1	(0.5)	92	(16.7)	4	(0.7)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Back pain	3	(4.9)	0	(0.0)	32	(11.1)	5	(1.7)	25	(12.4)	5	(2.5)	60	(10.9)	10	(1.8)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**17**	**(27.9)**	**2**	**(3.3)**	**123**	**(42.9)**	**12**	**(4.2)**	**96**	**(47.5)**	**9**	**(4.5)**	**236**	**(42.9)**	**23**	**(4.2)**
Bone pain	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	1	(0.3)	7	(3.5)	2	(1.0)	12	(2.2)	3	(0.5)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Exostosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(2.5)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Groin pain	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	7	(1.3)	1	(0.2)
Hypercreatinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Inguinal mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Jaw disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Joint swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Kyphosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Limb discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle fatigue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	15	(2.7)	0	(0.0)
Muscle twitching	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	12	(2.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(7.0)	5	(1.7)	11	(5.4)	0	(0.0)	31	(5.6)	5	(0.9)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**17**	**(27.9)**	**2**	**(3.3)**	**123**	**(42.9)**	**12**	**(4.2)**	**96**	**(47.5)**	**9**	**(4.5)**	**236**	**(42.9)**	**23**	**(4.2)**
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	5	(8.2)	0	(0.0)	19	(6.6)	1	(0.3)	16	(7.9)	1	(0.5)	40	(7.3)	2	(0.4)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Myalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(5.6)	0	(0.0)	22	(10.9)	0	(0.0)	38	(6.9)	0	(0.0)
Neck pain	2	(3.3)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	11	(5.4)	1	(0.5)	17	(3.1)	1	(0.2)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Osteonecrosis of jaw	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Osteopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pain in extremity	2	(3.3)	0	(0.0)	14	(4.9)	1	(0.3)	11	(5.4)	0	(0.0)	27	(4.9)	1	(0.2)
Pain in jaw	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Pathological fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Polymyalgia rheumatica	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Spinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Spondylitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**17**	**(27.9)**	**2**	**(3.3)**	**123**	**(42.9)**	**12**	**(4.2)**	**96**	**(47.5)**	**9**	**(4.5)**	**236**	**(42.9)**	**23**	**(4.2)**
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Temporomandibular joint syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tendonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Trismus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
spinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**3**	**(4.9)**	**1**	**(1.6)**	**21**	**(7.3)**	**7**	**(2.4)**	**7**	**(3.5)**	**2**	**(1.0)**	**31**	**(5.6)**	**10**	**(1.8)**
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Breast cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Cancer pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Leiomyosarcoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Lipoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**3**	**(4.9)**	**1**	**(1.6)**	**21**	**(7.3)**	**7**	**(2.4)**	**7**	**(3.5)**	**2**	**(1.0)**	**31**	**(5.6)**	**10**	**(1.8)**
Malignant pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.4)
Metastases to central nervous system	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pericardial effusion malignant	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tumour pain	2	(3.3)	0	(0.0)	6	(2.1)	3	(1.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	11	(2.0)	4	(0.7)
Nervous system disorders	**16**	**(26.2)**	**1**	**(1.6)**	**99**	**(34.5)**	**4**	**(1.4)**	**65**	**(32.2)**	**6**	**(3.0)**	**180**	**(32.7)**	**11**	**(2.0)**
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Aphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ataxia	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Balance disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**16**	**(26.2)**	**1**	**(1.6)**	**99**	**(34.5)**	**4**	**(1.4)**	**65**	**(32.2)**	**6**	**(3.0)**	**180**	**(32.7)**	**11**	**(2.0)**
Brain oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)
Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Convulsion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dizziness	2	(3.3)	0	(0.0)	29	(10.1)	0	(0.0)	15	(7.4)	0	(0.0)	46	(8.4)	0	(0.0)
Dizziness postural	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dysgeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Embolic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Facial paresis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Head discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Headache	5	(8.2)	0	(0.0)	37	(12.9)	0	(0.0)	16	(7.9)	0	(0.0)	58	(10.5)	0	(0.0)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Horner's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypersomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**16**	**(26.2)**	**1**	**(1.6)**	**99**	**(34.5)**	**4**	**(1.4)**	**65**	**(32.2)**	**6**	**(3.0)**	**180**	**(32.7)**	**11**	**(2.0)**
Lethargy	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.3)	6	(3.0)	0	(0.0)	11	(2.0)	1	(0.2)
Memory impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Migraine with aura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nerve compression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	1	(1.6)	0	(0.0)	12	(4.2)	0	(0.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	16	(2.9)	1	(0.2)
Neurotoxicity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nystagmus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Paraesthesia	2	(3.3)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Partial seizures	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Presyncope	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Sciatica	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**16**	**(26.2)**	**1**	**(1.6)**	**99**	**(34.5)**	**4**	**(1.4)**	**65**	**(32.2)**	**6**	**(3.0)**	**180**	**(32.7)**	**11**	**(2.0)**
Sensory loss	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Syncope	2	(3.3)	1	(1.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.5)	1	(0.5)	4	(0.7)	3	(0.5)
Tremor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vasogenic cerebral oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Vocal cord paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**8**	**(13.1)**	**0**	**(0.0)**	**58**	**(20.2)**	**1**	**(0.3)**	**36**	**(17.8)**	**1**	**(0.5)**	**102**	**(18.5)**	**2**	**(0.4)**
Aggression	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anhedonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Anxiety	3	(4.9)	0	(0.0)	14	(4.9)	0	(0.0)	10	(5.0)	0	(0.0)	27	(4.9)	0	(0.0)
Anxiety disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bulimia nervosa	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Confusional state	1	(1.6)	0	(0.0)	7	(2.4)	0	(0.0)	5	(2.5)	1	(0.5)	13	(2.4)	1	(0.2)
Delirium	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	**8**	**(13.1)**	**0**	**(0.0)**	**58**	**(20.2)**	**1**	**(0.3)**	**36**	**(17.8)**	**1**	**(0.5)**	**102**	**(18.5)**	**2**	**(0.4)**
Depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Depression	1	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	10	(5.0)	0	(0.0)	19	(3.5)	0	(0.0)
Hallucination	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Insomnia	3	(4.9)	0	(0.0)	27	(9.4)	1	(0.3)	13	(6.4)	0	(0.0)	43	(7.8)	1	(0.2)
Irritability	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mood swings	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psychomotor retardation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Restlessness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(8.0)**	**5**	**(1.7)**	**20**	**(9.9)**	**3**	**(1.5)**	**47**	**(8.5)**	**8**	**(1.5)**
Calculus ureteric	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	1	(0.3)	4	(2.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	1	(0.2)
Haematuria	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Hydronephrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Microalbuminuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Micturition disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Micturition urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(8.0)**	**5**	**(1.7)**	**20**	**(9.9)**	**3**	**(1.5)**	**47**	**(8.5)**	**8**	**(1.5)**
Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Proteinuria	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Pyelocaliectasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.4)
Renal failure acute	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	2	(1.0)	6	(1.1)	2	(0.4)
Renal failure chronic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urge incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Urinary hesitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urinary incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Urinary retention	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Urinary tract obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**
Balanoposthitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Breast oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(3.3)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(2.5)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**
Breast pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pelvic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Testicular swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**28**	**(45.9)**	**9**	**(14.8)**	**169**	**(58.9)**	**40**	**(13.9)**	**124**	**(61.4)**	**24**	**(11.9)**	**321**	**(58.4)**	**73**	**(13.3)**
Acute respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	3	(1.5)	2	(1.0)	5	(0.9)	4	(0.7)
Asthma	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Atelectasis	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Bronchial obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	6	(3.0)	4	(2.0)	8	(1.5)	4	(0.7)
Cough	9	(14.8)	0	(0.0)	72	(25.1)	0	(0.0)	45	(22.3)	0	(0.0)	126	(22.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**28**	**(45.9)**	**9**	**(14.8)**	**169**	**(58.9)**	**40**	**(13.9)**	**124**	**(61.4)**	**24**	**(11.9)**	**321**	**(58.4)**	**73**	**(13.3)**
Diffuse alveolar damage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Dysphonia	1	(1.6)	0	(0.0)	10	(3.5)	0	(0.0)	8	(4.0)	0	(0.0)	19	(3.5)	0	(0.0)
Dyspnoea	11	(18.0)	3	(4.9)	72	(25.1)	12	(4.2)	46	(22.8)	7	(3.5)	129	(23.5)	22	(4.0)
Dyspnoea exertional	2	(3.3)	0	(0.0)	16	(5.6)	0	(0.0)	8	(4.0)	0	(0.0)	26	(4.7)	0	(0.0)
Epistaxis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Haemoptysis	2	(3.3)	0	(0.0)	19	(6.6)	1	(0.3)	17	(8.4)	0	(0.0)	38	(6.9)	1	(0.2)
Haemothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hiccups	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	7	(3.5)	3	(1.5)	11	(2.0)	3	(0.5)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Laryngeal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nasal congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(3.1)	0	(0.0)	7	(3.5)	0	(0.0)	16	(2.9)	0	(0.0)
Nasal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Obstructive airways disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.4)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Orthopnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**28**	**(45.9)**	**9**	**(14.8)**	**169**	**(58.9)**	**40**	**(13.9)**	**124**	**(61.4)**	**24**	**(11.9)**	**321**	**(58.4)**	**73**	**(13.3)**
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Paranasal sinus hypersecretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pleural effusion	5	(8.2)	2	(3.3)	25	(8.7)	8	(2.8)	17	(8.4)	3	(1.5)	47	(8.5)	13	(2.4)
Pleurisy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Pneumonitis	2	(3.3)	2	(3.3)	13	(4.5)	4	(1.4)	5	(2.5)	4	(2.0)	20	(3.6)	10	(1.8)
Pneumothorax	1	(1.6)	0	(0.0)	6	(2.1)	1	(0.3)	2	(1.0)	2	(1.0)	9	(1.6)	3	(0.5)
Productive cough	1	(1.6)	0	(0.0)	17	(5.9)	0	(0.0)	20	(9.9)	0	(0.0)	38	(6.9)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	2	(3.3)	1	(1.6)	11	(3.8)	9	(3.1)	3	(1.5)	3	(1.5)	16	(2.9)	13	(2.4)
Pulmonary hypertension	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)
Pulmonary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rales	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Respiration abnormal	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	4	(1.4)	3	(1.5)	3	(1.5)	8	(1.5)	7	(1.3)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**28**	**(45.9)**	**9**	**(14.8)**	**169**	**(58.9)**	**40**	**(13.9)**	**124**	**(61.4)**	**24**	**(11.9)**	**321**	**(58.4)**	**73**	**(13.3)**
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(2.5)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Sputum discoloured	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tachypnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Throat tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Upper respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Vocal cord cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Wheezing	1	(1.6)	0	(0.0)	7	(2.4)	1	(0.3)	5	(2.5)	0	(0.0)	13	(2.4)	1	(0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**16**	**(26.2)**	**0**	**(0.0)**	**113**	**(39.4)**	**3**	**(1.0)**	**69**	**(34.2)**	**4**	**(2.0)**	**198**	**(36.0)**	**7**	**(1.3)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Actinic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Alopecia	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Angioedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**16**	**(26.2)**	**0**	**(0.0)**	**113**	**(39.4)**	**3**	**(1.0)**	**69**	**(34.2)**	**4**	**(2.0)**	**198**	**(36.0)**	**7**	**(1.3)**
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)
Dermatitis acneiform	2	(3.3)	0	(0.0)	9	(3.1)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis exfoliative	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry skin	1	(1.6)	0	(0.0)	19	(6.6)	0	(0.0)	18	(8.9)	0	(0.0)	38	(6.9)	0	(0.0)
Ecchymosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Generalised erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hair disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hair growth abnormal	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**16**	**(26.2)**	**0**	**(0.0)**	**113**	**(39.4)**	**3**	**(1.0)**	**69**	**(34.2)**	**4**	**(2.0)**	**198**	**(36.0)**	**7**	**(1.3)**
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Leukoplakia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Miliaria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Night sweats	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	8	(1.5)	0	(0.0)
Onycholysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pain of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Parapsoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pityriasis rosea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pruritus	4	(6.6)	0	(0.0)	47	(16.4)	0	(0.0)	24	(11.9)	0	(0.0)	75	(13.6)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Psoriasis	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Rash	5	(8.2)	0	(0.0)	41	(14.3)	1	(0.3)	22	(10.9)	1	(0.5)	68	(12.4)	2	(0.4)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**16**	**(26.2)**	**0**	**(0.0)**	**113**	**(39.4)**	**3**	**(1.0)**	**69**	**(34.2)**	**4**	**(2.0)**	**198**	**(36.0)**	**7**	**(1.3)**
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.4)	0	(0.0)	6	(3.0)	1	(0.5)	13	(2.4)	1	(0.2)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Rosacea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin fissures	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin hypertrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Skin mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin reaction	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Swelling face	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**16**	**(26.2)**	**0**	**(0.0)**	**113**	**(39.4)**	**3**	**(1.0)**	**69**	**(34.2)**	**4**	**(2.0)**	**198**	**(36.0)**	**7**	**(1.3)**
Toxic skin eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Social circumstances	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**
Activities of daily living impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Surgical and medical procedures	**3**	**(4.9)**	**1**	**(1.6)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.7)**	**1**	**(0.2)**
Astringent therapy	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mitral valve replacement	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Tooth extraction	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Vascular disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**33**	**(11.5)**	**8**	**(2.8)**	**33**	**(16.3)**	**6**	**(3.0)**	**70**	**(12.7)**	**14**	**(2.5)**
Deep vein thrombosis	1	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.8)	1	(0.3)	9	(4.5)	1	(0.5)	18	(3.3)	2	(0.4)
Embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)	4	(2.0)	4	(2.0)	7	(1.3)	6	(1.1)
Extremity necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**33**	**(11.5)**	**8**	**(2.8)**	**33**	**(16.3)**	**6**	**(3.0)**	**70**	**(12.7)**	**14**	**(2.5)**
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hot flush	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Hypertension	2	(3.3)	0	(0.0)	7	(2.4)	3	(1.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	15	(2.7)	3	(0.5)
Hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	1	(0.3)	4	(2.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	1	(0.2)
Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Pallor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Peripheral vascular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Phlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Shock haemorrhagic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Subclavian vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Superior vena cava occlusion	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Superior vena cava stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**33**	**(11.5)**	**8**	**(2.8)**	**33**	**(16.3)**	**6**	**(3.0)**	**70**	**(12.7)**	**14**	**(2.5)**
Superior vena cava syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Varicose vein	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Vasospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
NULL	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**
NULL	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

Adverse event terms are from MedDRA Version 17.0.

(Database Cutoff Date: [redacted]).

