CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 19]	The role of toxin A and toxin B in the virulence of Clostridium difficile.	Carter GP, Rood JI, Lyras D, et al.	Trends Microbiol. 2012;20:21-9.
[資料4.3: 20]	Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation.	Shen A.	J Innate Immun. 2012;4:149-58.
[資料4.3: 21]	Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A.	Kyne L, Warny M, Qamar A, et al.	N Engl J Med. 2000;342:390-7.
[資料4.3: 22]	Antibody against TcdB, but not TcdA, prevents development of gastrointestinal and systemic Clostridium difficile disease.	Steele J, Mukherjee J, Parry N, et al.	J Infect Dis. 2013;207:323-30.
[資料4.3: 23]	Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea.	Kyne L, Warny M, Qamar A, et al.	Lancet. 2001;357:189-93.
[資料4.3: 37]	Clostridium difficile toxins: Mechanism of action and role in disease	Daniel E. Voth, Jimmy D. Ballard	Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):247-63.
[資料5.4: 1]	Health care-associated *Clostridium difficile* infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian nosocomial infection surveillance program study.	Gravel D, Miller M, Simor A, et al.	Clin Infect Dis. 2009; 48:568-76.
[資料5.4: 5]	*Clostridium difficile*-more difficult than ever.	Kelly CP, LaMont JT.	N Engl J Med. 2008; 359:1932-40.
[資料5.4: 6]	*Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003.	McDonald LC, Owings M, Jernigan DB.	Emerg Infect Dis. 2006; 12: 409-15.
[資料5.4: 7]	*Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity.	Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al.	CMAJ. 2004; 171: 466-72.
[資料5.4: 8]	A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality.	LooVG, Poirier L, Miller MA, et al.	N Engl J Med. 2005; 353: 2442-9.
[資料5.4: 9]	Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease:old therapies and new strategies.	Aslam S, Hamill RJ, Musher DM.	Lancet Infect Dis. 2005;5: 549-57.
[資料5.4: 10]	A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use.	Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al.	Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26: 273-80.
[資料5.4: 11]	An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*.	McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al.	N Engl J Med. 2005; 353:2433-41.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 12]	A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity.	Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al.	Clin Infect Dis. 2007; 45:302-7.
[資料5.4: 19]	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection.	Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ.	Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Sppl 2: 1-26.
[資料5.4: 21]	Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of america (SHEA) and the infectious diseases society of america (IDSA).	Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.	Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 431-55.
[資料5.4: 24]	Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States.	Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al.	N Engl J Med. 2015;372:825-34.
[資料5.4: 25]	Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.	CDC	[Internet] CDC, 2013 [cited 2016 Aug. 30]. Available from http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf
[資料5.4: 26]	*Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey.	Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al.	Lancet. 2011; 377: 63-73.
[資料5.4: 28]	Renewed interest in a difficult disease: C*lostridium difficile* infections - epidemiology and current treatment strategies.	McFarland LV.	Curr Opin Gastroenterol. 2009; 25:24-35.
[資料5.4: 30]	Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection.	Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, et al.	Clin Infect Dis. 2013; 56:1589-600.
[資料5.4: 32]	Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe.	Warny M, Pepin J, Fang A, et al.	Lancet. 2005; 366: 1079-84.
[資料5.4: 33]	*Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis.	Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN.	Nat Rev Microbiol. 2009; 7: 526-36.
[資料5.4: 34]	Immune responses to *Clostridium difficile* infection.	Madan R, Petri Jr WA.	Trends Mol Med. 2012; 18:658-66.
[資料5.4: 37]	Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection.	McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al.	N Engl J Med. 1989;320:204-10.
[資料5.4: 38]	*Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital.	Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, et al.	Clin Infect Dis. 1994;18:181-7.
[資料5.4: 39]	*Clostridium difficile* among hospitalized patients receiving antibiotics: a case-control study.	Modena S, Bearelly D, Swartz K, et al.	Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26: 685-90.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 40]	*Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen.	Sunenshine RH, McDonald LC.	Cleve Clin J Med. 2006; 73: 187-97.
[資料5.4: 41]	Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada.	Pépin J, Alary ME, Valiquette L, et al.	Clin Infect Dis. 2005; 40:1591-7.
[資料5.4: 42]	*Clostridium difficile* infection.	Jin J.	JAMA.2014;312: 1818.
[資料5.4: 43]	Frequently asked questions about *Clostridium difficile* for healthcare providers.	CDC	General Information about *Clostridium difficile*. (/hai/organisms/cdiff/Cdiff-patient.html#gen)
[資料5.4: 44]	*Clostridium difficile* infection.	Leffler DA, Lamont JT.	N Engl J Med. 2015;372:1539-48.
[資料5.4: 45]	Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden.	Bouza E.	Clin Microbiol Infect. 2012; 18 Supple 6: 5-12.
[資料5.4: 48]	Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile infection.*	Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al.	Gastroenterology. 2009;136:1206-14.
[資料5.4: 50]	Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection?	Kelly CP.	Clin Microbiol. Infect. 2012; 18 Suppl 6: 21-7.
[資料5.4: 53]	Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review.	Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L.	PLoS ONE.2012;7: e30258.
[資料5.4: 54]	Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology.	Lessa FC, Gould CV, McDonald LC.	Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S65-70.
[資料5.4: 55]	Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection.	Garey KW, Sethi S, Yadav Y, et al.	J Hosp Infect. 2008; 70: 298-304.
[資料5.4: 58]	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI)	M. J. T. Crobach1, O. M. Dekkers, M. H. Wilcox and E. J. Kuijper	Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1053–1066
[資料5.4: 61]	Annual epidemiological commentary: mandatory MRSA, MSSA and *E. coli* bacteraemia and *C. difficile* infection data, 2014/15.	Gerver S, Mihalkova M, Abernethy J, et al.	[Internet] Public Health England, 9 July 2015 [cited 2016 Aug 30]. Available from https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/442952/Annual_Epidemiological_Commentary_FY_2014_2015.pdf
[資料5.4: 62]	*Clostridium difficile* infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011.	Di Bella S, Musso M, Cataldo MA, et al.	BMC Infect Dis. 2013, 13:146.
[資料5.4: 63]	Increasing incidence of *Clostridium difficile* infection, Australia, 2011-2012.	Slimings C, Armstrong P, Beckingham WD, et al.	Med J Aust. 2014; 200: 272-6.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 66]	Rapid spread of *Clostridium difficile* NAP1/027/ST1 in Chile confirms the emergence of the epidemic strain in Latin America.	Aguayo C, Flores R, Lévesque S, et al.	Epidemiol Infect. 2015;143:3069-73.
[資料5.4: 71]	The importance of considering different healthcare settings when estimating the burden of *Clostridium difficile*.	Kuntz JL, Polgreen PM.	Clin Infect Dis. 2015;60:831-6.
[資料5.4: 84]	U.S.-based national sentinel surveillance study for the epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrheal isolates and their susceptibility to fidaxomicin.	Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59:6437-43.
[資料5.4: 88]	Emergence of a ribotype 244 strain of *Clostridium difficile* associated with severe disease and related to the epidemic ribotype 027 strain.	Lim SK, Stuart RL, Mackin KE, et al.	Clin Infect Dis. 2014;58:1723-30.
[資料5.4: 89]	Severe *Clostridium difficile* infection in New Zealand associated with an emerging strain, PCR-ribotype 244.	De Almeida MN, Heffernan H, Dervan A, et al.	N Z Med J. 2013; 126: 9-14.
[資料5.4: 90]	Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection.	Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, et al.	J Hosp Infect. 2012;81: 1-14.
[資料5.4: 96]	Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease.	McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM.	Am J Gastroenterol. 2002; 97: 1769-75.
[資料5.4: 98]	Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality.	Olsen MA, Yan Y, Reske KA, et al.	Clin Microbiol Infect. 2015; 21: 164-70.
[資料5.4: 107]	Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe.	Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P.	Clin Microbiol Infect. 2006; 12 Suppl 6: 2-18.
[資料5.4: 112]	Effects of the two toxins of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated cecitis in hamsters.	Libby JM, Jortner BS, Wilkins TD.	Infect Immun. 1982; 36: 822-9.
[資料5.4: 113]	Evaluation of formalin-inactivated *Clostridium difficile* vaccines administered by parenteral and mucosal routes of immunization in hamsters.	Torres JF, Lyerly DM, Hill JE, et al.	Infect Immun. 1995;63: 4619-27.
[資料5.4: 114]	Antibodies to recombinant *Clostridium difficile* toxins A and B are an effective treatment and prevent relapse of *C. difficile*-associated disease in a hamster model of infection.	Kink JA, Williams JA.	Infect Immun. 1998; 66: 2018-25.
[資料5.4: 115]	Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent *Clostridium difficile*-induced mortality in hamsters.	Babcock GJ, Broering TJ, Hernandez HJ, et al.	Infect Immun. 2006; 74:6339-47.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 116]	Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Dirks NL, Meibohm B.	Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 633-59.
[資料5.4: 117]	Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies.	Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, et al.	Clin Pharmacokinet. 2013; 52:83-124.
[資料5.4: 118]	Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al.	Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 493-507.
[資料5.4: 119]	Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions.	Zhou H, Mascelli MA.	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011; 51:359-72.
[資料5.4: 120]	Comparative analysis of two rates.	Miettinen O, Nurminen M.	Stat Med. 1985; 4: 213-26.
[資料5.4: 121]	Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI).	Leav BA, Blair B, Leney M, et al.	Vaccine. 2010; 28: 965-9.
[資料5.4: 122]	Guidance for industry bioanalytical method validation.	Food and Drug Administration.	U.S. Department of Health and Human Services FDA, CDER, CVM May 2001 BP.
[資料5.4: 123]	Guideline on bioanalytical method validation.	European Medicines Agency.	21 Jul 2011; EMEA/CHMP/EWP/192217/2009.
[資料5.4: 124]	Protein-based matrix interferences in ligand-binding assays.	Gorovits B, McNally J, Fiorotti C, et al.	Bioanalysis. 2014; 6:1131-40.
[資料5.4: 125]	Guidance for industry assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins.	Food and Drug Administration.	U.S. Department of Health and Human Services FDA, CDER, CBER Dec 2009 CMC.
[資料5.4: 126]	Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use.	European Medicines Agency.	24 May 2012. EMA/CHMP/BMWP/86289/2010(CHMP).
[資料5.4: 127]	Pre-existing biotherapeutic-reactive antibodies: survey results within the American association of pharmaceutical scientists.	Xue L, Fiscella M, Rajadhyaksha M, et al.	AAPS J. 2013; 15: 852-5.
[資料5.4: 128]	Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection.	Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al.	N Engl J Med. 2011;364:422-31.
[資料5.4: 129]	The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection.	Blossom DB, McDonald LC.	Clin Infect Dis. 2007; 45:222-7.
[資料5.4: 130]	Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease.	McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al.	Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28: 140-5.
[資料5.4: 131]	Recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea.	Kyne L, Kelly CP.	Gut. 2001;49:152-53.
[資料5.4: 132]	Serum antibody response to clostridium difficile toxins in patients with clostridium difficile diarrhoea.	Aronsson B, Granström M, Möllby R, et al.	Infection. 1985; 13:97-101.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 133]	Association between IgG2 and IgG3 subclass responses to toxin A and recurrent *Clostridium difficile*-associated disease.	Katchar K, Taylor CP, Tummala S, et al.	Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:707-13.
[資料5.4: 134]	Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection.	Warny M, Vaerman JP, Avesani V, et al.	Infect Immun. 1994; 62:384-9.
[資料5.4: 135]	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Lee JI, Zhang L, Men AY, et al.	Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 295-310.
[資料5.4: 136]	The role of albumin in critical illness.	Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR.	Br J Anaesthesia. 2000;85:599-610.
[資料5.4: 137]	Obesity: preventing and managing the global epidemic.	WHO	WHO consultation on obesity 1999: Geneva.
[資料5.4: 138]	Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis.	Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, et al.	Int J Clin Pharmacol Ther. 2010; 48: 297-308.
[資料5.4: 139]	Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Wang W, Wang EQ, Balthasar JP.	Clin Pharmacol Ther. 2008; 84:548-58.
[資料5.4: 140]	A new equation to estimate glomerular filtration rate.	Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.	Ann Intern Med. 2009; 150: 604-12.
[資料5.4: 141]	Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk - four states, 2005.	Centers for Disease Control and Prevention (CDC).	MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005; 54: 1201-5.
[資料5.4: 142]	Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078.	Goorhuis A, Bakker D, Corver J, et al.	Clin Infect Dis. 2008; 47:1162-70.
[資料5.4: 143]	Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in Canada, the United States of America and Europe.	Kuijper EJ, Poxton I, Brazier J, et al.	[Internet] ECDC, March 3th 2006 [cited 2016 Aug 30]. Available from http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/documents/0603_clostridium_difficile_emergence_of_associated_diseases.pdf
[資料5.4: 144]	Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec.	Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al.	Clin Infect Dis. 2005;41:1254-60.
[資料5.4: 145]	Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins.	Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al.	N Engl J Med. 2010; 362:197-205.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 146]	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI).	Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT.	Clin Microbiol Infect. 2009; 15: 1067-79.
[資料5.4: 147]	Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*.	Baines SD, O'Connor R, Freeman J, et al.	J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 1046-52.
[資料5.4: 148]	Typing and susceptibility of bacterial isolates from the fidaxomicin (OPT-80) phase II study for *C. difficile* infection.	Citron DM, Babakhani F, Goldstein EJ, et al.	Anaerobe. 2009;15: 234-6.
[資料5.4: 149]	Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 5.0.	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2015[Internet].	Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
[資料5.4: 150]	Diagnostic pitfalls in *Clostridium difficile* infection.	Planche T, Wilcox MH.	Infect Dis Clin Noth Am. 2015; 29: 63-82.
[資料5.4: 151]	Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec.	Pépin J, Valiquette L, Cossette B.	CMAJ. 2005; 173: 1-6.
[資料5.4: 152]	*Clostridium difficile* ribotype 027: relationship to age, detectability of toxins A or B in stool with rapid testing, severe infection, and mortality.	Rao K, Micic D, Natarajan M, et al.	Clin Infect Dis. 2015;61:233-41.
[資料5.4: 153]	Risk factors associated with complications and mortality in patients with *Clostridium difficile* infection.	Morrison RH, Hall NS, Said M, et al.	Clin Infect Dis. 2011;53:1173-8.
[資料5.4: 154]	NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection.	See I, Mu Y, Cohen J, et al.	Clin Infect Dis. 2014;58:1394-400.
[資料5.4: 155]	Effect of ribotype on all-cause mortality following *Clostridium difficile* infection.	Inns T, Gorton R, Berrington A, et al.	J Hosp Infect. 2013; 84: 235-41.
[資料5.4: 156]	Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy.	Maggi E, Vultaggio A, Matucci A.	Expert Rev Clin Immunol. 2011; 7: 55-63.

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 4
図一覧 7
付録一覧 8
略号及び用語の定義 10
2.7.6　個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1　臨床試験一覧表 11
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 15
2.7.6.2.1　日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（006試験）［評価資料］ 15
2.7.6.2.1.1　試験方法 15
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 18
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 18
2.7.6.2.1.4　免疫原性の結果 22
2.7.6.2.1.5　安全性の結果 22
2.7.6.2.1.6　結論 23
2.7.6.2.2　非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（019試験）［参考資料］ 25
2.7.6.2.2.1　試験方法 25
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景 27
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果 27
2.7.6.2.2.4　安全性の結果 28
2.7.6.2.2.5　結論 28
2.7.6.2.3　非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（020試験）［参考資料］ 29
2.7.6.2.3.1　試験方法 29
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景 31
2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果 32
2.7.6.2.3.4　安全性の結果 34
2.7.6.2.3.5　結論 35
2.7.6.2.4　非日本人健康被験者を対象とした免疫原性評価試験（004試験）［参考資料］ 36
2.7.6.2.4.1　試験方法 36
2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景 39
2.7.6.2.4.3　免疫原性の結果 39
2.7.6.2.4.4　薬物動態の結果 40

Confidential

2.7.6.2.4.5　安全性の結果 42
2.7.6.2.4.6　結論 42
2.7.6.2.5　非日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（005試験）［参考資料］ 43
2.7.6.2.5.1　試験方法 43
2.7.6.2.5.2　被験者の内訳及び背景 45
2.7.6.2.5.3　薬物動態の結果 45
2.7.6.2.5.4　安全性の結果 47
2.7.6.2.5.5　結論 47
2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ 49
2.7.6.3.1　*Clostridium difficile* 関連疾患に対する抗菌薬治療を受けている患者を対象とした第Ⅱ相試験［P018試験（CA-CDA1-05-02試験）］［参考資料］ 49
2.7.6.3.1.1　試験デザイン 49
2.7.6.3.1.2　被験者の内訳及び背景 51
2.7.6.3.1.3　有効性の結果 52
2.7.6.3.1.4　薬物動態の結果 52
2.7.6.3.1.5　安全性の結果 52
2.7.6.3.1.6　結論 54
2.7.6.3.2　*Clostridium difficile* 関連疾患に対する抗菌薬治療を受けている患者を対象とした第Ⅱ相試験（CA-GCDX-06-02試験；017試験）［参考資料］ 56
2.7.6.3.2.1　試験デザイン 56
2.7.6.3.2.2　被験者の内訳及び背景 61
2.7.6.3.2.3　有効性の結果 61
2.7.6.3.2.4　薬物動態の結果 62
2.7.6.3.2.5　安全性の結果 63
2.7.6.3.2.6　結論 67
2.7.6.3.3　*Clostridium difficile* 感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MODIFY I；001試験）［評価資料］ 68
2.7.6.3.3.1　試験デザイン 68
2.7.6.3.3.2　被験者の内訳及び背景 75
2.7.6.3.3.3　有効性の結果 79
2.7.6.3.3.4　薬物動態の結果 84
2.7.6.3.3.5　免疫原性の結果 84
2.7.6.3.3.6　安全性の結果 85
2.7.6.3.3.7　結論 105
2.7.6.3.3.8　付録 107
2.7.6.3.4　*Clostridium difficile* 感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MODIFY II；002試験）［評価資料］ 276

Confidential

2.7.6.3.4.1　試験デザイン 276
2.7.6.3.4.2　全集団の結果 284
2.7.6.3.4.3　日本人集団の結果 313
2.7.6.3.4.4　結論 333
2.7.6.3.4.5　付録 335

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧 11
表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（006試験） 16
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳及び背景（006試験） 18
表 2.7.6.2.1-3　日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg 又は20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415の薬物動態パラメータの要約（006試験） 19
表 2.7.6.2.1-4　日本人及び非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の MK-3415の薬物動態パラメータの幾何平均比及び90%信頼区間（006試験） 20
表 2.7.6.2.1-5　日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg 又は20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-6072の薬物動態パラメータの要約（006試験） 21
表 2.7.6.2.1-6　日本人及び非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の MK-6072の薬物動態の幾何平均比（006試験） 22
表 2.7.6.2.1-7　有害事象の器官別大分類別の発現例数（%）（006試験） 23
表 2.7.6.2.1-8　副作用の器官別大分類別の発現例数（%）（006試験） 23
表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（019試験） 26
表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳及び背景（019試験） 27
表 2.7.6.2.2-3　非日本人健康被験者に MK-3415 0.3～20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415の血清中薬物動態パラメータの要約（019試験） 28
表 2.7.6.2.3-1　治験薬の内容（020試験） 31
表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳及び背景（020試験） 32
表 2.7.6.2.3-3　非日本人健康被験者に MK-3415単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の MK-3415の血清中薬物動態パラメータの要約（020試験） 33
表 2.7.6.2.3-4　非日本人健康被験者に MK-6072の単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の MK-6072の血清中薬物動態パラメータの要約（020試験） 34
表 2.7.6.2.4-1　治験薬の内容（004試験） 37
表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳及び背景（004試験） 39
表 2.7.6.2.4-3　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を1時間かけて静脈内投与した際の 免疫原性の結果の要約（004試験） 40
表 2.7.6.2.4-4　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を1時間かけて静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の 血清中薬物動態パラメータの比較（004試験） 41
表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（005試験） 44
表 2.7.6.2.5-2　被験者の内訳及び背景（005試験） 45
表 2.7.6.2.5-3　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を1時間かけて単回静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態パラメータの要約（005試験） 46

Confidential

表 2.7.6.2.5-4　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を1時間（005試験）又は 2時間（020試験）かけて単回静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態パラメータの要約統計量の比較 47
表 2.7.6.3.2-1　CDI 再発の要約（ITT 及び PP 解析集団）（017試験） 61
表 2.7.6.3.2-2　MK-3415の薬物動態パラメータの要約（017試験） 63
表 2.7.6.3.2-3　MK-6072の薬物動態パラメータの要約（017試験） 63
表 2.7.6.3.3-1　被験者の内訳（無作為化された被験者）（001試験） 75
表 2.7.6.3.3-2　被験者の内訳（FAS）（001試験） 76
表 2.7.6.3.3-3　被験者背景（FAS）（001試験） 77
表 2.7.6.3.3-4　ベースライン時の PCR リボタイプの要約（FAS）（001試験） 78
表 2.7.6.3.3-5　有効性解析の要約（FAS）（001試験） 79
表 2.7.6.3.3-6　CDI 再発率の解析（FAS）（001試験） 81
表 2.7.6.3.3-7　Global Cure 率の解析（FAS）（001試験） 82
表 2.7.6.3.3-8　CDI 再発率の解析　（FAS のうち初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者）（001試験） 82
表 2.7.6.3.3-9　Clinical Cure 率の解析（FAS）（001試験） 84
表 2.7.6.3.3-10　有害事象の要約（治験薬投与後4週間）（APaT）（001試験） 85
表 2.7.6.3.3-11　有害事象の要約（治験薬投与後12週間）（APaT）（001試験） 86
表 2.7.6.3.3-12　重篤な有害事象の発現例数（治験薬投与後12週間）（いずれかの投与群で発現率1%以上）（APaT）（001試験） 101
表 2.7.6.3.3-13　投与中止に至った有害事象の被験者一覧（APaT）（001試験） 104
表 2.7.6.3.4-1　被験者の内訳（全集団）（無作為化された全被験者）（002試験） 284
表 2.7.6.3.4-2　被験者の内訳（全集団）（FAS）（002試験） 285
表 2.7.6.3.4-3　被験者背景（全集団）（FAS）（002試験） 286
表 2.7.6.3.4-4　ベースライン時の PCR リボタイプの要約（全集団）　（FAS）（002試験） 287
表 2.7.6.3.4-5　有効性解析の要約（全集団）（FAS）（002試験） 288
表 2.7.6.3.4-6　CDI 再発率の解析（全集団）（FAS）（002試験） 290
表 2.7.6.3.4-7　CDI 再発率の解析（全集団）　（FAS のうち初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者）（002試験） 290
表 2.7.6.3.4-8　Global Cure 率の解析（全集団）（FAS）（002試験） 292
表 2.7.6.3.4-9　主試験の有効性評価項目の結果　（全集団）（FAS 及び FAS の延長期コホート†）（002試験） 293
表 2.7.6.3.4-10　治験薬の単回投与後12ヵ月間の CDI 再発率†　（全集団）（FAS の延長期コホート）（002試験） 293
表 2.7.6.3.4-11　有害事象の要約（治験薬投与後4週間）（全集団）（APaT）（002試験） 295
表 2.7.6.3.4-12　有害事象の要約（治験薬投与後12週間）（全集団）（APaT）（002試験） 295
表 2.7.6.3.4-13　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後12週間）（いず

C Confidential

れかの投与群で発現率1%以上）（全集団）　（APaT）（002試験）.....307
表 2.7.6.3.4-14　被験者の内訳（日本人集団）（無作為化された全被験者）（002試験）.....313
表 2.7.6.3.4-15　被験者の内訳（日本人集団）（FAS）（002試験）.....314
表 2.7.6.3.4-16　被験者背景（日本人集団）（FAS）（002試験）.....315
表 2.7.6.3.4-17　ベースライン時の PCR リボタイプの要約（日本人集団）　（FAS）（002試験）.....316
表 2.7.6.3.4-18　有効性解析の要約（日本人集団）（FAS）（002試験）.....317
表 2.7.6.3.4-19　CDI 再発率の解析（日本人集団）（FAS）（002試験）.....318
表 2.7.6.3.4-20　CDI 再発率の解析（日本人集団）　（初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者、FAS）（002試験）.....318
表 2.7.6.3.4-21　Global Cure 率の解析（日本人集団）（FAS）（002試験）.....319
表 2.7.6.3.4-22　主試験の有効性評価項目の結果　（日本人集団）（FAS 及び FAS の延長期コホート†）（002試験）.....320
表 2.7.6.3.4-23　治験薬投与後12ヵ月までの CDI 再発率†　（日本人集団）（FAS の延長期コホート）（002試験）.....321
表 2.7.6.3.4-24　有害事象の要約（治験薬投与後4週間）（日本人集団）（APaT）（002試験）.....322
表 2.7.6.3.4-25　有害事象の要約（治験薬投与後12週間）（日本人集団）（APaT）（002試験）...323
表 2.7.6.3.4-26　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後12週間）（いずれかの投与群で発現率0%超）　（日本人集団）（APaT）（002試験）.....330

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.6.3.2-1　CDI 再発までの期間（Kaplan-Meier 解析）（017試験）（ITT）.....62
図 2.7.6.3.3-1　治験デザイン（治験薬投与後12週間）（001試験）.....70
図 2.7.6.3.3-2　有効性解析（CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率）の要約（FAS）（001試験）.....80
図 2.7.6.3.3-3　特定の部分集団における CDI 再発率（FAS）（001試験）.....83
図 2.7.6.3.4-1　002試験のデザイン、主試験（治験薬投与後1日目～12週目）.....279
図 2.7.6.3.4-2　CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率の解析の要約（全集団）（FAS）（002試験）.....289
図 2.7.6.3.4-3　CDI 再発率の部分集団解析（全集団）（FAS）（002試験）.....291

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.3-1 CDI 再発率の部分集団解析（FAS）（001試験）.....107
付録 2.7.6.3.3-2 有害事象の発現率（治験薬投与後4週間）（いずれかの投与群で発現率0%超）（APaT）（001試験）.....109
付録 2.7.6.3.3-3 副作用の発現率（治験薬投与後4週間）（いずれかの投与群で発現率0%超）（APaT）（001試験）.....142
付録 2.7.6.3.3-4 重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後12週間）（APaT）（001試験）.....147
付録 2.7.6.3.3-5 治験薬投与後24時間に認められた注入特有反応の解析結果（Tier 2）（APaT）（001試験）.....273
付録 2.7.6.3.3-6 治験薬投与後24時間に認められた注入特有反応（いずれかの投与群で発現率0%超）（APaT）（001試験）.....274
付録 2.7.6.3.4-1 CDI 再発率の部分集団解析（全集団）（FAS）（002試験）.....335
付録 2.7.6.3.4-2 有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後4週間）　（いずれかの投与群で発現率0%超）（全集団）（APaT）（002試験）.....337
付録 2.7.6.3.4-3 有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後12週間）　（いずれかの投与群で発現率0%超）（全集団）（APaT）（002試験）.....374
付録 2.7.6.3.4-4 重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後12週間）（全集団）（APaT）（002試験）.....420
付録 2.7.6.3.4-5 有害事象の要約（延長期）（全集団）（APaT）（002試験）.....495
付録 2.7.6.3.4-6 有害事象及び副作用発現例数（%）（延長期）　（いずれかの投与群で発現率0%超）（全集団）（APaT）（002試験）.....496
付録 2.7.6.3.4-7 注入特有反応の解析（Tier 2）（全集団）（APaT）（002試験）.....500
付録 2.7.6.3.4-8 注入特有反応の発現例数（%）（Tier 2）（いずれかの投与群で発現率0%超）（全集団）（APaT）（002試験）.....501
付録 2.7.6.3.4-9 注入特有反応の程度別の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率0%超）（全集団）（APaT）（002試験）.....503
付録 2.7.6.3.4-10ベースライン時のリボタイプの要約　（FAS のうちベースライン時の検体が陽性であった被験者）（日本人集団）（002試験）.....507
付録 2.7.6.3.4-11CDI 再発率の部分集団解析（日本人集団）（FAS）（002試験）.....508
付録 2.7.6.3.4-12有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後4週間）（いずれかの投与群で発現率0%超）（日本人集団）　（APaT）（002試験）.....510
付録 2.7.6.3.4-13有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後12週間）（いずれかの投与群で発現率0%超）（日本人集団）　（APaT）（002試験）.....520
付録 2.7.6.3.4-14重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後12週間）（日本人集団）（APaT）