Confidential

付録 2.7.4- 9 副作用（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
001 試験（パート C 及び F）（安全性解析対象集団）

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)

Part C+F1+F2+F3 Subjects

(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61				287				202				550			
with one or more adverse events	31	(50.8)	5	(8.2)	201	(70.0)	34	(11.8)	148	(73.3)	19	(9.4)	380	(69.1)	58	(10.5)
with no adverse events	30	(49.2)	56	(91.8)	86	(30.0)	253	(88.2)	54	(26.7)	183	(90.6)	170	(30.9)	492	(89.5)
Blood and lymphatic system disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(4.5)**	**2**	**(0.7)**	**13**	**(6.4)**	**4**	**(2.0)**	**27**	**(4.9)**	**6**	**(1.1)**
Anaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	10	(3.5)	1	(0.3)	10	(5.0)	1	(0.5)	21	(3.8)	2	(0.4)
Autoimmune haemolytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Leukopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.4)
Neutropenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	1	(0.2)
Pancytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Splenomegaly	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**1**	**(1.6)**	**1**	**(1.6)**	**4**	**(1.4)**	**3**	**(1.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(1.1)**	**4**	**(0.7)**
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Angina unstable	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	**1**	**(1.6)**	**1**	**(1.6)**	**4**	**(1.4)**	**3**	**(1.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(1.1)**	**4**	**(0.7)**
Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cardiac tamponade	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Cardio-respiratory arrest	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Congenital, familial and genetic disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.2)**	**0**	**(0.0)**
Ichthyosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**
Hyperacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vertigo	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(8.0)**	**3**	**(1.0)**	**21**	**(10.4)**	**0**	**(0.0)**	**48**	**(8.7)**	**3**	**(0.5)**
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)
Hyperthyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.1)	1	(0.3)	4	(2.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	1	(0.2)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Hypothyroidism	4	(6.6)	0	(0.0)	16	(5.6)	1	(0.3)	20	(9.9)	0	(0.0)	40	(7.3)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endocrine disorders	**4**	**(6.6)**	**0**	**(0.0)**	**23**	**(8.0)**	**3**	**(1.0)**	**21**	**(10.4)**	**0**	**(0.0)**	**48**	**(8.7)**	**3**	**(0.5)**
Myxoedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
Corneal irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry eye	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eye swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Periorbital oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**11**	**(18.0)**	**2**	**(3.3)**	**67**	**(23.3)**	**4**	**(1.4)**	**47**	**(23.3)**	**4**	**(2.0)**	**125**	**(22.7)**	**10**	**(1.8)**
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Abdominal distension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Abdominal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**11**	**(18.0)**	**2**	**(3.3)**	**67**	**(23.3)**	**4**	**(1.4)**	**47**	**(23.3)**	**4**	**(2.0)**	**125**	**(22.7)**	**10**	**(1.8)**
Abdominal pain upper	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Colitis	2	(3.3)	2	(3.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	3	(0.5)
Constipation	1	(1.6)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	6	(3.0)	0	(0.0)	11	(2.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	5	(8.2)	0	(0.0)	27	(9.4)	2	(0.7)	15	(7.4)	0	(0.0)	47	(8.5)	2	(0.4)
Dry mouth	1	(1.6)	0	(0.0)	6	(2.1)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Epigastric discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Faecal volume increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Flatulence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Gastrointestinal sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Impaired gastric emptying	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Mouth ulceration	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nausea	1	(1.6)	0	(0.0)	25	(8.7)	1	(0.3)	15	(7.4)	2	(1.0)	41	(7.5)	3	(0.5)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**11**	**(18.0)**	**2**	**(3.3)**	**67**	**(23.3)**	**4**	**(1.4)**	**47**	**(23.3)**	**4**	**(2.0)**	**125**	**(22.7)**	**10**	**(1.8)**
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Stomatitis	3	(4.9)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	9	(1.6)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vomiting	1	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.8)	1	(0.3)	6	(3.0)	1	(0.5)	15	(2.7)	2	(0.4)
General disorders and administration site conditions	**12**	**(19.7)**	**0**	**(0.0)**	**101**	**(35.2)**	**4**	**(1.4)**	**62**	**(30.7)**	**2**	**(1.0)**	**175**	**(31.8)**	**6**	**(1.1)**
Asthenia	4	(6.6)	0	(0.0)	12	(4.2)	1	(0.3)	15	(7.4)	0	(0.0)	31	(5.6)	1	(0.2)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Chills	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.1)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Face oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Fatigue	4	(6.6)	0	(0.0)	65	(22.6)	2	(0.7)	35	(17.3)	2	(1.0)	104	(18.9)	4	(0.7)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Feeling hot	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**12**	**(19.7)**	**0**	**(0.0)**	**101**	**(35.2)**	**4**	**(1.4)**	**62**	**(30.7)**	**2**	**(1.0)**	**175**	**(31.8)**	**6**	**(1.1)**
Influenza like illness	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Infusion site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Injection site discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Malaise	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Peripheral swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pyrexia	4	(6.6)	0	(0.0)	12	(4.2)	0	(0.0)	9	(4.5)	0	(0.0)	25	(4.5)	0	(0.0)
Xerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Hepatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Hepatic steatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Immune system disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**1**	**(0.3)**	**3**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(0.9)**	**1**	**(0.2)**
Hypersensitivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Immune system disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Serum sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Infections and infestations	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(5.0)**	**2**	**(1.0)**	**21**	**(3.8)**	**2**	**(0.4)**
Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Conjunctivitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Herpes ophthalmic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lung infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Meningitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Mucosal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(5.0)**	**2**	**(1.0)**	**21**	**(3.8)**	**2**	**(0.4)**
Oral fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Oral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Pneumonia viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Upper respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
Fall	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Infusion related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	7	(3.5)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)
Investigations	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**38**	**(13.2)**	**5**	**(1.7)**	**26**	**(12.9)**	**4**	**(2.0)**	**67**	**(12.2)**	**9**	**(1.6)**

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**38**	**(13.2)**	**5**	**(1.7)**	**26**	**(12.9)**	**4**	**(2.0)**	**67**	**(12.2)**	**9**	**(1.6)**
Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(3.1)	2	(0.7)	4	(2.0)	1	(0.5)	13	(2.4)	3	(0.5)
Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(3.8)	1	(0.3)	5	(2.5)	1	(0.5)	16	(2.9)	2	(0.4)
Blood albumin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	1	(0.3)	1	(0.5)	0	(0.0)	6	(1.1)	1	(0.2)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Blood glucose increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**38**	**(13.2)**	**5**	**(1.7)**	**26**	**(12.9)**	**4**	**(2.0)**	**67**	**(12.2)**	**9**	**(1.6)**
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood urea increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**38**	**(13.2)**	**5**	**(1.7)**	**26**	**(12.9)**	**4**	**(2.0)**	**67**	**(12.2)**	**9**	**(1.6)**
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Immunoglobulins increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	2	(1.0)	4	(0.7)	2	(0.4)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Weight decreased	2	(3.3)	0	(0.0)	8	(2.8)	1	(0.3)	9	(4.5)	0	(0.0)	19	(3.5)	1	(0.2)
Weight increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**7**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**44**	**(15.3)**	**3**	**(1.0)**	**20**	**(9.9)**	**0**	**(0.0)**	**71**	**(12.9)**	**3**	**(0.5)**
Decreased appetite	4	(6.6)	0	(0.0)	36	(12.5)	1	(0.3)	16	(7.9)	0	(0.0)	56	(10.2)	1	(0.2)
Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	1	(0.2)
Hypercalcaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypercholesterolaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypocalcaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypokalaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypomagnesaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Hyponatraemia	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)
Hypophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hypophosphataemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Iron deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**43**	**(15.0)**	**1**	**(0.3)**	**39**	**(19.3)**	**1**	**(0.5)**	**85**	**(15.5)**	**2**	**(0.4)**
Arthralgia	2	(3.3)	0	(0.0)	25	(8.7)	1	(0.3)	22	(10.9)	1	(0.5)	49	(8.9)	2	(0.4)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Back pain	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Bone pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Groin pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)
Joint effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Joint swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Kyphosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	4	(2.0)	1	(0.5)	7	(1.3)	1	(0.2)
Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Myalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	9	(4.5)	0	(0.0)	17	(3.1)	0	(0.0)
Neck pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Pain in jaw	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**43**	**(15.0)**	**1**	**(0.3)**	**39**	**(19.3)**	**1**	**(0.5)**	**85**	**(15.5)**	**2**	**(0.4)**
Temporomandibular joint syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tendonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tenosynovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**18**	**(6.3)**	**1**	**(0.3)**	**14**	**(6.9)**	**0**	**(0.0)**	**35**	**(6.4)**	**1**	**(0.2)**
Burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dizziness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Dysaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dysgeusia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Headache	1	(1.6)	0	(0.0)	6	(2.1)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	10	(1.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**3**	**(4.9)**	**0**	**(0.0)**	**18**	**(6.3)**	**1**	**(0.3)**	**14**	**(6.9)**	**0**	**(0.0)**	**35**	**(6.4)**	**1**	**(0.2)**
Horner's syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lethargy	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	4	(2.0)	0	(0.0)	7	(1.3)	1	(0.2)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Neurotoxicity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Paraesthesia	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**
Insomnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.7)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(1.3)**	**1**	**(0.2)**
Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.7)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(1.3)**	**1**	**(0.2)**
Nocturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Renal failure acute	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Renal impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urinary incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urinary retention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(1.6)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.4)**	**0**	**(0.0)**
Balanoposthitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**6**	**(9.8)**	**2**	**(3.3)**	**37**	**(12.9)**	**7**	**(2.4)**	**23**	**(11.4)**	**4**	**(2.0)**	**66**	**(12.0)**	**13**	**(2.4)**
Bronchial hyperreactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Cough	1	(1.6)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	0	(0.0)
Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**6**	**(9.8)**	**2**	**(3.3)**	**37**	**(12.9)**	**7**	**(2.4)**	**23**	**(11.4)**	**4**	**(2.0)**	**66**	**(12.0)**	**13**	**(2.4)**
Dyspnoea	1	(1.6)	0	(0.0)	12	(4.2)	1	(0.3)	9	(4.5)	0	(0.0)	22	(4.0)	1	(0.2)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	5	(0.9)	0	(0.0)
Hiccups	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Hypoxia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Nasal congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)
Pneumonitis	2	(3.3)	2	(3.3)	12	(4.2)	4	(1.4)	5	(2.5)	4	(2.0)	19	(3.5)	10	(1.8)
Pneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Productive cough	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	7	(1.3)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Respiration abnormal	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Sputum discoloured	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Throat tightness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**6**	**(9.8)**	**2**	**(3.3)**	**37**	**(12.9)**	**7**	**(2.4)**	**23**	**(11.4)**	**4**	**(2.0)**	**66**	**(12.0)**	**13**	**(2.4)**
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**9**	**(14.8)**	**0**	**(0.0)**	**77**	**(26.8)**	**3**	**(1.0)**	**48**	**(23.8)**	**2**	**(1.0)**	**134**	**(24.4)**	**5**	**(0.9)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Alopecia	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	2	(3.3)	0	(0.0)	9	(3.1)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	13	(2.4)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Dry skin	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)	11	(5.4)	0	(0.0)	19	(3.5)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Generalised erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**9**	**(14.8)**	**0**	**(0.0)**	**77**	**(26.8)**	**3**	**(1.0)**	**48**	**(23.8)**	**2**	**(1.0)**	**134**	**(24.4)**	**5**	**(0.9)**
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Lichenoid keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Nail disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Night sweats	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Onycholysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pain of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Papule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pigmentation disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Pruritus	4	(6.6)	0	(0.0)	33	(11.5)	0	(0.0)	22	(10.9)	0	(0.0)	59	(10.7)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Psoriasis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rash	2	(3.3)	0	(0.0)	30	(10.5)	1	(0.3)	18	(8.9)	1	(0.5)	50	(9.1)	2	(0.4)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**9**	**(14.8)**	**0**	**(0.0)**	**77**	**(26.8)**	**3**	**(1.0)**	**48**	**(23.8)**	**2**	**(1.0)**	**134**	**(24.4)**	**5**	**(0.9)**
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(2.5)	1	(0.5)	8	(1.5)	1	(0.2)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.5)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin fissures	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Skin reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Swelling face	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Toxic skin eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Urticaria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Xeroderma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(3.1)**	**3**	**(1.0)**	**8**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(3.1)**	**3**	**(0.5)**
Deep vein thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
Part C+F1+F2+F3 Subjects
(APaT Population)

	MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q2W				Total			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(3.1)**	**3**	**(1.0)**	**8**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(3.1)**	**3**	**(0.5)**
Hot flush	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	0	(0.0)
Hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	2	(0.7)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	2	(0.4)
Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Phlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)
Vasospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)

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

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

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

Adverse event terms are from MedDRA Version 17.0.

(Database Cutoff Date: [redacted]).

Confidential

付録 2.7.4- 10　　有害事象の要約

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

Adverse Event Summary
Subjects with TPS ≥ 50%
APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	133		137		151	
with one or more adverse events	126	(94.7)	133	(97.1)	145	(96.0)
with no adverse event	7	(5.3)	4	(2.9)	6	(4.0)
with drug-related[†] adverse events	105	(78.9)	93	(67.9)	109	(72.2)
with toxicity grade 3-5 adverse events	76	(57.1)	69	(50.4)	76	(50.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	45	(33.8)	18	(13.1)	33	(21.9)
with serious adverse events	50	(37.6)	48	(35.0)	63	(41.7)
with serious drug-related adverse events	21	(15.8)	12	(8.8)	18	(11.9)
who died	6	(4.5)	5	(3.6)	10	(6.6)
who died due to a drug-related adverse event	2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)
discontinued[‡] due to an adverse event	14	(10.5)	13	(9.5)	9	(6.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	12	(9.0)	9	(6.6)	8	(5.3)
discontinued due to a serious adverse event	9	(6.8)	9	(6.6)	6	(4.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	7	(5.3)	5	(3.6)	5	(3.3)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' and 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

C Confidential

付録 2.7.4- 11　　有害事象の要約

010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

Adverse Event Summary
MK-3475 Treatment Groups Pooled
Subjects with TPS ≥ 50%
APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 Pooled	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	133		288	
with one or more adverse events	126	(94.7)	278	(96.5)
with no adverse event	7	(5.3)	10	(3.5)
with drug-related[†] adverse events	105	(78.9)	202	(70.1)
with toxicity grade 3-5 adverse events	76	(57.1)	145	(50.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	45	(33.8)	51	(17.7)
with serious adverse events	50	(37.6)	111	(38.5)
with serious drug-related adverse events	21	(15.8)	30	(10.4)
who died	6	(4.5)	15	(5.2)
who died due to a drug-related adverse event	2	(1.5)	2	(0.7)
discontinued[‡] due to an adverse event	14	(10.5)	22	(7.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	12	(9.0)	17	(5.9)
discontinued due to a serious adverse event	9	(6.8)	15	(5.2)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	7	(5.3)	10	(3.5)

[†] Determined by the investigator to be related to the drug.
[‡] Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' and 'Malignant Neoplasm Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

C Confidential

付録 2.7.4- 12　　有害事象の要約

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 低発現）

Adverse Event Summary
Subjects with 1% ≤ TPS < 50%
APaT Population

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W		MK-3475 2 mg/kg Q3W		MK-3475 10 mg/kg Q3W	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	176		202		192	
with one or more adverse events	171	(97.2)	198	(98.0)	185	(96.4)
with no adverse event	5	(2.8)	4	(2.0)	7	(3.6)
with drug-related† adverse events	146	(83.0)	122	(60.4)	117	(60.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	98	(55.7)	89	(44.1)	80	(41.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	64	(36.4)	25	(12.4)	22	(11.5)
with serious adverse events	58	(33.0)	67	(33.2)	68	(35.4)
with serious drug-related adverse events	21	(11.9)	20	(9.9)	21	(10.9)
who died	9	(5.1)	12	(5.9)	16	(8.3)
who died due to a drug-related adverse event	3	(1.7)	2	(1.0)	2	(1.0)
discontinued‡ due to an adverse event	28	(15.9)	15	(7.4)	17	(8.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	19	(10.8)	6	(3.0)	9	(4.7)
discontinued due to a serious adverse event	10	(5.7)	15	(7.4)	14	(7.3)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(2.3)	6	(3.0)	8	(4.2)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression' ,'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.
After the end of treatment, each subject will be followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring. SAE is monitored until 90 days after last dose.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015)

C Confidential

付録 2.7.4- 13　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	309				339				343			
with one or more adverse events	297	(96.1)	173	(56.0)	331	(97.6)	158	(46.6)	330	(96.2)	156	(45.5)
with no adverse events	12	(3.9)	136	(44.0)	8	(2.4)	181	(53.4)	13	(3.8)	187	(54.5)
Blood and lymphatic system disorders	**114**	**(36.9)**	**64**	**(20.7)**	**53**	**(15.6)**	**13**	**(3.8)**	**52**	**(15.2)**	**13**	**(3.8)**
Anaemia	60	(19.4)	7	(2.3)	35	(10.3)	10	(2.9)	31	(9.0)	6	(1.7)
Bone marrow failure	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	17	(5.5)	17	(5.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Granulocytopenia	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercoagulation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukaemoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	7	(2.3)	1	(0.3)	5	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukopenia	9	(2.9)	8	(2.6)	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)
Lymph node pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Lymphopenia	6	(1.9)	0	(0.0)	6	(1.8)	1	(0.3)	8	(2.3)	0	(0.0)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Neutropenia	50	(16.2)	42	(13.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Neutrophilia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Blood and lymphatic system disorders	**114**	**(36.9)**	**64**	**(20.7)**	**53**	**(15.6)**	**13**	**(3.8)**	**52**	**(15.2)**	**13**	**(3.8)**
Normochromic normocytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	7	(2.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(1.5)	3	(0.9)
Thrombocytosis	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**18**	**(5.8)**	**7**	**(2.3)**	**27**	**(8.0)**	**12**	**(3.5)**	**28**	**(8.2)**	**11**	**(3.2)**
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Acute myocardial infarction	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arrhythmia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	4	(1.3)	2	(0.6)	4	(1.2)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)
Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block complete	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
Bundle branch block left	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac arrest	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Cardiac failure acute	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	**18**	**(5.8)**	**7**	**(2.3)**	**27**	**(8.0)**	**12**	**(3.5)**	**28**	**(8.2)**	**11**	**(3.2)**
Cardiac tamponade	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Cardio-respiratory arrest	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiomyopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiopulmonary failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Coronary artery disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Myocardial ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Palpitations	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.3)
Pericardial effusion	2	(0.6)	1	(0.3)	5	(1.5)	4	(1.2)	3	(0.9)	3	(0.9)
Pericarditis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Tachycardia	3	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Ventricular fibrillation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.6)**	**2**	**(0.6)**
Pyloric stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Tracheo-oesophageal fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	**13**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.2)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(3.2)**	**1**	**(0.3)**
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Deafness neurosensory	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pruritus	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Otorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tinnitus	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.3)
Vertigo	5	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.3)
Vestibular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**6**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**39**	**(11.5)**	**1**	**(0.3)**	**44**	**(12.8)**	**3**	**(0.9)**
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Goitre	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	3	(1.0)	0	(0.0)	12	(3.5)	0	(0.0)	20	(5.8)	1	(0.3)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Hypothalamo-pituitary disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	1	(0.3)	0	(0.0)	28	(8.3)	0	(0.0)	28	(8.2)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**28**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**	**33**	**(9.7)**	**1**	**(0.3)**	**30**	**(8.7)**	**2**	**(0.6)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**28**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**	**33**	**(9.7)**	**1**	**(0.3)**	**30**	**(8.7)**	**2**	**(0.6)**
Blepharitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Blepharospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Blindness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
Cataract subcapsular	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diplopia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dry eye	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)
Eye haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Eye oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Eyelid irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Eyelid oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glaucoma	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Halo vision	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Keratitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lacrimation increased	17	(5.5)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Ocular discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Scintillating scotoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**28**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**	**33**	**(9.7)**	**1**	**(0.3)**	**30**	**(8.7)**	**2**	**(0.6)**
Vision blurred	3	(1.0)	0	(0.0)	9	(2.7)	0	(0.0)	6	(1.7)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**190**	**(56.0)**	**21**	**(6.2)**	**164**	**(47.8)**	**21**	**(6.1)**
Abdominal discomfort	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Abdominal distension	3	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Abdominal pain	14	(4.5)	1	(0.3)	19	(5.6)	1	(0.3)	19	(5.5)	2	(0.6)
Abdominal pain lower	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	7	(2.3)	1	(0.3)	9	(2.7)	0	(0.0)	12	(3.5)	1	(0.3)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal fissure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ascites	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.2)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Chronic gastritis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.3)
Colitis ischaemic	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	38	(12.3)	2	(0.6)	55	(16.2)	2	(0.6)	50	(14.6)	2	(0.6)
Dental caries	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Dental discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	80	(25.9)	8	(2.6)	53	(15.6)	3	(0.9)	42	(12.2)	0	(0.0)
Dry mouth	8	(2.6)	0	(0.0)	11	(3.2)	0	(0.0)	11	(3.2)	1	(0.3)
Duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**190**	**(56.0)**	**21**	**(6.2)**	**164**	**(47.8)**	**21**	**(6.1)**
Dyspepsia	13	(4.2)	0	(0.0)	7	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Dysphagia	3	(1.0)	2	(0.6)	12	(3.5)	1	(0.3)	10	(2.9)	4	(1.2)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faecaloma	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Flatulence	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastric haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)
Gastritis erosive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal inflammation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	5	(1.6)	0	(0.0)	6	(1.8)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossodynia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Haematemesis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Haematochezia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**190**	**(56.0)**	**21**	**(6.2)**	**164**	**(47.8)**	**21**	**(6.1)**
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Intra-abdominal haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Lip dry	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lip pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Melaena	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Mouth ulceration	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nausea	57	(18.4)	2	(0.6)	74	(21.8)	6	(1.8)	65	(19.0)	3	(0.9)
Odynophagia	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophageal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Oesophageal pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophageal stenosis	3	(1.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral dysaesthesia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	6	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia oral	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**190**	**(56.0)**	**21**	**(6.2)**	**164**	**(47.8)**	**21**	**(6.1)**
Proctalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Proctitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Salivary hypersecretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Stomatitis	46	(14.9)	3	(1.0)	19	(5.6)	0	(0.0)	11	(3.2)	1	(0.3)
Swollen tongue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue coated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tongue ulceration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Toothache	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Umbilical hernia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	32	(10.4)	2	(0.6)	45	(13.3)	3	(0.9)	43	(12.5)	3	(0.9)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**184**	**(54.3)**	**33**	**(9.7)**	**198**	**(57.7)**	**22**	**(6.4)**
Adverse drug reaction	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthenia	47	(15.2)	8	(2.6)	38	(11.2)	4	(1.2)	38	(11.1)	5	(1.5)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Catheter site bruise	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**184**	**(54.3)**	**33**	**(9.7)**	**198**	**(57.7)**	**22**	**(6.4)**
Catheter site rash	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest discomfort	3	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Chest pain	20	(6.5)	1	(0.3)	26	(7.7)	3	(0.9)	29	(8.5)	3	(0.9)
Chills	4	(1.3)	0	(0.0)	8	(2.4)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
Crepitations	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Death	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.9)	3	(0.9)	3	(0.9)	3	(0.9)
Device breakage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device dislocation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Early satiety	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enanthema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Face oedema	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Fatigue	99	(32.0)	17	(5.5)	91	(26.8)	12	(3.5)	80	(23.3)	9	(2.6)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Gait disturbance	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General physical health deterioration	5	(1.6)	2	(0.6)	5	(1.5)	5	(1.5)	3	(0.9)	1	(0.3)
Generalised oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Implant site inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	2	(0.6)	0	(0.0)	9	(2.7)	0	(0.0)	10	(2.9)	0	(0.0)
Infusion site discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**184**	**(54.3)**	**33**	**(9.7)**	**198**	**(57.7)**	**22**	**(6.4)**
Infusion site extravasation	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site phlebitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Infusion site reaction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site vasculitis	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site bruising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Local swelling	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Malaise	13	(4.2)	0	(0.0)	9	(2.7)	0	(0.0)	15	(4.4)	0	(0.0)
Medical device pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Mucosal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	4	(1.3)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Multi-organ failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	10	(2.9)	0	(0.0)
Oedema	7	(2.3)	2	(0.6)	6	(1.8)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Oedema peripheral	33	(10.7)	0	(0.0)	30	(8.8)	1	(0.3)	23	(6.7)	0	(0.0)
Pain	8	(2.6)	1	(0.3)	6	(1.8)	3	(0.9)	6	(1.7)	1	(0.3)
Performance status decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral swelling	4	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**184**	**(54.3)**	**33**	**(9.7)**	**198**	**(57.7)**	**22**	**(6.4)**
Pyrexia	44	(14.2)	3	(1.0)	41	(12.1)	3	(0.9)	36	(10.5)	2	(0.6)
Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sensitivity to weather change	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Serositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Thrombosis in device	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Xerosis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(1.8)**	**3**	**(0.9)**	**11**	**(3.2)**	**4**	**(1.2)**
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)
Bile duct obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cholestasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
Hepatic failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hepatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hepatic steatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatocellular injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
Hepatomegaly	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatotoxicity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Jaundice cholestatic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumobilia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(1.8)**	**3**	**(0.9)**	**11**	**(3.2)**	**4**	**(1.2)**
Portal hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**9**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**	**7**	**(2.1)**	**2**	**(0.6)**	**5**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**
Anaphylactic reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	4	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)
Hypersensitivity	4	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seasonal allergy	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**123**	**(36.3)**	**31**	**(9.1)**	**122**	**(35.6)**	**40**	**(11.7)**
Abscess oral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Acarodermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arthritis infective	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Aspergillus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Atypical pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacteraemia	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis	9	(2.9)	4	(1.3)	8	(2.4)	1	(0.3)	10	(2.9)	0	(0.0)
Bronchopneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Candida infection	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Clostridium difficile infection	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**123**	**(36.3)**	**31**	**(9.1)**	**122**	**(35.6)**	**40**	**(11.7)**
Conjunctivitis	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)
Conjunctivitis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Dermatophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device related infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Device related sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diverticulitis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
Enterococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Escherichia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
External ear cellulitis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye infection	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal infection	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Fungal oesophagitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Furuncle	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastroenteritis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Genital candidiasis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes simplex	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**123**	**(36.3)**	**31**	**(9.1)**	**122**	**(35.6)**	**40**	**(11.7)**
Herpes zoster	3	(1.0)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infected dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Infected skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Infection	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Infection masked	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infection parasitic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Infectious colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infectious pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Influenza	3	(1.0)	0	(0.0)	9	(2.7)	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)
Laryngitis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lip infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lobar pneumonia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	5	(1.6)	2	(0.6)	4	(1.2)	0	(0.0)	5	(1.5)	1	(0.3)
Lung abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lung infection	7	(2.3)	2	(0.6)	9	(2.7)	3	(0.9)	5	(1.5)	1	(0.3)
Moraxella infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Mucosal infection	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail infection	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	17	(5.5)	1	(0.3)	12	(3.5)	0	(0.0)	17	(5.0)	0	(0.0)
Nosocomial infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Onychomycosis	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	4	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	10	(2.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**123**	**(36.3)**	**31**	**(9.1)**	**122**	**(35.6)**	**40**	**(11.7)**
Oral fungal infection	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Oropharyngeal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Osteomyelitis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Otitis media acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Paronychia	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Perichondritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Periodontitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pharyngitis	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)
Pharyngitis streptococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phlebitis infective	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural infection	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	21	(6.8)	17	(5.5)	22	(6.5)	14	(4.1)	28	(8.2)	22	(6.4)
Pneumonia bacterial	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Pneumonia haemophilus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pneumonia influenzal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia pneumococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Proteus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pseudomonas infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pyelonephritis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Pyopneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Pyuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**123**	**(36.3)**	**31**	**(9.1)**	**122**	**(35.6)**	**40**	**(11.7)**
Respiratory tract infection	12	(3.9)	4	(1.3)	13	(3.8)	2	(0.6)	8	(2.3)	3	(0.9)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)
Sepsis	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Septic shock	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Sialoadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	2	(0.6)	0	(0.0)	8	(2.4)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Skin candida	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Spinal cord infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Sputum purulent	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Streptococcal urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Trichophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tuberculosis gastrointestinal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	13	(4.2)	2	(0.6)	9	(2.7)	1	(0.3)	13	(3.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**123**	**(36.3)**	**31**	**(9.1)**	**122**	**(35.6)**	**40**	**(11.7)**
Urinary tract infection	9	(2.9)	2	(0.6)	14	(4.1)	0	(0.0)	11	(3.2)	1	(0.3)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Urosepsis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Viral infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Vulvitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Wound sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**29**	**(9.4)**	**6**	**(1.9)**	**27**	**(8.0)**	**4**	**(1.2)**	**38**	**(11.1)**	**6**	**(1.7)**
Ankle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Arthropod bite	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Clavicle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion	3	(1.0)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.3)
Epicondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eschar	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eyelid contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial bones fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.2)	1	(0.3)
Femur fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**29**	**(9.4)**	**6**	**(1.9)**	**27**	**(8.0)**	**4**	**(1.2)**	**38**	**(11.1)**	**6**	**(1.7)**
Foot fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heat stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hip fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Humerus fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incisional hernia, obstructive	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Infusion related reaction	8	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Injection related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)		(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Limb injury	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Muscle strain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Pneumonitis chemical	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Post procedural complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Post procedural inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Post procedural urine leak	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Procedural pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Radiation necrosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radiation pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**29**	**(9.4)**	**6**	**(1.9)**	**27**	**(8.0)**	**4**	**(1.2)**	**38**	**(11.1)**	**6**	**(1.7)**
Radius fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rib fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Seroma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Skin abrasion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Skin wound	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	2	(0.6)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Thoracic vertebral fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toxicity to various agents	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Traumatic intracranial haemorrhage	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper limb fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**100**	**(29.5)**	**14**	**(4.1)**	**101**	**(29.4)**	**18**	**(5.2)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Activated partial thromboplastin time shortened	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**100**	**(29.5)**	**14**	**(4.1)**	**101**	**(29.4)**	**18**	**(5.2)**
Alanine aminotransferase increased	4	(1.3)	0	(0.0)	24	(7.1)	3	(0.9)	16	(4.7)	2	(0.6)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Aspartate aminotransferase	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	4	(1.3)	0	(0.0)	17	(5.0)	3	(0.9)	14	(4.1)	2	(0.6)
Aspiration bronchial	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Bilirubin conjugated increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Blood albumin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(1.0)	0	(0.0)	11	(3.2)	2	(0.6)	16	(4.7)	4	(1.2)
Blood bicarbonate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Blood bicarbonate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)
Blood chloride decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**100**	**(29.5)**	**14**	**(4.1)**	**101**	**(29.4)**	**18**	**(5.2)**
Blood creatine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine decreased	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	4	(1.3)	0	(0.0)	18	(5.3)	0	(0.0)	15	(4.4)	1	(0.3)
Blood follicle stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood iron decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood magnesium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood potassium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood prolactin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**100**	**(29.5)**	**14**	**(4.1)**	**101**	**(29.4)**	**18**	**(5.2)**