Confidential

（002試験）　532
付録 2.7.6.3.4-15有害事象の要約（延長期）（日本人集団）（APaT）（002試験）　540
付録 2.7.6.3.4-16有害事象及び副作用発現例数（%）（延長期）　（いずれかの投与群で発現率0%超）（日本人集団）（APaT）（002試験）　541
付録 2.7.6.3.4-17注入特有反応の解析（Tier 2）（日本人集団）（APaT）（002試験）　542
付録 2.7.6.3.4-18注入特有反応の発現例数（%）（Tier 2）　（いずれかの投与群で発現率0%超）（日本人集団）（APaT）（002試験）　543
付録 2.7.6.3.4-19注入特有反応の程度別の発現例数（%）　（いずれかの投与群で発現率0%超）（日本人集団）（APaT）（002試験）　543

Confidential

略号及び用語の定義

略号	用語の定義	
ACLS	Advanced cardiovascular life support	二次救命処置
ADA	Anti-drug antibody (ies)	抗薬物抗体
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APaT	All patients as treated	安全性解析対象集団
$AUC_{0\text{-}84\ days}$	Area under the concentration versus time curve from 0 to 84 days after administration	投与後84日までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the concentration versus time curve from 0 to the time of the last quantifiable sample	最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the concentration versus time curve from 0 to infinity	無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\%extrap}$	Percent of $AUC_{0\text{-}\infty}$ extrapolated to infinity	AUC 外挿部分が $AUC_{0\text{-}\infty}$に占める割合
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CDAD	*C. difficile* associated disease	*C. difficile* 関連疾患
CDI	*C. difficile* infection	*C. difficile* 感染症
CHF	Congestive heart failure	うっ血性心不全
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Concentration (maximum)	最高血清中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
DNR	Do not resuscitate	蘇生処置拒否指示（患者の意志表示として）
CV	Coefficient of variation	変動係数
DTL	Drug tolerance level	ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬物濃度の閾値
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
ESBL	Extended-spectrum β-Lactamase	基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICU	Intensive care unit	集中治療室
INR	International normalized ratio	国際標準比
IVC	Inferior vena cava	下大動脈
MBL	Massachusetts Biologics Laboratory	－
MK-3415（GS-CDA1, actoxumab）	－	*C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体
MK-6072（MDX-1388, bezlotoxumab）	－	*C. difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体
MK-3415A	－	MK-3415と MK-6072の併用
MRSA	Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NYHA	New York heart association	ニューヨーク心臓協会（心機能分類）
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝食塩水
PP	Per-protocol	治験実施計画書に適合した対象集団
PT-INR	International normalized ratio of prothrombin time	プロトロンビン時間国際標準比
SoC	Standard of care	標準抗菌薬治療／標準治療抗菌薬
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time (maximum concentration)	最高血清中濃度到達時間
V_{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
VRE	Vancomycin-resistant Enterococcus	バンコマイシン耐性腸球菌
V_z	Volume of the terminal phase	最終消失相の分布容積

Confidential

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧

試験番号 （資料の分類）	試験の種類	実施国	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象集団	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
006 （評価資料）	第 I 相	米国	安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	1時間以上かけて単回静脈内投与 • MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg+MK-6072 10 mg/kg） • MK-3415A（MK-3415 20 mg/kg+MK-6072 20 mg/kg） • プラセボ	日本人健康被験者	19	[資料 5.3.3.1.1: P006]	完了 完全な報告書
019 （参考資料）	第 I 相	米国	安全性、忍容性及び薬物動態	非盲検、用量漸増	2時間以上かけて単回静脈内投与 MK-3415 0.3、1、5、10及び20 mg/kg	非日本人健康被験者	30	[資料 5.3.3.1.2: P019]	完了 完全な報告書
020 （参考資料）	第 I 相	米国	安全性、忍容性及び薬物動態	非盲検、用量漸増	2時間かけて単回静脈内投与 • MK-3415 1 mg/kg • MK-6072 0.3、1、3、10及び20 mg/kg • MK-3415A（MK-3415+ MK-6072）1 + 1、10+3、10+10及び20+20 mg/kg	非日本人健康被験者	60	[資料 5.3.3.1.3: P020]	完了 完全な報告書

Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 （資料の分類）	試験の種類	実施国	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象集団	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
004 （参考資料）	第Ⅰ相	米国	安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性	非盲検	1時間かけて単回静脈内投与を2回 • 1日目に MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg+MK-6072 10 mg/kg） • 85日目に MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg+MK-6072 10 mg/kg）	非日本人健康被験者	30	[資料 5.3.3.1.4: P004]	完了 完全な報告書
005 （参考資料）	第Ⅰ相	米国	安全性、忍容性及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	1時間かけて単回静脈内投与 • MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg+MK-6072 10 mg/kg） • プラセボ	非日本人健康被験者	35	[資料 5.3.3.1.5: P005]	完了 完全な報告書
017 （参考資料）	第Ⅱ相	カナダ、米国	有効性、安全性、免疫原性及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	2時間かけて単回静脈内投与 • MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg+MK-6072 10 mg/kg） • プラセボ	非日本人 CDI 患者	200	[資料 5.3.5.1.1: P017]	完了 完全な報告書
018 （参考資料）	第Ⅱ相	米国、イスラエル	有効性、安全性、免疫原性及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	2時間かけて単回静脈内投与 • MK-3415 10 mg/kg • プラセボ	非日本人 CDI 患者	47	[資料 5.3.5.1.2: P018]	中止 完全な報告書

C Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 （資料の分類）	試験の種類	実施国	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象集団	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
001 （評価資料）	第Ⅲ相	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、コロンビア、チェコ、デンマーク、ドイツ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、英国、米国	有効性、安全性、免疫原性及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	1時間かけて単回静脈内投与 • MK-6072 10 mg/kg • MK-3415 10 mg/kg • MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg+MK-6072 10 mg/kg） • プラセボ	非日本人 CDI 患者	1412	[資料 5.3.5.1.3: P001]	完了 完全な報告書

Confidential

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧（続き）

試験番号 （資料の分類）	試験の種類	実施国	試験の目的	試験デザイン	用法・用量	対象集団	症例数 （例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
002 （評価資料）	第Ⅲ相	アルゼンチン、カナダ、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、日本、ポーランド、ロシア、韓国、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、米国	有効性、安全性、免疫原性及び薬物動態	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	1時間かけて単回静脈内投与 • MK-6072 10 mg/kg • MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg+MK-6072 10 mg/kg） • プラセボ	日本人及び非日本人CDI患者	1167	[資料5.3.5.1.4:P002]	完了 完全な報告書

Confidential

2.7.6.2　　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　　日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（006試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: P006]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　　試験方法

治験実施計画書標題

日本人健康男性被験者を対象にMK-3415Aの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回投与試験（006試験）

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2011年9月7日～2012年4月19日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

2つのパネル（パネル A 及びパネル B）のうちいずれかで、1日目に MK-3415A（MK-3415＋MK-6072併用）又はプラセボを250 mL 容量で1時間以上かけて単回静脈内投与した。パネル A では、MK-3415A 10 mg/kg（MK-3415 10 mg/kg＋MK-6072 10 mg/kg）又はプラセボ、パネル B では、MK-3415A 20 mg/kg（MK-3415 20 mg/kg＋MK-6072 20 mg/kg）又はプラセボを投与した。試験期間は、免疫原性評価を含め約8ヵ月であった。

目的

【主要目的】

日本人健康男性被験者にMK-3415Aを単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

日本人健康男性被験者にMK-3415Aを単回静脈内投与した際のMK-3415及びMK-6072の血清中薬物動態パラメータ［最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）等］を得る。

【探索的目的】

日本人健康男性被験者にMK-3415Aを単回静脈内投与した際の免疫原性を予備的に評価する。

仮説

Confidential

【主要仮説】

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、日本人健康男性被験者に MK-3415A を単回静脈内投与した際の忍容性は十分に良好で、日本人を対象とした臨床開発を継続できる。

【副次仮説】

（推定）：MK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を推定する。

試験デザイン

本試験は、日本人健康男性被験者に MK-3415A 又はプラセボを単回静脈内投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。パネル A では MK-3415A 10 mg/kg 又はプラセボ、パネル B では MK-3415A 20 mg/kg 又はプラセボを投与した。各パネルには被験者9例（実薬6例、プラセボ3例）を組み入れた。

用法・用量

治験薬は、MK-3415A（MK-3415＋MK-6072併用）の静脈内投与用滅菌溶液で、それぞれ MK-3415 [redacted] 及び MK-6072 25 mg/mL を含有するガラスバイアルで提供した。治験薬は、生理食塩液に希釈して使用した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（006 試験）

治験薬	力価	剤形	製剤番号
MK-3415	[redacted]	静脈内投与用溶液	[redacted]
MK-6072	1000 mg/40 mL	静脈内投与用溶液	[redacted]
プラセボは生理食塩液（[redacted]社の製品、ロット番号[redacted]）を使用した。			

診断／選択基準

体格指数（BMI）が18.5～27.0 kg/m^2、年齢が18～45歳の日本人健康男性で、これまでに MK-3415 又は MK-6072を投与されたことがない者。日本人とは、血縁関係のある両親及び祖父母が全員日本生まれの日系人と定義した。本試験では日本人被験者として日系2世又は3世の被験者の組入れを可能とし、家系を証明する適切な文書を入手して保管することとした。なお、日本で生まれた被験者を優先して組み入れることとした。

評価基準

【薬物動態】

C Confidential

1日目に MK-3415A を単回静脈内投与後、薬物動態評価用血液検体を168日目まで採取した。MK-3415A を単回静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の薬物動態パラメータ［$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、クリアランス（CL）、最終消失相の分布容積（V_z）、T_{max} 及び $t_{1/2}$］をそれぞれ算出した。各処置の MK-3415及び MK-6072の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均（95%信頼区間）に基づき、MK-3415及び MK-6072それぞれで幾何平均比（20 mg/kg／10 mg/kg）を算出し、薬物動態と用量の関係を探索的に評価した。

【免疫原性】

1日目に MK-3415A を単回静脈内投与後、免疫原性評価用血液検体を168日目まで採取した。MK-3415及び MK-6072に対する抗薬物抗体（ADA）を測定した。規定のポイントで採取した検体から ADA 陽性の結果が得られた場合、中和抗体活性について細胞を用いた中和抗体測定法により分析することとした。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図を評価した。

<u>統計計画及び解析</u>

特に規定しない限り、有意水準5%で両側検定を実施した。

【薬物動態】

MK-3415及び MK-6072の血清中濃度並びに算出した薬物動態パラメータを処置ごとに要約した。採血時点に対する MK-3415及び MK-6072の血清中濃度の個々の値及び平均値を、線形及び片対数尺度で図示した。

薬物動態と用量の関係：

MK-3415及び MK-6072の薬物動態パラメータのそれぞれで幾何平均比（20 mg/kg／10 mg/kg）及び90%信頼区間を算出し、薬物動態と用量の関係を探索的に評価した。また、MK-3415及び MK-6072の $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均並びに95%信頼区間を算出した。

日本人と非日本人の薬物動態の比較：

MK-3415A 10 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）を日本人と非日本人で比較した。日本人及び非日本人（005試験のデータ）の薬物動態パラメータについて、民族を共変量とする分散分析モデルを用いて解析した。モデルより求めた平均二乗誤差及び t-分布を用いて、幾何平均比（日本人／非日本人）及び90%信頼区間を得た。

【免疫原性】

MK-3415及び MK-6072に対する ADA 発現の有無を一覧に示し、また図示した。ADA 陽性の結果が得られた場合、中和抗体活性について細胞を用いた中和抗体測定法により評価することとした。これらの結果を記述的に示した。

【中間解析】

パネル A で、85日目の評価後に予備的な薬物動態パラメータを確認し、免疫原性を評価するた

C Confidential

め、予備的な中間解析を実施した。パネル B の85日目の評価後にも同様の予備的な中間解析を実施した。中間解析には採血予定時間を用いた。

【安全性】

すべての安全性データを一覧にした。有害事象及び安全性に関する臨床検査値を処置ごとに表にし、12誘導心電図及びバイタルサインを処置及び時間ごとに要約した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-2]に示す。

表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳及び背景（006 試験）

	プラセボ群	MK-3415A 10 mg/kg 群	MK-3415A 20 mg/kg 群	合計
組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	6 6（28～43歳） 該当なし	6 6（20～43歳） 該当なし	7 7（22～32歳） 該当なし	19 19（20～43歳） 該当なし
完了	4	6	6	16
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	2 0 0 2†	0 0 0 0	1 0 0 1‡	3 0 0 3

† 割付番号0012の被験者は168日目の来所をしないまま168日目以降連絡不能になった。割付番号0014の被験者は167日目に同意を撤回した。
‡ 割付番号0015の被験者は11日目に予期していなかった仕事の都合で同意を撤回した。

2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果

MK-3415：

日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg 又は20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415 の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.1-3]に示す。MK-3415A 10 mg/kg 又は20 mg/kg を投与した際の MK-3415の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は、ほぼ用量に比例して増加した。C_{max} 及び AUC の幾何平均に基づく変動係数(%)はいずれの用量でも20%未満であり、個体間変動は小さかった。MK-3415の $t_{1/2}$は10 mg/kg 群で737時間（約30.7日）、20 mg/kg 群で699時間（約29.1日）であり、用量依存性を示さなかった。また、CL 及び V_z の幾何平均も用量間で同程度であり、MK-3415の薬物動態は用量比例性を示した。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-3　日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg 又は 20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415 の薬物動態パラメータの要約（006 試験）

測定対象	薬物動態パラメータ		MK-3415A 10 mg/kg (N=6)	MK-3415A 20mg/kg (N=7)
MK-3415	C_{max} (μg/mL)	n	6	7
		算術平均	244.5	420.6
		標準偏差	34.26	26.62
		変動係数（%）	14.0	6.3
		幾何平均	242.5	419.8
		幾何平均に基づく変動係数（%）	14.0	6.4
	T_{max} (hr)	n	6	7
		中央値	2.000	1.050
		最小値	1.02	1.00
		最大値	4.00	8.00
	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	n	6	6
		算術平均	104715.3	194236.5
		標準偏差	9960.31	35875.3
		変動係数（%）	9.5	18.5
		幾何平均	104339.5	191579.7
		幾何平均に基づく変動係数（%）	9.2	18.2
	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	n	6	6
		算術平均	102657.3	189986.5
		標準偏差	9535.63	318867.16
		変動係数（%）	9.3	16.8
		幾何平均	102305.1	187818.4
		幾何平均に基づく変動係数（%）	9.0	16.6
	CL (mL/min)	n	6	6
		算術平均	0.11380	0.11243
		標準偏差	0.012655	0.025153
		変動係数（%）	11.1	22.4
		幾何平均	0.11319	0.10989
		幾何平均に基づく変動係数（%）	11.6	24.4
	V_z (L)	n	6	6
		算術平均	7.23	6.73
		標準偏差	0.662	1.147
		変動係数（%）	9.2	17.0
		幾何平均	7.21	6.65
		幾何平均に基づく変動係数（%）	9.2	18.1
	$t_{1/2}$ (hr)	n	6	6
		幾何平均	736.56	699.35
		幾何平均に基づく変動係数（%）	8.2	21.9

割付番号0015の被験者（MK-3415A 20 mg/kg 群）は早期に中止したため、C_{max} 及び T_{max} 以外のパラメータを要約から除外した。
$AUC_{0-\infty}$、V_z 及び CL は、最終血清中濃度の推定値に基づき算出した。

C Confidential

MK-3415の非日本人被験者との比較

MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の本試験のデータと非日本人被験者を対象とした試験で得られたデータを比較した[表 2.7.6.2.1-4]。MK-3415の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{0-last} の幾何平均比（非日本人／日本人）及び90%信頼区間は、それぞれ1.06（0.94, 1.21）、1.09（0.94, 1.26）及び0.94（0.80, 1.10）であり、CL については1.03（0.88, 1.21）で、日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415の薬物動態は、非日本人健康被験者と類似していた。

表 2.7.6.2.1-4　日本人及び非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の MK-3415 の薬物動態パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間（006 試験）

薬物動態パラメータ		幾何平均又は幾何平均比の推定値	N	信頼区間	信頼区間下限値	信頼区間上限値
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	日本人	104339	6	95%	90914	119747
	非日本人	113502	10	95%	102017	126281
	比（非日本人／日本人）	1.088		90%	0.943	1.255
AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	日本人	102305	6	95%	87595	119486
	非日本人	95867	10	95%	85005	108117
	比（非日本人／日本人）	0.937		90%	0.798	1.101
CL (mL/min)	日本人	0.133	6	95%	0.097	0.132
	非日本人	0.117	10	95%	0.104	0.131
	比（非日本人／日本人）	1.032		90%	0.882	1.208
C_{max} (μg/mL)	日本人	243	6	95%	211	279
	非日本人	258	29	95%	242	275
	比（非日本人／日本人）	1.064		90%	0.935	1.211

民族間の比較は、本試験の結果（日本人）及び005試験の結果（非日本人、コホート1の AUC、コホート1及び2の C_{max}）に基づいて実施した。005試験のコホート2の AUC は、薬物動態評価用血液検体採取時点が少なく、比較に使用する AUC データとして適切ではなかったため使用しなかった。

MK-6072：

日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg 及び20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-6072の薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.1-5]に示す。MK-3415A 10 mg/kg 又は20 mg/kg を投与した際の MK-6072の C_{max}、AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$は、用量比をわずかに下回って増加した。C_{max} 到達時間は1時間（中央値）であった。MK-6072の $t_{1/2}$の幾何平均は、10 mg/kg 群で530時間（約22.1日）、20 mg/kg 群で482時間（約20.1日）であり、用量依存性を示さなかった。また、CL 及び V_z の幾何平均は、用量間で同程度であった。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-5　日本人健康男性被験者にMK-3415A 10 mg/kg又は20 mg/kgを単回静脈内投与した際のMK-6072の薬物動態パラメータの要約（006試験）

測定対象	薬物動態パラメータ		MK-3415A 10 mg/kg (N=6)	MK-3415A 20mg/kg (N=7)
MK-6072	C_{max} (μg/mL)	n	6	7
		算術平均	238.2	393.7
		標準偏差	35.63	21.99
		変動係数（%）	15.0	5.6
		幾何平均	235.9	393.2
		幾何平均に基づく変動係数（%）	15.4	5.7
	T_{max} (hr)	n	6	7
		中央値	1.020	1.020
		最小値	1.00	1.00
		最大値	2.00	8.00
	$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	n	6	6
		算術平均	73594	125099.5
		標準偏差	7505.47	18028.79
		変動係数（%）	10.2	14.4
		幾何平均	73284.9	124010.8
		幾何平均に基づく変動係数（%）	10.0	14.6
	AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	n	6	6
		算術平均	73290.2	124645
		標準偏差	7495.3	17625.3
		変動係数（%）	10.2	14.1
		幾何平均	72980.2	123598.9
		幾何平均に基づく変動係数（%）	10.0	14.3
	CL (mL/min)	n	6	6
		算術平均	0.16168	0.17287
		標準偏差	0.014305	0.034612
		変動係数（%）	8.8	20.0
		幾何平均	0.16115	0.16978
		幾何平均に基づく変動係数（%）	8.9	21.5
	V_z (L)	n	6	6
		算術平均	7.42	7.15
		標準偏差	0.634	0.967
		変動係数（%）	8.5	13.5
		幾何平均	7.39	7.09
		幾何平均に基づく変動係数（%）	8.5	14.4
	$t_{1/2}$ (hr)	n	6	6
		幾何平均	530.44	481.87
		幾何平均に基づく変動係数（%）	7.1	16.9

割付番号0015の被験者（MK-3415A 20 mg/kg 群）は早期に中止したため、C_{max}及びT_{max}以外のパラメータを要約から除外した。
$AUC_{0-\infty}$、V_z及びCLは、最終血清中濃度の推定値に基づき算出した。

MK-6072の非日本人被験者との比較

MK-3415A 10 mg/kgを投与した際の本試験のデータと非日本人健康被験者を対象とした試験で得られたデータを比較した[表 2.7.6.2.1-6]。MK-6072のC_{max}、$AUC_{0-\infty}$及びAUC_{0-last}の幾何平均比（非日本人／日本人）及び90%信頼区間は、それぞれ1.08（0.81, 1.44）、1.04（0.88, 1.22）及び0.96（0.80, 1.16）であり、CLについては1.08（0.90, 1.30）で、日本人健康男性被験者にMK-3415A 10 mg/kg

Confidential

を単回静脈内投与した際の MK-6072の薬物動態は、非日本人被験者と類似していた。

表 2.7.6.2.1-6　日本人及び非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の MK-6072 の薬物動態の幾何平均比（006 試験）

薬物動態パラメータ		幾何平均又は幾何平均比の推定値	N	信頼区間	信頼区間下限値	信頼区間上限値
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	日本人	73285	6	95%	62571	85834
	非日本人	76045	10	95%	67282	85950
	比（非日本人／日本人）	1.038		90%	0.881	1.223
AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	日本人	72980	6	95%	61317	86862
	非日本人	70324	10	95%	61450	80479
	比（非日本人／日本人）	0.964		90%	0.804	1.155
C_{max} (μg/mL)	日本人	236	6	95%	172	323
	非日本人	256	29	95%	222	295
	比（非日本人／日本人）	1.083		90%	0.813	1.443
CL (mL/min)	日本人	0.161	6	95%	0.135	0.192
	非日本人	0.174	10	95%	0.152	0.200
	比（非日本人／日本人）	1.083		90%	0.903	1.298

民族間の比較は、本試験の結果（日本人）及び005試験の結果（非日本人、コホート1の AUC、コホート1及び2の C_{max}）に基づいて実施した。005試験のコホート2の AUC は、薬物動態評価用血液検体採取時点が少なく、比較に使用する AUC データとして適切ではなかったため使用しなかった。$AUC_{0-\infty}$及び CL について、最終血清中濃度の推定値に基づき算出した。

2.7.6.2.1.4　免疫原性の結果

MK-3415A を投与した1例を除き、すべての被験者で ADA は陰性であった。割付番号0011の被験者（MK-3415A 20 mg/kg 群）は治験薬投与前に MK-3415に対する ADA が陽性となったものの、その後陽性ではなかったことから、治験責任医師及び治験依頼者は臨床的に意味がないと判断した。したがって、ADA の中和抗体活性の分析は実施しなかった。

2.7.6.2.1.5　安全性の結果

日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg 及び20 mg/kg を単回静脈内投与した際、いずれも安全で、忍容性は概して良好であった。有害事象及び副作用の器官別大分類別の発現例数（%）をそれぞれ、[表 2.7.6.2.1-7]及び[表 2.7.6.2.1-8]に示す。本試験中に有害事象による中止例及び死亡例はなく、重篤及び重度の有害事象もなかった。9/19例（47.4%）で合計25件の有害事象が発現した。割付番号0005の被験者（プラセボ群）の頭痛1件が中等度で、その他の有害事象は軽度であった。割付番号0010の被験者（MK-3415A 20 mg/kg 群）で副作用2件（頭痛及び関節痛）が発現した。この2件以外はいずれも治験薬との因果関係が否定された。概して、有害事象の発現率に用量間で差はなく（MK-3415A 10 mg/kg 群で5件、MK-3415A 20 mg/kg 群で7件）、最も高かったのはプラセボ群の13件であった。最も高頻度でみられた有害事象は上気道感染及び頭痛であった。併用薬の投与を除き、医療介入が必要な有害事象はなかった。臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図に治験薬投与による臨床的に意味のある変動はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-7　有害事象の器官別大分類別の発現例数（%）（006 試験）

有害事象	プラセボ (N = 6) n（%）	MK-3415A 10 mg/kg (N = 6) n（%）	MK-3415A 20 mg/kg (N = 7) n（%）	合計 (N = 19) n（%）
胃腸障害	1 (16.7)	0 (0)	1 (14.3)	2 (10.5)
下痢	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)
悪心	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
胸痛	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (31.6)
口腔ヘルペス	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
上気道感染	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	5 (26.3)
ウイルス性鼻炎	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)
関節痛	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)
神経系障害	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	6 (31.6)
浮動性めまい	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
頭痛	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (21.1)
傾眠	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0 (0)	1 (14.3)	2 (10.5)
鼻出血	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
鼻漏	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (5.3)
そう痒症	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (5.3)

MedDRA ver. 15.0

表 2.7.6.2.1-8　副作用の器官別大分類別の発現例数（%）（006 試験）

副作用	プラセボ (N=6) n (%)	MK-3415A 10 mg/kg (N=6) n (%)	MK-3415A 20 mg/kg (N=7) n (%)	合計 (N=19) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)
関節痛	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)
神経系障害	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)
頭痛	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)	1 (5.3)

MedDRA ver. 15.0

2.7.6.2.1.6　結論

1) 日本人健康男性被験者に MK-3415A 10 mg/kg 及び20 mg/kg を単回静脈内投与した際、いずれも安全で、忍容性は概して良好であった。
2) MK-3415の C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。MK-6072の C_{max} 及び AUC は用量比をわずかに下回って増加したものの、概して用量比例性を示した。
3) MK-3415及び MK-6072の CL は、用量間並びに10 mg/kg を投与した日本人及び非日本人間

C Confidential

で同程度であった。

4) MK-3415及びMK-6072の$t_{1/2}$は用量依存性を示さず、それぞれ約30日及び約20日で、CLが用量依存性を示さなかったことと一貫している。
5) 日本人健康男性被験者にMK-3415A 10 mg/kgを単回静脈内投与した際のMK-3415及びMK-6072の薬物動態は、非日本人被験者と類似していた。
6) MK-3415A投与後、168日間にわたり、いずれの測定時点においてもADA陽性を示した日本人健康男性被験者はいなかった。

Confidential

2.7.6.2.2　　非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（019試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: P019]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　　試験方法

治験実施計画書標題

非日本人健康被験者を対象にMK-3415の安全性及び薬物動態を評価する、非盲検、用量漸増試験（019試験）

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2004年9月30日～2005年5月24日

開発の相

第Ⅰ相

公表文献

Taylor CP, Tummala S, Molrine D, et al. Open-label, Dose Escalation Phase I Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of a Human Monoclonal Antibody to *Clostridium difficile* Toxin A. Vaccine. 2008; 26:3404-9.