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
Blood urea increased	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Computerised tomogram thorax abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Creatinine renal clearance decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Forced expiratory volume	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**100**	**(29.5)**	**14**	**(4.1)**	**101**	**(29.4)**	**18**	**(5.2)**
Free thyroxine index increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.0)	1	(0.3)	14	(4.1)	5	(1.5)	4	(1.2)	1	(0.3)
General physical condition abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	4	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	6	(1.9)	3	(1.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.2)	2	(0.6)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	26	(8.4)	20	(6.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oxygen saturation decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Platelet count decreased	3	(1.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)
Platelet count increased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Protein total decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Protein total increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**100**	**(29.5)**	**14**	**(4.1)**	**101**	**(29.4)**	**18**	**(5.2)**
Protein urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Prothrombin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
QRS axis abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Red blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Transaminases increased	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Troponin I increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Urine output decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Waist circumference increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Weight decreased	9	(2.9)	0	(0.0)	27	(8.0)	1	(0.3)	31	(9.0)	2	(0.6)
Weight increased	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**100**	**(29.5)**	**14**	**(4.1)**	**101**	**(29.4)**	**18**	**(5.2)**
White blood cell count decreased	16	(5.2)	10	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
White blood cell count increased	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**112**	**(36.2)**	**18**	**(5.8)**	**147**	**(43.4)**	**24**	**(7.1)**	**119**	**(34.7)**	**34**	**(9.9)**
Cachexia	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	72	(23.3)	8	(2.6)	96	(28.3)	6	(1.8)	72	(21.0)	4	(1.2)
Dehydration	10	(3.2)	4	(1.3)	6	(1.8)	3	(0.9)	9	(2.6)	2	(0.6)
Diabetes mellitus	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)
Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hyperamylasaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Hypercalcaemia	5	(1.6)	0	(0.0)	9	(2.7)	2	(0.6)	10	(2.9)	5	(1.5)
Hypercholesterolaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	10	(3.2)	2	(0.6)	15	(4.4)	6	(1.8)	13	(3.8)	4	(1.2)
Hyperkalaemia	5	(1.6)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypernatraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	3	(1.0)	1	(0.3)	6	(1.8)	1	(0.3)	11	(3.2)	3	(0.9)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**112**	**(36.2)**	**18**	**(5.8)**	**147**	**(43.4)**	**24**	**(7.1)**	**119**	**(34.7)**	**34**	**(9.9)**
Hyperuricaemia	3	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	7	(2.3)	0	(0.0)	9	(2.7)	0	(0.0)	8	(2.3)	1	(0.3)
Hypocalcaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	8	(2.3)	1	(0.3)
Hypochloraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypokalaemia	10	(3.2)	2	(0.6)	12	(3.5)	3	(0.9)	9	(2.6)	4	(1.2)
Hypomagnesaemia	8	(2.6)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	16	(4.7)	0	(0.0)
Hyponatraemia	3	(1.0)	0	(0.0)	13	(3.8)	6	(1.8)	14	(4.1)	7	(2.0)
Hypophosphataemia	6	(1.9)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(1.7)	4	(1.2)
Hypoproteinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Iron deficiency	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lactic acidosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lactose intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polydipsia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**112**	**(36.2)**	**5**	**(1.6)**	**137**	**(40.4)**	**13**	**(3.8)**	**158**	**(46.1)**	**19**	**(5.5)**
Arthralgia	28	(9.1)	1	(0.3)	40	(11.8)	3	(0.9)	35	(10.2)	4	(1.2)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.8)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**112**	**(36.2)**	**5**	**(1.6)**	**137**	**(40.4)**	**13**	**(3.8)**	**158**	**(46.1)**	**19**	**(5.5)**
Back pain	24	(7.8)	1	(0.3)	36	(10.6)	3	(0.9)	37	(10.8)	7	(2.0)
Bone lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Bone pain	6	(1.9)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	8	(2.3)	4	(1.2)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Clubbing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dupuytren's contracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Groin pain	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Joint instability	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lower extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Mastication disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle fatigue	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	4	(1.3)	0	(0.0)	8	(2.4)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
Muscular weakness	10	(3.2)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**112**	**(36.2)**	**5**	**(1.6)**	**137**	**(40.4)**	**13**	**(3.8)**	**158**	**(46.1)**	**19**	**(5.5)**
Musculoskeletal chest pain	2	(0.6)	0	(0.0)	11	(3.2)	1	(0.3)	10	(2.9)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(1.7)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	10	(3.2)	0	(0.0)	34	(10.0)	5	(1.5)	31	(9.0)	1	(0.3)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Myalgia	34	(11.0)	0	(0.0)	20	(5.9)	1	(0.3)	15	(4.4)	0	(0.0)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	4	(1.3)	2	(0.6)	8	(2.4)	0	(0.0)	14	(4.1)	1	(0.3)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Osteoporotic fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Pain in extremity	13	(4.2)	0	(0.0)	19	(5.6)	2	(0.6)	23	(6.7)	2	(0.6)
Pain in jaw	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pathological fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Periarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhabdomyolysis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal column stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Spinal osteoarthritis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**112**	**(36.2)**	**5**	**(1.6)**	**137**	**(40.4)**	**13**	**(3.8)**	**158**	**(46.1)**	**19**	**(5.5)**
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**11**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(3.8)**	**8**	**(2.4)**	**23**	**(6.7)**	**9**	**(2.6)**
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cancer pain	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	5	(1.5)	1	(0.3)
Gastric cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung neoplasm malignant	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lymphangiosis carcinomatosa	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malignant neoplasm progression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Malignant pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
Metastases to bone	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Metastases to central nervous system	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Metastatic pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Paraneoplastic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**11**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**13**	**(3.8)**	**8**	**(2.4)**	**23**	**(6.7)**	**9**	**(2.6)**
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin papilloma	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour associated fever	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tumour exudation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tumour pain	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	2	(0.6)	7	(2.0)	3	(0.9)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**105**	**(31.0)**	**9**	**(2.7)**	**102**	**(29.7)**	**14**	**(4.1)**
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Aphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Apraxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ataxia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Brain oedema	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cerebellar syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Cervical radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clumsiness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**105**	**(31.0)**	**9**	**(2.7)**	**102**	**(29.7)**	**14**	**(4.1)**
Coordination abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diabetic neuropathy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dizziness	12	(3.9)	1	(0.3)	26	(7.7)	0	(0.0)	22	(6.4)	1	(0.3)
Dysaesthesia	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dysarthria	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dysgeusia	18	(5.8)	0	(0.0)	7	(2.1)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Extensor plantar response	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Facial neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	19	(6.1)	1	(0.3)	36	(10.6)	2	(0.6)	28	(8.2)	1	(0.3)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypersomnia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	8	(2.6)	0	(0.0)	6	(1.8)	0	(0.0)	12	(3.5)	0	(0.0)
Hypogeusia	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incoherent	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Intracranial aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)
Lethargy	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**105**	**(31.0)**	**9**	**(2.7)**	**102**	**(29.7)**	**14**	**(4.1)**
Migraine with aura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasticity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myelitis transverse	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Myoclonus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nervous system disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neurological decompensation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Neuropathy peripheral	36	(11.7)	1	(0.3)	6	(1.8)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
Neurotoxicity	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	20	(6.5)	0	(0.0)	7	(2.1)	0	(0.0)	8	(2.3)	1	(0.3)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	17	(5.5)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Polyneuropathy	3	(1.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychomotor hyperactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radial nerve palsy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Sciatica	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seizure	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Slow speech	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**105**	**(31.0)**	**9**	**(2.7)**	**102**	**(29.7)**	**14**	**(4.1)**
Somnolence	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
Syncope	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.3)	6	(1.7)	3	(0.9)
Toxic leukoencephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toxic neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	4	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vasogenic cerebral oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vocal cord paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**36**	**(11.7)**	**1**	**(0.3)**	**51**	**(15.0)**	**7**	**(2.1)**	**55**	**(16.0)**	**4**	**(1.2)**
Affect lability	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Anxiety	7	(2.3)	0	(0.0)	17	(5.0)	2	(0.6)	15	(4.4)	1	(0.3)
Binge eating	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bradyphrenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Confusional state	5	(1.6)	0	(0.0)	6	(1.8)	3	(0.9)	2	(0.6)	0	(0.0)
Delirium	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Depressed mood	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Depression	2	(0.6)	0	(0.0)	14	(4.1)	0	(0.0)	9	(2.6)	0	(0.0)
Disorientation	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	**36**	**(11.7)**	**1**	**(0.3)**	**51**	**(15.0)**	**7**	**(2.1)**	**55**	**(16.0)**	**4**	**(1.2)**
Hallucination	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Insomnia	20	(6.5)	0	(0.0)	21	(6.2)	0	(0.0)	21	(6.1)	0	(0.0)
Irritability	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Libido decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(1.2)	1	(0.3)
Nervousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Psychomotor retardation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restlessness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Sleep disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Substance-induced psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**13**	**(4.2)**	**1**	**(0.3)**	**24**	**(7.1)**	**6**	**(1.8)**	**28**	**(8.2)**	**4**	**(1.2)**
Acute kidney injury	2	(0.6)	1	(0.3)	5	(1.5)	3	(0.9)	2	(0.6)	2	(0.6)
Bladder hypertrophy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bladder obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bladder spasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Chronic kidney disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Haematuria	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	4	(1.2)	0	(0.0)
Haemoglobinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**13**	**(4.2)**	**1**	**(0.3)**	**24**	**(7.1)**	**6**	**(1.8)**	**28**	**(8.2)**	**4**	**(1.2)**
Hypertonic bladder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Micturition urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nocturia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Pelvi-ureteric obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)
Polyuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
Renal impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Renal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Strangury	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary bladder polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Urinary incontinence	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**8**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(2.4)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(3.2)**	**1**	**(0.3)**
Balanoposthitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**8**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**8**	**(2.4)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(3.2)**	**1**	**(0.3)**
Breast pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cervix oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysfunctional uterine bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Gynaecomastia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pelvic pain	5	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Scrotal swelling	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Testicular pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Vulvovaginal burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**184**	**(54.3)**	**41**	**(12.1)**	**166**	**(48.4)**	**42**	**(12.2)**
Acute respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
Allergic respiratory disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Allergic sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**184**	**(54.3)**	**41**	**(12.1)**	**166**	**(48.4)**	**42**	**(12.2)**
Bronchial obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Bronchial oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis chronic	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Bronchostenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Catarrh	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.6)	1	(0.3)	9	(2.7)	6	(1.8)	6	(1.7)	2	(0.6)
Chronic respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Cough	42	(13.6)	0	(0.0)	72	(21.2)	3	(0.9)	58	(16.9)	1	(0.3)
Diffuse panbronchiolitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dysphonia	9	(2.9)	0	(0.0)	13	(3.8)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
Dyspnoea	62	(20.1)	8	(2.6)	84	(24.8)	13	(3.8)	72	(21.0)	12	(3.5)
Dyspnoea exertional	3	(1.0)	0	(0.0)	6	(1.8)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.3)
Epistaxis	10	(3.2)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	8	(2.3)	0	(0.0)
Haemoptysis	20	(6.5)	0	(0.0)	26	(7.7)	3	(0.9)	23	(6.7)	1	(0.3)
Hiccups	5	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercapnia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
Hypoxia	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	2	(0.6)	8	(2.3)	3	(0.9)
Increased upper airway secretion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Laryngeal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**184**	**(54.3)**	**41**	**(12.1)**	**166**	**(48.4)**	**42**	**(12.2)**
Lower respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Lung disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lung infiltration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Nasal congestion	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Nasal inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Obstructive airways disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Oesophagobronchial fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	7	(2.3)	0	(0.0)	8	(2.4)	0	(0.0)	9	(2.6)	0	(0.0)
Orthopnoea	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pharyngeal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngeal inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pleural effusion	8	(2.6)	3	(1.0)	17	(5.0)	5	(1.5)	8	(2.3)	5	(1.5)
Pleurisy	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleuritic pain	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Pneumonia aspiration	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
Pneumonitis	4	(1.3)	1	(0.3)	15	(4.4)	7	(2.1)	13	(3.8)	7	(2.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**184**	**(54.3)**	**41**	**(12.1)**	**166**	**(48.4)**	**42**	**(12.2)**
Pneumothorax	5	(1.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough	8	(2.6)	0	(0.0)	18	(5.3)	1	(0.3)	25	(7.3)	1	(0.3)
Pulmonary artery thrombosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	5	(1.6)	5	(1.6)	11	(3.2)	10	(2.9)	9	(2.6)	8	(2.3)
Pulmonary haemorrhage	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
Pulmonary hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)
Pulmonary pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary vascular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Pulmonary venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rales	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Respiratory acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)
Respiratory distress	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Respiratory failure	3	(1.0)	2	(0.6)	4	(1.2)	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)
Respiratory tract congestion	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	11	(3.6)	0	(0.0)	9	(2.7)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Sputum discoloured	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**184**	**(54.3)**	**41**	**(12.1)**	**166**	**(48.4)**	**42**	**(12.2)**
Sputum increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Stridor	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Tachypnoea	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)
Tracheal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Upper respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Wheezing	2	(0.6)	0	(0.0)	7	(2.1)	1	(0.3)	7	(2.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**104**	**(30.7)**	**3**	**(0.9)**	**118**	**(34.4)**	**4**	**(1.2)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Actinic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Alopecia	105	(34.0)	2	(0.6)	5	(1.5)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)
Anhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood blister	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dandruff	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**104**	**(30.7)**	**3**	**(0.9)**	**118**	**(34.4)**	**4**	**(1.2)**
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Dry skin	8	(2.6)	0	(0.0)	10	(2.9)	0	(0.0)	18	(5.2)	0	(0.0)
Eczema	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Erythema	5	(1.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	7	(2.0)	0	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Granuloma annulare	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Ingrowing nail	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Nail bed disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail discolouration	7	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Nail disorder	11	(3.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail dystrophy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail ridging	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail toxicity	6	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	6	(1.7)	0	(0.0)
Onychalgia	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**104**	**(30.7)**	**3**	**(0.9)**	**118**	**(34.4)**	**4**	**(1.2)**
Onycholysis	9	(2.9)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Onychomadesis	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pain of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	10	(3.2)	1	(0.3)	32	(9.4)	0	(0.0)	41	(12.0)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)
Rash	22	(7.1)	0	(0.0)	41	(12.1)	1	(0.3)	53	(15.5)	1	(0.3)
Rash erythematous	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.1)	1	(0.3)	4	(1.2)	0	(0.0)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pruritic	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(1.5)	0	(0.0)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Skin discolouration	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin fissures	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**104**	**(30.7)**	**3**	**(0.9)**	**118**	**(34.4)**	**4**	**(1.2)**
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin induration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin irritation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin lesion	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Skin mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin ulcer	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Telangiectasia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Vitiligo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	**41**	**(13.3)**	**8**	**(2.6)**	**45**	**(13.3)**	**15**	**(4.4)**	**41**	**(12.0)**	**11**	**(3.2)**
Aortic thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arterial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Axillary vein thrombosis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	4	(1.3)	2	(0.6)	3	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
Embolism	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.9)	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)
Embolism venous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Extravasation blood	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Femoral artery occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flushing	3	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
Haematoma	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**41**	**(13.3)**	**8**	**(2.6)**	**45**	**(13.3)**	**15**	**(4.4)**	**41**	**(12.0)**	**11**	**(3.2)**
Hot flush	4	(1.3)	0	(0.0)	6	(1.8)	1	(0.3)	4	(1.2)	0	(0.0)
Hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypertension	6	(1.9)	2	(0.6)	14	(4.1)	5	(1.5)	11	(3.2)	5	(1.5)
Hypotension	9	(2.9)	3	(1.0)	9	(2.7)	1	(0.3)	8	(2.3)	1	(0.3)
Intermittent claudication	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Pelvic venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral coldness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
Peripheral vascular disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phlebitis	7	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phlebitis superficial	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subclavian vein thrombosis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
Superior vena cava occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.9)	3	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)
Thrombophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**41**	**(13.3)**	**8**	**(2.6)**	**45**	**(13.3)**	**15**	**(4.4)**	**41**	**(12.0)**	**11**	**(3.2)**
Thrombophlebitis superficial	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombosis	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.9)	2	(0.6)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Venous thrombosis limb	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

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

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

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.

Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.

(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

Confidential

付録 2.7.4- 14　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 発現陽性）

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	309				682			
with one or more adverse events	297	(96.1)	173	(56.0)	661	(96.9)	314	(46.0)
with no adverse events	12	(3.9)	136	(44.0)	21	(3.1)	368	(54.0)
Blood and lymphatic system disorders	**114**	**(36.9)**	**64**	**(20.7)**	**105**	**(15.4)**	**26**	**(3.8)**
Anaemia	60	(19.4)	7	(2.3)	66	(9.7)	16	(2.3)
Bone marrow failure	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Eosinophilia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Febrile neutropenia	17	(5.5)	17	(5.5)	2	(0.3)	2	(0.3)
Granulocytopenia	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypercoagulation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Leukaemoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Leukocytosis	7	(2.3)	1	(0.3)	5	(0.7)	0	(0.0)
Leukopenia	9	(2.9)	8	(2.6)	6	(0.9)	1	(0.1)
Lymph node pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Lymphadenopathy	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Lymphopenia	6	(1.9)	0	(0.0)	14	(2.1)	1	(0.1)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Neutropenia	50	(16.2)	42	(13.6)	3	(0.4)	0	(0.0)
Neutrophilia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Thrombocytopenia	7	(2.3)	1	(0.3)	7	(1.0)	3	(0.4)
Thrombocytosis	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	**18**	**(5.8)**	7	**(2.3)**	**55**	**(8.1)**	**23**	**(3.4)**
Acute coronary syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Acute myocardial infarction	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Arrhythmia	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrial fibrillation	4	(1.3)	2	(0.6)	7	(1.0)	1	(0.1)
Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Atrial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Atrioventricular block	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Atrioventricular block complete	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Bundle branch block left	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac arrest	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Cardiac failure acute	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Cardiac tamponade	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cardio-respiratory arrest	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiomyopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cardiopulmonary failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Coronary artery disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cyanosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Myocardial ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Palpitations	3	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.1)
Pericardial effusion	2	(0.6)	1	(0.3)	8	(1.2)	7	(1.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	**18**	**(5.8)**	**7**	**(2.3)**	**55**	**(8.1)**	**23**	**(3.4)**
Pericarditis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Tachycardia	3	(1.0)	0	(0.0)	10	(1.5)	0	(0.0)
Ventricular fibrillation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.4)**	**3**	**(0.4)**
Pyloric stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Tracheo-oesophageal fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Ear and labyrinth disorders	**13**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**	**15**	**(2.2)**	**1**	**(0.1)**
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Deafness neurosensory	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ear pain	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ear pruritus	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Otorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinnitus	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Vertigo	5	(1.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Vestibular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Endocrine disorders	**6**	**(1.9)**	**0**	**(0.0)**	**83**	**(12.2)**	**4**	**(0.6)**
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Goitre	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	3	(1.0)	0	(0.0)	32	(4.7)	1	(0.1)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Hypothalamo-pituitary disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypothyroidism	1	(0.3)	0	(0.0)	56	(8.2)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Eye disorders	**28**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**	**63**	**(9.2)**	**3**	**(0.4)**
Blepharitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blepharospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blindness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.9)	2	(0.3)
Cataract subcapsular	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diplopia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dry eye	1	(0.3)	0	(0.0)	11	(1.6)	0	(0.0)
Eye haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Eye oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Eyelid irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**28**	**(9.1)**	**0**	**(0.0)**	**63**	**(9.2)**	**3**	**(0.4)**
Eyelid ptosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Glaucoma	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Halo vision	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Keratitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lacrimation increased	17	(5.5)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Ocular discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Photopsia	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Scintillating scotoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vision blurred	3	(1.0)	0	(0.0)	15	(2.2)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**354**	**(51.9)**	**42**	**(6.2)**
Abdominal discomfort	2	(0.6)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Abdominal distension	3	(1.0)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Abdominal pain	14	(4.5)	1	(0.3)	38	(5.6)	3	(0.4)
Abdominal pain lower	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Abdominal pain upper	7	(2.3)	1	(0.3)	21	(3.1)	1	(0.1)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anal fissure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aptyalism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ascites	2	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.7)	2	(0.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**354**	**(51.9)**	**42**	**(6.2)**
Breath odour	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chronic gastritis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.9)	4	(0.6)
Colitis ischaemic	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	38	(12.3)	2	(0.6)	105	(15.4)	4	(0.6)
Dental caries	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dental discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	80	(25.9)	8	(2.6)	95	(13.9)	3	(0.4)
Dry mouth	8	(2.6)	0	(0.0)	22	(3.2)	1	(0.1)
Duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dyspepsia	13	(4.2)	0	(0.0)	11	(1.6)	0	(0.0)
Dysphagia	3	(1.0)	2	(0.6)	22	(3.2)	5	(0.7)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Faecaloma	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Flatulence	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Gastric haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Gastritis	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.1)
Gastritis erosive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal inflammation	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	5	(1.6)	0	(0.0)	13	(1.9)	0	(0.0)
Gingival pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Glossitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**354**	**(51.9)**	**42**	**(6.2)**
Glossodynia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Haematemesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haematochezia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhoids	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Intra-abdominal haemorrhage	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Lip dry	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lip ulceration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Melaena	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Mouth ulceration	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nausea	57	(18.4)	2	(0.6)	139	(20.4)	9	(1.3)
Odynophagia	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Oesophageal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Oesophageal pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophageal stenosis	3	(1.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophagitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral dysaesthesia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**188**	**(60.8)**	**24**	**(7.8)**	**354**	**(51.9)**	**42**	**(6.2)**
Oral pain	6	(1.9)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Pancreatitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Paraesthesia oral	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Proctalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Proctitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Regurgitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Salivary hypersecretion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Stomatitis	46	(14.9)	3	(1.0)	30	(4.4)	1	(0.1)
Swollen tongue	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tongue coated	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tongue ulceration	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Toothache	3	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)
Umbilical hernia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vomiting	32	(10.4)	2	(0.6)	88	(12.9)	6	(0.9)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**382**	**(56.0)**	**55**	**(8.1)**
Adverse drug reaction	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
Asthenia	47	(15.2)	8	(2.6)	76	(11.1)	9	(1.3)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**382**	**(56.0)**	**55**	**(8.1)**
Catheter site bruise	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Catheter site pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Catheter site rash	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest discomfort	3	(1.0)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Chest pain	20	(6.5)	1	(0.3)	55	(8.1)	6	(0.9)
Chills	4	(1.3)	0	(0.0)	16	(2.3)	0	(0.0)
Crepitations	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Death	1	(0.3)	1	(0.3)	6	(0.9)	6	(0.9)
Device breakage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Device dislocation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Early satiety	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Enanthema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Face oedema	4	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Facial pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fatigue	99	(32.0)	17	(5.5)	171	(25.1)	21	(3.1)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Gait disturbance	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
General physical health deterioration	5	(1.6)	2	(0.6)	8	(1.2)	6	(0.9)
Generalised oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Implant site inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Influenza like illness	2	(0.6)	0	(0.0)	19	(2.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**382**	**(56.0)**	**55**	**(8.1)**
Infusion site discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site extravasation	3	(1.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site phlebitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infusion site reaction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site vasculitis	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site bruising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Injection site pain	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Local swelling	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Malaise	13	(4.2)	0	(0.0)	24	(3.5)	0	(0.0)
Medical device pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mucosal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	4	(1.3)	1	(0.3)	5	(0.7)	0	(0.0)
Multi-organ failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(0.3)	0	(0.0)	13	(1.9)	1	(0.1)
Oedema	7	(2.3)	2	(0.6)	9	(1.3)	0	(0.0)
Oedema peripheral	33	(10.7)	0	(0.0)	53	(7.8)	1	(0.1)
Pain	8	(2.6)	1	(0.3)	12	(1.8)	4	(0.6)
Performance status decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral swelling	4	(1.3)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)
Pyrexia	44	(14.2)	3	(1.0)	77	(11.3)	5	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**208**	**(67.3)**	**35**	**(11.3)**	**382**	**(56.0)**	**55**	**(8.1)**
Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sensitivity to weather change	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Serositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Temperature intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Thrombosis in device	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Xerosis	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(2.5)**	**7**	**(1.0)**
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Bile duct obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cholestasis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	2	(0.3)
Hepatic failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatic steatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hepatocellular injury	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Hepatomegaly	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatotoxicity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Jaundice cholestatic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pneumobilia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Portal hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Immune system disorders	**9**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(1.8)**	**2**	**(0.3)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Immune system disorders	**9**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(1.8)**	**2**	**(0.3)**
Anaphylactic reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	4	(1.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.1)
Hypersensitivity	4	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seasonal allergy	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**245**	**(35.9)**	**71**	**(10.4)**
Abscess oral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Acarodermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Anal abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arthritis infective	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aspergillus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Atypical pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bacteraemia	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis	9	(2.9)	4	(1.3)	18	(2.6)	1	(0.1)
Bronchopneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Candida infection	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Clostridium difficile infection	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Conjunctivitis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.0)	0	(0.0)
Dermatophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Device related infection	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**245**	**(35.9)**	**71**	**(10.4)**
Device related sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Diverticulitis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Enterococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Escherichia infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Escherichia urinary tract infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
External ear cellulitis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye infection	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Folliculitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fungal infection	3	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Fungal oesophagitis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Furuncle	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Gastroenteritis	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.1)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gastrointestinal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Genital candidiasis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Genital herpes	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes simplex	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Herpes zoster	3	(1.0)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)
Infected dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infected skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infection	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Infection masked	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infection parasitic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**245**	**(35.9)**	**71**	**(10.4)**
Infectious colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Infectious pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Influenza	3	(1.0)	0	(0.0)	12	(1.8)	2	(0.3)
Laryngitis	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
Lip infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lobar pneumonia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised infection	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	5	(1.6)	2	(0.6)	9	(1.3)	1	(0.1)
Lung abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lung infection	7	(2.3)	2	(0.6)	14	(2.1)	4	(0.6)
Moraxella infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mucosal infection	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
Nail infection	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	17	(5.5)	1	(0.3)	29	(4.3)	0	(0.0)
Nosocomial infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Oesophageal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Onychomycosis	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Oral candidiasis	4	(1.3)	0	(0.0)	15	(2.2)	0	(0.0)
Oral fungal infection	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Oropharyngeal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Osteomyelitis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Otitis media acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Paronychia	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Perichondritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**245**	**(35.9)**	**71**	**(10.4)**
Periodontitis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pharyngitis	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Pharyngitis streptococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Phlebitis infective	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleural infection	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pneumonia	21	(6.8)	17	(5.5)	50	(7.3)	36	(5.3)
Pneumonia bacterial	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	1	(0.1)
Pneumonia haemophilus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pneumonia influenzal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pneumonia pneumococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Proteus infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pseudomonas infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pyelonephritis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pyopneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pyuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Respiratory tract infection	12	(3.9)	4	(1.3)	21	(3.1)	5	(0.7)
Respiratory tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Rhinitis	2	(0.6)	0	(0.0)	9	(1.3)	0	(0.0)
Sepsis	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.3)	0	(0.0)
Septic shock	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.1)	1	(0.1)
Sialoadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sinusitis	2	(0.6)	0	(0.0)	10	(1.5)	0	(0.0)
Skin candida	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**106**	**(34.3)**	**42**	**(13.6)**	**245**	**(35.9)**	**71**	**(10.4)**
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spinal cord infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sputum purulent	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Streptococcal urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tooth abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Trichophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tuberculosis gastrointestinal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	13	(4.2)	2	(0.6)	22	(3.2)	1	(0.1)
Urinary tract infection	9	(2.9)	2	(0.6)	25	(3.7)	1	(0.1)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Urosepsis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Viral infection	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Vulvitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Wound sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**29**	**(9.4)**	**6**	**(1.9)**	**65**	**(9.5)**	**10**	**(1.5)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**29**	**(9.4)**	**6**	**(1.9)**	**65**	**(9.5)**	**10**	**(1.5)**
Ankle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Arthropod bite	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Clavicle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Contusion	3	(1.0)	1	(0.3)	7	(1.0)	1	(0.1)
Epicondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eschar	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eyelid contusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Facial bones fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fall	3	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.9)	2	(0.3)
Femur fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Foot fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heat stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hip fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Humerus fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Incisional hernia, obstructive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Infusion related reaction	8	(2.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Injection related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Ligament sprain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Limb injury	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle strain	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Pneumonitis chemical	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**29**	**(9.4)**	**6**	**(1.9)**	**65**	**(9.5)**	**10**	**(1.5)**
Post procedural complication	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Post procedural inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post procedural urine leak	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Procedural pain	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Radiation necrosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radiation pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.1)
Radius fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rib fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Seroma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin abrasion	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin wound	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thoracic vertebral fracture	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Toxicity to various agents	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Traumatic intracranial haemorrhage	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Upper limb fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Wound	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**201**	**(29.5)**	**32**	**(4.7)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Activated partial thromboplastin time shortened	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**201**	**(29.5)**	**32**	**(4.7)**
Alanine aminotransferase increased	4	(1.3)	0	(0.0)	40	(5.9)	5	(0.7)
Amylase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Aspartate aminotransferase	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	4	(1.3)	0	(0.0)	31	(4.5)	5	(0.7)
Aspiration bronchial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Bilirubin conjugated increased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Blood albumin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Blood alkaline phosphatase increased	3	(1.0)	0	(0.0)	27	(4.0)	6	(0.9)
Blood bicarbonate decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Blood bicarbonate increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood bilirubin increased	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.9)	1	(0.1)
Blood chloride decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Blood cholesterol decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Blood creatine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Blood creatinine decreased	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	4	(1.3)	0	(0.0)	33	(4.8)	1	(0.1)
Blood follicle stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood iron decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**201**	**(29.5)**	**32**	**(4.7)**
Blood magnesium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Blood magnesium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Blood potassium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood prolactin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Blood urea increased	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	2	(0.6)	0	(0.0)	10	(1.5)	0	(0.0)
Computerised tomogram thorax abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Creatinine renal clearance decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Eosinophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Fibrin D dimer increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Forced expiratory volume	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**201**	**(29.5)**	**32**	**(4.7)**
Free thyroxine index increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3	(1.0)	1	(0.3)	18	(2.6)	6	(0.9)
General physical condition abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	4	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	6	(1.9)	3	(1.0)	6	(0.9)	3	(0.4)
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neutrophil count decreased	26	(8.4)	20	(6.5)	5	(0.7)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Oxygen saturation decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Platelet count decreased	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.6)	1	(0.1)
Platelet count increased	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Protein total decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Protein total increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Protein urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Prothrombin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
QRS axis abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Red blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Transaminases increased	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**64**	**(20.7)**	**28**	**(9.1)**	**201**	**(29.5)**	**32**	**(4.7)**
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Troponin I increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Urine output decreased	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Waist circumference increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Weight decreased	9	(2.9)	0	(0.0)	58	(8.5)	3	(0.4)
Weight increased	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	16	(5.2)	10	(3.2)	3	(0.4)	0	(0.0)
White blood cell count increased	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**112**	**(36.2)**	**18**	**(5.8)**	**266**	**(39.0)**	**58**	**(8.5)**
Cachexia	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Decreased appetite	72	(23.3)	8	(2.6)	168	(24.6)	10	(1.5)
Dehydration	10	(3.2)	4	(1.3)	15	(2.2)	5	(0.7)
Diabetes mellitus	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Failure to thrive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperalbuminaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperamylasaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Hypercalcaemia	5	(1.6)	0	(0.0)	19	(2.8)	7	(1.0)
Hypercholesterolaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	9	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**112**	**(36.2)**	**18**	**(5.8)**	**266**	**(39.0)**	**58**	**(8.5)**
Hyperglycaemia	10	(3.2)	2	(0.6)	28	(4.1)	10	(1.5)
Hyperkalaemia	5	(1.6)	0	(0.0)	10	(1.5)	0	(0.0)
Hyperlipidaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypermagnesaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypernatraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	3	(1.0)	1	(0.3)	17	(2.5)	4	(0.6)
Hyperuricaemia	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	7	(2.3)	0	(0.0)	17	(2.5)	1	(0.1)
Hypocalcaemia	1	(0.3)	0	(0.0)	12	(1.8)	1	(0.1)
Hypochloraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypokalaemia	10	(3.2)	2	(0.6)	21	(3.1)	7	(1.0)
Hypomagnesaemia	8	(2.6)	0	(0.0)	20	(2.9)	0	(0.0)
Hyponatraemia	3	(1.0)	0	(0.0)	27	(4.0)	13	(1.9)
Hypophosphataemia	6	(1.9)	1	(0.3)	8	(1.2)	4	(0.6)
Hypoproteinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Iron deficiency	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lactic acidosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lactose intolerance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Polydipsia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**112**	**(36.2)**	**5**	**(1.6)**	**295**	**(43.3)**	**32**	**(4.7)**
Arthralgia	28	(9.1)	1	(0.3)	75	(11.0)	7	(1.0)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(1.3)	1	(0.1)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Back pain	24	(7.8)	1	(0.3)	73	(10.7)	10	(1.5)
Bone lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bone pain	6	(1.9)	0	(0.0)	12	(1.8)	4	(0.6)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)
Clubbing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dupuytren's contracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Flank pain	2	(0.6)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Groin pain	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Joint instability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Joint swelling	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lower extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mastication disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Muscle atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle fatigue	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Muscle necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	4	(1.3)	0	(0.0)	16	(2.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**112**	**(36.2)**	**5**	**(1.6)**	**295**	**(43.3)**	**32**	**(4.7)**
Muscular weakness	10	(3.2)	0	(0.0)	12	(1.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	2	(0.6)	0	(0.0)	21	(3.1)	1	(0.1)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	10	(3.2)	0	(0.0)	65	(9.5)	6	(0.9)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Myalgia	34	(11.0)	0	(0.0)	35	(5.1)	1	(0.1)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neck mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neck pain	4	(1.3)	2	(0.6)	22	(3.2)	1	(0.1)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Osteoporotic fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pain in extremity	13	(4.2)	0	(0.0)	42	(6.2)	4	(0.6)
Pain in jaw	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Pathological fracture	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Periarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Polyarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rhabdomyolysis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal column stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Spinal osteoarthritis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)
Spinal pain	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**112**	**(36.2)**	**5**	**(1.6)**	**295**	**(43.3)**	**32**	**(4.7)**
Synovitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tendonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**11**	**(3.6)**	**0**	**(0.0)**	**36**	**(5.3)**	**17**	**(2.5)**
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cancer pain	2	(0.6)	0	(0.0)	8	(1.2)	2	(0.3)
Gastric cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Lung neoplasm malignant	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Lymphangiosis carcinomatosa	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Malignant neoplasm progression	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Malignant pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Metastases to bone	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Metastases to central nervous system	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Metastatic pain	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Paraneoplastic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Seborrhoeic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin papilloma	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tumour associated fever	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tumour exudation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Tumour pain	3	(1.0)	0	(0.0)	10	(1.5)	5	(0.7)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**207**	**(30.4)**	**23**	**(3.4)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**207**	**(30.4)**	**23**	**(3.4)**
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Aphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Apraxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Ataxia	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Brain oedema	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Burning sensation	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cerebellar syndrome	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cerebral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Cervical radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Clumsiness	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Coordination abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Diabetic neuropathy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dizziness	12	(3.9)	1	(0.3)	48	(7.0)	1	(0.1)
Dysaesthesia	2	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dysarthria	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysgeusia	18	(5.8)	0	(0.0)	14	(2.1)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Epilepsy	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**207**	**(30.4)**	**23**	**(3.4)**
Extensor plantar response	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Facial neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Headache	19	(6.1)	1	(0.3)	64	(9.4)	3	(0.4)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypersomnia	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	8	(2.6)	0	(0.0)	18	(2.6)	0	(0.0)
Hypogeusia	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Incoherent	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Intracranial aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	2	(0.3)
Lethargy	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Migraine with aura	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Muscle spasticity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Myelitis transverse	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Myoclonus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nervous system disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neurological decompensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Neuropathy peripheral	36	(11.7)	1	(0.3)	14	(2.1)	0	(0.0)
Neurotoxicity	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	20	(6.5)	0	(0.0)	15	(2.2)	1	(0.1)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**120**	**(38.8)**	**10**	**(3.2)**	**207**	**(30.4)**	**23**	**(3.4)**
Peripheral motor neuropathy	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	17	(5.5)	0	(0.0)	11	(1.6)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Polyneuropathy	3	(1.0)	2	(0.6)	1	(0.1)	0	(0.0)
Post herpetic neuralgia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychomotor hyperactivity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Radial nerve palsy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Sciatica	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Seizure	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
Slow speech	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Somnolence	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Spinal cord compression	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Syncope	2	(0.6)	2	(0.6)	9	(1.3)	4	(0.6)
Toxic leukoencephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Toxic neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Tremor	4	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vasogenic cerebral oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vocal cord paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**36**	**(11.7)**	**1**	**(0.3)**	**106**	**(15.5)**	**11**	**(1.6)**
Affect lability	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	**36**	**(11.7)**	**1**	**(0.3)**	**106**	**(15.5)**	**11**	**(1.6)**
Anxiety	7	(2.3)	0	(0.0)	32	(4.7)	3	(0.4)
Binge eating	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bradyphrenia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Completed suicide	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Confusional state	5	(1.6)	0	(0.0)	8	(1.2)	3	(0.4)
Delirium	2	(0.6)	1	(0.3)	5	(0.7)	0	(0.0)
Depressed mood	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Depression	2	(0.6)	0	(0.0)	23	(3.4)	0	(0.0)
Disorientation	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Hallucination	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Insomnia	20	(6.5)	0	(0.0)	42	(6.2)	0	(0.0)
Irritability	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Libido decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.9)	2	(0.3)
Nervousness	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Psychomotor retardation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restlessness	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Sleep disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Substance-induced psychotic disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Tension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**13**	**(4.2)**	**1**	**(0.3)**	**52**	**(7.6)**	**10**	**(1.5)**
Acute kidney injury	2	(0.6)	1	(0.3)	7	(1.0)	5	(0.7)
Bladder hypertrophy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**13**	**(4.2)**	**1**	**(0.3)**	**52**	**(7.6)**	**10**	**(1.5)**
Bladder obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bladder spasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chronic kidney disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.3)	0	(0.0)	11	(1.6)	0	(0.0)
Haematuria	2	(0.6)	0	(0.0)	7	(1.0)	1	(0.1)
Haemoglobinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypertonic bladder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Micturition urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nocturia	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Pelvi-ureteric obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pollakiuria	2	(0.6)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Polyuria	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Renal impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Renal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Strangury	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Urinary bladder polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Urinary incontinence	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary retention	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Urinary tract obstruction	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**8**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(2.8)**	**1**	**(0.1)**
Balanoposthitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Benign prostatic hyperplasia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Breast pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cervix oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysfunctional uterine bleeding	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Erectile dysfunction	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Gynaecomastia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Haematospermia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pelvic pain	5	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Scrotal swelling	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Testicular pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Vulvovaginal burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**350**	**(51.3)**	**83**	**(12.2)**
Acute respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Allergic respiratory disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Allergic sinusitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Bronchial obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**350**	**(51.3)**	**83**	**(12.2)**
Bronchial oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis chronic	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Bronchostenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Catarrh	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.6)	1	(0.3)	15	(2.2)	8	(1.2)
Chronic respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Cough	42	(13.6)	0	(0.0)	130	(19.1)	4	(0.6)
Diffuse panbronchiolitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dysphonia	9	(2.9)	0	(0.0)	21	(3.1)	0	(0.0)
Dyspnoea	62	(20.1)	8	(2.6)	156	(22.9)	25	(3.7)
Dyspnoea exertional	3	(1.0)	0	(0.0)	10	(1.5)	1	(0.1)
Epistaxis	10	(3.2)	0	(0.0)	13	(1.9)	0	(0.0)
Haemoptysis	20	(6.5)	0	(0.0)	49	(7.2)	4	(0.6)
Hiccups	5	(1.6)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Hypercapnia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Hypoxia	1	(0.3)	0	(0.0)	12	(1.8)	5	(0.7)
Increased upper airway secretion	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	2	(0.6)	1	(0.3)	3	(0.4)	0	(0.0)
Laryngeal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Lower respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Lung disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lung infiltration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal congestion	2	(0.6)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**350**	**(51.3)**	**83**	**(12.2)**
Nasal discomfort	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nasal inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Obstructive airways disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Oesophagobronchial fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	7	(2.3)	0	(0.0)	17	(2.5)	0	(0.0)
Orthopnoea	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Pharyngeal erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pharyngeal inflammation	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Pleural effusion	8	(2.6)	3	(1.0)	25	(3.7)	10	(1.5)
Pleurisy	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pleuritic pain	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.7)	0	(0.0)
Pneumonia aspiration	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.6)	3	(0.4)
Pneumonitis	4	(1.3)	1	(0.3)	28	(4.1)	14	(2.1)
Pneumothorax	5	(1.6)	2	(0.6)	1	(0.1)	0	(0.0)
Productive cough	8	(2.6)	0	(0.0)	43	(6.3)	2	(0.3)
Pulmonary artery thrombosis	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	5	(1.6)	5	(1.6)	20	(2.9)	18	(2.6)
Pulmonary haemorrhage	3	(1.0)	1	(0.3)	2	(0.3)	2	(0.3)
Pulmonary hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**144**	**(46.6)**	**22**	**(7.1)**	**350**	**(51.3)**	**83**	**(12.2)**
Pulmonary pain	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pulmonary vascular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Pulmonary venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Rales	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Respiratory acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	2	(0.3)
Respiratory distress	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Respiratory failure	3	(1.0)	2	(0.6)	5	(0.7)	4	(0.6)
Respiratory tract congestion	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	11	(3.6)	0	(0.0)	16	(2.3)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Sputum discoloured	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Sputum increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Stridor	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.6)	1	(0.1)
Tachypnoea	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.4)	1	(0.1)
Tracheal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Wheezing	2	(0.6)	0	(0.0)	14	(2.1)	1	(0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**222**	**(32.6)**	7	**(1.0)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**222**	**(32.6)**	**7**	**(1.0)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Actinic keratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Alopecia	105	(34.0)	2	(0.6)	9	(1.3)	0	(0.0)
Anhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Blood blister	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dandruff	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.4)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Dermatitis contact	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Dry skin	8	(2.6)	0	(0.0)	28	(4.1)	0	(0.0)
Eczema	1	(0.3)	0	(0.0)	8	(1.2)	0	(0.0)
Erythema	5	(1.6)	0	(0.0)	10	(1.5)	0	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Granuloma annulare	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	2	(0.6)	0	(0.0)	7	(1.0)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Ingrowing nail	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**222**	**(32.6)**	**7**	**(1.0)**
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Nail bed disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail discolouration	7	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nail disorder	11	(3.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Nail dystrophy	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail ridging	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail toxicity	6	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Night sweats	1	(0.3)	0	(0.0)	10	(1.5)	0	(0.0)
Onychalgia	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Onychoclasis	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Onycholysis	9	(2.9)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
Onychomadesis	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pain of skin	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Palmar erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	4	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pruritus	10	(3.2)	1	(0.3)	73	(10.7)	0	(0.0)
Pruritus generalised	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	1	(0.1)
Rash	22	(7.1)	0	(0.0)	94	(13.8)	2	(0.3)
Rash erythematous	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash macular	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**148**	**(47.9)**	**5**	**(1.6)**	**222**	**(32.6)**	**7**	**(1.0)**
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(1.6)	1	(0.1)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Rash pruritic	3	(1.0)	0	(0.0)	7	(1.0)	0	(0.0)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.6)	0	(0.0)
Skin discolouration	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin exfoliation	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin fissures	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hypopigmentation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin induration	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin irritation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin lesion	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.9)	0	(0.0)
Skin mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Skin oedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin ulcer	2	(0.6)	1	(0.3)	4	(0.6)	0	(0.0)
Telangiectasia	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.1)
Vitiligo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vascular disorders	**41**	**(13.3)**	**8**	**(2.6)**	**86**	**(12.6)**	**26**	**(3.8)**
Aortic thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Arterial thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**41**	**(13.3)**	**8**	**(2.6)**	**86**	**(12.6)**	**26**	**(3.8)**
Axillary vein thrombosis	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deep vein thrombosis	4	(1.3)	2	(0.6)	6	(0.9)	0	(0.0)
Embolism	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.7)	3	(0.4)
Embolism venous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Extravasation blood	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Femoral artery occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Flushing	3	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.7)	0	(0.0)
Haematoma	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)
Haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hot flush	4	(1.3)	0	(0.0)	10	(1.5)	1	(0.1)
Hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Hypertension	6	(1.9)	2	(0.6)	25	(3.7)	10	(1.5)
Hypotension	9	(2.9)	3	(1.0)	17	(2.5)	2	(0.3)
Intermittent claudication	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Pelvic venous thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral coldness	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Peripheral vascular disorder	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phlebitis	7	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Phlebitis superficial	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subclavian vein thrombosis	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥1%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**41**	**(13.3)**	**8**	**(2.6)**	**86**	**(12.6)**	**26**	**(3.8)**
Superior vena cava occlusion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Superior vena cava syndrome	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.6)	3	(0.4)
Thrombophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
Thrombosis	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(0.6)	3	(0.4)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
Venous thrombosis limb	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