投与期間

本試験ではMBL社の基準により治験薬投与日は0日目、投与翌日は治験薬投与後1日目（以降同様）としたが、米国本社が実施した試験では治験薬投与日を1日目とした。0日目にMK-3415を200 mL容量で2時間以上かけて単回静脈内投与した。少なくとも投与後8時間、被験者をモニタリングし、治験薬投与後56（±7）日目まで評価のために来所させた。

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者にMK-3415を用量漸増単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

非日本人健康被験者にMK-3415を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを得る。

試験デザイン

C Confidential

本試験は､非日本人健康被験者に MK-3415を単回静脈内投与する非盲検､用量漸増試験である。5つのコホート（各コホートに6例）で、それぞれ MK-3415を0.3、1、5、10及び20 mg/kg で用量漸増し投与した。各用量の安全性データを治験責任医師及び治験依頼者が検討後、次の用量の投与を実施した。各コホートで収集された安全性データを、最初の18例の治験薬投与後14日目の評価後、次の12例の治験薬投与後14日目の評価後及びすべての被験者の治験完了時に安全性データモニタリング委員会で検討した。安全性評価用の血液及び尿検体を、0日目（投与日）並びに治験薬投与後1、3、7及び28日目に採取した。薬物動態評価用血液検体を治験薬投与終了後0.5、1、2、4、6及び8時間並びに1、2、3、7、14、28及び56日目に採取した。0日目（投与日）並びに治験薬投与後1、2、3、7、14、28及び56日目に、バイタルサイン、有害事象及び併用薬の使用について評価した。

用法・用量

1バイアル中に[redacted] 濃度の MK-3415を[redacted] mL 含有する治験薬を提供した。MK-3415 0.3、1、5、10及び20 mg/kg を、それぞれ2時間以上かけて静脈内投与した。治験薬は、投与前に生理食塩液200 mL に希釈して使用した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.2-1]に示す。

表 2.7.6.2.2-1　　治験薬の内容（019 試験）

治験薬	力価	剤形	製剤番号
MK-3415	[redacted]	静脈内投与用溶液	[redacted]

診断／選択基準

年齢が18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性で、これまでにヒトモノクローナル抗体を投与されたことがない者。妊婦や授乳婦は不適格とし、妊娠可能な女性被験者には特定の避妊法の使用を義務付けた。

評価基準

【薬物動態】

WinNonlin Professional Edition version 4.1を用いて、血清中 MK-3415濃度の解析を実施した。定速静注を用いたノンコンパートメント法により MK-3415の薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL、平均滞留時間（MRT）、定常状態での分布容積（V_{dSS}）及び V_z］を算出し、要約統計量を示した。

【安全性】

MK-3415の安全性及び忍容性について、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見を

C Confidential

評価した。また、MK-3415を投与した際の ADA について、0日目（治験薬投与前）並びに投与後14日目及び56日目に採取した検体からブリッジング酵素結合免疫吸着法（ELISA）により測定した。

統計計画及び解析

すべての薬物動態パラメータ及び安全性データを、記述統計量を用いて要約した。線形回帰分析を用いて用量比例性を評価した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.2-2]に示す

表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳及び背景（019 試験）

	0.3 mg/kg	1 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	合計
組入数：合計	6	6	6	6	6	30
（年齢の範囲）	（21～38歳）	（22～41歳）	（22～53歳）	（23～47歳）	（20～43歳）	（20～53歳）
男性	3	1	1	1	4	10
女性	3	5	5	5	2	20
完了	6	6	6	6	6	30
中止：合計	0	0	0	0	0	0
有害事象（臨床症状）	0	0	0	0	0	0
有害事象（臨床検査値）	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0

2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に MK-3415 0.3～20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415の血清中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.2-3]に示す。用量に対する線形回帰分析の結果、MK-3415 0.3～20 mg/kg を投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量比例性を示した。

Confidential

表 2.7.6.2.2-3　非日本人健康被験者に MK-3415 0.3～20 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-3415 の血清中薬物動態パラメータの要約（019 試験）

用量 (mg/kg)	N	T_{max}† ± SD (hr)	C_{max}† ± SD (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$† ± SD (μg·hr/mL)	V_z† ± SD (L/kg)	MRT† ± SD (hr)	$t_{1/2}$† ± SD (hr)	CL† ± SD (mL/min/kg)
0.3	6	8.5 ± 8.9	6.82 ± 0.66	4561 ± 1676	0.076 ± 0.006	1074 ± 394	794 ± 276	0.0012 ± 0.0003
1	6	2.7 ± 0.3	26.29 ± 7.14	11868 ±2296	0.086 ± 0.012	942 ± 205	703 ± 148	0.0014 ± 0.0003
5	6	3.3 ± 0.9	109.44 ± 23.20	63608 ± 6259	0.080 ± 0.013	973 ± 136	706 ± 106	0.0013 ± 0.0001
10	6	3.8 ± 3.0	222.60 ± 21.12	114087 ± 17231	0.086 ± 0.009	941 ± 234	689 ± 176	0.0015 ± 0.0002
20	6	3.9 ± 0.8	511.09 ± 85.59	233360 ± 55052	0.078 ± 0.014	822 ± 229	623 ± 160	0.0015 ± 0.0004

† 算術平均
SD:標準偏差

2.7.6.2.2.4　安全性の結果

本試験中に、非日本人健康被験者に MK-3415を単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。有害事象による中止例及び死亡例はなかった。重篤な有害事象（薬剤過量投与及びアルコール過剰摂取による入院）が10 mg/kg 群の被験者1例（被験者番号045）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。27/30例（90.0%）に、52件の有害事象が報告され、32件が軽度、20件が中等度であった。このうち17/30例（56.7%）に副作用（治験薬との因果関係が「どちらともいえない」）が23件報告され、20件が軽度、3件が中等度であった。その他29件の有害事象の治験薬との因果関係は、「考えにくい」と判定又は否定された。有害事象発現頻度と治験薬の投与量との間に関連はみられなかった。最も高頻度でみられた有害事象は低血圧であった。

12/30例（40.0%）の被験者で、17件の臨床検査値の有害事象が報告された。14件が軽度、被験者2例（1例で低血糖症2件、もう1例でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加1件）は中等度であった。臨床症状を伴う又は処置を必要とする臨床検査値異常はなかった。バイタルサイン及び身体所見に治験薬投与による臨床的に意味のある変動はなかった。治験薬投与後0，14、及び56日目の血清検体で ADA の抗体価を測定し、いずれの被験者でも抗体は検出されなかった。

2.7.6.2.2.5　結論

1) 非日本人健康被験者30例に MK-3415 0.3～20 mg/kg を200 mL で2時間以上かけて単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) 線形回帰分析の結果、MK-3415 0.3～20 mg/kg を投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量比例性を示した。
3) 本試験の結果により、MK-3415の臨床試験を継続することが支持された。

C Confidential

2.7.6.2.3　非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験（020試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.3: P020]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　試験方法

治験実施計画書標題

非日本人健康被験者を対象に MK-3415及び MK-6072の安全性及び薬物動態を評価する非盲検、用量漸増試験（020試験）

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2006年1月24日～2006年6月26日

開発の相

第Ⅰ相

公表文献

Safety and Pharmacokinetics of Human Monoclonal Antibodies to *Clostridium difficile* Toxin A and Toxin B in Healthy Adults. ISDA Conference; 2007 Oct.

投与期間

本試験では MBL 社の基準により治験薬投与日は0日目、投与翌日は治験薬投与後1日目（以降同様）としたが、米国本社が実施した試験では治験薬投与日を1日目とした。MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A（MK-3415＋MK-6072併用）を200 mL 容量で2時間以上かけて単回静脈内投与した。投与後24時間、被験者をモニタリングし、84（± 10）日目まで評価のために来所させた。

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者に MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

非日本人健康被験者に MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータを得る。

C Confidential

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者に MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与する非盲検、用量漸増試験である。コホート1～5で MK-6072 0.3～20 mg/kg を単剤で用量漸増投与した。また、コホート3～6で、MK-3415及び MK-6072の1 mg/kg から最大20 mg/kg までの範囲で用量漸増併用単回静脈内投与した。治験薬は、2時間かけて200 mL 容量で静脈内投与した。前のコホートのすべての被験者の7日間の安全性データを検討後に次のコホートへの用量漸増を実施した。0日目（投与日）、治験薬投与後1、2、3、7、14（± 1）、28（± 3）、56（± 7）及び84（± 10）日目の来所の際に、バイタルサイン、有害事象及び併用薬の使用について評価した。安全性評価用の血液及び尿検体を、0日目（投与日）、治験薬投与後1、3、7及び28（± 3）日目に採取した。薬物動態評価用血液検体を0日目（投与日）、治験薬投与後1、2、3、7、14（± 1）、28（± 3）、56（± 7）及び84（± 10）日目に採取した。ADA 測定用検体を0日目（投与日）、治験薬投与後14（± 1）及び84（± 10）日目に採取した。

以下に各コホートの投与方法を示す。

- コホート1
  a) MK-3415 1 mg/kg 単剤投与
  b) MK-6072 0.3 mg/kg 単剤投与
- コホート2
  MK-6072 1 mg/kg 単剤投与
- コホート3
  a) MK-6072 3 mg/kg 単剤投与
  b) MK-3415 1 mg/kg＋MK-6072 1 mg/kg 併用投与
- コホート4
  a) MK-6072 10 mg/kg 単剤投与
  b) MK-3415 10 mg/kg＋MK-6072 3 mg/kg 併用投与
- コホート5
  a) MK-6072 20 mg/kg 単剤投与
  b) MK-3415 10 mg/kg＋MK-6072 10 mg/kg 併用投与
- コホート6
  MK-3415 20 mg/kg＋MK-6072 20 mg/kg 併用投与

用法・用量

1バイアル中に[redacted] 濃度の MK-3415を[redacted] mL 含有する治験薬及び1バイアル中に25 mg/mL 濃度の MK-6072を10 mL 含有する治験薬を提供した。コホート1で MK-3415 1 mg/kg 及び MK-6072 3 mg/kg を、以降のコホートでは、MK-3415及び／又は MK-6072を1～20 mg/kg の範囲で、それぞれ定速で2時間かけて静脈内投与した。治験薬は、投与前に生理食塩液200 mL に希釈して使用した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.3-1]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.3-1　　治験薬の内容（020 試験）

治験薬	力価	剤形	製剤番号
MK-3415	[redacted]	静脈内投与用溶液	[redacted]
MK-6072	250 mg/10 mL	静脈内投与用溶液	[redacted]

診断／選択基準

年齢が18歳以上55歳以下の非日本人健康男性及び女性で、これまでにヒトモノクローナル抗体を投与されたことがない者。妊婦や授乳婦は不適格とし、妊娠可能な女性被験者には特定の避妊法の使用を義務付けた。

評価基準

【薬物動態】

WinNonlin Professional Edition version 5.10を用いて、血清中 MK-3415及び MK-6072濃度の解析を実施した。定速静注を用いたノンコンパートメント法により薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出し、要約統計量を示した。

【安全性】

MK-3415及び MK-6072の安全性及び忍容性について、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見を評価した。また、MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A を投与した際の ADA の産生について、0日目（治験薬投与前）並びに投与後14（± 1）日目及び84（± 10）日目に採取した検体をブリッジング ELISA 法により測定した。

統計計画及び解析

すべての薬物動態パラメータ及び安全性データを、記述統計量を用いて要約した。個々の値及び平均濃度－時間プロファイルをプロットした。

2.7.6.2.3.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.3-2]に示す

Confidential

表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳及び背景（020 試験）

コホート	1a	1b	2	3a	3b	4a	4b	5a	5b	6	合計
MK-3415 (mg/kg)	1	-	-	-	1	-		-	10	20	
MK-6072 (mg/kg)	-	0.3	1	3	1	10	3	20	10	20	
組入数：合計 （年齢の範囲）	6 （18～54歳）	6 （19～39歳）	6 （18～35歳）	6 （18～44歳）	6 （18～25歳）	6 （20～44歳）	6 （21～53歳）	6 （21～46歳）	6 （23～42歳）	6 （20～48歳）	60 （18～54歳）
男性	1	1	1	4	3	3	4	4	2	2	25
女性	5	5	5	2	3	3	2	2	4	4	35
完了	6	6	6	6	6	6	5	5	6	6	58
中止：合計	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
有害事象 （臨床症状）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象 （臨床検査値）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	1†	1†	0	0	2

† 被験者番号10-063の治験薬投与後84日目の来所前に引っ越し、事後検査に来所しなかった。被験者番号10-073の被験者は治験薬投与後7日目の来所前に家庭の事情で同意を撤回したが、治験薬投与後21日目の事後検査には来所した。

2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果

非日本人健康被験者にMK-3415及びMK-6072の単剤又はMK-3415Aを単回静脈内投与した際のMK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-3]及び[表 2.7.6.2.3-4]に示す。いずれのコホートでも MK-3415A 投与時と、MK-3415及び MK-6072単剤投与時のそれぞれの薬物動態パラメータに差はなかった。MK-3415及び MK-6072の C_{max} の値は、ほぼ用量に比例して増加した。MK-3415及び MK-6072の $t_{1/2}$は投与群間でばらつきが見られ、MK-3415の $t_{1/2}$の平均値は632～788時間（26～33日）、MK-6072の $t_{1/2}$の平均値は458～664時間（19～28日）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.3-3　非日本人健康被験者に MK-3415 単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の MK-3415 の血清中薬物動態パラメータの要約（020 試験）

MK-3415 の用量	1 mg/kg		10 mg/kg		20 mg/kg
併用時の MK-6072 の用量	併用なし	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
n	6	6	6	6	6
C_{max} (μg/mL)					
平均値†	30.77	25.83	309.02	315.59	622.96
標準偏差	4.51	3.27	66.32	19.94	125.68
中央値	31.22	24.78	292.20	318.05	600.69
T_{max} (hr)					
平均値†	1.51	1.42	1.92	1.25	3.58
標準偏差	2.25	1.28	2.48	1.37	3.47
中央値	0.75	1.00	0.51	0.75	2.00
$t_{1/2}$ (hr)					
平均値†	690.28	680.47	788.41	781.27	631.60
標準偏差	173.19	302.83	232.52	174.73	91.86
中央値	646.56	645.13	795.58	820.06	627.89
$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)					
平均値†	13238.77	11190.54	114728.21	117850.80	239997.86
標準偏差	1108.93	1787.78	8548.16	18698.46	37799.43
中央値	13594.66	11410.62	115748.08	122079.58	240281.81
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)					
平均値†	15585.31	13073.55	139816.00	145509.27	275486.02
標準偏差	1624.50	3486.92	16059.77	27103.89	45616.40
中央値	15920.57	12735.28	141135.10	160041.19	286799.20

† 算術平均

Confidential

表 2.7.6.2.3-4　非日本人健康被験者に MK-6072 の単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の MK-6072 の血清中薬物動態パラメータの要約（020 試験）

MK-6072の用量	0.3 mg/kg	1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg		20 mg/kg	
併用時のMK-3415の用量	併用なし	併用なし	1 mg/kg	併用なし	10 mg/kg	併用なし	10 mg/kg	併用なし	20 mg/kg
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
C_{max} (μg/mL)									
平均値‡	6.91	33.31	24.46	67.59	85.57	223.31	270.69	513.20	500.21
標準偏差	0.93	11.91	2.93	10.74	19.44	19.81	52.67	71.07	78.24
中央値	6.64	28.16	23.68	70.22	84.99	225.86	260.75	500.03	482.08
T_{max} (hr)									
平均値‡	3.67	1.09	1.08	2.25	16.01	1.67	1.34	6.56	2.93
標準偏差	2.94	0.78	0.49	2.91	17.91	1.83	2.31	8.19	2.75
中央値	3.00	1.00	1.00	0.50	13.00	0.76	0.50	4.00	2.28
$t_{1/2}$ (hr)									
平均値‡	612.94	595.75	651.28	493.40	523.83	664.46	512.06	529.99	458.39
標準偏差	265.36	123.49	378.04	110.25	107.25	223.81	92.77	203.16	74.42
中央値	512.97	599.80	566.40	462.32	503.69	655.81	539.62	494.38	473.03
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·hr/mL)									
平均値†‡	2230	8538	8236	21568	23774	73579	78316	173781	144886
標準偏差†	264	1531	2352	2558	3629	11064	11412	68036	17651
中央値	2201	8643	7882	21484	24859	74300	81803	164166	142999
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)									
平均値†‡	2627	9359	9897	23148	26083	84569	84407	192992	153785
標準偏差†	668	1724	4200	3290	4690	13443	14106	62098	20832
中央値	2419	9537	8559	22451	27161	84755	89650	185644	154864

† 小数点以下を四捨五入した。
‡ 算術平均

2.7.6.2.3.4　安全性の結果

本試験中に、非日本人健康被験者に MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の忍容性は良好であった。本試験中に、有害事象による中止例はなく、重篤な有害事象及び死亡例もなかった。50/60例（83.3%）で176件の有害事象（124件が軽度、51件が中等度、1件が不明）が報告された。12/60例（20.0%）から報告された21件が副作用（治験薬との因果関係が「たぶんあり」又は「どちらともいえない」）で（16件が軽度、5件が中等度）、その他の155件の治験薬との因果関係は「考えにくい」と判定又は否定された。有害事象の発現頻度と用量の間に関連はみられなかった。最も高頻度でみられた有害事象は頭痛であった。

MK-6072の単剤を0.3 mg/kg 投与した1例の被験者で、0日目の治験薬投与前並びに投与後1日目に血清トランスアミナーゼ上昇がみられたが、臨床的に意味がないと判定された。臨床症状を伴う又は処置を必要とした臨床検査値異常はなかった。なお、3日目に減少し、7日目までに正常値に回復した。バイタルサイン及び身体所見に治験薬投与による臨床的に意味のある変動はなかっ

C Confidential

た。MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A を投与した際、いずれの被験者でも ADA は検出されなかった。

2.7.6.2.3.5　　結論

1) 非日本人健康被験者に MK-3415及び MK-6072の単剤又は MK-3415A の0.3～20 mg/kg を 200 mL で2時間かけて単回静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) MK-3415及び MK-6072の C_{max} は、用量に比例して増加した。MK-3415A 投与時と、MK-3415及び MK-6072単剤投与時のそれぞれの薬物動態パラメータに差はなかった。
3) 本試験の結果により、MK-3415及び MK-6072の臨床試験を継続することが支持された。

C Confidential

2.7.6.2.4　　非日本人健康被験者を対象とした免疫原性評価試験（004試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.4: P004]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　　試験方法

治験実施計画書標題

非日本人健康被験者を対象にMK-3415Aの免疫原性を評価する試験（004試験）

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2013年4月12日～2014年2月13日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

試験期間は、スクリーニングから初回治験薬投与後253日目まで40週間であった。

目的

【主要目的】

非日本人健康被験者にMK-3415Aを2回静脈内投与した際の免疫原性を評価する。

【副次目的】

1)　非日本人健康被験者にMK-3415Aを2回静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
2)　非日本人健康被験者にMK-3415Aを2回静脈内投与した際の薬物動態を評価する。

仮説

【主要仮説】

（推定）：非日本人健康被験者にMK-3415Aを2回静脈内投与した際の検出可能な抗MK-3415及び／又は抗MK-6072抗体の発現頻度を推定する。

【副次仮説】

（推定）：非日本人健康被験者にMK-3415Aを2回静脈内投与した際のMK-3415及びMK-6072の薬物動態プロファイルを推定する。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者にMK-3415Aを2回静脈内投与する、非盲検試験である。少なくとも24例の評価可能例数を確保するため、健康被験者30例を組み入れた。1日目にMK-3415A

Confidential

（MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg 併用）を1時間かけて静脈内投与後、84日目までの規定した時点で薬物動態及び免疫原性評価用検体を採取した。初回治験薬投与後85日目に MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg 併用）を1時間かけて2回目の静脈内投与後、2回目投与後168日目までの規定した時点で薬物動態及び免疫原性評価用検体を採取した。

用法・用量

1日目及び85日目に MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10mg/kg 併用）を1時間かけて単回静脈内投与した。治験薬は、生理食塩液で希釈して使用した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.4-1]に示す。

表 2.7.6.2.4-1　　治験薬の内容（004 試験）

治験薬	力価	剤形	製剤番号
MK-3415	[redacted]	静脈内投与用溶液	[redacted]
MK-6072	25 mg/mL	静脈内投与用溶液	[redacted]

診断／選択基準

BMI が18.5～32.0 kg/m^2、年齢が19～55歳の非日本人健康男性（体重52 kg 以上）及び女性（体重45 kg 以上）。妊婦や授乳婦は不適格とし、妊娠可能な女性被験者には特定の避妊法の使用を義務付けた。

評価基準

【免疫原性】

免疫原性評価用血液検体（MK-3415及び MK-6072に対する両抗体測定）を、1日目の初回治験薬投与前並びに投与後43、85、127、169及び253日目の規定した時点で採取した。MK-3415又は MK-6072いずれかに対する中和抗体が発現した被験者を特定することとした。

【薬物動態】

MK-3415及び MK-6072の血清中濃度測定用検体を、MK-3415A の1日目の初回治験薬投与前及び投与開始後8時間にわたる規定した時点、初回治験薬投与後2、8、43日目、85日目の2回目の投与前及び投与開始後8時間にわたる規定した時点並びに初回治験薬投与後86、92、127、169及び253日目に採取した。各投与後の MK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態パラメータ［$AUC_{0-\infty}$、投与後84日までの濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-84\ days}$）（1日目の投与開始前から初回投与後85日目の投与開始0時間に相当する時点までを算出）、AUC_{0-last}（2回目の投与時のみ）、AUC 外挿部分が$AUC_{0-\infty}$に占める割合（$AUC_{\%extrap}$）、C_{max}、T_{max}、V_{dSS}、CL 及び$t_{1/2}$］を算出した。

【安全性】

Confidential

MK-3415A の2回の静脈内投与の安全性及び忍容性について、有害事象、注入部位反応、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【免疫原性】

MK-3415A の免疫原性を評価するため、治験薬初回投与前及び初回投与後に検体を採取した。初回投与後に1検体以上の ADA 測定用検体を採取された被験者を評価対象とした。

検体中の MK-3415又は MK-6072が、ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬物濃度の閾値（DTL）（それぞれ15 µg/mL 及び7.5 µg/mL）を超えた場合は、MK-3415又は MK-6072が ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できず、偽陰性の可能性が考えられる。したがって、免疫原性は ADA 及び血清中 MK-3415又は MK-6072濃度のデータに基づき評価した。被験者を以下の3つのカテゴリーのうち1つに分類した。

- 陰性：
  治験薬投与前及び投与後のいずれの検体からも MK-3415又は MK-6072に対する ADA が検出されず、投与後に採取した最終検体の MK-3415又は MK-6072濃度が、DTL を下回った場合
- 不確定：
  治験薬投与前及び投与後のいずれの検体からも MK-3415又は MK-6072に対する ADA が検出されず、投与後に採取した最終検体の MK-3415又は MK-6072濃度が、DTL を超えた場合
- 陽性：
  治験薬投与前又は投与後の検体にかかわらず1回以上 MK-3415又は MK-6072に対する ADA が検出された場合

陽性であった被験者を、さらに次の2つのカテゴリーに分類した。

- 治験薬投与に伴う陽性：
  治験薬投与前の検体が陰性で、投与後の検体が1回以上陽性の場合（治験薬投与により誘発された陽性）、又は治験薬投与前及び投与後の検体がいずれも陽性で、投与前に比べて抗体価が上昇した場合（治験薬投与により亢進した陽性）
- 治験薬投与に伴わない陽性：
  治験薬投与前の検体が陽性で、投与後の検体が陰性の場合、又は治験薬投与前及び投与後の検体がいずれも陽性で投与前に比べて抗体価の上昇が認められない場合

確認試験で ADA 陽性が確定した検体については、抗体価及び中和抗体についても評価した。

【薬物動態】

第2の副次仮説を検討するため、MK-3415及び MK-6072の $AUC_{0-\infty}$を自然対数変換し、反復投与試験に適切な線形混合効果モデルを用いて解析した。本解析では、処置（初回治験薬投与及び2回目の投与）を固定効果とし、Kenward-Roger 法により適切な自由度を算出した。逆変換により幾何平均比（2回目の投与／初回投与）及びその両側90%信頼区間を得た。$AUC_{0\text{-}84\ days}$ 及び C_{max} を同じモデルを用いて解析した。V_{dSS} 及び CL についても線形混合効果モデルを用いて解析したが、幾何平均比、信頼区間及び変動係数（%CV）については、報告しなかった。

【安全性】

C Confidential

安全性及び忍容性について、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図を評価した。副作用について処置ごとに記述的に要約した。バイタルサイン及び臨床検査（血液一般検査、血清血液生化学検査及び尿検査）の実測値及びベースラインからの変動について記述的に要約した。

2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.4-2]に示す

表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳及び背景（004 試験）

組入数：合計 男性（年齢の範囲） 女性（年齢の範囲）	30 15（19～55歳） 15（22～51歳）
完了	29
中止：合計 有害事象（臨床症状） 有害事象（臨床検査値） その他	1 0 0 1†
† 被験者1例は初回治験薬投与後85日目の2回目の投与に来所せず、連絡不能となった。	

2.7.6.2.4.3　免疫原性の結果

非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を1時間かけて静脈内投与した際の免疫原性の結果の要約を[表 2.7.6.2.4-3]に示す。本試験で、治験薬投与に伴う陽性を示した被験者はいなかった。治験薬投与前の検体で、MK-3415に対する ADA が3例（割付番号0011、0019及び0022）に検出されたものの、治験薬投与に伴わない陽性と判定された。これら3検体の中和抗体は陰性であった。その他の被験者は、陰性（26例）又は不確定（1例、試験中止）であった。MK-6072に対する ADA はいずれの被験者でも検出されず、陰性（29例）又は不確定（1例、試験中止）であった。MK-3415A 投与終了後約6ヵ月の MK-3415及び MK-6072の薬物濃度は、2回目の投与前に中止した1例を除く29例（96.7%）の被験者でいずれも DTL を下回っていた。

Confidential

表 2.7.6.2.4-3　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した際の免疫原性の結果の要約（004 試験）

	被験者数†（%）		免疫原性判定 被験者数（%）				
	合計	最終検体の薬物濃度が DTL 未満である被験者数‡	陰性	不確定	治験薬投与に伴う陽性	治験薬投与に伴わない陽性	中和抗体陽性
MK-3415	30	29 (96.7%)	26 (86.7%)	1 (3.3%)	0	3 (10.0%)	0
MK-6072	30	29 (96.7%)	29 (96.7%)	1 (3.3%)	0	0	0

DTL：ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬物濃度の閾値
治験薬投与に伴う陽性：治験薬投与前の検体が陰性で、投与後の検体が1回以上陽性の場合（治験薬投与により誘発された陽性）、又は治験薬投与前及び投与後の検体がいずれも陽性で、投与前に比べて抗体価が上昇した場合（治験薬投与により亢進した陽性）
治験薬投与に伴わない陽性：治験薬投与前の検体が陽性で、投与後の検体が陰性の場合、又は治験薬投与前及び投与後の検体がいずれも陽性で投与前に比べて抗体価の上昇が認められない場合
† MK-3415A 投与後に少なくとも1つの検体が採取され、データを有する被験者
‡ DTL（MK-3415 15 µg/mL、MK-6072 7.5 µg/mL）

2.7.6.2.4.4　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を1時間かけて静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態の比較を[表 2.7.6.2.4-4]に示す。MK-3415A 10 mg/kg の2回目の静脈内投与時の MK-3415及び MK-6072の薬物動態はいずれも、初回投与時と概して類似していた。MK-3415の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0\text{-}84\ days}$ 及び C_{max} の幾何平均比（2回目の投与／初回投与）及び90%信頼区間は、それぞれ1.14（1.10, 1.19）、1.11（1.08, 1.15）及び1.07（1.04, 1.09）であった。MK-6072の $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0\text{-}84\ days}$ 及び C_{max} の幾何平均比（2回目の投与／初回投与）及び90%信頼区間は、それぞれ1.07（1.04, 1.10）、1.05（1.03, 1.08）及び1.04（1.02, 1.07）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.4-4　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を 1 時間かけて静脈内投与した際の MK-3415 及び MK-6072 の血清中薬物動態パラメータの比較（004 試験）