付録 2.7.4- 15　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	133				137				151			
with one or more adverse events	126	(94.7)	75	(56.4)	133	(97.1)	69	(50.4)	145	(96.0)	76	(50.3)
with no adverse events	7	(5.3)	58	(43.6)	4	(2.9)	68	(49.6)	6	(4.0)	75	(49.7)
Blood and lymphatic system disorders	**47**	**(35.3)**	**28**	**(21.1)**	**26**	**(19.0)**	**7**	**(5.1)**	**28**	**(18.5)**	**8**	**(5.3)**
Anaemia	28	(21.1)	5	(3.8)	18	(13.1)	5	(3.6)	18	(11.9)	3	(2.0)
Neutropenia	20	(15.0)	18	(13.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**5**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(13.9)**	**1**	**(0.7)**	**24**	**(15.9)**	**2**	**(1.3)**
Hypothyroidism	1	(0.8)	0	(0.0)	14	(10.2)	0	(0.0)	15	(9.9)	0	(0.0)
Eye disorders	**14**	**(10.5)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.4)**	**1**	**(0.7)**	**16**	**(10.6)**	**2**	**(1.3)**
Gastrointestinal disorders	**86**	**(64.7)**	**8**	**(6.0)**	**88**	**(64.2)**	**10**	**(7.3)**	**74**	**(49.0)**	**10**	**(6.6)**
Constipation	16	(12.0)	0	(0.0)	24	(17.5)	2	(1.5)	24	(15.9)	1	(0.7)
Diarrhoea	43	(32.3)	3	(2.3)	26	(19.0)	0	(0.0)	20	(13.2)	0	(0.0)
Nausea	26	(19.5)	1	(0.8)	32	(23.4)	4	(2.9)	36	(23.8)	1	(0.7)
Stomatitis	25	(18.8)	0	(0.0)	12	(8.8)	0	(0.0)	5	(3.3)	1	(0.7)
Vomiting	17	(12.8)	1	(0.8)	24	(17.5)	2	(1.5)	23	(15.2)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**89**	**(66.9)**	**14**	**(10.5)**	**77**	**(56.2)**	**13**	**(9.5)**	**90**	**(59.6)**	**8**	**(5.3)**
Asthenia	21	(15.8)	2	(1.5)	15	(10.9)	1	(0.7)	19	(12.6)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**89**	**(66.9)**	**14**	**(10.5)**	**77**	**(56.2)**	**13**	**(9.5)**	**90**	**(59.6)**	**8**	**(5.3)**
Fatigue	42	(31.6)	7	(5.3)	44	(32.1)	5	(3.6)	37	(24.5)	4	(2.6)
Oedema peripheral	16	(12.0)	0	(0.0)	18	(13.1)	1	(0.7)	7	(4.6)	0	(0.0)
Pyrexia	22	(16.5)	2	(1.5)	18	(13.1)	0	(0.0)	15	(9.9)	1	(0.7)
Infections and infestations	**44**	**(33.1)**	**18**	**(13.5)**	**54**	**(39.4)**	**10**	**(7.3)**	**58**	**(38.4)**	**18**	**(11.9)**
Injury, poisoning and procedural complications	**14**	**(10.5)**	**3**	**(2.3)**	**13**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**24**	**(15.9)**	**3**	**(2.0)**
Investigations	**28**	**(21.1)**	**14**	**(10.5)**	**41**	**(29.9)**	**8**	**(5.8)**	**47**	**(31.1)**	**10**	**(6.6)**
Weight decreased	4	(3.0)	0	(0.0)	8	(5.8)	1	(0.7)	16	(10.6)	1	(0.7)
Metabolism and nutrition disorders	**57**	**(42.9)**	**7**	**(5.3)**	**65**	**(47.4)**	**11**	**(8.0)**	**56**	**(37.1)**	**21**	**(13.9)**
Decreased appetite	35	(26.3)	3	(2.3)	44	(32.1)	3	(2.2)	31	(20.5)	2	(1.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**42**	**(31.6)**	**3**	**(2.3)**	**63**	**(46.0)**	**8**	**(5.8)**	**75**	**(49.7)**	**7**	**(4.6)**
Arthralgia	12	(9.0)	1	(0.8)	21	(15.3)	2	(1.5)	20	(13.2)	1	(0.7)
Back pain	7	(5.3)	1	(0.8)	17	(12.4)	3	(2.2)	15	(9.9)	2	(1.3)
Myalgia	15	(11.3)	0	(0.0)	12	(8.8)	1	(0.7)	11	(7.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**55**	**(41.4)**	**5**	**(3.8)**	**50**	**(36.5)**	**6**	**(4.4)**	**43**	**(28.5)**	**5**	**(3.3)**
Dizziness	6	(4.5)	0	(0.0)	15	(10.9)	0	(0.0)	9	(6.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	14	(10.5)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**15**	**(11.3)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.4)**	**2**	**(1.5)**	**26**	**(17.2)**	**1**	**(0.7)**
Renal and urinary disorders	**7**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(11.7)**	**3**	**(2.2)**	**15**	**(9.9)**	**2**	**(1.3)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**64**	**(48.1)**	**11**	**(8.3)**	**75**	**(54.7)**	**18**	**(13.1)**	**73**	**(48.3)**	**17**	**(11.3)**
Cough	18	(13.5)	0	(0.0)	32	(23.4)	2	(1.5)	26	(17.2)	1	(0.7)
Dyspnoea	25	(18.8)	5	(3.8)	29	(21.2)	5	(3.6)	29	(19.2)	3	(2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**65**	**(48.9)**	**4**	**(3.0)**	**47**	**(34.3)**	**0**	**(0.0)**	**59**	**(39.1)**	**2**	**(1.3)**
Alopecia	49	(36.8)	2	(1.5)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Pruritus	5	(3.8)	1	(0.8)	16	(11.7)	0	(0.0)	21	(13.9)	0	(0.0)
Rash	9	(6.8)	0	(0.0)	22	(16.1)	0	(0.0)	27	(17.9)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**23**	**(17.3)**	**2**	**(1.5)**	**26**	**(19.0)**	**7**	**(5.1)**	**16**	**(10.6)**	**7**	**(4.6)**

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

Confidential

付録 2.7.4- 16　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

010 試験（MK-3475 併合、安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	133				288			
with one or more adverse events	126	(94.7)	75	(56.4)	278	(96.5)	145	(50.3)
with no adverse events	7	(5.3)	58	(43.6)	10	(3.5)	143	(49.7)
Blood and lymphatic system disorders	**47**	**(35.3)**	**28**	**(21.1)**	**54**	**(18.8)**	**15**	**(5.2)**
Anaemia	28	(21.1)	5	(3.8)	36	(12.5)	8	(2.8)
Neutropenia	20	(15.0)	18	(13.5)	1	(0.3)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**5**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**43**	**(14.9)**	**3**	**(1.0)**
Hypothyroidism	1	(0.8)	0	(0.0)	29	(10.1)	0	(0.0)
Eye disorders	**14**	**(10.5)**	**0**	**(0.0)**	**33**	**(11.5)**	**3**	**(1.0)**
Gastrointestinal disorders	**86**	**(64.7)**	**8**	**(6.0)**	**162**	**(56.3)**	**20**	**(6.9)**
Constipation	16	(12.0)	0	(0.0)	48	(16.7)	3	(1.0)
Diarrhoea	43	(32.3)	3	(2.3)	46	(16.0)	0	(0.0)
Nausea	26	(19.5)	1	(0.8)	68	(23.6)	5	(1.7)
Stomatitis	25	(18.8)	0	(0.0)	17	(5.9)	1	(0.3)
Vomiting	17	(12.8)	1	(0.8)	47	(16.3)	2	(0.7)
General disorders and administration site conditions	**89**	**(66.9)**	**14**	**(10.5)**	**167**	**(58.0)**	**21**	**(7.3)**
Asthenia	21	(15.8)	2	(1.5)	34	(11.8)	2	(0.7)
Fatigue	42	(31.6)	7	(5.3)	81	(28.1)	9	(3.1)
Oedema peripheral	16	(12.0)	0	(0.0)	25	(8.7)	1	(0.3)
Pyrexia	22	(16.5)	2	(1.5)	33	(11.5)	1	(0.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**44**	**(33.1)**	**18**	**(13.5)**	**112**	**(38.9)**	**28**	**(9.7)**
Injury, poisoning and procedural complications	**14**	**(10.5)**	**3**	**(2.3)**	**37**	**(12.8)**	**3**	**(1.0)**
Investigations	**28**	**(21.1)**	**14**	**(10.5)**	**88**	**(30.6)**	**18**	**(6.3)**
Metabolism and nutrition disorders	**57**	**(42.9)**	**7**	**(5.3)**	**121**	**(42.0)**	**32**	**(11.1)**
Decreased appetite	35	(26.3)	3	(2.3)	75	(26.0)	5	(1.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**42**	**(31.6)**	**3**	**(2.3)**	**138**	**(47.9)**	**15**	**(5.2)**
Arthralgia	12	(9.0)	1	(0.8)	41	(14.2)	3	(1.0)
Back pain	7	(5.3)	1	(0.8)	32	(11.1)	5	(1.7)
Myalgia	15	(11.3)	0	(0.0)	23	(8.0)	1	(0.3)
Nervous system disorders	**55**	**(41.4)**	**5**	**(3.8)**	**93**	**(32.3)**	**11**	**(3.8)**
Neuropathy peripheral	14	(10.5)	0	(0.0)	8	(2.8)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**15**	**(11.3)**	**0**	**(0.0)**	**43**	**(14.9)**	**3**	**(1.0)**
Renal and urinary disorders	**7**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**	**31**	**(10.8)**	**5**	**(1.7)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**64**	**(48.1)**	**11**	**(8.3)**	**148**	**(51.4)**	**35**	**(12.2)**
Cough	18	(13.5)	0	(0.0)	58	(20.1)	3	(1.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 Pooled			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**64**	**(48.1)**	**11**	**(8.3)**	**148**	**(51.4)**	**35**	**(12.2)**
Dyspnoea	25	(18.8)	5	(3.8)	58	(20.1)	8	(2.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**65**	**(48.9)**	**4**	**(3.0)**	**106**	**(36.8)**	**2**	**(0.7)**
Alopecia	49	(36.8)	2	(1.5)	8	(2.8)	0	(0.0)
Pruritus	5	(3.8)	1	(0.8)	37	(12.8)	0	(0.0)
Rash	9	(6.8)	0	(0.0)	49	(17.0)	1	(0.3)
Vascular disorders	**23**	**(17.3)**	**2**	**(1.5)**	**42**	**(14.6)**	**14**	**(4.9)**