モノクローナル抗体	薬物動態パラメータ	初回投与			2回目の投与			2回目の投与／初回投与		被験者内 Pseudo%CV[¶]
		N	幾何平均	95%CI	N[‖]	幾何平均	95%CI	幾何平均比	90%CI	
MK-3415	$AUC_{0-\infty}$[†] (μg·hr/mL)	30	116000	(108000, 124000)	29	132000	(120000, 145000)	1.14	(1.10, 1.19)	8.684
	$AUC_{0\text{-}84\ days}$[†] (μg·hr/mL)	29[‖]	103000	(97600, 108000)	29	114000	(107000, 122000)	1.11	(1.08, 1.15)	6.732
	C_{max}[†] (μg/mL)	30	240	(228, 251)	29	255	(245, 266)	1.07	(1.04, 1.09)	4.596
	V_{dSS}[†] (mL)	30	5860.82	(5512.66, 6230.97)	29	5500.35	(5172.00, 5849.56)	−	−	−
	CL[†] (mL/hr)	30	6.34	(5.83, 6.89)	29	5.55	(5.01, 6.14)	−	−	−
	T_{max}[‡] (hr)	30	2.00	(1.00, 8.00)	29	2.12	(1.00, 4.02)	−	−	−
	$t_{1/2}$[§] (hr)	30	676.84	17.44	29	771.21	21.35	−	−	−
MK-6072	$AUC_{0-\infty}$[†] (μg·hr/mL)	30	85700	(80500, 91200)	29	91300	(84700, 98400)	1.07	(1.04, 1.10)	6.249
	$AUC_{0\text{-}84\ days}$[†] (μg·hr/mL)	30	81200	(76700, 85900)	29	85400	(80100, 91200)	1.05	(1.03, 1.08)	5.772
	C_{max}[†] (μg/mL)	30	250	(238, 264)	29	261	(251, 271)	1.04	(1.02, 1.07)	5.409
	V_{dSS}[†] (mL)	30	5381.65	(5052.29, 5732.48)	29	5312.16	(4940.45, 5711.83)	−	−	−
	CL[†] (mL/hr)	30	8.57	(7.89, 9.31)	29	8.05	(7.36, 8.81)	−	−	−
	T_{max}[‡] (hr)	30	2.00	(1.00, 4.08)	29	2.01	(1.00, 4.02)	−	−	−
	$t_{1/2}$[§] (hr)	30	474.46	15.42	29	541.80	21.27	−	−	−

CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値（最小値,最大値）
§ 幾何平均及び%CV
‖ 割付番号0023の被験者は、2回目の治験薬投与に来所せず連絡不能となった。初回治験薬投与後84日目に血液採取しなかったため、初回治験薬投与時の $AUC_{0\text{-}84\ days}$ の解析から除外した（本被験者は初回治験薬投与後43日目までの血清中濃度測定値のみ）。
¶ 被験者内 Pseudo%CV= $100\times Sqrt[(\sigma^2_A+\sigma^2_B-2\times\sigma_{AB})/2]$。$\sigma^2_A$ 及び σ^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、その共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

C Confidential

2.7.6.2.4.5　　安全性の結果

本試験中に、非日本人健康被験者に MK-3415A を2回静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。有害事象による中止例及び死亡例はなく、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び妊娠もなかった。18/30例（60.0%）で投与後に合計63件の有害事象（初回投与後に22件及び2回目の投与後に41件）が報告された。最も頻度が高かった有害事象は、頭痛（30.0%）、口腔咽頭痛（13.3%）及び鼻漏（13.3%）であった。その他の有害事象はいずれも1例又は2例で報告された。1件の有害事象のみ（2回目の投与時に発現した注入部位血管外漏出）、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判定された。臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図に治験薬投与による臨床的に意味のある変動はなかった。

2.7.6.2.4.6　　結論

1) MK-3415A を投与した際、MK-3415又は MK-6072いずれに対しても ADA は検出されなかった。2回目の投与前に中止した1例を除き、いずれの被験者も、投与終了後約6ヵ月の血清中 MK-3415及び MK-6072濃度が DTL を下回っており、陰性と判定された。MK-3415A により ADA の産生が惹起される可能性は低いことが示された。
2) MK-3415A を2回静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。
3) MK-3415A 10 mg/kg を84日間隔で1時間かけて2回静脈内投与した際、1回目と2回目の MK-3415及び MK-6072の薬物動態は類似しており、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比及び90%信頼区間はそれぞれ、1.14（1.10, 1.19）及び1.07（1.04, 1.10）であった。ADA 産生を示唆するような薬物動態の急激な変化は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.2.5　非日本人健康被験者を対象とした単回投与試験（005試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.5: P005]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.5.1　試験方法

治験実施計画書標題

非日本人健康被験者を対象に MK-3415A を1時間かけて静脈内投与した際の薬物動態、忍容性及び安全性を評価する単回投与試験（005試験）

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]

治験期間

2010年9月1日～2011年1月5日

開発の相

第Ⅰ相

投与期間

試験期間は、コホート1が15週間、コホート2が6週間であった。

目的

【主要目的】

MK-3415A を1時間かけて静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

MK-3415A を1時間かけて静脈内投与した際の薬物動態パラメータ［$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$（コホート1）及び $t_{1/2}$（コホート1）等］を得る。

仮説

【主要仮説】

有害事象（臨床症状及び臨床検査値）の評価から、MK-3415A を1時間かけて静脈内投与した際、十分に安全で概して忍容性は良好であり、臨床開発を継続できる。

試験デザイン

本試験は、非日本人健康被験者に MK-3415A を単回静脈内投与した際の薬物動態、忍容性及び安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。被験者35例を組み入れ、12例の85日目まで（コホート1）、23例の22日目まで（コホート2）の薬物動態を評価した。

C Confidential

用法・用量

1日目に MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg＋MK-6072 10 mg/kg）（29例）又はプラセボ（6例）を1時間かけて250 mL 容量で静脈内投与した。治験薬は、生理食塩液に希釈して使用した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.5-1]に示す。

表 2.7.6.2.5-1　治験薬の内容（005 試験）

治験薬	力価	剤形	製剤番号
MK-3415	[redacted]	静脈内投与用溶液	[redacted]
MK-6072	1000 mg/40 mL	静脈内投与用溶液	[redacted]
プラセボは生理食塩液（[redacted]社の製品、ロット番号[redacted]）を用いた。			

診断／選択基準

BMI が30 kg/m^{2}以下、年齢が18歳以上の非日本人健康男性及び妊娠の可能性がない健康女性。組入数の約25%の被験者を65歳以上とする。

評価基準

【薬物動態】

$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max} 及び T_{max} 並びにコホート1の被験者の $AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$について、Phoenix WinNonlin Professional（バージョン6.3）を用いノンコンパートメント解析により算出した。C_{max} 及び T_{max} は、血清中濃度と時間の実測値データから算出した。AUC は、濃度が上昇している期間については線形台形法、濃度が減少している期間については対数台形法を用い算出した。

【安全性】

安全性及び忍容性について、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図を評価した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

処置ごとに、すべての薬物動態パラメータの最小値、中央値及び最大値を算出した。可能な場合、$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の算術平均及び標準偏差、並びに、以下の式に従い AUC 及び C_{max} の幾何平均及び%CV について算出した。

$100 \times \mathrm{sqrt}\,[\exp(s^2) - 1]$（$s^2$は、自然対数尺度上の分散の推定値）

可能であれば、$t_{1/2}$の幾何平均及び%CV も算出した。

【安全性】

C Confidential

バイタルサイン、12誘導心電図パラメータ及び特定の臨床検査値のベースラインからの変化量について要約統計量及びプロットを示した。安全性に関するパラメータごとに、元の尺度（ベースラインからの実測値の変化量）又は対数尺度及び逆変換した値（ベースラインからの変化率）のいずれかで、ベースラインからの差を算出した。臨床検査、12誘導心電図及び／又はバイタルサインの実測値の要約統計量を算出した。

2.7.6.2.5.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.5-2]に示す

表 2.7.6.2.5-2　　被験者の内訳及び背景（005 試験）

組入数：合計 　男性（年齢の範囲） 　女性（年齢の範囲）	35 28（27～70歳） 7（34～75歳）
完了	35
中止：合計 　有害事象（臨床症状） 　有害事象（臨床検査値） 　その他	0 0 0 0

2.7.6.2.5.3　　薬物動態の結果

非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を1時間かけて単回静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の血清中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.5-3]、非日本人健康被験者に用量漸増単回静脈内投与した試験（020試験）の MK-3415A 10 mg/kg を2時間かけて単回静脈内投与した際の血清中薬物動態パラメータとの比較を[表 2.7.6.2.5-4]に示す。1時間かけて静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の曝露量の差は、2時間かけて静脈内投与した際と比較して、約25%以内の違いであり、概して同程度であった。MK-3415及び MK-6072いずれについても、005試験で見られた薬物動態パラメータのばらつき（変動係数：約15%～25%）は、020試験と類似していた。両試験間の MK-3415及び MK-6072の薬物動態の違いは、試験間変動や血清中濃度分析に用いた分析方法の違いに起因すると考えられ、投与時間や投与容量の違い（005試験では250 mL、020試験では200 mL）は臨床的に重要ではないと考えられる。

C Confidential

表 2.7.6.2.5-3　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を 1 時間かけて単回静脈内投与した際の MK-3415 及び MK-6072 の血清中薬物動態パラメータの要約（005 試験）

測定物質	コホート	N	平均値（標準偏差）†						
			$AUC_{0\text{-last}}$ (μg·hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}‡ (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$§ (hr)	V_d (L)	CL (mL/min)
MK-3415	1	10	97800 (19900)	261 (35)	3.01 (1.00, 8.00)	115000 (21100)	651 (125)	6.76 (1.15)	0.119 (0.0223)
	2	19	55500 (9920)	263 (51)	2.00 (0.98,8.00)	NC	NC	NC	NC
	1及び2	29	NA	262 (45)	2.00 (0.98, 8.00)	NC	NC	NC	NC
MK-6072	1	10	72200 (17700)	404 (488)	1.52 (0.98, 4.00)	77600 (16800)	424 (140)	6.99 (1.83)	0.179 (0.0391)
	1‖	10	71900 (17600)	248 (31)	1.52 (0.98, 4.00)	77400 (16700)	424 (140)	7.01 (1.83)	0.17 (0.0385)
	2	19	46100 (7270)	237 (39)	2.00 (0.98, 6.05)	NC	NC	NC	NC
	1及び2	29	NA	295 (290)	2.00 (0.98, 6.05)	NC	NC	NC	NC
	1及び2‖	29	NA	241 (36)	2.00 (0.98, 6.05)	NC	NC	NC	NC

N：被験者数、NC：算出せず（コホート2は薬物動態評価用検体のための採血時点が少なかったため）、NA：該当なし（コホート1は85日目、コホート2は22日目までのデータ）。
† 算術平均及び標準偏差
‡ 中央値（最小値, 最大値）
§ 調和平均（Pseudo 標準偏差）
‖ コホート1：被験者番号1の投与開始後4時間の血清中 MK-6072濃度が1790 μg/mL となり、投与開始後2時間の濃度の約8倍、当該外れ値を除いて算出したコホート1の C_{max} の平均値の約7倍であったため、本時点を除いて薬物動態パラメータを算出した。

Confidential

表 2.7.6.2.5-4　非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を 1 時間（005 試験）又は 2 時間（020 試験）かけて単回静脈内投与した際の MK-3415 及び MK-6072 の血清中薬物動態パラメータの要約統計量の比較

薬物動態パラメータ	MK-3415 平均値（標準偏差）		MK-6072 平均値（標準偏差）	
	005試験 コホート1†	020試験‡ MK-3415A 10 mg/kg	005試験 コホート1†	020試験‡ MK-3415A 10 mg/kg
N	10	6	10	6
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	115000 (21100)	146000 (27100)	77600 (16800)	84400 (14100)
AUC_{0-last} (μg·hr/mL)	97800 (19900)	118000 (18700)	72200 (17700)	78300 (11400)
C_{max} (μg/mL)	261 (35)	316 (19.9)	404§ (488)	271 (52.7)
$t_{1/2}$‖ (day)	27.1 (5.20)	32.5 (7.28)	17.7 (5.80)	21.3 (3.87)

† 005試験では、250 mL で1時間かけて静脈内投与した。コホート1は85日目までのデータを得ており、同様に85日目までのデータを得た020試験と比較した。
‡ 020試験では、200 mL で2時間かけて静脈内投与した。020試験の薬物動態パラメータは比較のため四捨五入で有効桁数3桁とした。
§ MK-6072の C_{max} で見られた上昇は、主に 1 時点のデータ（被験者番号 1 の4時間時点の濃度：1790 μg/mL）に起因し、2時間時点の値の約8倍上昇した。比較のため、本時点を除いて解析したところ、コホート1の C_{max} の平均値（標準偏差）は248 (31) μg/mL であった。
‖ $t_{1/2}$は、比較のために時間を日に変更した。005試験の $t_{1/2}$は調和平均（Pseudo 標準偏差）で示し、020試験の $t_{1/2}$については、算術平均（標準偏差）で示した。

2.7.6.2.5.4　安全性の結果

非日本人健康被験者に MK-3415A を静脈内投与した際の忍容性は、概して良好であった。本試験中に、有害事象による中止例及び死亡例はなく、重篤な有害事象はなかった。緩徐投与に至った被験者はなかった。11/35例（31.4%）で合計15件の有害事象が投与後に報告され、そのほとんどが軽度であった。1件の有害事象（頭痛）を除き、すべての有害事象について治験薬との因果関係が否定された。15件の有害事象のうち、最も頻度が高かった有害事象は、擦過傷（2例に1件ずつ）及び背部痛（2例に1件ずつ）であった。併用薬の投与を除いて、処置を必要とした有害事象はなかった。臨床検査、バイタルサイン、身体所見及び12誘導心電図に治験薬投与による臨床的に意味のある変動はなかった。

2.7.6.2.5.5　結論

1) MK-3415A の忍容性は概して良好であった。本試験では、1時間かけて250 mL 容量の治験薬を投与したが、治験薬投与前後の急性期に有害事象による中止例や緩徐投与に至った被験者はいなかった。投与後の慢性期に、重篤な有害事象はみられなかった。MK-3415A 群でみられた有害事象はプラセボ群と概して類似していた。

C Confidential

2) MK-3415A を1時間かけて静脈内投与した際の MK-3415及び MK-6072の薬物動態は、2時間かけて静脈内投与した際（020試験）と比較して、約25%以内の差であり、概して同程度であった。また、MK-3415及び MK-6072いずれについても薬物動態パラメータのばらつき（変動係数：約15%～25%）は、020試験と類似していた。
3) MK-3415A を MK-3415 10 mg/kg 及び MK-6072 10 mg/kg の用量で1時間かけて250 mL 容量で投与する臨床での使用が支持された。

C Confidential

2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　*Clostridium difficile* 関連疾患に対する抗菌薬治療を受けている患者を対象とした第Ⅱ相試験［P018試験（CA-CDA1-05-02試験）］［参考資料］

Clostridium difficile（*C. difficile*）関連疾患（CDAD[1]）の抗菌薬治療中の患者を対象にMK-3415（*C difficile* トキシンAに対するヒトモノクローナル抗体：GS-CDA1）又はプラセボを投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

なお、本試験はMassachusetts Biologics Laboratory（MBL）社が治験依頼者として、MK-3415について評価した試験である。しかしながら、追加の非臨床試験において *C. difficile* 感染症に対するトキシンA及びトキシンBヒトモノクローナル抗体の併用療法（MK-3415A）がMK-3415に比べてより高い臨床的有効性を有する可能性を示したことから、本試験は組入れ完了前に早期中止となった。そのため、統計解析において十分な検出力は保たれていない。本試験の中止は安全性上の理由によるものではない。

本試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.2: P018]に添付する。

2.7.6.3.1.1　試験デザイン

治験実施計画書標題

C. difficile 関連疾患（CDAD）に対する抗菌薬治療中の患者におけるMK-3415（トキシンAヒトモノクローナル抗体：CDA1）の臨床効果を検証する第Ⅱ相二重盲検無作為化プラセボ対照試験（018試験）

実施医療機関

本治験は米国16施設及びイスラエル1施設で実施した（日本では未実施）。

治験期間

2005年9月13日（第一症例の初回組入れ日）～2006年8月3日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

[1] 第Ⅱ相試験実施時（2005～2008年）に毒素産生性 *C. difficile* に感染し臨床症状がある場合は、*Clostridium difficile* Associated Disease（CDAD; *C. difficile* 関連疾患）と定義されていた。2010年に医学用語が変更され *Clostridium difficile* Infection（CDI；*C. difficile* 感染症）が使用されるようになった。このため、本試験の標題、治験実施計画書及び治験総括報告書はCDADで統一されていたことから、本項においても便宜上試験の表題はCDADとし、それ以外ではCDIを用いることとした。

C Confidential

2時間かけて単回静脈内投与

目的

1) *C. difficile* 関連疾患（以下、CDI）に対する標準治療との併用下においてMK-3415を単回投与した際の安全性及び忍容性を標準治療のみの被験者と比較して、評価する。
2) CDIに対する標準治療との併用下においてMK-3415を単回投与した際に、標準治療のみの被験者と比較して、下痢の持続期間が短縮するか検討する。
3) CDIに対する標準治療との併用下においてMK-3415を単回投与した際に、標準治療のみの被験者と比較して、入院期間が短縮するか検討する。
4) CDIに対する標準治療との併用下においてMK-3415を単回投与した際に、標準治療のみの被験者と比較して、治療完了後に再発率が低下するか検討する。

治験デザイン

本試験は、CDIと診断された被験者を対象とした第Ⅱ相無作為化プラセボ対照試験である。被験者のCDIは、便検査結果又は医師の診断のいずれかで判定した。選択基準を満たした被験者が本試験に参加し、CDIの標準治療（メトロニダゾール又はバンコマイシン）を受けた。被験者は*C. difficile* トキシンAヒトモノクローナル抗体の単回静脈内点滴投与（以下、MK-3415群）又は生理食塩液の単回静脈内点滴投与（以下、プラセボ群）に2 : 1の割合で無作為に割り付けられた。本試験は150例（MK-3415群 : 100例及びプラセボ群 : 50例）を組み入れるようにデザインされた。CDI の持続期間、入院期間（入院した場合）及び治療後の再発については、投与後56日目（± 7日）まで評価した。また、下痢症状、併用薬の使用及び有害事象の発現について、投与後56日目（± 7日）までの規定された時点で評価した。安全性解析並びに血清中MK-3415及びMK-6072濃度の測定のための血液検体を規定来院時に採取した。歩行可能な被験者（入院していない場合）の規定来院日は、3日目（± 1日）、7日目（± 1日）、14日目（± 2日）、28日目（± 3日）及び56日目（± 7日）に設定した。

用法・用量／ロット番号

【用法・用量】

実薬 : CDIの標準治療と併用してMK-3415（10 mg/kg）を2時間かけて単回静脈内投与した。輸液用ポンプにより調節し、0.22 µm の無菌インラインフィルターを通じて、MK-3415を単回静脈内投与した。計算されたMK-3415の必要量を生理食塩液で合計200 mL に希釈した。MK-3415は、[redacted]の中で調製した。

対照薬 : CDIの標準治療と併用して生理食塩液を2時間かけて単回静脈内投与した。輸液用ポンプにより調節し、0.22 µm の無菌インラインフィルターを通じて、MK-3415を単回静脈内投与した。プラセボには各治験実施施設が準備した生理食塩液を用いた。

MK-3415のロット番号を下記に示す。

C Confidential

【ロット番号】

製剤	ロット番号
C. difficile トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体［GS-CDA1（MK-3415）］	[redacted]

診断／選択基準

本試験では、CDI と診断され CDI に対する標準治療を受けている18歳以上の被験者を組み入れた。組入れ基準の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P018]に示す。

評価基準

【有効性】

有効性主要評価項目：

1)　初回下痢の持続期間
2)　入院期間
3)　治療後の CDI の再発

【薬物動態】

MK-3415及び MK-6072の血清中濃度を治験薬投与完了前及び後に測定した。

【安全性】

MK-3415の安全性及び忍容性を評価するために、以下を評価した：（1）体重、体温、安静時血圧、心拍数及び呼吸数を含むバイタルサイン、（2）身体所見、（3）臨床検査、（4）有害事象の評価。また、投与前（0日目[2]）、14日目及び56日目の血液検体で MK-3415の投与後の抗薬物抗体（以下、ADA）の発現を測定した。

統計計画及び解析

無作為化されたすべての被験者から得られたデータについて記述的解析を実施した。被験者が死亡又は試験を中止した場合でも、当該被験者の試験参加期間中のデータは解析に含めた。

連続変数には t-検定及びノンパラメトリック Wilcoxon 検定、離散変数（%）には Fisher の正確検定を用いて投与群間を比較した。

2.7.6.3.1.2　　被験者の内訳及び背景

本試験に組み入れられた49例のうち48例（MK-3415群：30例及びプラセボ群：18例）が無作為

[2] 本試験では MBL 社の基準により治験薬投与日は 0 日目、投与翌日は治験薬投与後 1 日目（以降同様）とする。

C Confidential

化に割り付けられ、このうち治験薬を投与された46例（MK-3415群：29例及びプラセボ群：17例）が有効性及び安全性解析対象症例になった。1例（被験者番号：01-0001）は正しく無作為化されなかったにもかかわらず MK-3415が投与された。このため、本被験者は有効性解析から除外し、安全性の結果のみを治験総括報告書に別途記載した[資料5.3.5.1.2: P018]。

2.7.6.3.1.3　有効性の結果

有効性の結果からは *C. difficile* のトキシン A に対するモノクローナル抗体により下痢の持続期間、入院期間及びCDI再発率が減少することは示されなかった。無作為化された29例の被験者が、MK-3415を投与され、下痢回復までの期間と入院期間の平均値はそれぞれ2.28日及び14日であった。一方、無作為化された17例の被験者が、プラセボを投与され、下痢回復までの期間と入院期間の平均値はそれぞれ2.41日及び18日であった。MK-3415群及びプラセボ群の CDI 再発率は17.2%及び17.7%であった。

2.7.6.3.1.4　薬物動態の結果

治験薬を投与された被験者の血清でトキシン A 抗体を測定し、MK-3415の薬物動態パラメータを求めた。トキシン A 抗体の C_{max} は158.5 µg/ml、終末期の半減期は22.3日であった。

2.7.6.3.1.5　安全性の結果

2.7.6.3.1.5.1　有害事象及び副作用

試験期間中に大部分の被験者（MK-3415群：100%及びプラセボ群：88.2%）で1件以上の有害事象が発現した。因果関係にかかわらず MK-3415群では213件の有害事象が発現し、うちグレード3が39件、グレード4が19件であった。プラセボ群では142件の有害事象が発現し、うちグレード3が19件、グレード4が4件であった。

MK-3415群の9例（33.3%）で12件の副作用が発現した。このうちグレード1が9件、グレード2は3件であった。これらの事象には静脈内投与開始時及び終了時の浮動性めまい、高血圧増悪、発疹、口内の金属味又は苦味（2件）、頭痛（2件）、悪心又は嘔吐（2件）、両側腰痛及び発熱（各1件）が含まれた。MK-3415群の他の201件の有害事象は治験薬との因果関係が「たぶんなし」又は「なし」と判定された。試験期間中に重篤な副作用はなかった。

プラセボ群の4例（23.5%）で5件の副作用が発現した。すべての副作用はグレード1であった。これらの事象には悪心、頭痛、浮腫増悪、四肢の発疹及び口内の金属味が含まれた。プラセボ群の他の137件の有害事象は治験薬との因果関係は否定された。試験期間中に重篤な副作用はなかった。

2.7.6.3.1.5.2　死亡

試験期間中に死亡した4例はすべて MK-3415群であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による試験の中止はなかった。以下に死亡例の叙述を示す。重篤な有害事象

C Confidential

の叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P018]の14.3.3項に示す。

叙述

1)　被験者番号60-0704（83歳、女性）

本被験者は慢性腰痛、変形性関節症、黄斑変性、酸素依存を伴う慢性閉塞性肺疾患、心房細動の重要な既往歴があり、慢性閉塞性肺疾患で入院後、CDI を発現した。初回入院では、治験薬投与後6日目に挿管を要する呼吸不全、11日目に急性脳血管発作を合併した。被験者の希望に添って生命維持の措置は取らず、被験者は18日目に死亡した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、未知であると判定され、治験薬投与との因果関係は否定された。本入院において重篤な有害事象と判定された事象は、脳血管発作、息切れ、呼吸不全、肺炎の悪化、肺水腫、無気肺、胸水、人工呼吸器依存及び死前喘鳴であった。

2)　被験者番号61-0801（89歳、男性）

本被験者は慢性吸引による肺炎、高血圧、良性前立腺肥大、心房細動、冠動脈疾患、心筋梗塞後状態、ステント2本経皮挿入後状態、盲腸動静脈奇形による上部消化管出血の重要な既往歴があった。被験者は、3件の重篤な有害事象を報告したが、最後に報告した事象により死亡した。1件目の重篤な有害事象は下痢、悪心、腹部不快感（*C. difficile* トキシン再検査は陰性）であり、試験9日目に被験者は入院した。トロポニン I 値の上昇及び基準範囲を下回るヘモグロビン又はヘマトクリット値が認められた。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、未知であり、治験薬投与との因果関係は考えにくいと判定された。

2件目の重篤な有害事象は、誤嚥性肺炎及び敗血症であり、27日目に被験者は入院したが、10日後に下痢を合併した肺炎と診断され退院した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、未知であると判定され、治験薬投与との因果関係は否定された。

3件目の重篤な有害事象は、急性心筋梗塞であり、39日目に被験者は3度目の入院をした。被験者の希望に添い緩和ケアのみを実施し、40日目に被験者は死亡した。

本事象は、治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、未知であると判定され、治験薬投与との因果関係は否定された。

3)　被験者番号64-1002（68歳、女性）

本被験者は組入れ時に慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全、子宮摘出後状態、肝臓及び大網への転移性乳癌の重要な既往歴があった。試験9日目、被験者は難治性悪心、嘔吐及び腹痛を発現し、10日目に入院した。入院の経過は、穿刺を行い症状が改善され、特発性細菌性腹膜炎の推定治療を実施し、16日目に退院し帰宅した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、未知であると判定され、因果関係は否定された。

被験者は、その後すべての医療（本試験を含む）を中止し、乳癌が進行したためホスピスケアを受け、40日目に死亡した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、未知であると判定され、治験薬投与との因果関係は否定された。

C Confidential

4)　被験者番号69-1401（91歳、男性）

本被験者は、関節疾患、胃食道逆流性疾患、尿路感染、高血圧、冠動脈疾患、心筋梗塞、うっ血性心不全及び脳血管発作の重要な既往歴があった。被験者は持続性下痢で本試験に組み入れられ、試験12日目に、息切れ及び意識レベルの変化を発現して入院した。被験者は急性うっ血性心不全及び肺炎の治療を受け、被験者の事前の指示に沿って緩和ケアを受けた。14日目に被験者は死亡した。死因は心停止であった。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、未知であると判定され、因果関係は否定された。

2.7.6.3.1.5.3　　重篤な有害事象及び副作用

試験期間中に MK-3415群の10例（34.5%）、プラセボ群の6例（35.3%）に1件以上の重篤な有害事象が発現した。MK-3415群では31件、プラセボ群では11件の重篤な有害事象が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。MK-3415群とプラセボ群の間で重篤な有害事象の発現率に統計的に有意な差はなかった。

2.7.6.3.1.5.4　　その他の有害事象

2.7.6.3.1.5.4.1　　臨床検査値及びバイタルサイン

全般的に臨床検査値の結果よりスクリーニング時から最終検査に至るまでの間に臨床的に意味のある変化や傾向はみられなかった。試験期間中に MK-3415群の15例（51.7%）及びプラセボ群の11例（64.7%）で1件以上の臨床的に意味のある臨床検査値の変化があったが、これに随伴する臨床症状は認められなかった。

試験期間中のバイタルサイン記録に問題はなく、スクリーニング時から最終検査まで臨床的に意味のある変化はみられなかった。身体所見もスクリーニング時及び最終検査時に問題はなかった。

2.7.6.3.1.5.4.2　　免疫原性

0、14及び56日目の血清検体で ADA の力価測定を行ったが、静脈内投与後に ADA は検出されなかった。

2.7.6.3.1.6　　結論

MK-3415の静脈内投与の安全性及び忍容性は概して良好であった。重篤な副作用はなかった。MK-3415群とプラセボ群の間で重篤な有害事象の発現率に統計的に有意な差はなかった。MK-3415群で4例が死亡したが、治験薬投与との因果関係は否定された。プラセボ群では死亡例はなかった。MK-3415の静脈内投与後に ADA が検出された被験者はいなかった。

本試験は早期中止されており、MK-3415群とプラセボ群との間で初回 CDI の持続期間、入院期間及び56日間の試験期間における下痢の再発率について有意な差を示すことはできなかった。

C Confidential

追加解析ではプラセボと比較して MK-3415を投与された被験者で下痢の再発時期が遅くなる傾向がみられた。さらに本試験の被験者集団ではトキシン B への内因性抗体反応がほとんど認められず、これが CDI 再発のリスクと関連していたことから、再発予防にはトキシン A 及び B の両方に対する抗体が必要であることが示唆された。

C Confidential

2.7.6.3.2　*Clostridium difficile* 関連疾患に対する抗菌薬治療を受けている患者を対象とした第Ⅱ相試験（CA-GCDX-06-02試験；017試験）［参考資料］

Clostridium difficile（*C. difficile*）関連疾患（CDAD[3]）に対する抗菌薬治療中の患者を対象に、MK-3415（*C difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体：GS-CDA1）、MK-6072（*C difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体：MDX-1388）又はプラセボを投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

本試験は Massachusetts Biologics Laboratory（MBL）社が Medarex 社（現 Bristol-Myers Squibb 社の子会社）と共同で立案及び実施し、治験総括報告書が作成された。試験完了後に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.（米国本社）は MBL 社のデータセットを Merck 社のデータセットに移行した。米国本社は Merck 標準帳票を作成し「臨床的安全性（2.7.4）」に含めたが、本項の安全性の結果については治験総括報告書に基づき記載した。

017試験の概要を以下に示す。また、本試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]に示す。

2.7.6.3.2.1　試験デザイン

治験実施計画書標題

C difficile 関連疾患に対する抗菌薬治療中の患者を対象とした MK-3415（*C difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体：GS-CDA1）及び MK-6072（*C difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体：MDX-1388）の臨床効果を検証する第Ⅱ相二重盲検無作為化プラセボ対照試験（017試験）

治験責任医師／実施医療機関

米国23施設及びカナダ7施設（日本では未実施）

治験期間

2006年7月20日（第一症例の組入れ日）～2008年6月25日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

[3] 2010 年に医学用語が変更され *Clostridium difficile* Infection（CDI；*C. difficile* 感染症）が使用されるようになったが、第Ⅱ相試験実施時（2005～2008 年）に毒素産生性 *C. difficile* に感染し臨床症状がある場合は、*Clostridium difficile* Associated Disease（CDAD; *C. difficile* 関連疾患）と定義されていた。このため、本試験の標題、治験実施計画書及び治験総括報告書は CDAD で統一されていたことから、本項においても便宜上試験の表題は CDAD とし、それ以外では CDI を用いることとした。

C Confidential

2時間かけて単回静脈内投与

目的
主要目的

抗菌薬の標準治療との併用下における MK-3415A［*C difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体（以下、MK-3415）及び *C difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体（以下、MK-6072）］の単回投与が *C difficile* 関連疾患（以下、CDI）を再発する被験者の割合を低下させるかを、プラセボ群と比較して評価した。

副次目的

- CDI に対する標準治療との併用下において MK-3415A を単回投与した際の安全性及び忍容性を、プラセボ群と比較し評価した。
- CDI に対する標準治療との併用下において MK-3415A を単回投与した際に、プラセボ群と比較して下痢が回復するまでの期間が短縮されるか検討した。
- CDI に対する標準治療との併用下において MK-3415A を単回投与した際に、プラセボ群と比較して非奏効例の割合を低下させるか（治療効果について）検討した。
- CDI に対する標準治療との併用下において MK-3415A を単回投与した際に、プラセボ群と比較して重度の *C difficile* 疾患の割合を低下させるか検討した。
- CDI に対する標準治療との併用下において MK-3415A を単回投与している被験者の抗トキシン A 及び抗トキシン B に対する抗体価を測定し、プラセボ群と比較した。

試験デザイン

本試験は、CDI と診断された被験者を対象とした第Ⅱ相二重盲検無作為化プラセボ対照試験である。便検査結果又は医師の診断のいずれかにより CDI 患者を特定した。選択除外基準を満たしたすべての被験者は CDI に対する標準治療を受けた。本試験に組み入れられたすべての被験者を MK-3415A 群（MK-6072 + MK-3415）又はプラセボ群（生理食塩液）のいずれかに1：1の割合で無作為に割り付け、それぞれ単回静脈内点滴投与した。

本試験には計200例の被験者が組み入れられるように計画された（MK-3415A 群100例、プラセボ群100例）。安全性及び有害事象の転帰等は、治験薬投与後84日目（± 10日）まで評価した。また、安全性解析、血清中薬物濃度測定、並びに抗薬物抗体（以下、ADA）の抗体価測定のための血液検体を規定された時間に採取した。規定来院日は、治験薬投与後3日目（± 1日）、10日目（± 2日）、28日目（± 3日）、56日目（± 7日）及び84日目（± 10日）に設定した。

有害事象の発現状況、併用薬の使用状況及び排便の記録については、規定した電話連絡日及び来院時に評価した。本試験に組み入れられた最初の20例については、ADA 解析用の追加採血のため、治験薬投与後168日目（± 14日）も規定来院日として設定した。

抗トキシン A 及び抗トキシン B 結合抗体及び中和抗体の血清中濃度を治験薬投与前後の規定された時点で測定した。治験薬投与前の検体は、スクリーニング来院時又は0日目の治験薬投与前に採取した。治験薬投与後の検体は、投与終了後1時間（+15分）、投与後3日目（± 1日）、10日目（±

C Confidential

2日）、28日目（±3日）、56日目（±7日）及び84日目（±10日）に採取した。

用法・用量／ロット番号

【用法・用量】

MK-3415A 群：無作為に割り付けた被験者に対して、MK-3415A［MK-3415（GS-CDA1）10 mg/kg 及び MK-6072（MDX-1388）10 mg/kg］を生理食塩液200 mL 中で希釈し、2時間かけて単回静脈内投与した。

プラセボ群：無作為に割り付けた被験者に対して、プラセボ（生理食塩液200 mL）を2時間かけて単回静脈内投与した。

なお、生理食塩液は、院内採用品を用いた。

【ロット番号】

製剤	ロット番号
C difficile トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体（GS-CDA1：MK-3415）	[redacted]
C difficile トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体（MDX-1388：MK-6072）	

診断／選択基準

本試験では、中等度から重度の下痢又は大腸炎を有し、組入れ前14日以内に *C difficile* トキシン便検査が陽性だった18歳以上の被験者を組み入れた。また、CDI に対する標準治療として、いずれかの抗菌薬（経口メトロニダゾール、静注用メトロニダゾール又は経口バンコマイシン）を投与している被験者を組み入れた。組入れ基準の詳細を治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]に示す。

評価基準

【有効性】

CDI に対する標準治療に MK-3415A 又はプラセボを追加投与した際の被験者の CDI 再発の割合（以下、CDI 再発率）を比較した。過去に発症した CDI が回復し、標準治療を中止した後に、*C difficile* トキシン便検査陽性で、CDI が新たに発症した場合を CDI の再発と定義した。さらに副次評価項目では、標準治療に MK-3415A を追加併用投与した場合の治療効果を以下の評価項目を用いてプラセボと比較検討した。

- CDI 治癒（下痢の回復）までの期間
- 排便回数、便の硬さ及び随伴症状により評価する疾患の重症度（重度の疾患を有する被験者の割合を含む）
- 標準治療の非奏効率
- 治験期間中の入院期間

【安全性】

試験期間中に以下を確認し、標準治療に MK-3415A 又はプラセボを追加併用投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

C Confidential

- バイタルサイン測定（体温、安静時血圧、心拍数及び呼吸数）
- 身体所見
- 臨床症状
- 臨床検査値
- ADA の発現

観察期間を含む試験期間中のすべての有害事象、特定の身体所見及び臨床検査について評価した。臨床検査値異常は、臨床徴候又は症状を誘発、若しくは新たな治療又は既存治療の変更を要した場合に限り「有害事象」とした。

治験薬の投与中又は投与後（規定範囲内）に発現した発熱、悪寒、発疹、関節痛又は関節腫脹、息切れ、頭痛、疲労又は蕁麻疹は、質問形式により有害事象を収集した。治験薬投与後のその他の事象は、規定の来院及び電話連絡時、規定外の電話連絡及び来院時、並びに特定の被験者の医療記録の閲覧により収集した。

臨床検査には、血液一般検査（白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン／ヘマトクリット、血小板）、血液生化学検査（ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、尿素窒素、クレアチニン・クリアランス、ブドウ糖、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）及び尿検査（ディップスティック及び微視的検査）を含めた。

治験薬の投与前（0日目[4]）及び投与後10日目（± 2日）及び84日目（± 10日）に、すべての被験者で ADA の抗体価を測定した。さらに、本試験に最初に組み入れられた20例については、治験薬投与後168日目（± 14日）にも ADA の抗体価測定用に採血した。

【薬物動態】

すべての被験者を対象に、血清中の MK-3415及び MK-6072の濃度並びに ADA の抗体価を測定するための血液検体を、治験薬投与前（0日目）、投与後1時間、及び投与後3日目（± 1日）、10日目（± 2日）、28日目（± 3日）、56日目（± 7日）及び84日目（± 10日）に採取した。

薬物動態解析では WinNonlin 5.0ソフトウェアを用い、薬物動態パラメータ値［消失半減期（$t_{1/2}$）、C_{max}、AUC_{0-t}及び $AUC_{0-\infty}$］を推定した。各被験者の半減期は、WinNonLin 5.0のデフォルト設定、すなわち少なくとも3つの測定時点を用い、自由度調整済み寄与率 ≥ 0.95となる場合に算出した。

統計計画及び解析

【有効性】

CDI に対する標準治療に MK-3415A 又はプラセボを併用投与した際の被験者の CDI 再発の割合を比較する主要評価項目に対する解析は、治験参加終了時まで適格なすべての被験者を対象とする Intent-to-Treat（ITT）解析とした。標準治療の標準的な期間を10～14日（± 2日）と定義し、標準治療を受けた被験者を対象として、別途解析を実施した。

[4] 本試験では治験薬投与日は 0 日目であり、治験薬投与翌日を治験薬投与後 1 日目とした。

C Confidential

副次評価項目については、すべての被験者を対象とした ITT 解析、及び Per-protocol（PP）解析も実施した。なお、PP 解析では以下の被験者を除外した。

- 標準治療又は下痢がフォローアップ期間終了時まで継続していた被験者
- 初回の標準治療期間が8日間以下の被験者
- 組入れ時に下痢が認められなかった被験者
- 組入れ前6日以内に静注免疫グロブリンを投与された被験者

下痢の回復までの期間（Time to resolution of disease）とは、2日間連続して下痢が消失するまでに要した期間と定義した。この評価項目では標準的な生存時間解析法（Kaplan-Meier 法で生存曲線を検討し、ログランク検定で群間差の検定を実施）を用いた。標準治療非奏効の被験者を以下のように定義した。

- 何らかの治療により1回は回復したが、その後標準治療中に下痢が再発した被験者
- 下痢の悪化又は下痢の持続により担当医が標準治療を変更した被験者
- 標準治療14日目に下痢が持続していた被験者

治験薬投与後に標準治療非奏効例となった各群の被験者の割合を Fisher 検定を用いて比較した。

1日5回以上の排便が2日間以上、又はイレウスの徴候として3つ以上の全身症状（食欲不振、悪心、腹痛、腹部痙攣、腹部不快感、発熱又は白血球増加症）、又は治療の一環として手術を要する場合を「重度」と定義した。週ごとに、治験薬投与後に重度であった被験者の割合を Fisher 検定を用いて比較した。

【安全性】

記述統計量を用いて、試験中に認められたすべての有害事象を要約した。器官別、種類別、程度別（DMID グレードに基づく）、及び治験薬との因果関係別に有害事象の発現率を要約した。Fisher の直接確率法を用いて、有害事象の種類別に発現率を群間比較した。

ADA の発現について投与群別に要約した。すべての被験者は84日目（± 10日）まで評価した。本試験に組み入れられた最初の20例の被験者は168日目（± 14日）まで追跡して ADA の発現を判定し、データを投与群別に要約した。

【薬物動態】

MK-3415及び MK-6072の薬物動態パラメータ並びに ADA の抗体価を投与群別に要約した。また、被験者別に治験薬投与時（投与前に採取したベースライン検体）からの血中薬物濃度推移を要約した。CDI の再発又は回復等の臨床評価項目と血清中 MK-3415及び MK-6072濃度の関係を相関解析により検討した。

C Confidential

2.7.6.3.2.2　　被験者の内訳及び背景

本試験では、200例（MK-3415A 群：101例、プラセボ群：99例）が無作為に割り付けられ全例が解析対象症例となった。このうち、178例（MK-3415A 群：93例、プラセボ群：85例）が治験を完了した。MK-3415A 群101例のうち9例（死亡：7例、追跡不能：1例、弁護士による同意撤回：1例）及びプラセボ群99例のうち13例（死亡：8例、追跡不能：2例、被験者による同意撤回：3例）が治験を完了しなかった。

本試験には20～101歳（平均63.8歳）の男女が組み入れられた。被験者の多くは女性（132例、内訳は MK-3415A 群：61例、プラセボ群：71例）で、男性は68例（MK-3415A 群：40例、プラセボ群：28例）であった。

2.7.6.3.2.3　　有効性の結果

2.7.6.3.2.3.1　　CDI 再発率

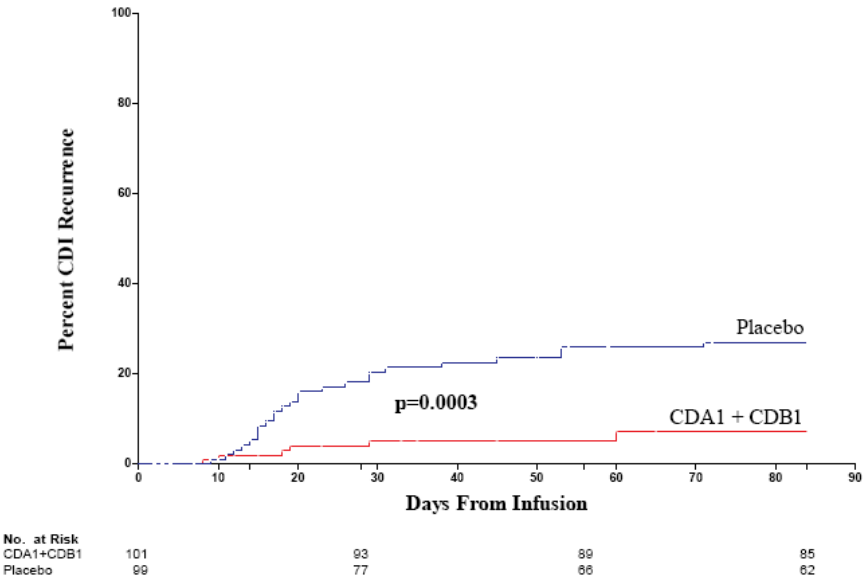
標準治療の抗菌薬に MK-3415A を追加投与した際の CDI 再発率はプラセボと比較して有意に低下した。ITT 解析集団における CDI 再発率は、MK-3415A 群の7%に対してプラセボ群では25%であった（P=0.0004）[表 2.7.6.3.2-1]。また、CDI 再発までの期間についても2群間で有意差が認められた（P=0.0003）[図 2.7.6.3.2-1]。

表 2.7.6.3.2-1 CDI 再発の要約（ITT 及び PP 解析集団）（017 試験）

Primary Efficacy Endpoint	Analysis Population	MK-3415A	Placebo	p-level
Recurrence CDAD (%, n)	ITT	N=101	N=99	0.0004
		6.9 (7)	25.3 (25)	
Recurrence CDAD (%, n)	PP	N=93	N=82	<0.0001
		6.5 (6)	29.3 (24)	

Data Source：[資料5.3.5.1.1: P017]

Confidential



CDA1＋CDB1: MK-3415A

図 2.7.6.3.2-1 CDI 再発までの期間（Kaplan-Meier 解析）（017 試験）（ITT）

2.7.6.3.2.3.2　下痢の回復までの期間

治験薬投与後、初回の下痢が発現してから回復するまでの期間の中央値、重度の下痢（初回の下痢の発現日から初回の下痢の回復及び標準治療中止までに1日5回以上の軟便が連続2日間以上と定義）が発現した被験者の割合、並びに治験薬投与後に標準治療の効果が認められなかったと判断された被験者の割合において、投与群間に有意な差は認められなかった。また、初回 CDI に対する平均入院期間でも有意な群間差は認められなかった。

また、トキシン便検査で確認された CDI の再発又は標準治療中の抗菌薬で層別した際の CDI の再発、下痢の再発、及び標準治療にかかわらず初回下痢の回復後に発現したあらゆる下痢も有効性の評価項目とした。これらのいずれの評価項目でも、MK-3415A 群の発現割合はプラセボ群と比べて有意に低かった。疫学的に重要な部分集団（バンコマイシン又はメトロニダゾールのいずれかの標準治療を受けており、*C difficile* の流行株に感染した、CDI の既往歴を有する患者）で CDI を再発した被験者の割合は、プラセボ群よりも MK-3415A 群の方が少なかった。

2.7.6.3.2.4　薬物動態の結果

薬物動態の評価には、MK-3415A を投与した被験者101例のうち、事前に規定したパラメータの算出に十分な血清中薬物濃度データが得られた74例を含めた。MK-3415の半減期の中央値は27日[表 2.7.6.3.2-2]、MK-6072の半減期の中央値は20日[表 2.7.6.3.2-3]であった。また、MK-3415及びMK-6072のその他の薬物動態パラメータの結果を、それぞれ[表 2.7.6.3.2-2]及び[表 2.7.6.3.2-3]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-2 MK-3415 の薬物動態パラメータの要約（017 試験）

n=74	Apparent Terminal Half Life (days)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (hours x µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hours x µg/mL)
Arithmetic Mean	26.28	250.1	102855.0	115197.1
SD	8.429	78.98	33413.30	37546.90
Median	27.1	247.6	105249.8	115524.2
Min	5.68	108.9	18586.0	26004.6
Max	39.84	451.7	182768.9	218965.0

表 2.7.6.3.2-3 MK-6072 の薬物動態パラメータの要約（017 試験）

n=74	Apparent Terminal Half Life (days)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (hours x µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (hours x µg/mL)
Arithmetic Mean	22.28	244.9	84626.2	98540.9
SD	13.176	77.12	64338.81	129413.74
Median	20.43	237.4	75354.1	81206.5
Min	4.00	77.6	16966.9	20246.0
Max	104.42	558.4	480817.3	1107528.9

2.7.6.3.2.5　安全性の結果

2.7.6.3.2.5.1　有害事象及び副作用

本試験で治験薬投与後12週間に MK-3415A 群で98例（97.0%）及びプラセボ群で96例（97.0%）に少なくとも1件の有害事象が認められた。このうち副作用は、MK-3415A 群で15例（14.9%）及びプラセボ群で18例（18.2%）に認められた。

治験薬投与後12週間に発現頻度の多かった有害事象（いずれかの投与群で発現率10%以上）は、腹痛、悪心、頭痛、疲労、白血球増加、発熱、浮動性めまい、尿路感染、低カリウム血症、嘔吐、血便排泄、関節痛、及び不眠症で、両投与群で同程度であった[資料5.3.5.1.1: P017]。下痢（MK-3415A 群：40%、プラセボ群：56%）及び食欲減退（MK-3415A 群：20%、プラセボ群：42%）については、本剤に比べてプラセボ群の方が数値的に高かった。

2.7.6.3.2.5.2　死亡

本試験期間中に15例が死亡した。死亡の内訳は、MK-3415A 群7例（6.9%）、プラセボ群8例（8.1%）であった（P=0.79）。本項では MK-3415A 群7例の叙述は以下に、プラセボ群の叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]に示す。

【MK-3415A 群】

1)　被験者番号：203-0401（87歳、女性）

C Confidential

本被験者の重要な病歴は、冠動脈バイパス移植、うっ血性心不全、心房細動、ペースメーカー、僧帽弁逆流、深部静脈血栓症、高血圧、褥瘡性潰瘍、慢性腎不全、慢性の下痢、反復性尿路感染であった。本被験者は入院中に体液量減少に続発した慢性腎不全の急性悪化に伴うクロストリジウム・ディフィシル大腸炎と診断された。被験者は治験薬投与後に退院し、高度看護施設へ入所した。その後、呼吸困難及び呼吸窮迫のため治験薬投与後4日目に再入院となり、左側の胸水、著明な白血球増加症、急性腎機能不全及び膿尿が認められた。被験者は尿路感染、敗血症及び胸水を伴う肺炎と診断された。治験薬投与後15日目、生命維持装置が外され死亡した。治験責任医師は、本事象は未知であり、治験薬投与とは時間的関連性があり因果関係はどちらともいえないと判定した。治験依頼者の医学専門家は、本事象は原疾患及び臨床症状により引き起こされた可能性があるため、治験薬との因果関係は考えにくい（unlikely related）と判定した。

2)　被験者番号：209-1001（83歳、男性）

本被験者の重要な病歴は、口腔扁平上皮癌、高血圧、遠い過去の心筋梗塞、骨関節炎、栄養障害であり、再発性の CDI と診断される前に複数回の CDI 発症が認められた。治療を経て下痢の症状は軽快したが、看護の必要性から継続入院していた。治験薬投与後24日目、被験者は呼吸困難を発現し、呼吸器感染の可能性と診断された。被験者の家族の同意に基づき、緩和ケアのみの治療方針がとられた後、治験薬投与後33日目に被験者は死亡した。治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家は、本事象は未知であるものの治験薬との因果関係は否定した。

3)　被験者番号：253-0204（74歳、男性）

本被験者の重要な病歴は、関節リウマチ、高脂血症、心房細動、発作性上室性頻脈、発作性疾患、うっ血性心不全及び心筋梗塞を伴う冠動脈疾患、慢性腎機能不全、胃炎、高血圧、慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）であった。本被験者は、*C. difficile* 疾患を合併する肺炎のため入院し、治験薬投与後3日目に退院した。治験薬投与後21日目に、被験者は心房細動及び肺炎の再発に対する治療を受けるために再入院となった。被験者の呼吸状態は悪化し、バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium*（VRE）敗血症と診断された。治験薬投与後35日目に本被験者は死亡した。死因として VRE 敗血症（数日）を原因とする呼吸不全（数日）及び重度の慢性閉塞性肺疾患（数年）が挙げられた。治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家は、本事象は未知であるものの治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

4)　被験者番号：262-0908（79歳、男性）

本被験者の重要な病歴は、COPD、高血圧、近年疑われた小腸閉塞であった。被験者は虚血性大腸炎の可能性のため入院したが、後日、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎と診断された。入院中、白血球増加症が悪化し、治験薬投与後9日目に左側腎梗塞又は腎盂腎炎、構音障害の新規発現と診断された。被験者の臨床状態は、COPD の悪化、アテローム性動脈硬化症、高血圧、栄養不良、感染及び炎症、自殺企図を含む精神的な問題などであった。終末期／緩和ケアを受けた後、被験者は治験薬投与後12日目に死亡した。直接の死因は敗血症であった。潜在的な原因は、

C Confidential

腎梗塞、塞栓症（非外傷性）、アテローム性動脈硬化症であった。治験責任医師は、本事象は未知であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。治験依頼者の医学専門家は、被験者が本事象を引き起こした可能性のある複数の医学的問題を有しているため、本事象と治験薬との因果関係を考えにくいと判定した。

5)　被験者番号：262-0910（83歳、男性）

本被験者の重要な病歴は、脳血管発作、慢性腎疾患、2型糖尿病、冠動脈疾患、高血圧、うっ血性心不全、心房細動、COPD、末梢血管疾患であった。被験者は外来患者であり、組入れ時の検査では *C. difficile* 陽性であった。治験薬投与後45日目、高度看護施設において看護師1名が被験者を看護した際、最初は被験者の意識レベルの低下もなく状況を十分に認識できていると判断した。しかし、わずか15分後に被験者の意識レベルは低下し反応が認められず死亡しているのが発見された。治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、本事象は未知であるものの本事象と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

6)　被験者番号：292-1701（39歳、女性）

本被験者の重要な病歴は、HIV、臨床的に寛解の状態にあるバーキット様リンパ腫、薬剤誘発性肝炎であり、被験者は8サイクル目の化学療法を受けるために入院し、上気道感染及び *C. difficile* 関連大腸炎と診断され、本治験薬が投与された。被験者は治験薬投与後1日目に退院し、4日目に発熱、好中球減少、ニューモシスティス肺臓炎、サイトメガロウイルス抗原血症のため再入院した。治験薬投与後22日目に呼吸状態が大きく悪化し、23日目に心停止となり死亡した。治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家により、本事象は未知であるものの本事象と治験薬との因果関係は否定された。

7)　被験者番号：292-1709（101歳、男性）

本被験者の重要な病歴は、うっ血性心不全、高血圧、心房細動、上室性頻脈、消化性潰瘍疾患、胃腸出血の既往歴であった。被験者は心房細動の悪化により入院し、入院中に *C.difficile* 大腸炎と診断された。入院中、治療目的を緩和ケアとする方針転換があり、被験者は長期療養施設に転院した。治験薬投与後8日目、うっ血性心不全及び COPD が進行し被験者は死亡した。治験責任医師は、本事象は未知であるものの本事象と治験薬との因果関係は否定された。治験依頼者の医学専門家は、本事象は未知であるものの因果関係は考えにくいと判定した。

2.7.6.3.2.5.3　　その他の重篤な有害事象及び副作用

本試験で治験薬投与後12週間に、MK-3415A 群で18例（17.8%）及びプラセボ群で28例（28.3%）に少なくとも1件の重篤な有害事象が認められた。このうち多くの被験者は、重篤な有害事象により入院又は入院期間の延長に至った[資料5.3.5.1.1: P017]。MK-3415A 群に比べプラセボ群で重篤な有害事象の発現率が高い傾向だったが統計的有意差（有意水準：0.05）は認められなかった[資料5.3.5.1.1: P017]。しかし、新たな入院又は入院期間の延長に至った重篤な有害事象の発現率は、

C Confidential

MK-3415A 群に比べプラセボ群が高く群間比較の値は0.054であった[資料5.3.5.1.1: P017]。その他の重篤な有害事象一覧及び叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]に示す。

また、重篤な有害事象を発現した被験者のうち7例（MK-3415A 群：3例、プラセボ群：4例）が、治験薬との因果関係がどちらともいえない又はたぶんあり（重篤な副作用）と判定された。重篤な副作用を発現した MK-3415A 群の被験者3例のうち2例（被験者番号：203-0401及び262-0908）の事象は死亡に至るものであり、これらの叙述を[2.7.6.3.2.5.2 項]に記載した。なお、3例目（被験者番号：215-1604）の叙述を以下に示し、プラセボ群4例の叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]に示す。

【MK-3415A 群】

被験者番号：215-1604（70歳、女性）

本被験者は、2件の重篤な有害事象を発現し、このうち1件は治験薬との因果関係が否定できなかった（potentially related）。過去の重要な病歴は慢性の貧血、絨毛腺腫に対する部分的な結腸切除、盲腸の回転異常、胃バイパス手術、IVC フィルター留置であった。被験者は、尿路感染に対する抗菌薬の治療を終了後、悪心、嘔吐、持続的な下痢、脱水のために入院し、直後に *C. difficile* 関連症との診断を受け、本試験に組み入れられた。被験者は入院を継続し、治験薬投与後5日目に血小板減少症を発現したものの、13日目に自然に正常範囲内に改善した。治験責任医師により、本事象は未知であり、治験薬との因果関係はたぶんありと判定された。治験依頼者の医学専門家は、本事象は未知であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないが、静脈内急速輸液による希釈効果及び感染などの他の要因が血小板減少症に寄与した可能性があると判定した。

被験者は、栄養障害及び貧血の悪化が進行中であったため入院を継続した。被験者は、治験薬投与後19日目の来院日に貧血の悪化を呈し、複数回の輸血を要した。この貧血は、Rifaximin の投与に関連した溶血であった。投与中止後、ヘマトクリットは被験者のベースライン値にまで改善した。治験責任医師及び治験依頼者の医学専門家は、本事象は未知であり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