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

Confidential

付録 2.7.4- 17　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 低発現）

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (1% ≤ TPS < 50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	176				202				192			
with one or more adverse events	171	(97.2)	98	(55.7)	198	(98.0)	89	(44.1)	185	(96.4)	80	(41.7)
with no adverse events	5	(2.8)	78	(44.3)	4	(2.0)	113	(55.9)	7	(3.6)	112	(58.3)
Blood and lymphatic system disorders	**67**	**(38.1)**	**36**	**(20.5)**	**27**	**(13.4)**	**6**	**(3.0)**	**24**	**(12.5)**	**5**	**(2.6)**
Anaemia	32	(18.2)	2	(1.1)	17	(8.4)	5	(2.5)	13	(6.8)	3	(1.6)
Neutropenia	30	(17.0)	24	(13.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**1**	**(0.6)**	**0**	**(0.0)**	**20**	**(9.9)**	**0**	**(0.0)**	**20**	**(10.4)**	**1**	**(0.5)**
Gastrointestinal disorders	**102**	**(58.0)**	**16**	**(9.1)**	**102**	**(50.5)**	**11**	**(5.4)**	**90**	**(46.9)**	**11**	**(5.7)**
Constipation	22	(12.5)	2	(1.1)	31	(15.3)	0	(0.0)	26	(13.5)	1	(0.5)
Diarrhoea	37	(21.0)	5	(2.8)	27	(13.4)	3	(1.5)	22	(11.5)	0	(0.0)
Nausea	31	(17.6)	1	(0.6)	42	(20.8)	2	(1.0)	29	(15.1)	2	(1.0)
Stomatitis	21	(11.9)	3	(1.7)	7	(3.5)	0	(0.0)	6	(3.1)	0	(0.0)
Vomiting	15	(8.5)	1	(0.6)	21	(10.4)	1	(0.5)	20	(10.4)	3	(1.6)
General disorders and administration site conditions	**119**	**(67.6)**	**21**	**(11.9)**	**107**	**(53.0)**	**20**	**(9.9)**	**108**	**(56.3)**	**14**	**(7.3)**
Asthenia	26	(14.8)	6	(3.4)	23	(11.4)	3	(1.5)	19	(9.9)	4	(2.1)
Chest pain	8	(4.5)	0	(0.0)	16	(7.9)	2	(1.0)	20	(10.4)	1	(0.5)
Fatigue	57	(32.4)	10	(5.7)	47	(23.3)	7	(3.5)	43	(22.4)	5	(2.6)
Pyrexia	22	(12.5)	1	(0.6)	23	(11.4)	3	(1.5)	21	(10.9)	1	(0.5)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (1% ≤ TPS < 50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**62**	**(35.2)**	**24**	**(13.6)**	**69**	**(34.2)**	**21**	**(10.4)**	**64**	**(33.3)**	**22**	**(11.5)**
Investigations	**36**	**(20.5)**	**14**	**(8.0)**	**59**	**(29.2)**	**6**	**(3.0)**	**54**	**(28.1)**	**8**	**(4.2)**
Metabolism and nutrition disorders	**55**	**(31.3)**	**11**	**(6.3)**	**82**	**(40.6)**	**13**	**(6.4)**	**63**	**(32.8)**	**13**	**(6.8)**
Decreased appetite	37	(21.0)	5	(2.8)	52	(25.7)	3	(1.5)	41	(21.4)	2	(1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**70**	**(39.8)**	**2**	**(1.1)**	**74**	**(36.6)**	**5**	**(2.5)**	**83**	**(43.2)**	**12**	**(6.3)**
Back pain	17	(9.7)	0	(0.0)	19	(9.4)	0	(0.0)	22	(11.5)	5	(2.6)
Musculoskeletal pain	6	(3.4)	0	(0.0)	22	(10.9)	4	(2.0)	19	(9.9)	1	(0.5)
Myalgia	19	(10.8)	0	(0.0)	8	(4.0)	0	(0.0)	4	(2.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**65**	**(36.9)**	**5**	**(2.8)**	**55**	**(27.2)**	**3**	**(1.5)**	**59**	**(30.7)**	**9**	**(4.7)**
Headache	9	(5.1)	0	(0.0)	23	(11.4)	0	(0.0)	17	(8.9)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	22	(12.5)	1	(0.6)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(2.1)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**21**	**(11.9)**	**1**	**(0.6)**	**34**	**(16.8)**	**5**	**(2.5)**	**29**	**(15.1)**	**3**	**(1.6)**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**80**	**(45.5)**	**11**	**(6.3)**	**109**	**(54.0)**	**23**	**(11.4)**	**93**	**(48.4)**	**25**	**(13.0)**
Cough	24	(13.6)	0	(0.0)	40	(19.8)	1	(0.5)	32	(16.7)	0	(0.0)
Dyspnoea	37	(21.0)	3	(1.7)	55	(27.2)	8	(4.0)	43	(22.4)	9	(4.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (1% ≤ TPS < 50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**83**	**(47.2)**	**1**	**(0.6)**	**57**	**(28.2)**	**3**	**(1.5)**	**59**	**(30.7)**	**2**	**(1.0)**
Alopecia	56	(31.8)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	5	(2.8)	0	(0.0)	16	(7.9)	0	(0.0)	20	(10.4)	0	(0.0)
Rash	13	(7.4)	0	(0.0)	19	(9.4)	1	(0.5)	26	(13.5)	0	(0.0)
Vascular disorders	**18**	**(10.2)**	**6**	**(3.4)**	**19**	**(9.4)**	**8**	**(4.0)**	**25**	**(13.0)**	**4**	**(2.1)**

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.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