2.7.6.3.2.5.4　投与中止に至った有害事象

本試験で治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

2.7.6.3.2.5.5　その他の有害事象

2.7.6.3.2.5.5.1　臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査結果の全体的な評価から、スクリーニング時と最終検査時の間で重大な変化又は傾向は認められなかった。治験薬の投与中及び投与後に質問形式により得られたバイタルサインに関する有害事象において、MK-3415A 及びプラセボで有意な群間差又は経時的な明らかな傾向は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.3.2.5.5.2　　免疫原性

本試験に組み入れられた全被験者のうちMK-3415A群の2例で治験薬投与前にADAが陽性と判定された。このうち1例（被験者番号：253-0206）はMK-3415Aの投与後には陰性となったが、もう1例（被験者番号：259-0609）はMK-3415A投与後もADAが陽性であったものの投与前と比べ変化は認められなかった。治験薬投与後6ヵ月間（168日± 14日）追跡調査した被験者20例（MK-3415A群：8例、プラセボ群：12例）においてADAは検出されなかった。

本試験全体として、CDIの被験者でMK-6072とMK-3415の単回投与における忍容性は良好であった。

2.7.6.3.2.6　　結論

抗菌薬の標準治療に*C difficile*トキシンAに対するヒトモノクローナル抗体（MK-3415）及び*C difficile*トキシンBに対するヒトモノクローナル抗体（MK-6072）を単回投与した被験者のCDI再発率はプラセボと比べて統計学的に有意に低下した。また、CDIの標準治療（メトロニダゾール又はバンコマイシン）にMK-3415Aを追加投与した際、CDIの経過に好ましい影響がみられた。本試験では、主要評価項目としてCDIの再発の割合の低下を評価しており、副次評価項目では初回CDIに及ぼすMK-3415A併用投与の影響を評価した。下痢が回復するまでの期間、初回CDIに対する入院日数及び初回CDI発症中の下痢の重症度は、MK-3415A群とプラセボ群の間で類似していた。本試験期間中にいずれの被験者もMK-3415Aに対する抗体反応を示さなかった。

C Confidential

2.7.6.3.3　*Clostridium difficile* 感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MODIFY I；001試験）［評価資料］

001試験の概要を以下に示す。本試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]に示す。

2.7.6.3.3.1　試験デザイン

治験実施計画書標題

Clostridium difficile（*C. difficile*）感染症に対する抗菌薬治療中の患者を対象とした MK-3415（*C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体）、MK-6072（*C. difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体）及び MK-3415A（*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B それぞれに対するヒトモノクローナル抗体）の単回投与による有効性、安全性及び忍容性についての第Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照アダプティブデザイン試験（MODIFY I 試験）

実施医療機関

184施設（米国75施設、イタリア13施設、カナダ11施設、スペイン9施設、オーストラリア8施設、英国8施設、ドイツ7施設、ポルトガル7施設、チリ6施設、チェコ共和国6施設、デンマーク6施設、イスラエル5施設、ベルギー4施設、コロンビア4施設、ニュージーランド4施設、南アフリカ4施設、オーストリア3施設、ブラジル3施設、メキシコ1施設）（日本では未実施）

治験期間

2011年11月1日（第1症例の初回来院日）～2014年12月9日（最終症例の最終来院日又は早期中止日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

約1時間かけて単回静脈内投与した。

目的

【主要目的】

1) 標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415A の単回投与による治療が、投与後12週間に *C. difficile* 感染症（以下、CDI）を再発する被験者の割合（以下、CDI 再発率）を低下させるかを、標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415又は MK-6072の単回投与と比較し評価した［本目的は中間解析（「試験デザイン」参照）及び最終解析時に評価した］。
2) 標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415A の単回投与による治療が、投与後12週間で CDI 再発率を低下させるかを、標準治療抗菌薬との併用下におけるプラセボ単回投与と比

C Confidential

較し評価した［中間解析の結果によっては、MK-3415A を構成する単体のモノクローナル抗体（MK-3415又は MK-6072）を含む場合がある］。

3) CDI に対する標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415、MK-6072又は MK-3415A の単回投与による治療を受けた被験者での安全性プロファイルを、プラセボと比較し評価した。

【副次目的】

有効性副次目的は、主に MK-3415A とプラセボの比較に焦点を当てた。しかしながら、単独のモノクローナル抗体（MK-3415又は MK-6072）治療群のいずれか又は両方で、MK-3415A との差が認められず、プラセボと比較して優越性が示された場合、以下の有効性副次目的には、当該治療群も含めることとした。

1) 初回 CDI が Clinical Cure［初回 CDI に対して標準治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準治療の完了直後2日間連続して下痢がない（24時間当たりの軟便回数が2回以下）場合と定義］に至った被験者集団において、標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415A の単回投与による治療が、投与後12週間の CDI 再発率を低下させるか、プラセボと比較し評価した。
2) 標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415A の単回投与を受けた治療群において、Global Cure（初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ、治験薬投与後12週間まで CDI 再発がない場合）に至った被験者の割合（以下、Global Cure 率）をプラセボ群と比較し評価した。
3) 以下の特定の部分集団（CDI 再発リスクが高い集団）において、標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415A の単回投与による治療が、投与後12週間の CDI 率を低下させるか、プラセボと比較し評価した。
   (1) 組入れ前6ヵ月における CDI 既往歴の有／無
   (2) 組入れ時における *C. difficile* BI/NAP1/027株（以下、027株）の感染の有／無
   (3) 組入れ時における *C. difficile* 流行株（027、001、078及び106株を含むが、これらに限定されるものではない）の感染の有／無
   (4) 組入れ時における CDI が臨床的に重症である／重症でない
   (5) 組入れ時における年齢が65歳未満／65歳以上
   (6) 組入れ時における免疫不全状態の合併の有／無
4) CDI に対する標準治療抗菌薬との併用下における MK-3415、MK-6072又は MK-3415A の単回投与を受けた治療群において、投与開始後24時間以内に発現した注入特有反応（infusion-specific reactions）を、プラセボ群と比較し評価する。

<u>試験デザイン</u>

本試験は、CDI の初回発症時又は再発時に経口抗菌薬の標準治療（メトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシン[5]）を受けている18歳以上の成人患者において、MK-3415A［*C. difficile* トキシン A に対するモノクローナル抗体（MK-3415）及び *C. difficile* トキシン B に対する

[5] 本邦では未発売

C Confidential

モノクローナル抗体（MK-6072）］の有効性、安全性及び忍容性を検討するための第Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験である。適格な被験者を1：1：1：1の比で4群（MK-3415、MK-6072、MK-3415A 又はプラセボ）のいずれかに無作為に割り付けた。無作為割付けは、経口抗菌薬の標準治療（メトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシン）及び無作為割付け時の被験者の入院状態（入院又は外来）によって層別した。標準治療抗菌薬の投与は、遅くとも治験薬投与後1日目までに開始し、10～14日間投与することとした。

被験者は、1日目に10 mg/kg の実薬（MK-3415、MK-6072又は MK-3415A を生理食塩液で希釈）又はプラセボ（生理食塩液）を単回静脈内点滴投与した。治験薬投与後12週間（85日目±5日）まで有効性指標の追跡を行った。安全性については、投与中及び治験薬投与後4週間（29日目±3日）までの臨床症状及び臨床検査値の有害事象［注入特有反応（infusion-specific reactions）、心電図、バイタルサイン、身体所見、被験者の症状／所見、臨床検査値を含む］の累積データにより評価した。重篤な有害事象は治験薬投与後12週間まで評価した。本試験ではアダプティブデザインを採用しており、中間解析（被験者の約40%が12週間の治験期間を完了又は中止した時点で実施）の結果で、MK-3415A と比較して CDI 再発率に有意差が認められた（すなわち、MK-3415A が MK-3415よりも有意に優れていた、又は MK-3415A が MK-6072よりも有意に優れていた）場合、モノクローナル抗体治療群（MK-3415又は MK-6072）のいずれか又は両方を投与群から外すことを可能とした。

本試験のデザインを以下に示す[図 2.7.6.3.3-1]。

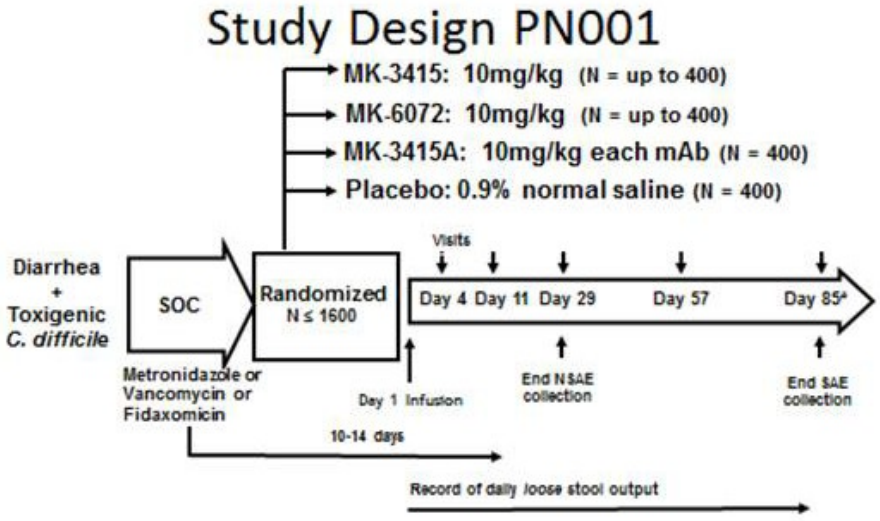


図 2.7.6.3.3-1 治験デザイン（治験薬投与後 12 週間）（001 試験）

C Confidential

用法・用量／ロット番号

【用法・用量】

- MK-3415A 群：MK-3415 10 mg/kg 及び MK-6072 10 mg/kg を単回静脈内投与（403例）
- MK-3415群：10 mg/kg を単回静脈内投与（242例）
- MK-6072群：10 mg/kg を単回静脈内投与（403例）
- プラセボ群：生理食塩液を単回静脈内投与（404例）

【ロット番号】

薬剤名及び力価	容量	ロット番号
MK-3415トキシン A 抗体（[redacted]）	[redacted]	[redacted]
MK-6072トキシン B 抗体（25 mg/mL）	40 mL	

診断／選択基準

本試験では、18歳以上の CDI（下痢を呈し、かつ *C. difficile* トキシン便検査が陽性）患者で、標準抗菌薬治療を受けており（又は受ける予定であり）、更に治験に同意した患者を組み入れた。組入れ基準の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]に示す。

評価基準

【有効性】

有効性の主要評価項目：

1) 最大の解析対象集団（FAS）における、治験薬投与後12週間（85日目± 5日）までの CDI 再発率

CDI 再発とは、初回 CDI が Clinical Cure に至った後、新たな下痢を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での *C. difficile* トキシン便検査が陽性となった場合と定義した。

有効性の副次評価項目：

1) Global Cure 率（Clinical Cure の持続ともいう）

Global Cure とは、初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ、治験薬投与後12週間まで CDI 再発がない場合と定義し評価した。

2) 特定の部分集団における CDI 再発率

FAS の部分集団での CDI 再発を、有効性の副次評価項目として評価した。本評価では、主要評価項目と同じ CDI 再発の定義を用いるが、評価の対象は、（1）初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の部分集団、並びに（2）副次目的の3つ目で定義した部分集団（CDI 再発リスクが高い集団）とした。

C Confidential

探索的有効性評価項目：

1) Clinical Cure 率

Clinical Cure に至った被験者の割合（Clinical Cure 率）を評価した。Clinical Cure とは、初回 CDI に対して標準治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準治療の完了直後2日間連続して下痢がない（24時間当たりの軟便回数が2回以下）場合と定義した。初回 CDI に対して14日間を超える標準治療を要した被験者は、Clinical Cure に合致しないものとして扱う。14日間の標準治療は、16暦日以内の治療と定義した。

2) 下痢の再発に至った被験者の割合

初回 CDI が Clinical Cure に至った後、トキシン便検査で陽性結果が得られたか否かにかかわらず、新たな下痢（24時間以内に3回以上の軟便）を発現した場合と定義し、下痢を再発した被験者の割合を評価した。

薬物動態評価項目：

1) MK-3415及び MK-6072の経時的血清中濃度の要約統計量を治験総括報告書に示す。また本試験の薬物動態データは他の試験のデータと統合し、母集団薬物動態解析を実施した。結果は別途報告書に記載した[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。

免疫原性評価項目：

1) 陰性

治験薬投与前及び投与後のいずれの検体からも MK-3415又は MK-6072に対する抗薬物抗体（ADA）が検出されず、投与後に採取した最終検体の MK-3415又は MK-6072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物濃度の閾値（以下、DTL）を下回った場合

2) 不確定

治験薬投与前及び投与後のいずれの検体からも MK-3415又は MK-6072に対する ADA が検出されず、投与後に採取した最終検体の MK-3415又は MK-6072濃度が、DTL を超えた場合

3) 治験薬投与に伴う陽性

治験薬投与前の検体が陰性で、投与後の検体の少なくとも1つが陽性の場合（治験薬投与により誘発された陽性）、又は治験薬投与前及び投与後の検体が陽性で、投与前から投与後にかけて抗体価が上昇した場合（治験薬投与により亢進した陽性）

4) 治験薬投与に伴わない陽性

治験薬投与前の検体が陽性で、投与後の検体が陰性の場合、又は治験薬投与前及び投与後の検体が陽性で投与前から投与後にかけて抗体価の上昇が認められない場合

なお、確認試験で ADA 陽性と判定された被験者については、抗体価及び中和能も評価した。

C Confidential

【安全性】

1)　MK-3415A、MK-3415及び MK-6072の安全性及び忍容性は、All Patients as Treated（APaT）を対象として、有害事象の臨床評価及び適切な時点でのバイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）、臨床検査及び心電図を含む他の試験パラメータの検査に基づいて評価した。有害事象は、被験者の症状、バイタルサイン又は身体所見、心電図所見並びに他の臨床検査値の入念な評価又は測定に基づいて特定した。

統計計画及び解析

有効性、薬物動態、免疫原性及び安全性のすべての解析は治験実施計画書に従って実施した。

本試験では1回の中間解析を計画した。無作為割付けした被験者681例を対象とし、そのうち632例から中間解析時点で主要評価項目のデータが得られた（当初計画した被験者1,600例中の39.5%）。MK-3415群はプラセボ群と比較して有効性が認められず、死亡及び重篤な有害事象の件数が多かったことから、外部のデータモニタリング委員会（eDMC）は MK-3415群への組入れ中止を勧告した。

【有効性】

有効性の結果は、第一種の過誤の確率を制御する方法を考慮した上で、統計学的に有意であると判断した。正式な仮説検定ではなく、評価項目と投与効果の関連の強さの指標として、他の有効性評価項目についても名目上の P 値を計算した。他に規定していなければ、すべての統計的検定は $\alpha = 0.025$（片側）にて実施した。

層別因子で調整した Miettinen and Nurminen 法を用いて、2値の評価項目（例：CDI 再発率、Global Cure 率、Clinical Cure 率）を投与群間で比較した。無作為割付けに用いたものと同様に、無作為割付け時点の標準治療の抗菌薬（メトロニダゾール／バンコマイシン／フィダキソマイシン）及び入院状態（入院／外来）の層別因子を用いた。部分集団解析では、標準治療の抗菌薬及び入院状態の層別因子で調整せずに、Miettinen and Nurminen 法を用いて信頼区間を算出した。

ノンパラメトリック Kaplan-Meier 法を用いて、各投与群における CDI 再発までの期間の分布を推定した。CDI 再発までの期間の投与群間の差を、層別ログランク検定により評価した。CDI 再発の開始日は、新たな下痢を最初に発現した日とした。CDI 再発前に追跡不能となった被験者については、便の最後の記録日をもって再発までの期間を右側打切りとした。CDI 再発が記録されずに12週間の治験期間を完了した被験者は、便の最後の記録日で打切りとした。初回 CDI が Clinical Cure に至らなかった被験者については、治験薬投与日（1日目）をもって再発までの期間を右側打切りとした。

【安全性】

解析は段階的な方法（tiered approach）を用いた。段階（tier）によって実施する解析が異なる。事前に規定した安全性評価項目及び特に関心のある有害事象を「Tier 1」の安全性評価項目とし、群間比較に関する統計的検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。その他の安全性評価項目は

C Confidential

「Tier 2」又は「Tier 3」とした。Tier 2の評価項目については群間比較のための差の点推定値とその95%信頼区間を用いて評価し、Tier 3の評価項目については投与群ごとの点推定値のみを算出した。

Tier 1の事象として事前に規定しない有害事象（基本語及び器官別大分類）並びに臨床検査値及びバイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動は、発現した例数に基づき Tier 2又は Tier 3に分類した。いずれかの投与群で4例以上に発現した事象は Tier 2とし、それ以外のすべての有害事象及び事前に規定した範囲を超える変動は Tier 3とした。

Tier 1の事象として事前に規定しない臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量は Tier 3とした。ベースライン及び治療中の値並びにベースラインからの変化量の要約統計量を表形式にて報告した。

臨床症状及び臨床検査値におけるすべての有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用を発現した被験者の割合、並びに有害事象により中止した被験者の割合を Tier 1の評価項目として扱った。注入特有反応（infusion-specific reactions）を Tier 2の評価項目として扱った。各事象を発現した被験者の割合の投与群間の差に関する、P 値（Tier 1のみ）並びに95%信頼区間（Tier 1及び Tier 2）を算出した。これらの解析は、Miettinen and Nurminen の方法を用いて、層別因子で調整せずに行った。

C Confidential

2.7.6.3.3.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.3.2.1　　被験者の内訳

本試験で無作為化された被験者の内訳を[表 2.7.6.3.3-1]に、有効性解析対象集団（FAS）の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.3-2]に示す。

CDI の初回発症時又は再発時に抗菌薬治療を受けている被験者1,452例を本試験に組み入れ、MK-6072群403例（27.8%）、MK-3415A 群403例（27.8%）、MK-3415群242例（16.7%）及びプラセボ群404例（27.8%）のいずれかに無作為に割り付けた。このうち、1,412例に治験薬を投与し、これらすべてが安全性解析対象（APaT）となった[資料5.3.5.1.3: P001]。また、1,396例（96.1%）が有効性解析対象（FAS）で、このうち1,208例（86.5%）が12週間の追跡期間終了時まで試験を継続し完了した。FAS における主な中止理由は死亡（7.2%）、追跡不能（3.2%）及び同意撤回（2.2%）であった。

表 2.7.6.3.3-1 被験者の内訳（無作為化された被験者）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	403		242		403		404		1,452	
Study Disposition										
Completed	343	(85.1)	201	(83.1)	340	(84.4)	340	(84.2)	1,224	(84.3)
Discontinued	60	(14.9)	41	(16.9)	63	(15.6)	64	(15.8)	228	(15.7)
Adverse Event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Death	20	(5.0)	26	(10.7)	30	(7.4)	25	(6.2)	101	(7.0)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lost To Follow-Up	15	(3.7)	2	(0.8)	11	(2.7)	16	(4.0)	44	(3.0)
Physician Decision	2	(0.5)	2	(0.8)	4	(1.0)	3	(0.7)	11	(0.8)
Progressive Disease	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.2)
Protocol Violation	6	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.2)	9	(0.6)
Subject Withdrew Consent	14	(3.5)	7	(2.9)	15	(3.7)	15	(3.7)	51	(3.5)
Technical Problems	2	(0.5)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	6	(0.4)
Study Medication Disposition										
Completed	385	(95.5)	229	(94.6)	391	(97.0)	397	(98.3)	1,402	(96.6)
Discontinued	3	(0.7)	6	(2.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.7)
Adverse Event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
Technical Problems	3	(0.7)	5	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.6)
Did Not Take Study Medication	15	(3.7)	7	(2.9)	11	(2.7)	7	(1.7)	40	(2.8)

Each subject is counted once for Study Disposition and once for Study Medication Disposition.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

C Confidential

表 2.7.6.3.3-2 被験者の内訳（FAS）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	383		232		386		395		1,396	
Study Disposition										
Completed	338	(88.3)	198	(85.3)	334	(86.5)	338	(85.6)	1,208	(86.5)
Discontinued	45	(11.7)	34	(14.7)	52	(13.5)	57	(14.4)	188	(13.5)
Adverse Event	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Death	19	(5.0)	26	(11.2)	30	(7.8)	25	(6.3)	100	(7.2)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Lost To Follow-Up	15	(3.9)	2	(0.9)	11	(2.8)	16	(4.1)	44	(3.2)
Physician Decision	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	2	(0.5)	6	(0.4)
Progressive Disease	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.2)
Protocol Violation	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
Subject Withdrew Consent	7	(1.8)	3	(1.3)	10	(2.6)	11	(2.8)	31	(2.2)
Study Medication Disposition										
Completed	380	(99.2)	226	(97.4)	385	(99.7)	395	(100.0)	1,386	(99.3)
Discontinued	3	(0.8)	6	(2.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	10	(0.7)
Adverse Event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Technical Problems	3	(0.8)	5	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.6)

Each subject is counted once for Study Disposition and once for Study Medication Disposition.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

2.7.6.3.3.2.2　　被験者の背景

本試験の被験者背景（FAS）を[表 2.7.6.3.3-3]に示す。

全般的に被験者背景は4投与群間で大きな偏りはなく、性別、年齢、人種及び体重は同様であった。FAS の過半数が女性（56.8%）で、60歳以上の被験者の割合が高く（全体の平均年齢62.5歳）、体重の中央値は70.5 kg であった。

本試験で最も多く認められた PCR リボタイプは027株（16.5%）で、流行株（027、014、002、001、106及び020株）は43.4%、強毒株（027、078及び244株）は19.5%であった[表 2.7.6.3.3-4]。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-3 被験者背景（FAS）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	383		232		386		395		1,396	
Gender										
Male	172	(44.9)	102	(44.0)	157	(40.7)	172	(43.5)	603	(43.2)
Female	211	(55.1)	130	(56.0)	229	(59.3)	223	(56.5)	793	(56.8)
Age (Years)										
< 20	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	7	(1.8)	10	(0.7)
20 to 29	19	(5.0)	6	(2.6)	29	(7.5)	15	(3.8)	69	(4.9)
30 to 39	25	(6.5)	14	(6.0)	22	(5.7)	26	(6.6)	87	(6.2)
40 to 49	45	(11.7)	26	(11.2)	42	(10.9)	40	(10.1)	153	(11.0)
50 to 59	54	(14.1)	39	(16.8)	76	(19.7)	68	(17.2)	237	(17.0)
60 to 69	82	(21.4)	49	(21.1)	81	(21.0)	89	(22.5)	301	(21.6)
70 to 79	89	(23.2)	54	(23.3)	67	(17.4)	63	(15.9)	273	(19.6)
80 to 89	55	(14.4)	33	(14.2)	54	(14.0)	70	(17.7)	212	(15.2)
≥ 90	12	(3.1)	11	(4.7)	14	(3.6)	17	(4.3)	54	(3.9)
Mean	62.7		64.5		61.0		62.7		62.5	
SD	17.7		16.8		18.5		18.4		18.0	
Median	65.0		66.0		63.0		65.0		65.0	
Range	18 to 95		21 to 99		19 to 100		19 to 97		18 to 100	
Race										
American Indian Or Alaska Native	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.8)	8	(0.6)
Asian	4	(1.0)	3	(1.3)	4	(1.0)	1	(0.3)	12	(0.9)
Black Or African American	17	(4.4)	16	(6.9)	28	(7.3)	18	(4.6)	79	(5.7)
Multiple	10	(2.6)	3	(1.3)	13	(3.4)	7	(1.8)	33	(2.4)
White	350	(91.4)	210	(90.5)	338	(87.6)	366	(92.7)	1,264	(90.5)
Ethnicity										
Hispanic Or Latino	52	(13.6)	23	(9.9)	46	(11.9)	56	(14.2)	177	(12.7)
Not Hispanic Or Latino	323	(84.3)	207	(89.2)	323	(83.7)	330	(83.5)	1,183	(84.7)
Not Reported	3	(0.8)	2	(0.9)	6	(1.6)	2	(0.5)	13	(0.9)
Unknown	5	(1.3)	0	(0.0)	11	(2.8)	7	(1.8)	23	(1.6)
Weight (kg)										
≤ 70 kg	200	(52.2)	123	(53.0)	177	(45.9)	191	(48.4)	691	(49.5)
>70 kg	183	(47.8)	109	(47.0)	209	(54.1)	204	(51.6)	705	(50.5)
Subjects with data	383		232		386		395		1396	
Mean	72.8		73.9		75.5		74.0		74.1	
SD	19.1		23.1		21.8		19.2		20.6	
Median	70.0		69.2		72.2		70.8		70.5	
Range	34.5 to 145.0		35.3 to 150.2		39.0 to 171.0		34.0 to 168.3		34.0 to 171.0	
BMI (kg/m^2)										
Subjects with data	375		228		379		385		1367	
Mean	26.2		26.7		26.9		26.4		26.5	
SD	6.7		7.8		6.8		6.4		6.8	
Median	25.1		25.3		25.3		25.4		25.2	
Range	14.9 to 55.2		13.1 to 59.6		14.0 to 59.0		13.7 to 59.1		13.1 to 59.6	
Region of Enrollment										
US	176	(46.0)	120	(51.7)	171	(44.3)	186	(47.1)	653	(46.8)
Ex-US	207	(54.0)	112	(48.3)	215	(55.7)	209	(52.9)	743	(53.2)

C Confidential

表 2.7.6.3.3-3 被験者背景（FAS）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Region of Enrollment[†]										
Africa	2	(0.5)	1	(0.4)	5	(1.3)	2	(0.5)	10	(0.7)
Asia-Pacific	17	(4.4)	10	(4.3)	20	(5.2)	23	(5.8)	70	(5.0)
Latin America	29	(7.6)	9	(3.9)	26	(6.7)	30	(7.6)	94	(6.7)
Europe	131	(34.2)	80	(34.5)	139	(36.0)	132	(33.4)	482	(34.5)
North America	204	(53.3)	132	(56.9)	196	(50.8)	208	(52.7)	740	(53.0)

[†]Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia and New Zealand. Latin America includes Brazil, Chile, Colombia and Mexico. Europe includes Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Germany, Israel, Italy, Portugal, Spain, and the United Kingdom. North America includes Canada and the United States.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

表 2.7.6.3.3-4 ベースライン時の PCR リボタイプの要約（FAS）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	226		144		253		245		868	
Most Common[†] or Hypervirulent Ribotypes										
027	37	(16.4)	24	(16.7)	46	(18.2)	36	(14.7)	143	(16.5)
014	16	(7.1)	13	(9.0)	17	(6.7)	17	(6.9)	63	(7.3)
106	18	(8.0)	5	(3.5)	7	(2.8)	18	(7.3)	48	(5.5)
002	12	(5.3)	5	(3.5)	11	(4.3)	16	(6.5)	44	(5.1)
001	10	(4.4)	8	(5.6)	14	(5.5)	10	(4.1)	42	(4.8)
020	13	(5.8)	2	(1.4)	13	(5.1)	9	(3.7)	37	(4.3)
078	7	(3.1)	5	(3.5)	5	(2.0)	8	(3.3)	25	(2.9)
244	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
Other	112	(49.6)	80	(55.6)	136	(53.8)	129	(52.7)	457	(52.6)
Unknown	1	(0.4)	1	(0.7)	4	(1.6)	2	(0.8)	8	(0.9)
027 Ribotype										
Yes	37	(16.4)	24	(16.7)	46	(18.2)	36	(14.7)	143	(16.5)
No	188	(83.2)	119	(82.6)	203	(80.2)	207	(84.5)	717	(82.6)
Unknown	1	(0.4)	1	(0.7)	4	(1.6)	2	(0.8)	8	(0.9)
Epidemic Strain (027, 014, 002, 001, 106 or 020 ribotypes)										
Yes	106	(46.9)	57	(39.6)	108	(42.7)	106	(43.3)	377	(43.4)
No	119	(52.7)	86	(59.7)	141	(55.7)	137	(55.9)	483	(55.6)
Unknown	1	(0.4)	1	(0.7)	4	(1.6)	2	(0.8)	8	(0.9)
Hypervirulent Strain (027, 078, or 244 ribotypes)										
Yes	44	(19.5)	30	(20.8)	51	(20.2)	44	(18.0)	169	(19.5)
No	181	(80.1)	113	(78.5)	198	(78.3)	199	(81.2)	691	(79.6)
Unknown	1	(0.4)	1	(0.7)	4	(1.6)	2	(0.8)	8	(0.9)

[†]Isolated from at least 4% of subjects among those with a baseline positive culture across the Phase III program.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

C Confidential

2.7.6.3.3.3　有効性の結果

本試験の有効性の結果（主要、副次及び探索的評価項目）を[表 2.7.6.3.3-5]及び[図 2.7.6.3.3-2]に示すとともに、個々の結果の詳細を以下に記載する。なお、各評価項目の詳細は[2.7.6.3.3.1 項]に示す。

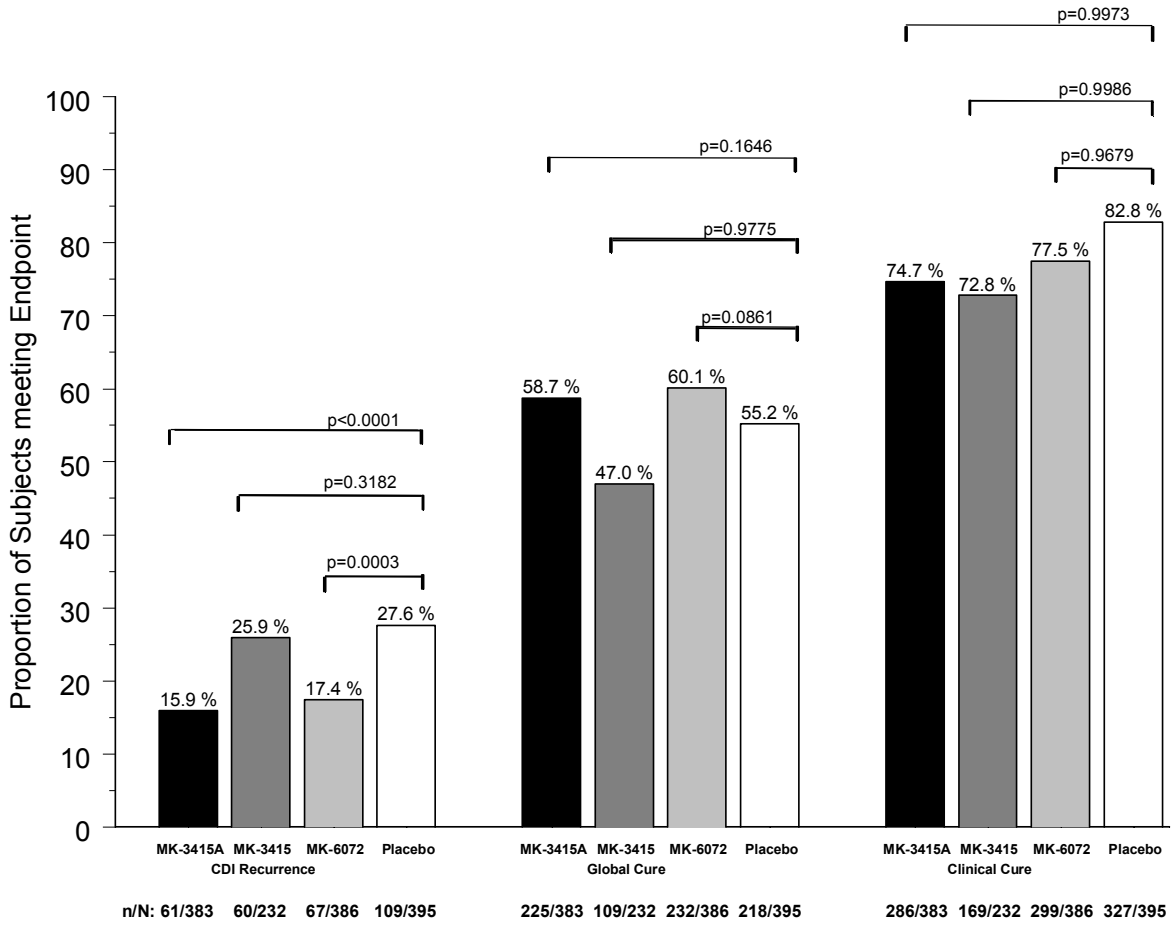
表 2.7.6.3.3-5 有効性解析の要約（FAS）（001 試験）

	MK-3415A N=383	MK-3415 N=232	MK-6072 N=386	Placebo N=395
Primary Endpoint				
CDI Recurrence	61/383 (15.9%)	60/232 (25.9%)	67/386 (17.4%)	109/395 (27.6%)
Secondary Endpoints				
CDI Recurrence, among subjects who attained clinical cure	61/286 (21.3%)	60/169 (35.5%)	67/299 (22.4%)	109/327 (33.3%)
Global Cure	225/383 (58.7%)	109/232 (47.0%)	232/386 (60.1%)	218/395 (55.2%)
CDI Recurrence by Subgroup†				
SoC Therapy (stratification variable)				
Metronidazole	26/189 (13.8%)	23/112 (20.5%)	32/190 (16.8%)	43/192 (22.4%)
Vancomycin	32/182 (17.6%)	36/113 (31.9%)	31/182 (17.0%)	63/189 (33.3%)
Fidaxomicin	3/12 (25.0%)	1/7 (14.3%)	4/14 (28.6%)	3/14 (21.4%)
Hospitalization Status (stratification variable)				
Inpatient	40/254 (15.7%)	36/158 (22.8%)	40/257 (15.6%)	66/261 (25.3%)
Outpatient	21/129 (16.3%)	24/74 (32.4%)	27/129 (20.9%)	43/134 (32.1%)
History of CDI in the past 6 months				
Yes	24/96 (25.0%)	23/69 (33.3%)	27/103 (26.2%)	43/109 (39.4%)
No	37/284 (13.0%)	36/162 (22.2%)	40/282 (14.2%)	66/284 (23.2%)
Infected with 027 Ribotype				
Yes	4/37 (10.8%)	8/24 (33.3%)	12/46 (26.1%)	13/36 (36.1%)
No	31/188 (16.5%)	33/119 (27.7%)	39/203 (19.2%)	63/207 (30.4%)
Infected with Epidemic‡ Strain				
Yes	21/106 (19.8%)	14/57 (24.6%)	25/108 (23.1%)	38/106 (35.8%)
No	14/119 (11.8%)	27/86 (31.4%)	26/141 (18.4%)	38/137 (27.7%)
Infected with Hypervirulent‖ Strain				
Yes	6/44 (13.6%)	12/30 (40.0%)	13/51 (25.5%)	15/44 (34.1%)
No	29/181 (16.0%)	29/113 (25.7%)	38/198 (19.2%)	61/199 (30.7%)
Severe CDI at study entry				
Yes	8/62 (12.9%)	8/31 (25.8%)	7/67 (10.4%)	15/60 (25.0%)
No	51/297 (17.2%)	49/186 (26.3%)	57/303 (18.8%)	88/317 (27.8%)
Age at study entry				
< 65 Years	27/183 (14.8%)	28/110 (25.5%)	39/201 (19.4%)	43/196 (21.9%)
≥ 65 Years	34/200 (17.0%)	32/122 (26.2%)	28/185 (15.1%)	66/199 (33.2%)
Immunocompromised status				
Yes	9/78 (11.5%)	10/55 (18.2%)	15/87 (17.2%)	26/92 (28.3%)
No	52/305 (17.0%)	50/177 (28.2%)	52/299 (17.4%)	83/303 (27.4%)
Exploratory Endpoints				
Clinical Cure	286/383 (74.7%)	169/232 (72.8%)	299/386 (77.5%)	327/395 (82.8%)
Diarrhea Recurrence	101/383 (26.4%)	81/232 (34.9%)	109/386 (28.2%)	163/395 (41.3%)

† Number of subjects in each subgroup may not add to the total number of subjects with CDI recurrence, as those with unknown responses for each category were excluded from the respective subgroup analysis.
‡ Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes
‖ Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

C Confidential



Note: One sided p-values based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

図 2.7.6.3.3-2 有効性解析（CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率）の要約（FAS）（001 試験）

Confidential

2.7.6.3.3.3.1　主要評価項目

1)　CDI 再発率

治験薬投与後12週目（85日目±5日）までに CDI を再発（初回 CDI が Clinical Cure に至った後、新たな下痢を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での *C. difficile* トキシン便検査が陽性となった状態）した被験者の割合を評価した結果を[表 2.7.6.3.3-5]に示す。

MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の CDI 再発率は、それぞれ17.4%、15.9%及び27.6%であった。MK-6072又は MK-3415A のいずれの投与でも、投与後12週間の CDI 再発率は、事前に規定した統計的基準を満たし、プラセボと比較して統計学的に有意に低下した（それぞれ片側 P = 0.0003及び P < 0.0001）[図 2.7.6.3.3-2]、[表 2.7.6.3.3-6]。

表 2.7.6.3.3-6 CDI 再発率の解析（FAS）（001 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	15.9 (61/383)	-11.7	-11.6 (-17.4, -5.9)	<0.0001
MK-3415	25.9 (60/232)	-1.7	-1.7 (-8.6, 5.5)	0.3182
MK-6072	17.4 (67/386)	-10.2	-10.1 (-15.9, -4.3)	0.0003
Placebo	27.6 (109/395)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-3415		-9.9	-9.9 (-16.9, -3.4)	0.0013
MK-3415A vs. MK-6072		-1.4	-1.4 (-6.7, 3.9)	0.2997

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)
n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.
N = Number of subjects included in the analysis population.
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

2.7.6.3.3.3.2　副次評価項目

1)　Global Cure 率

有効性の重要な副次評価項目として、Global Cure（初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ、12週目まで CDI 再発がない状態）に至った被験者の割合（Global Cure 率）を[表 2.7.6.3.3-5]に示す。

MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の Global Cure 率は、それぞれ60.1%、58.7%及び55.2%であった。MK-6072群及び MK-3415A 群で Global Cure 率はプラセボ群よりも数値的に高かったものの、MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった（それぞれ片側 P=0.0861及び P=0.1646）[図 2.7.6.3.3-2]、[表 2.7.6.3.3-7]。この原因の一つとして、MK-6072群及び MK-3415A 群で Clinical Cure 率が予想よりも低かったことが挙げられる。

Confidential

表 2.7.6.3.3-7 Global Cure 率の解析（FAS）（001 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	58.7 (225/383)	3.6	3.5 (-3.5, 10.4)	0.1646
MK-3415	47.0 (109/232)	-8.2	-8.3 (-16.3, -0.2)	0.9775
MK-6072	60.1 (232/386)	4.9	4.8 (-2.1, 11.7)	0.0861
Placebo	55.2 (218/395)	---	---	---
		Pairwise Comparisons		
Comparison of Active Treatment Groups		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-3415		11.8	11.7 (3.5, 19.7)	0.0025
MK-3415A vs. MK-6072		-1.4	-1.4 (-8.3, 5.5)	0.6532

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)
n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.
N = Number of subjects included in the analysis population.
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

2)　Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率

初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率は、MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群でそれぞれ22.4%、21.3%及び33.3%であった。この部分集団では、MK-6072又は MK-3415A のいずれの投与でも、プラセボと比較して、投与後12週間における CDI 再発率が統計学的に有意に低下した（それぞれ片側 P = 0.0013及び P = 0.0006）[表 2.7.6.3.3-8]。

表 2.7.6.3.3-8 CDI 再発率の解析
（FAS のうち初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者）（001 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	21.3 (61/286)	-12.0	-11.7 (-18.6, -4.7)	0.0006
MK-3415	35.5 (60/169)	2.2	1.7 (-6.9, 10.7)	0.6505
MK-6072	22.4 (67/299)	-10.9	-10.8 (-17.7, -3.8)	0.0013
Placebo	33.3 (109/327)	---	---	---
		Pairwise Comparisons		
Comparison of Active Treatment Groups		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-3415		-14.2	-13.7 (-22.5, -5.2)	0.0007
MK-3415A vs. MK-6072		-1.1	-1.0 (-7.7, 5.8)	0.3906

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)
n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.
N = Number of subjects included in the analysis population.
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

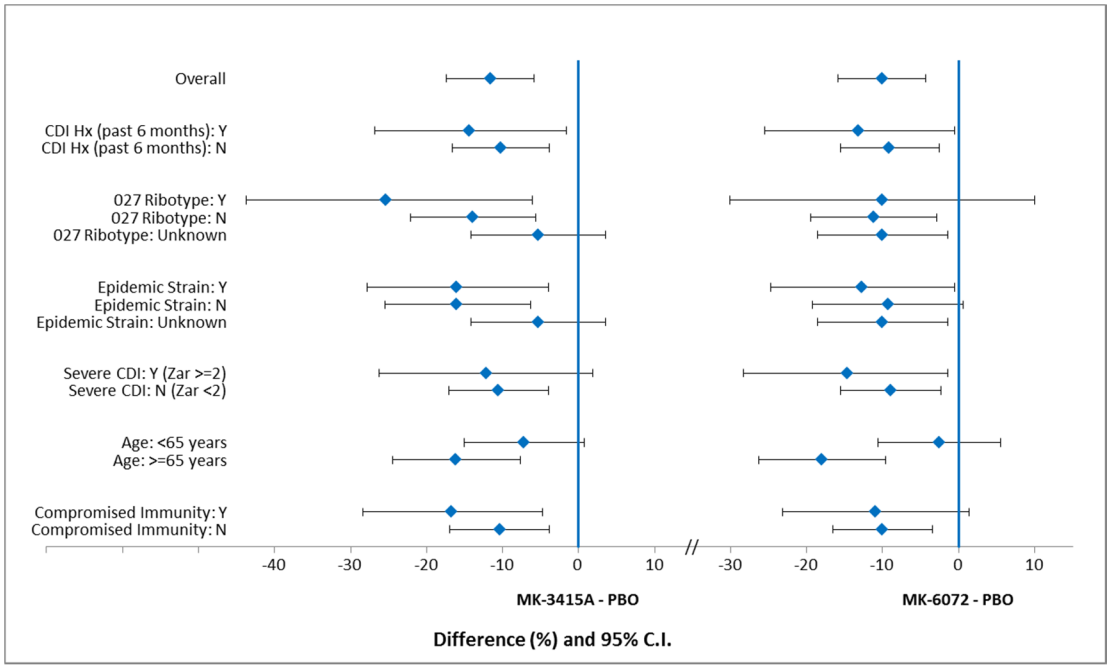
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

3)　特定の部分集団における CDI 再発率

FAS 集団の特定の部分集団における CDI 再発について評価した[図 2.7.6.3.3-3]、[付録 2.7.6.3.3-1]。層別因子の入院状態及び標準抗菌薬治療別の部分集団を含むすべての部分集団において、MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率はプラセボ群よりも一貫して低かった。特に、

C Confidential

CDI 再発リスクが高い集団（例：組入れ前6ヵ月における CDI 既往歴が有、並びに組入れ時における027株への感染が有、臨床的に重症の CDI、65歳以上、及び免疫不全状態）では、MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率はプラセボと比較して低下した。



Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

図 2.7.6.3.3-3 特定の部分集団における CDI 再発率（FAS）（001 試験）

2.7.6.3.3.3.3　探索的評価項目

1)　Clinical Cure 率

探索的評価項目として、初回 CDI が Clinical Cure（初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後2日間連続して下痢がない状態）に至った被験者の割合を評価した結果を[表 2.7.6.3.3-9]に示す。

MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の Clinical Cure 率は、それぞれ77.5%、74.7%及び82.8%で、MK-3415A 群及び MK-6072群でプラセボ群よりも低かった。

MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群の間では Clinical Cure に至った被験者数に偏りがみられ、MK-6072群及び MK-3415A 群では CDI 再発のリスクセット（母集団）に含まれる被験者数が少なかった。しかし、他の解析（例：初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率、他の Clinical Cure の定義を用いた事後的な感度分析）の結果から、MK-6072及び MK-3415A の CDI 再発率の低下は、Clinical Cure で認められた群間の差に対して頑健であることが示された。

Confidential

表 2.7.6.3.3-9 Clinical Cure 率の解析（FAS）（001 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	74.7 (286/383)	-8.1	-8.2 (-13.9, -2.4)	0.9973
MK-3415	72.8 (169/232)	-9.9	-10.0 (-17.0, -3.4)	0.9986
MK-6072	77.5 (299/386)	-5.3	-5.3 (-10.9, 0.3)	0.9679
Placebo	82.8 (327/395)	---	---	---
		Pairwise Comparisons		
Comparison of Active Treatment Groups		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-3415		1.8	1.7 (-5.3, 9.1)	0.3188
MK-3415A vs. MK-6072		-2.8	-2.8 (-8.8, 3.2)	0.8196

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)
n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.
N = Number of subjects included in the analysis population.
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

2.7.6.3.3.4　MK-6072と MK-3415A の比較

本試験の重要な目的として、MK-6072の有効性を MK-3415A と比較し評価した。いずれの評価項目においても、MK-3415A の MK-6072に対する優越性は認められなかった。

主要評価項目である CDI 再発率では、層別因子について調整したリスク差（MK-3415A－MK-6072）の推定値は-1.4%（95%CI：-6.7%～3.9%）であった。MK-3415A が数値的にわずかに優れていたものの統計学的に有意ではなかった（P=0.2997、この比較における片側 P 値のカットオフ値：P>0.0066）。

副次評価項目である Global Cure 率では、層別因子について調整したリスク差（MK-3415A－MK-6072）の推定値は-1.4%（95%CI：-8.3%～5.5%）であり、MK-6072が数値的にわずかに優れていた。

2.7.6.3.3.4　薬物動態の結果

MK-6072及び MK-3415はモノクローナル抗体でみられる一般的な薬物動態プロファイル（静脈内投与後に緩やかに消失される）を示した。詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.3.1: 0437SV]に示す。

2.7.6.3.3.5　免疫原性の結果

いずれの被験者においても、MK-6072及び MK-3415投与後の血清検体中から ADA は検出されなかった。

C Confidential

2.7.6.3.3.6　安全性の結果

2.7.6.3.3.6.1　要約

本試験における治験薬投与後4週間及び12週間の有害事象の要約をそれぞれ[表 2.7.6.3.3-10]及び[表 2.7.6.3.3-11]に示す。

MK-6072及び MK-3415 10 mg/kg の単回静脈内投与（単独又は併用投与）の忍容性は概して良好であった。モノクローナル抗体治療群（MK-6072群、MK-3415A 群及び MK-3415群）における有害事象の全体的な発現率はプラセボ群と同程度であった。これは性別及び年齢別の部分集団でも同様であった。

また、抗体の投与量が多かった高体重（70 kg 以上）の被験者における有害事象の発現率に明らかな傾向は認められなかった[資料5.3.5.1.3: P001]。

治験薬投与中止に至った有害事象（MK-3415群及び MK-6072群に各1件）及び治験責任医師等が治験薬との因果関係ありと判断した重篤な有害事象（重篤な副作用）（MK-6072群：4件、MK-3415A 群：2件、MK-3415群：3件、プラセボ群：1件）の発現率は低かった。なお、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象に関する詳細はそれぞれ[2.7.6.3.3.6.4 項]及び[2.7.6.3.3.6.5 項]に示す。重篤な副作用は、いずれも治験薬投与後4週間以内に報告された。

表 2.7.6.3.3-10　有害事象の要約（治験薬投与後 4 週間）（APaT）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	387		235		390		400		1,412	
with one or more adverse events	231	(59.7)	158	(67.2)	255	(65.4)	248	(62.0)	892	(63.2)
with no adverse event	156	(40.3)	77	(32.8)	135	(34.6)	152	(38.0)	520	(36.8)
with drug-related† adverse events	24	(6.2)	17	(7.2)	32	(8.2)	20	(5.0)	93	(6.6)
with serious adverse events	57	(14.7)	65	(27.7)	84	(21.5)	80	(20.0)	286	(20.3)
with serious drug-related adverse events	2	(0.5)	3	(1.3)	4	(1.0)	1	(0.3)	10	(0.7)
who died	12	(3.1)	14	(6.0)	17	(4.4)	12	(3.0)	55	(3.9)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

C Confidential

表 2.7.6.3.3-11　　有害事象の要約（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	387		235		390		400		1,412	
with one or more adverse events	261	(67.4)	183	(77.9)	291	(74.6)	283	(70.8)	1,018	(72.1)
with no adverse event	126	(32.6)	52	(22.1)	99	(25.4)	117	(29.3)	394	(27.9)
with drug-related† adverse events	24	(6.2)	17	(7.2)	32	(8.2)	20	(5.0)	93	(6.6)
with serious adverse events	94	(24.3)	104	(44.3)	120	(30.8)	126	(31.5)	444	(31.4)
with serious drug-related adverse events	2	(0.5)	3	(1.3)	4	(1.0)	1	(0.3)	10	(0.7)
who died	20	(5.2)	27	(11.5)	31	(7.9)	26	(6.5)	104	(7.4)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

2.7.6.3.3.6.2　　有害事象及び副作用

本試験で治験薬投与後4週間に発現した有害事象（いずれかの投与群で発現率0%超）及び副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）をそれぞれ[付録 2.7.6.3.3-2]及び[付録 2.7.6.3.3-3]に示す。なお、治験薬投与後12週間に発現した有害事象及び副作用の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]に示す。

治験薬投与後4週間にいずれかの投与群で5%以上報告された有害事象の全体的な発現率は、悪心（8.0%）、下痢（6.1%）、腹痛（5.2%）、CDI（4.7%）、頭痛（4.7%）、尿路感染（4.2%）、嘔吐（4.1%）及び発熱（4.0%）であった。発現率は投与群間でおおむね類似していた。有害事象は試験条件、ベースライン時の併存疾患及び検討した年齢集団を考慮するとおおむね予想されたものであった。

治験薬投与後4週間に認められた副作用の全体的な発現率では、モノクローナル抗体治療群（MK-6072群：8.2%、MK-3415A 群：6.2%及び MK-3415群：7.2%）の発現率はプラセボ群（5.0%）とおおむね類似していた。

2.7.6.3.3.6.3　　死亡

治験薬投与後12週間で104例（7.4%）の被験者が死亡した。内訳は、MK-6072群31例（7.9%）、MK-3415A 群20例（5.2%）、MK-3415群27例（11.5%）及びプラセボ群26例（6.5%）であった。このうち各投与群の約半数が治験薬投与後4週間までの死亡であった[表 2.7.6.3.3-10]。

MK-3415群の重篤な有害事象及び死亡の発現率は、いずれもプラセボ群よりも統計的に有意に高かった（それぞれ、P＝0.001、P＝0.028）。しかしながら、個々の死亡例の詳細を慎重に評価したところ、MK-3415群で認められた死亡に至った有害事象（MK-3415群の死亡例の約4分の1を占めていた敗血症を含む）は、プラセボ群を含む他の投与群（MK-6072群及び MK-3415A 群）でも同様に発現していた。

C Confidential

以下に MK-6072群で治験薬投与後12週間までに認められた死亡例（31例）の叙述を記載する。MK-3415A 群、MK-3415群及びプラセボ群で認められた死亡例の叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]の14.3.2項に示す。

MK-6072群の死亡例の叙述

1)　被験者番号：0003-106433（82歳、白人女性）

本被験者は複数の合併症（肺高血圧症、肺線維症、軽度の腎不全、うっ血性心不全（CHF）、貧血）を有し、大腿骨骨折のために入院した。被験者は肺炎を発症し、セフトリアキソン及びオフロキサシンが投与された。入院中に、CDI と診断され、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールの投与が開始された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療開始4日後に MK-6072が投与された。被験者は同日リハビリテーション施設に移された。経口メトロニダゾールが合計13日間投与されたが、下痢は消失しなかった［臨床効果が無効（clinical failure）］。退院し、介護施設に戻った後、治験薬投与後59日目に咳嗽及び発熱がみられた。被験者は呼吸性アシドーシス及び心房細動の状況で、左下葉肺炎と診断された。被験者は入院し、酸素及び抗菌薬が投与された。肺炎の起炎菌は不明であった。その4日後に、被験者はベッドの中で死亡しているのが発見された。剖検は実施されなかった。主な死因は大葉性肺炎（左下葉肺炎）と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

2)　被験者番号：0003-107272（66歳、白人男性）

本被験者は長期間の心臓の既往歴（心筋症等）を有し、右心室及び左心室の補助人工心臓の交換のために入院した。外科手術の合併症として、無酸素性脳損傷、血液透析を要する末期腎疾患、気管切開・機械的換気、シュードモナス菌性肺炎（ピペラシリン／タゾバクタム投与）、カテーテル感染がみられた。入院中に、2回の CDI 発症（2013年6月及び2013年7月）がみられた。2回目の CDI の際には、経口メトロニダゾールが投与された。その後、001試験に組み入れられ、メトロニダゾール開始4日後に MK-6072投与が開始された。メトロニダゾールが合計11日間投与されたが、改善は認められなかった。さらに、経口バンコマイシン（10日目）及び経口メトロニダゾール（12日目）投与が開始された。治験薬投与後18日目に、敗血症が認められ、血液培養の結果は *K. pneumoniae* 陽性であった。この状況で、被験者は血液透析中に低血圧となり、翌日（19日目）、敗血症性ショックのために死亡した。下痢は死亡2日前に消失した。主な死因は敗血症性ショック（*K. pneumoniae* による敗血症性ショック）であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

3)　被験者番号：0005-106455（93歳、白人女性）

本被験者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）、高血圧、うっ血性心不全（CHF）、心房細動の

C Confidential

合併症を有し、入院時に *C. difficile* 大腸炎と診断された。標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが1日間投与された時点で001試験に組み入れられ、MK-6072が投与された。治験薬投与後8日目までに CDI 治療を終了し（合計9日間）、良好な臨床効果（Clinical Cure）が認められ、下痢の再発はみられなかった。被験者は退院し、自宅に戻った。治験薬投与後19日目の朝食後、睡眠中に被験者は死亡した。死因は心停止と記録された。剖検は実施されなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

4)　被験者番号：0008-107968（54歳、白人男性）

本被験者は複数の合併症（末梢動脈疾患、糖尿病、高血圧）を有していた。被験者は、糖尿病性足病変、CDI、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、大動脈冠動脈バイパス術、左大腿脛骨バイパス術、右膝窩脛骨バイパス術のために入院した際に、001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬の投与開始5日後に MK-6072を投与された。経口メトロニダゾールは合計12日間投与された。メトロニダゾール投与中に下痢は消失し、死亡時まで再発はみられなかった。被験者は10日目に退院したが、治験薬投与後27日目に右顆上部切断のために再入院した。被験者は治験薬投与後32日目に自宅で死亡した。剖検は実施されなかった。主な死因は心筋梗塞と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

5)　被験者番号：0009-106614（66歳、白人男性）

本被験者は糖尿病、慢性腎疾患（血液透析中）、高血圧、末梢血管疾患の合併症を有し、右踵骨骨髄炎（最終的には右大腿骨切断）における抗菌薬療法のための入院中に CDI を発症した。経口メトロニダゾールが4日間投与された際に001試験に組み入れられ、MK-6072投与が開始された。CDI に対する標準治療抗菌薬（経口メトロニダゾール、その後、経口バンコマイシン及び静注メトロニダゾール）が合計16日間投与された。CDI は退院時（12日目）までに完全には消失しなかった。治験薬投与後14日目以降に左足の壊疽がみられたが、被験者は治療（透析を含む）を拒否した。その後5日間で被験者の容体は悪化し、治験薬投与後19日目に自宅で死亡した。下痢は死亡時まで消失しなかった。死因は下肢壊疽及び非代償性慢性腎不全発現中の心肺停止と判断された。剖検は実施されなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

6)　被験者番号：0035-107904（54歳、多人種の男性）

本被験者は脂質異常症、甲状腺機能低下症、遠隔転移を伴う膀胱尿路上皮癌、尿路変更術（Studer 法）等の複数の合併症を有していた。既往歴は、冠疾患、内痔核（Grade 1）、リンパ節切除、院内肺炎、根治的膀胱摘除、尿路感染であった。被験者は膀胱尿路上皮癌の治療のために入院した際に CDI と診断された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬開始6日後に MK-6072の投与が開始された。経口メトロニダゾールが合計14日間投与された。CDI は消失し（Clinical Cure）、再発はみられなかった。治験薬投与後87日