C Confidential

付録 2.7.4- 18　　有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

010 試験（安全性解析対象集団）（PD-L1 高発現）

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	133				137				151			
with one or more adverse events	126	(94.7)	75	(56.4)	133	(97.1)	69	(50.4)	145	(96.0)	76	(50.3)
with no adverse events	7	(5.3)	58	(43.6)	4	(2.9)	68	(49.6)	6	(4.0)	75	(49.7)
Blood and lymphatic system disorders	**47**	**(35.3)**	**28**	**(21.1)**	**26**	**(19.0)**	**7**	**(5.1)**	**28**	**(18.5)**	**8**	**(5.3)**
Anaemia	28	(21.1)	5	(3.8)	18	(13.1)	5	(3.6)	18	(11.9)	3	(2.0)
Febrile neutropenia	7	(5.3)	7	(5.3)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
Leukaemoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukocytosis	4	(3.0)	1	(0.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Leukopenia	4	(3.0)	4	(3.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)
Lymphadenopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Lymphopenia	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Neutropenia	20	(15.0)	18	(13.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neutrophilia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Normochromic normocytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombocytopenia	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.3)
Thrombocytosis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**8**	**(6.0)**	**1**	**(0.8)**	**9**	**(6.6)**	**3**	**(2.2)**	**11**	**(7.3)**	**6**	**(4.0)**
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Arrhythmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Cardiac disorders	**8**	**(6.0)**	**1**	**(0.8)**	**9**	**(6.6)**	**3**	**(2.2)**	**11**	**(7.3)**	**6**	**(4.0)**
Atrial fibrillation	3	(2.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Atrioventricular block	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Bundle branch block left	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cardiac tamponade	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Cardiopulmonary failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Coronary artery disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Palpitations	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Pericardial effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(1.5)	2	(1.3)	2	(1.3)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinus tachycardia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Supraventricular tachycardia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Tachycardia	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Ear and labyrinth disorders	**4**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**
Deafness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Ear pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hearing impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoacusis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Otorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Tinnitus	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ear and labyrinth disorders	**4**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.0)**	**0**	**(0.0)**
Vertigo	3	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Vestibular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Endocrine disorders	**5**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**19**	**(13.9)**	**1**	**(0.7)**	**24**	**(15.9)**	**2**	**(1.3)**
Adrenal insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)
Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Goitre	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	3	(2.3)	0	(0.0)	6	(4.4)	0	(0.0)	12	(7.9)	1	(0.7)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothalamo-pituitary disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypothyroidism	1	(0.8)	0	(0.0)	14	(10.2)	0	(0.0)	15	(9.9)	0	(0.0)
Thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye disorders	**14**	**(10.5)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.4)**	**1**	**(0.7)**	**16**	**(10.6)**	**2**	**(1.3)**
Blepharitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Blepharospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cataract	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(0.7)
Cataract subcapsular	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis allergic	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry eye	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Eye haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye irritation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Eye disorders	**14**	**(10.5)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.4)**	**1**	**(0.7)**	**16**	**(10.6)**	**2**	**(1.3)**
Eye oedema	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Eyelid irritation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Glaucoma	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Lacrimation increased	8	(6.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Ocular discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ocular hyperaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Retinal detachment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Vision blurred	2	(1.5)	0	(0.0)	6	(4.4)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Visual acuity reduced	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitreous floaters	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorders	**86**	**(64.7)**	**8**	**(6.0)**	**88**	**(64.2)**	**10**	**(7.3)**	**74**	**(49.0)**	**10**	**(6.6)**
Abdominal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Abdominal distension	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Abdominal pain	7	(5.3)	0	(0.0)	11	(8.0)	0	(0.0)	10	(6.6)	0	(0.0)
Abdominal pain lower	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Abdominal pain upper	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(3.3)	1	(0.7)
Aerophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ascites	2	(1.5)	1	(0.8)	4	(2.9)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chronic gastritis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Colitis ischaemic	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Constipation	16	(12.0)	0	(0.0)	24	(17.5)	2	(1.5)	24	(15.9)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**86**	**(64.7)**	**8**	**(6.0)**	**88**	**(64.2)**	**10**	**(7.3)**	**74**	**(49.0)**	**10**	**(6.6)**
Dental discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Diarrhoea	43	(32.3)	3	(2.3)	26	(19.0)	0	(0.0)	20	(13.2)	0	(0.0)
Dry mouth	3	(2.3)	0	(0.0)	7	(5.1)	0	(0.0)	7	(4.6)	1	(0.7)
Duodenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dyspepsia	9	(6.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Dysphagia	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	4	(2.6)	1	(0.7)
Eructation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Faecaloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flatulence	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gastric haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastritis	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Gastritis erosive	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal motility disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrooesophageal reflux disease	4	(3.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Glossodynia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Haematemesis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hiatus hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hyperchlorhydria	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Ileus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Inguinal hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**86**	**(64.7)**	**8**	**(6.0)**	**88**	**(64.2)**	**10**	**(7.3)**	**74**	**(49.0)**	**10**	**(6.6)**
Intra-abdominal haemorrhage	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Large intestinal obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Lip dry	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lip pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Nausea	26	(19.5)	1	(0.8)	32	(23.4)	4	(2.9)	36	(23.8)	1	(0.7)
Odynophagia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oesophageal stenosis	2	(1.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral dysaesthesia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral pain	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pancreatitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Periodontal disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Proctitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Salivary hypersecretion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Stomatitis	25	(18.8)	0	(0.0)	12	(8.8)	0	(0.0)	5	(3.3)	1	(0.7)
Tongue discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Vomiting	17	(12.8)	1	(0.8)	24	(17.5)	2	(1.5)	23	(15.2)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**89**	**(66.9)**	**14**	**(10.5)**	**77**	**(56.2)**	**13**	**(9.5)**	**90**	**(59.6)**	**8**	**(5.3)**
Asthenia	21	(15.8)	2	(1.5)	15	(10.9)	1	(0.7)	19	(12.6)	1	(0.7)
Axillary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Catheter site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Catheter site rash	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Chest discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Chest pain	12	(9.0)	1	(0.8)	10	(7.3)	1	(0.7)	9	(6.0)	2	(1.3)
Chills	3	(2.3)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Death	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)	2	(1.3)
Device breakage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Early satiety	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Enanthema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Face oedema	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Fatigue	42	(31.6)	7	(5.3)	44	(32.1)	5	(3.6)	37	(24.5)	4	(2.6)
Feeling cold	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Gait disturbance	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
General physical health deterioration	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Influenza like illness	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	6	(4.0)	0	(0.0)
Infusion site discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**89**	**(66.9)**	**14**	**(10.5)**	**77**	**(56.2)**	**13**	**(9.5)**	**90**	**(59.6)**	**8**	**(5.3)**
Infusion site extravasation	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion site pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Infusion site vasculitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site bruising	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Injection site reaction	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Local swelling	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Localised oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Malaise	5	(3.8)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	8	(5.3)	0	(0.0)
Mucosal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mucosal inflammation	3	(2.3)	1	(0.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Nodule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Non-cardiac chest pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	7	(4.6)	0	(0.0)
Oedema	3	(2.3)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Oedema peripheral	16	(12.0)	0	(0.0)	18	(13.1)	1	(0.7)	7	(4.6)	0	(0.0)
Pain	3	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	2	(1.3)	1	(0.7)
Performance status decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral swelling	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Pyrexia	22	(16.5)	2	(1.5)	18	(13.1)	0	(0.0)	15	(9.9)	1	(0.7)
Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xerosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.9)**	**2**	**(1.5)**	**4**	**(2.6)**	**2**	**(1.3)**
Autoimmune hepatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Bile duct obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cholestasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hepatic failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Hepatic steatosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatotoxicity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Jaundice cholestatic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Portal hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Immune system disorders	**4**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.6)**	**1**	**(0.7)**	**3**	**(2.0)**	**0**	**(0.0)**
Anaphylactic reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contrast media allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Drug hypersensitivity	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hypersensitivity	3	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Infections and infestations	**44**	**(33.1)**	**18**	**(13.5)**	**54**	**(39.4)**	**10**	**(7.3)**	**58**	**(38.4)**	**18**	**(11.9)**
Acarodermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Anal abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bacteraemia	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Bronchitis	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Bronchopneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Candida infection	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cellulitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**44**	**(33.1)**	**18**	**(13.5)**	**54**	**(39.4)**	**10**	**(7.3)**	**58**	**(38.4)**	**18**	**(11.9)**
Clostridium difficile colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Clostridium difficile infection	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Conjunctivitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Dermatophytosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Diverticulitis	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
External ear cellulitis	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eye infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Folliculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal infection	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Fungal oesophagitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fungal skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gastrointestinal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Herpes simplex	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infected skin ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Infection	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
Infection masked	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infection parasitic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Infectious colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**44**	**(33.1)**	**18**	**(13.5)**	**54**	**(39.4)**	**10**	**(7.3)**	**58**	**(38.4)**	**18**	**(11.9)**
Influenza	3	(2.3)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)
Laryngitis	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Lobar pneumonia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Lung abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Lung infection	4	(3.0)	1	(0.8)	4	(2.9)	1	(0.7)	4	(2.6)	1	(0.7)
Mucosal infection	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	7	(5.3)	1	(0.8)	11	(8.0)	0	(0.0)	7	(4.6)	0	(0.0)
Onychomycosis	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oral candidiasis	3	(2.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(3.3)	0	(0.0)
Oral fungal infection	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Oral herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Oropharyngeal candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Osteomyelitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Paronychia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Perichondritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Periodontitis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Phlebitis infective	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pneumonia	8	(6.0)	6	(4.5)	7	(5.1)	4	(2.9)	13	(8.6)	10	(6.6)
Pneumonia bacterial	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Pneumonia haemophilus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Pneumonia pneumococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**44**	**(33.1)**	**18**	**(13.5)**	**54**	**(39.4)**	**10**	**(7.3)**	**58**	**(38.4)**	**18**	**(11.9)**
Pyuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract infection	5	(3.8)	1	(0.8)	4	(2.9)	1	(0.7)	5	(3.3)	2	(1.3)
Rhinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Sepsis	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Septic shock	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sialoadenitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Sinusitis	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Skin candida	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Skin infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Sputum purulent	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Staphylococcal infection	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tonsillitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Tooth infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Tracheitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	6	(4.5)	1	(0.8)	5	(3.6)	1	(0.7)	5	(3.3)	0	(0.0)
Urinary tract infection	3	(2.3)	0	(0.0)	7	(5.1)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Urinary tract infection viral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Urosepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Viral infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**14**	**(10.5)**	**3**	**(2.3)**	**13**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**24**	**(15.9)**	**3**	**(2.0)**
Arthropod bite	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Clavicle fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Contusion	3	(2.3)	1	(0.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)
Epicondylitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Eschar	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Facial bones fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Fall	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Foot fracture	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Heat stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hip fracture	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Humerus fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Infusion related reaction	4	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Injection related reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Joint injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Limb injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle rupture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Muscle strain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Pneumonitis chemical	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Procedural pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Radiation necrosis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Radiation pneumonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Rib fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Seroma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Injury, poisoning and procedural complications	**14**	**(10.5)**	**3**	**(2.3)**	**13**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**24**	**(15.9)**	**3**	**(2.0)**
Spinal compression fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Sunburn	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Traumatic intracranial haemorrhage	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Wound	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Investigations	**28**	**(21.1)**	**14**	**(10.5)**	**41**	**(29.9)**	**8**	**(5.8)**	**47**	**(31.1)**	**10**	**(6.6)**
Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alanine aminotransferase increased	2	(1.5)	0	(0.0)	7	(5.1)	2	(1.5)	9	(6.0)	1	(0.7)
Aspartate aminotransferase	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(4.4)	2	(1.5)	8	(5.3)	2	(1.3)
Blood albumin decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood albumin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(3.6)	2	(1.5)	8	(5.3)	2	(1.3)
Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(0.7)	2	(1.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**28**	**(21.1)**	**14**	**(10.5)**	**41**	**(29.9)**	**8**	**(5.8)**	**47**	**(31.1)**	**10**	**(6.6)**
Blood chloride decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood cholesterol increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Blood creatine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(0.8)	0	(0.0)	9	(6.6)	0	(0.0)	8	(5.3)	1	(0.7)
Blood follicle stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood iron decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Blood luteinising hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood magnesium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood phosphorus increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood prolactin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood sodium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**28**	**(21.1)**	**14**	**(10.5)**	**41**	**(29.9)**	**8**	**(5.8)**	**47**	**(31.1)**	**10**	**(6.6)**
Blood thyroid stimulating hormone increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Blood triglycerides increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Blood urea increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Blood uric acid increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Breath sounds abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(1.5)	0	(0.0)	7	(5.1)	3	(2.2)	4	(2.6)	1	(0.7)
General physical condition abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haematocrit decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Haemoglobin decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Lymphocyte count decreased	2	(1.5)	1	(0.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**28**	**(21.1)**	**14**	**(10.5)**	**41**	**(29.9)**	**8**	**(5.8)**	**47**	**(31.1)**	**10**	**(6.6)**
Neutrophil count decreased	11	(8.3)	9	(6.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Neutrophil count increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Platelet count decreased	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)
Platelet count increased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protein total decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Prothrombin time prolonged	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
QRS axis abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Red blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Thyroxine decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroxine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Thyroxine increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Tri-iodothyronine free increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Waist circumference increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Weight decreased	4	(3.0)	0	(0.0)	8	(5.8)	1	(0.7)	16	(10.6)	1	(0.7)
Weight increased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Investigations	**28**	**(21.1)**	**14**	**(10.5)**	**41**	**(29.9)**	**8**	**(5.8)**	**47**	**(31.1)**	**10**	**(6.6)**
White blood cell count decreased	8	(6.0)	5	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
White blood cell count increased	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**57**	**(42.9)**	**7**	**(5.3)**	**65**	**(47.4)**	**11**	**(8.0)**	**56**	**(37.1)**	**21**	**(13.9)**
Decreased appetite	35	(26.3)	3	(2.3)	44	(32.1)	3	(2.2)	31	(20.5)	2	(1.3)
Dehydration	4	(3.0)	1	(0.8)	3	(2.2)	1	(0.7)	5	(3.3)	1	(0.7)
Diabetes mellitus	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)
Electrolyte imbalance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Fluid retention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperamylasaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Hypercalcaemia	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	4	(2.6)	2	(1.3)
Hypercholesterolaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	7	(5.3)	1	(0.8)	7	(5.1)	3	(2.2)	9	(6.0)	3	(2.0)
Hyperkalaemia	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Hypernatraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hypertriglyceridaemia	3	(2.3)	1	(0.8)	2	(1.5)	1	(0.7)	9	(6.0)	2	(1.3)
Hyperuricaemia	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoalbuminaemia	2	(1.5)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	5	(3.3)	1	(0.7)
Hypocalcaemia	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	6	(4.0)	1	(0.7)
Hypochloraemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hypokalaemia	5	(3.8)	1	(0.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	7	(4.6)	3	(2.0)
Hypomagnesaemia	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	10	(6.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**57**	**(42.9)**	**7**	**(5.3)**	**65**	**(47.4)**	**11**	**(8.0)**	**56**	**(37.1)**	**21**	**(13.9)**
Hyponatraemia	2	(1.5)	0	(0.0)	7	(5.1)	3	(2.2)	9	(6.0)	3	(2.0)
Hypophosphataemia	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(2.0)
Iron deficiency	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lactic acidosis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**42**	**(31.6)**	**3**	**(2.3)**	**63**	**(46.0)**	**8**	**(5.8)**	**75**	**(49.7)**	**7**	**(4.6)**
Arthralgia	12	(9.0)	1	(0.8)	21	(15.3)	2	(1.5)	20	(13.2)	1	(0.7)
Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.6)	1	(0.7)	3	(2.0)	0	(0.0)
Arthropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Back pain	7	(5.3)	1	(0.8)	17	(12.4)	3	(2.2)	15	(9.9)	2	(1.3)
Bone pain	3	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.3)
Bursitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Dupuytren's contracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Groin pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Joint range of motion decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Joint stiffness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Joint swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Limb discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**42**	**(31.6)**	**3**	**(2.3)**	**63**	**(46.0)**	**8**	**(5.8)**	**75**	**(49.7)**	**7**	**(4.6)**
Lower extremity mass	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Mastication disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Mobility decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle atrophy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle fatigue	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasms	3	(2.3)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Muscular weakness	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.6)	1	(0.7)	6	(4.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	4	(3.0)	0	(0.0)	12	(8.8)	1	(0.7)	12	(7.9)	0	(0.0)
Musculoskeletal stiffness	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myalgia	15	(11.3)	0	(0.0)	12	(8.8)	1	(0.7)	11	(7.3)	0	(0.0)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neck pain	2	(1.5)	1	(0.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	7	(4.6)	0	(0.0)
Osteoarthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Osteoporosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Osteoporotic fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Pain in extremity	4	(3.0)	0	(0.0)	9	(6.6)	1	(0.7)	9	(6.0)	1	(0.7)
Pain in jaw	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Pathological fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Plantar fasciitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**42**	**(31.6)**	**3**	**(2.3)**	**63**	**(46.0)**	**8**	**(5.8)**	**75**	**(49.7)**	**7**	**(4.6)**
Rhabdomyolysis	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Spinal column stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Spinal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tendonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**3**	**(2.2)**	**15**	**(9.9)**	**5**	**(3.3)**
Basal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cancer pain	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.0)	0	(0.0)
Lung neoplasm malignant	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Malignant pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Metastases to bone	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Metastases to central nervous system	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Metastatic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.3)
Oncologic complication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tumour associated fever	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Tumour pain	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**55**	**(41.4)**	**5**	**(3.8)**	**50**	**(36.5)**	**6**	**(4.4)**	**43**	**(28.5)**	**5**	**(3.3)**
Amnesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Aphasia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Apraxia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ataxia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Balance disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Burning sensation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cerebellar syndrome	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cerebral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
Cervical radiculopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Clumsiness	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cognitive disorder	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Coordination abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Disturbance in attention	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dizziness	6	(4.5)	0	(0.0)	15	(10.9)	0	(0.0)	9	(6.0)	0	(0.0)
Dysaesthesia	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysarthria	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dysgeusia	12	(9.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Encephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Haemorrhage intracranial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Headache	10	(7.5)	1	(0.8)	13	(9.5)	2	(1.5)	11	(7.3)	1	(0.7)
Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	5	(3.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	7	(4.6)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**55**	**(41.4)**	**5**	**(3.8)**	**50**	**(36.5)**	**6**	**(4.4)**	**43**	**(28.5)**	**5**	**(3.3)**
Hypogeusia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Incoherent	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Intracranial aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)
Lethargy	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Memory impairment	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Migraine	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Muscle spasticity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuralgia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Neuropathy peripheral	14	(10.5)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Neurotoxicity	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Paraesthesia	10	(7.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Parosmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral motor neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	11	(8.3)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Peroneal nerve palsy	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Polyneuropathy	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Radial nerve palsy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Sciatica	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Seizure	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Slow speech	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Somnolence	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**55**	**(41.4)**	**5**	**(3.8)**	**50**	**(36.5)**	**6**	**(4.4)**	**43**	**(28.5)**	**5**	**(3.3)**
Syncope	2	(1.5)	2	(1.5)	2	(1.5)	1	(0.7)	2	(1.3)	0	(0.0)
Toxic leukoencephalopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tremor	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vasogenic cerebral oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**15**	**(11.3)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.4)**	**2**	**(1.5)**	**26**	**(17.2)**	**1**	**(0.7)**
Agitation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Anxiety	4	(3.0)	0	(0.0)	6	(4.4)	1	(0.7)	6	(4.0)	0	(0.0)
Bradyphrenia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Confusional state	3	(2.3)	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(0.7)	2	(1.3)	0	(0.0)
Delirium	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Depression	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Disorientation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hallucination	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Insomnia	8	(6.0)	0	(0.0)	8	(5.8)	0	(0.0)	11	(7.3)	0	(0.0)
Irritability	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Mental status changes	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)
Nervousness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Restlessness	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**7**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**	**16**	**(11.7)**	**3**	**(2.2)**	**15**	**(9.9)**	**2**	**(1.3)**
Acute kidney injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)	2	(1.3)
Chromaturia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Chronic kidney disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dysuria	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Haematuria	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hypertonic bladder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Micturition urgency	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Nephrolithiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nocturia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Pelvi-ureteric obstruction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pollakiuria	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Polyuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Proteinuria	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Renal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Strangury	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary incontinence	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urinary tract obstruction	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.6)**	**1**	**(0.7)**
Erectile dysfunction	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Gynaecomastia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(2.6)**	**1**	**(0.7)**
Pelvic pain	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Testicular pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vaginal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Vulvovaginal burning sensation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vulvovaginal pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**64**	**(48.1)**	**11**	**(8.3)**	**75**	**(54.7)**	**18**	**(13.1)**	**73**	**(48.3)**	**17**	**(11.3)**
Acute respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.3)
Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Bronchitis chronic	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Bronchospasm	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	2	(1.5)	1	(0.8)	7	(5.1)	5	(3.6)	4	(2.6)	2	(1.3)
Chronic respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Cough	18	(13.5)	0	(0.0)	32	(23.4)	2	(1.5)	26	(17.2)	1	(0.7)
Dysphonia	2	(1.5)	0	(0.0)	6	(4.4)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Dyspnoea	25	(18.8)	5	(3.8)	29	(21.2)	5	(3.6)	29	(19.2)	3	(2.0)
Dyspnoea exertional	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Epistaxis	5	(3.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	5	(3.3)	0	(0.0)
Haemoptysis	12	(9.0)	0	(0.0)	7	(5.1)	0	(0.0)	8	(5.3)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**64**	**(48.1)**	**11**	**(8.3)**	**75**	**(54.7)**	**18**	**(13.1)**	**73**	**(48.3)**	**17**	**(11.3)**
Hiccups	4	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hypoxia	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)
Interstitial lung disease	1	(0.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Lung infiltration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Nasal congestion	1	(0.8)	0	(0.0)	4	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal discomfort	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nasal dryness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Nasal inflammation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	4	(3.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	6	(4.0)	0	(0.0)
Painful respiration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Paranasal sinus discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pharyngeal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Pleural effusion	5	(3.8)	2	(1.5)	7	(5.1)	2	(1.5)	3	(2.0)	1	(0.7)
Pleuritic pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Pneumonia aspiration	1	(0.8)	1	(0.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Pneumonitis	2	(1.5)	0	(0.0)	8	(5.8)	3	(2.2)	9	(6.0)	4	(2.6)
Pneumothorax	3	(2.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Productive cough	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	11	(7.3)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	2	(1.5)	2	(1.5)	5	(3.6)	5	(3.6)	3	(2.0)	3	(2.0)
Pulmonary haemorrhage	2	(1.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Pulmonary hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pulmonary oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.3)
Pulmonary pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**64**	**(48.1)**	**11**	**(8.3)**	**75**	**(54.7)**	**18**	**(13.1)**	**73**	**(48.3)**	**17**	**(11.3)**
Pulmonary vascular disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Rales	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Respiratory acidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory failure	2	(1.5)	2	(1.5)	3	(2.2)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rhinitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Rhinorrhoea	5	(3.8)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Sinus congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Stridor	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
Tachypnoea	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Tracheal inflammation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Upper respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Wheezing	1	(0.8)	0	(0.0)	5	(3.6)	1	(0.7)	3	(2.0)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**65**	**(48.9)**	**4**	**(3.0)**	**47**	**(34.3)**	**0**	**(0.0)**	**59**	**(39.1)**	**2**	**(1.3)**
Acne	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Alopecia	49	(36.8)	2	(1.5)	4	(2.9)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**65**	**(48.9)**	**4**	**(3.0)**	**47**	**(34.3)**	**0**	**(0.0)**	**59**	**(39.1)**	**2**	**(1.3)**
Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dry skin	3	(2.3)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	12	(7.9)	0	(0.0)
Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Erythema	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Ingrowing nail	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Nail discolouration	4	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Nail disorder	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail dystrophy	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nail toxicity	3	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Night sweats	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.6)	0	(0.0)
Onycholysis	7	(5.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Onychomadesis	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**65**	**(48.9)**	**4**	**(3.0)**	**47**	**(34.3)**	**0**	**(0.0)**	**59**	**(39.1)**	**2**	**(1.3)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pruritus	5	(3.8)	1	(0.8)	16	(11.7)	0	(0.0)	21	(13.9)	0	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Rash	9	(6.8)	0	(0.0)	22	(16.1)	0	(0.0)	27	(17.9)	1	(0.7)
Rash macular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Rash pruritic	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)
Scar pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Seborrhoeic dermatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Skin discolouration	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin fissures	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin hyperpigmentation	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Skin lesion	1	(0.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Skin ulcer	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)
Telangiectasia	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Urticaria	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Vitiligo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Xeroderma	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**23**	**(17.3)**	**2**	**(1.5)**	**26**	**(19.0)**	**7**	**(5.1)**	**16**	**(10.6)**	**7**	**(4.6)**
Deep vein thrombosis	2	(1.5)	1	(0.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Embolism	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Flushing	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Haematoma	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hot flush	3	(2.3)	0	(0.0)	5	(3.6)	1	(0.7)	3	(2.0)	0	(0.0)
Hypertension	4	(3.0)	1	(0.8)	7	(5.1)	3	(2.2)	4	(2.6)	4	(2.6)
Hypotension	2	(1.5)	0	(0.0)	5	(3.6)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)
Intermittent claudication	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Lymphoedema	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Orthostatic hypotension	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral arterial occlusive disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
Phlebitis	6	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Superior vena cava syndrome	1	(0.8)	1	(0.8)	3	(2.2)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombophlebitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombophlebitis superficial	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
Vena cava thrombosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events by All Toxicity Grades vs. Grades 3-5 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
APaT Population (TPS ≥50%)

	Docetaxel 75 mg/m2 Q3W				MK-3475 2 mg/kg Q3W				MK-3475 10 mg/kg Q3W			
	All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5		All Grades		Grades 3 – 5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vascular disorders	**23**	**(17.3)**	**2**	**(1.5)**	**26**	**(19.0)**	**7**	**(5.1)**	**16**	**(10.6)**	**7**	**(4.6)**
Venous thrombosis limb	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
Grades are based on NCI CTCAE version 4.0.
Adverse event terms are from MedDRA Version 18.0.
(Database Cutoff Date: 30SEP2015).

Confidential