C Confidential

目に膀胱癌の進行が認められた。被験者は治療を拒否した後、治験薬投与後97日目に自宅で死亡した。剖検は実施されなかった。主な死因は膀胱移行上皮癌（膀胱尿路上皮癌の進行）と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

7)　被験者番号：0035-107905（24歳、多人種の女性）

本被験者は子宮出血、貧血、両側性腎瘻造設、高カルシウム血症（悪性腫瘍による）、閉塞性尿路疾患、子宮頚癌（Stage IIIB）等の複数の合併症を有していた。既往歴は菌血症（*A. baumannii*）、左大腿部の深部静脈血栓症（DVT）、腎瘻造設置換術、尿路敗血症等であった。被験者は遠隔転移を伴う子宮頚癌の治療のために入院した際に CDI と診断された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬開始5日後に MK-6072の投与が開始された。経口メトロニダゾールが合計11日間投与され、症状は消失した（Clinical Cure）。被験者は治験薬投与後37日目に尿路感染により入院し、静注メロペネム、次いで、経口シプロフロキサシンが投与され退院した。被験者は治験薬投与後52日目に腹痛のために再入院し、悪性腸閉塞と診断された。治験責任医師等は、CDI の再発による中毒性巨大結腸の可能性はない（治験薬との因果関係なし）と判定した。被験者の容体は悪化し、治験薬投与後66日目に死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は悪性腸閉塞と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

8)　被験者番号：0052-107205（43歳、黒人男性）

本被験者はヒト免疫不全ウイルス感染（HIV）／後天性免疫不全症候群（AIDS）、ホジキンリンパ腫を有し、自宅にて CDI を発症し、病院で確定診断に基づき経口バンコマイシンが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬開始3日後に MK-6072を投与された。被験者は治験薬投与後1日目に退院し、自宅に戻った。CDI 治療の臨床効果は有効で、バンコマイシン投与は8日目に終了した（標準治療は合計11日間）。CDI 再発は認められなかった。しかし、治験薬投与後63日目に被験者は自宅にて死亡しているのが発見された。死亡は高血圧性心疾患及び COPD に起因する高血圧性心血管疾患によるものであった。剖検結果：1. 高血圧性心血管疾患、A. 両心室拡張、心筋細胞肥大及び心筋線維症を伴う心拡大（410 g）、B. 腎硬化症及び動脈硬化症、C. 現場での降圧薬使用（報告）、2. COPD、3. その他の所見：A. HIV 感染の臨床的既往歴、B. 胆石症、C. 検視時の毒性陰性。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検の結果、CDI の証拠は認められなかった。

9)　被験者番号：0059-107128（60歳、白人男性）

本被験者は急性非代償性うっ血性心不全（CHF）（Stage IV）、高コレステロール血症、急性腎不全、貧血、心房細動、糖尿病、痛風、メレナ、病的肥満、褥瘡性潰瘍（抗菌薬多剤耐性）、非虚血性拡張型心筋症、骨髄炎、肺高血圧症、胃腸出血（再発）、褥瘡性潰瘍（仙骨）、仙骨潰瘍のセラチア・マルセッセンス及び腸球菌感染等の複数の合併症を有していた。

C Confidential

既往歴は消化管手術（デュラフォア病変によるクリッピング）、急性高ナトリウム血症、卵円孔開存閉鎖、副腎機能不全、大動脈基部拡張症、房室接合部焼灼、良性前立腺肥大症、左心室補助人工心臓置換術、植込み型心室除細動器（両心室）、出血性ポリープ（S 状結腸）、心原性ショックに続発した心腎症候群、肝機能検査値上昇、コリネバクテリウム性菌血症、低血圧、白血球増加症、心室性頻脈等であった。左心室補助人工心臓置換のための入院中に CDI と診断され、標準治療抗菌薬として経口フィダキソマイシンが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬開始7日後に MK-6072の投与が開始された。経口フィダキソマイシンが合計11日間投与され、臨床症状は消失した（Clinical Cure）。治験薬投与後38日目と47日目にそれぞれ1日間のみ下痢の再発が報告された（*C. difficile* 検査は実施せず）。被験者は退院し、リハビリ施設に移った後、治験薬投与後43日目に心不全の悪化（腎不全に至った）のために再入院した。被験者の容体は悪化し、治験薬投与後49日目に死亡した。主な死因は心不全（心不全の悪化）と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

10) 被験者番号：0085-106483（80歳、白人女性）

本被験者は冠動脈疾患、うっ血性心不全（CHF）、糖尿病等の複雑な既往歴があり、新たに左上肢の深部静脈血栓症（DVT）を有していた。養護施設入居中に CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与され、効果が認められた。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療開始8日後に MK-6072の投与が開始された。標準治療が合計11日間投与され、症状は消失した（Clinical Cure）。死亡時まで再発はみられなかった。被験者は退院し、養護施設に戻った。フォローアップ中（治験薬投与後31日目）に、低血糖発現中に左下肢（LLE）蜂巣炎がみられた。セファレキシンが投与されたが、被験者は治験薬投与後52日目に持続的な低血糖（白血球数22,000、血糖値47）を伴う蜂巣炎の悪化のために入院した。LLE の DVT の可能性は除外された。静注抗菌薬（バンコマイシン／クリンダマイシン、次いで、ピペラシリン／タゾバクタム）が投与され、退院後は経口抗菌薬療法（アモキシシリン／クラブラン酸）が行われた。その後、治験薬投与後66日目（蜂巣炎は継続中）に顕著な精神状態の変化（代謝的所見とは無関係）がみられた。家族はそれ以上の検査を希望せず、養護施設にて緩和ケアが行われた。その5日後の71日目に被験者は死亡した。主な死因は脳血管発作と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は実施されなかった。

11) 被験者番号：0085-107048（92歳、白人女性）

本被験者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）、うっ血性心不全（CHF）、心房細動、深部静脈血栓症（DVT）を有しており、既往歴には敗血症／肺炎があった。長期療養施設（養護施設）入居中に CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬（経口メトロニダゾール）開始4日後に MK-6072投与が開始された。経口メトロニダゾールは合計14日間投与された。下痢は死亡

C Confidential

時までに消失した。治験薬投与後10日目に COPD の増悪がみられた。翌日（11日目）、被験者はベッドの中で死亡しているのが発見された。被験者の最近の COPD 増悪及び既知の肺疾患の既往歴を踏まえ、主な死因は呼吸不全と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

12) 被験者番号：0085-107266（85歳、白人女性）

本被験者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）、うっ血性心不全（CHF）を伴う冠動脈疾患、糖尿病、末梢血管疾患、慢性腎臓病、心房細動、大動脈狭窄を有していた。長期療養施設にて CDI を発症し、標準治療抗菌薬として、経口メトロニダゾールの投与が開始された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬（経口メトロニダゾール）の投与開始3日後に MK-6072の投与が開始された。経口メトロニダゾールは合計10日間投与され、症状は消失した（Clinical Cure）。CHF 及び COPD に対する広範な治療が行われたが、治験薬投与後25日目から努力性呼吸がみられるようになった。この時点で、家族は緩和ケアのみを希望したため、入院は行われなかった。この状況で、モキシフロキサシン、prednisone、ロラゼパムに加えて、緩和のためのモルヒネが投与されたが、検査又は処置は行われなかった。被験者は治験薬投与後30日目に長期療養施設にて死亡した。主な死因は心肺不全（慢性 CHF による呼吸不全）と報告された。治験責任医師等は本事象を治験薬との因果関係は「なし」と判定した。また、CDI は死因ではない可能性が高いと判断された。剖検は行われなかった。

13) 被験者番号：0128-107170（74歳、白人女性）

本被験者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）、重度の肺高血圧症を伴う肺線維症、冠動脈疾患、重度の大動脈狭窄、うっ血性心不全（CHF）の既往歴を有し、冠動脈バイパス移植術（2回）及び大動脈弁置換術を施行された。術後に胸骨の創傷感染が認められ、抗菌薬（静注バンコマイシン等）が投与された。この状況で、被験者は CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療開始1日後に MK-6072の投与が開始された。CDI 治療は合計20日間行われた（ただし、治験薬投与時点では下痢は消失）。約1週間後、被験者は肺炎を発症したが、抗菌薬治療（バンコマイシン、ピペラシリンナトリウム＋タゾバクタムナトリウム、アジスロマイシン）の臨床効果は有効で、胸部 CT 検査所見はベースラインの状態まで回復した。しかし、改善が認められたものの、胸骨の創傷感染は約2週間後（治験薬投与後44日目）に悪化し、縦隔炎が認められた。バンコマイシン、ダプトマイシン、ドキシサイクリン、ムピロシン、シプロフロキサシン投与及び創傷に対する Vacuum Assisted Closure（VAC）療法が行われたが、創傷は悪化し、敗血症に至った。この状況で、被験者は64日目に死亡した。主な死因は創傷感染（創傷感染の悪化）と報告された。治験責任医師等は本事象を治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

C Confidential

14) 被験者番号：0148-107531（73歳、白人男性）

本被験者は重度の呼吸機能不全を有し、急性増悪による入院中に CDI と診断された。合併症は慢性肺線維症、肺気腫、虚血性心疾患、コルチコステロイド誘発性2型糖尿病であった。CDI に対する標準治療抗菌薬として静注メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療開始4日後に MK-6072投与が開始された。静注メトロニダゾールが合計21日間投与された。治験薬投与後5日目に経口バンコマイシンの投与が開始され、17日目まで続けられた。この被験者は試験参加後も入院しており、当初は改善が認められた（数日間は1日1回の軟便）。しかし、治験薬投与後16日目に急性的に容体が悪化したため、すべての治療を中止することを主治医が決定した。被験者は18日目に呼吸不全のために死亡した。下痢は死亡時には消失していなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

15) 被験者番号：0150-106907（70歳、白人男性）

本被験者は70歳の白人男性で、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺癌（肺葉切除）、悪性黒色腫（既知の肺転移を伴う）等の合併症を有していた。被験者は長期療養型病院において CDI と診断された。標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、メトロニダゾールの投与開始2日後に MK-6072の投与が開始された。CDI 標準治療が合計12日間行われ、症状は消失した（Clinical Cure）。CDI の再発はみられなかった。しかし、被験者は悪性黒色腫の悪化（特に肺転移）のために入院を続けた。この時期に呼吸困難の増悪、錯乱がみられた。酸素状態は悪化し、最大酸素及び利尿薬投与によってもコントロール不能であった。治験薬投与後20日目までに改善は認められなかった（抜本的な処置なし）。治験薬投与後20日目に緩和ケアを行うことが決定され、モルヒネ及びスコポラミンの投与が開始された。緩和ケアを実施している状況で、被験者は治験薬投与後21日目に死亡した。主な死因は悪性黒色腫（悪性黒色腫の悪化）と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

16) 被験者番号：0151-106678（72歳、白人女性）

本被験者はリウマチ性関節炎（ebetrexat 投与）、乾癬性関節炎（メトトレキサート投与）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、糖尿病、大動脈弁置換、慢性単クローン性免疫グロブリン血症／第 V 因子欠乏症等の複雑な既往歴を有していた。自宅にて CDI を発症し、病院にて確定診断を受けた。被験者は001試験に組み入れられ、CDI に対する標準治療抗菌薬（経口メトロニダゾール）開始1日後に MK-6072の投与が開始された。経口メトロニダゾールが11日間投与され、治験薬投与後11日目に Clinical Cure に至ったが、14、20、35及び62～65日目に再発した（治験薬投与後19及び62日目の糞便検査での毒素産生性 *C. difficile* 陽性）。治験薬投与後63日目に複数の皮膚病変がみられた後、低血圧及び下痢が続いている状況下で急性腎不全に至った。これは播種性血管内凝固まで進行し、直腸出血、好中球減少症（白

C Confidential

血球数 nadir 値0.25）がみられた。好中球減少症の原因として乾癬性関節炎治療のために服用していたメトトレキサートが考えられた。メチシリン耐性表皮ブドウ球菌感染（推定）による軟部組織感染が認められた（Bactrim、次いで Tygacil／フシジン酸投与）。CDI 再発に対して経口フィダキソマイシンの投与も開始された。腎機能は回復せず、最終的に治験薬投与後83日目に急性腎不全（急性腎損傷）のために死亡した。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

17) 被験者番号：0154-106728（63歳、白人女性）

本被験者は右側不全片麻痺（脳内出血による）及び腸麻痺を有していた。被験者は CDI 治療のために入院中に経口フィダキソマイシンを投与された。被験者は001試験に組み入れられ、CDI のための標準治療抗菌薬の投与開始7日後に MK-6072を投与された。この CDI エピソードに対してはフィダキソマイシン投与の臨床効果は有効で、治験薬投与後9日目までに CDI エピソードは消失した（フィダキソマイシン投与期間は合計16日間）。しかし、退院（治験薬投与後9日目）後、下痢及び発熱（未確認）を伴う肛門失禁がみられたため、治験薬投与後19日目に再入院したが、便検査結果は毒素産生性 *C. difficile* 陰性であった。便失禁、脱力がみられた後、48日目に再入院し、便検査にて CDI が確認された。CDI 再発に対し、経口メトロニダゾール（セフェピム及びオクトレオチドとの併用）が投与されたものの、被験者の容体は悪化し、最終的に治験薬投与後53日目に多臓器不全のために入院中に死亡した。剖検は行われなかった。

18) 被験者番号：0160-106532（97歳、白人男性）

本被験者は虚血性心疾患、出血性胃炎、貧血、慢性背部痛等の合併症を有していた。被験者は自宅にて CDI を発症し、病院にて確定診断され、経口バンコマイシンが投与された。経口バンコマイシン（CDI に対する標準治療抗菌薬）投与開始当日に、被験者は001試験に組み入れられ、MK-6072が投与された。経口バンコマイシン投与により Clinical Cure に至り、下痢の再発はみられず、治験薬投与後16日目までに CDI 治療を終了した。しかし、CDI 治療のための入院中に、慢性背部痛の MRI 検査（治験薬投与後6日目）において脊柱への転移が判明した（悪性腫瘍の原発部位は不明）。これは右脚の不全麻痺及び不安定／脱力の発症時期に診断された。Prednisone 投与の効果はみられず、被験者は治験薬投与後68日目に脊椎転移（脊柱への転移）により死亡した。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係はないと判定した。剖検は行われなかった。

19) 被験者番号：0160-106955（60歳、白人男性）

本被験者は非代償性肝硬変（腹水を伴う）、慢性腎不全、深部静脈血栓症（DVT）、以前からの低ナトリウム血症の合併症を有していた。被験者は自宅にて CDI を発症し、病院にて確定診断を受けたのち、経口バンコマイシンを投与された。被験者は経口バンコマイシン投与4日後に001試験に組み入れられ、MK-6072を投与された。1日目の MK-6072投与開

C Confidential

始数分前に、クレアチニン値上昇を伴う低ナトリウム血症の悪化がみられた（恐らくフロセミド、スピロノラクトン、terlipressin によるものと考えられ、全薬剤が中止された）。治験薬投与後2日目には肝腎症候群まで進行し、緊急の血液透析を要した。治験薬投与後3日目には上部消化管出血を合併した。治験薬投与後12日目までに、被験者の精神状態は悪化し続け、固定姿勢保持困難、失見当識がみられた。13日目に肝性脳症と診断され、血液透析中にもかかわらず、水分過負荷が持続していた。積極的な治療が行われたが、被験者は治験薬投与後23日目に死亡した。主な死因は肝腎症候群であった。被験者は死亡時点で CDI 治療中（メトロニダゾール／バンコマイシン併用投与に切り替え）であったが、下痢は治験薬投与後17日目までに消失していた。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

20) 被験者番号：0160-106962（88歳、白人女性）

本被験者は既知の肺塞栓症、既知の脳血管発作（CVA）（アスピリン及びクロピドグレル投与中）の既往歴を有しており、試験組入れ2ヵ月前に大腿骨幹部を骨折していた。被験者は自宅にて CDI を発症し、病院にて CDI と診断され、経口バンコマイシンを投与された。経口バンコマイシン投与開始2日後に被験者は001試験に組み入れられ、MK-6072を投与された。CDI 治療の臨床効果は有効で、治験薬投与後10日目に終了した（標準治療抗菌薬の投与期間は合計12日間）。被験者は Clinical Cure に至り、4日目以降は下痢の報告はなかった。被験者は7日目に退院し、自宅に戻った。家族によると、治験薬投与後12日目に被験者は自宅にて突然死した（「数秒以内」）。蘇生法は行われなかった。CVA の既往歴を考慮し、治験責任医師等は死亡を脳卒中とたぶん関連ありと判断し、主な死因は脳血管発作（脳卒中）と報告された。しかし、被験者は肺塞栓症の既往歴も有しており、特に最近股関節部を骨折しているため、突然死の理由は肺塞栓症によっても説明可能である。治験責任医師等は本事象を治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

21) 被験者番号：0183-107429（44歳、白人女性）

本被験者は急性骨髄性白血病（同種幹細胞移植施行）及び化学療法の副作用（膵炎その他の不特定の副作用）、湿性咳嗽、腹痛、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、最近の S 字結腸切除術（腹腔鏡下）を有し、重度の下痢のために入院した。入院中に CDI と診断され、経口バンコマイシン及び静注メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬としての経口バンコマイシンの投与開始3日後及び静注メトロニダゾールの投与1日後に MK-6072の投与が開始された。経口バンコマイシンが合計19日間、静注メトロニダゾールが合計8日間投与された。下痢は治験薬投与後21日目に消失した。治験薬投与後41日目に全般てんかん発作がみられた。被験者は移植片対宿主病治療による高度の免疫抑制状態にあり、発熱、多臓器不全、頻脈、肝不全（肝機能検査値上昇）、下痢、嘔吐がみられた。全身性炎症反応症候群（発熱及び頻脈を伴う筋緊張低下等）もみられた。診断書によると、これらの敗血症の症状によりてんかん発作が

C Confidential

助長された可能性がある。被験者は治験薬投与後43日目に死亡し、主な死因は敗血症であった。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

22) 被験者番号：0183-107710（73歳、白人女性）

本被験者は B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、糖尿病、腎萎縮、心不全、深部静脈血栓症（DVT）（複数回）、頻脈（間欠的）を有し、入院中に CDI と診断された。CDI に対する標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、経口バンコマイシン投与開始4日後に MK-6072の投与が開始された。経口バンコマイシンが合計13日間投与された後、フィダキソマイシンに変更された。標準治療は合計21日間投与されたが、CDI は消失しなかった。入院中（治験薬投与後24日目）に意識低下、呼吸不全がみられた。人工換気が開始され、頭部 CT 検査において、くも膜下出血が認められた。被験者は翌日（治験薬投与後25日目）死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

23) 被験者番号：0186-106717（68歳、白人女性）

本被験者は冠動脈疾患（心筋梗塞後）、糖尿病、慢性腎疾患等の合併症を有し、長期入院後に CDI を発症した。既往歴は、急性肺水腫、深部静脈血栓症（DVT）、右腎摘除であった。CDI に対する標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、経口メトロニダゾールの投与開始4日後に MK-6072が投与された。CDI 治療は治験薬投与後10日目までに終了し（合計14日間）、軟便又は CDI の再発はみられなかった。しかし、約2週間後（治験薬投与後24日目）に湿性咳嗽、疲労がみられた。身体検査では喘鳴、低音性連続性ラ音、胸部X線検査では右中外側に肺炎が認められた。白血球数及び C 反応性蛋白（CRP）はともに増加し、肺炎が示唆された。翌日の血液培養検査の結果は *E. faecalis* 陽性（メロペネム感受性）であった。メロペネム／テイコプラニン／レボフロキサシンが投与された後、ピペラシリン／タゾバクタムのみに変更された。静注抗菌薬治療にもかかわらず、腎機能の悪化、低酸素血症の増悪、炎症マーカー（CRP、白血球数）の悪化が認められ、敗血症が示唆された。被験者は治療に反応せず、治験薬投与後40日目に死亡した。主な死因は肺炎（肺炎）、二次的な死因は敗血症であり、細菌性と考えられた。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

24) 被験者番号：0194-106754（86歳、白人男性）

本被験者は前立腺癌、糖尿病、敗血症、肺炎、高血圧、左人工股関節感染等の合併症を有していた。被験者は股関節手術後の感染（抗菌薬投与）による入院中に CDI を発症した。CDI に対して経口メトロニダゾールが6日間投与された後、001試験に組み入れられ、MK-6072を投与された。治験薬投与後16日目までに下痢は改善したが、恐らく股関節感染

C Confidential

に対する持続的な抗菌薬療法のために、完全には消失しなかった。最終的に、被験者は長期療養施設（LTCF）に移された。治験薬投与後63日目にLTCF入所中に発熱がみられ、意識消失に至った。治療は行われず、被験者は治験薬投与後70日目にLTCFにおいて死亡した。主な死因は敗血症（敗血症）であった。その他の情報はなかった。治験責任医師等は本死亡と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

25) 被験者番号：0198-107003（86歳、白人女性）

本被験者は呼吸不全の既往歴、貧血、高血圧、うっ血性心不全（CHF）を伴う虚血性心筋症、心房細動、慢性腎不全（週3日の血液透析実施中）等の合併症を有し、長期入院（約5週間）中にCDIを発症した。標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが2日間投与された後、001試験に組み入れられ、MK-6072を投与された。この時期、下痢／脱水による低血圧のために血液透析が中止され、クレアチニン増加、高カリウム血症、呼吸性アシドーシスが生じた。輸液蘇生の結果、治験薬投与後5日目（治験薬投与後4日目に2回の酸素不飽和状態後）に急性肺水腫がみられた。この時点でCDI治療はわずか6日間であった。翌日（治験薬投与後5日目）、さらに重大な酸素不飽和状態が発現し、呼吸困難の悪化、低血圧、意識状態の変化がみられた。被験者は同日、病院にて死亡し、主な死因は慢性腎不全（慢性腎不全の悪化）と報告された。軟便は治験薬投与後5日目まで報告された。治験責任医師等は本死亡を治験薬との因果関係は「なし」と判定した。被験者は標準治療抗菌薬の終了前に死亡した。下痢は死亡時には消失していなかった。剖検は行われなかった。

26) 被験者番号：0198-107040（75歳、白人女性）

本被験者は骨髄異形成症候群、アルコール性肝硬変／心筋症、食道炎／胃炎等の合併症を有していた。入院中にCDIを発症し、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療開始2日後にMK-6072が投与された。治験薬投与後8日目（メトロニダゾール投与中）に、悪寒、発汗、腹部膨満の症状を伴う敗血症、急性特発性細菌性腹膜炎がみられ、当初、セフトリアキソンが投与された。血液培養検査においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が検出され、静注バンコマイシンに切り替えられた。4日後にゲンタマイシンが追加された。当初は改善がみられたものの、治験薬投与後19日目（静注抗菌薬投与中）に被験者は昏睡、刺激無反応、筋緊張低下、瞳孔不同（右瞳孔拡大）となった。脳CT検査では、正中偏位を伴う水晶体嚢及び前頭葉前部の左実質内血腫が認められ、脳出血と報告された。出血はMRSA敗血症に起因する播種性血管内凝固によるものと考えられた。マンニトール、フロセミド、その他の抗浮腫治療が行われたが、被験者は治験薬投与後19日目に死亡した。CDIはメトロニダゾールの投与中に消失し、死亡時まで下痢の再発はなかった。剖検は行われなかった。治験責任医師等は、治験薬が免疫修飾薬であることから、この事象（MRSA敗血症）を治験薬との因果関係ありと判断した。

C Confidential

27) 被験者番号：0199-107110（83歳、白人男性）

本被験者は高血圧、末期慢性腎不全、うつ病等の合併症を有し、脳血管発作、不全片麻痺の既往歴を有していた。入院中に CDI を発症し、経口メトロニダゾールが投与された。CDI を発症する前、被験者は長期入院（6週間）していた。経口メトロニダゾールの投与開始1日後に被験者は001試験に組み入れられ、MK-6072を投与された。入院中及びメトロニダゾールの投与中にも、1日1回以上の水様便が報告された（治験薬投与後9日目まで）。10日目に被験者は心肺停止状態となった。被験者からの蘇生処置拒否指示（DNR）により、蘇生法は行われなかった。主な死因は慢性腎不全（末期慢性腎不全）であった。治験責任医師等は、死亡は末期腎疾患によるものであり、治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

28) 被験者番号：0208-108004（78歳、白人女性）

本被験者は慢性肝損傷、粘液膿性慢性気管支炎、肺炎、低カリウム血症を有していた。被験者は長期入院中に CDI と診断され、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシン及び経口メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、経口バンコマイシン及び経口メトロニダゾールの投与開始1日後に MK-6072の投与が開始された。経口バンコマイシンが合計9日間、経口メトロニダゾールが合計15日間投与された。治験薬投与後1日目から14日目にかけては、肺炎に対して静注バンコマイシンも投与された。治験薬投与後12日目に被験者の容体は悪化し、左腕の壊死性皮膚病変から敗血症性ショック（14日目）に進行し、治験薬投与後15日目に死亡した。主な死因は敗血症性ショックであった。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

29) 被験者番号：0209-107308（65歳、白人男性）

本被験者は同所性心臓・腎臓移植のための入院中に CDI と診断された。被験者は糖尿病、慢性低血圧、心房細動、末期腎疾患、多発性嚢胞腎、非虚血性心筋症等の複数の合併症を有していた。経口メトロニダゾールが3日間投与された後、MK-6072が投与され、その後 CDI に対する標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬の投与開始4日後に MK-6072投与が開始された。経口バンコマイシンが合計14日間投与された後、症状は消失し（Clinical Cure）、治験薬投与後37日目に退院した。被験者は急性移植拒絶反応の可能性があるため再入院（治験薬投与後42日目）し、治療を受けた後、50日目に退院した。しかし、治験薬投与後57日目の同所性心臓・腎臓移植のフォローアップ来院中に低カリウム血症が判明し、再入院した。60日目に退院したが、63日目には息切れ、複数回の軟便（検体は採取せず）、乏尿がみられた。治験薬投与後63日目に高カリウム血症、症候性徐脈のために入院した。血清カリウム濃度を下げるために透析が行われた。被験者は治験薬投与後66日目に死亡し、主な死因は高カリウム血症であった。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

C Confidential

30) 被験者番号：0232-107591（77歳、白人女性）

本被験者は慢性閉塞性肺疾患（COPD）、高血圧、小球性貧血、ラクナ梗塞等の合併症を有していた。被験者は長期入院（約2ヵ月間）中に CDI と診断され、本試験に無作為化される1ヵ月前以内には経口バンコマイシンが2週間投与されたが、CDI の消失は認められなかった。その後、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシン及び静注メトロニダゾールが投与され、001試験に組み入れられた。標準治療開始7日後に MK-6072が投与された。経口バンコマイシンが合計48日間、静注メトロニダゾールが合計9日間投与されたが、下痢は消失しなかった。被験者は入院を継続し、治験薬投与後21日目に肺炎と診断され、治療が開始された。肺炎は消失したが、被験者はリハビリテーションのために入院を継続し、治験薬投与後73日目に突然死した。治験薬投与後36日目まで軟便（1日1回以上）がみられたため、標準治療が予防的に行われ、治験薬投与後73日目の死亡時まで継続された。主治医は突然の心事象を疑ったが、死亡前数日間の被験者の状態は安定していた。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

31) 被験者番号：0235-107436（70歳、白人女性）

本被験者は多発性骨髄腫及び脊髄の形質細胞腫を有していた。発熱性好中球減少症のための入院中に CDI と診断された。標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は001試験に組み入れられ、標準治療抗菌薬の投与開始3日後に MK-6072の投与が開始された。経口メトロニダゾールが合計10日間投与され、症状は消失した（Clinical Cure）。しかし、治験薬投与後22日目に下痢が再発し（CDI 陰性、*E. faecium* 陽性）、ロペラミドが投与され、症状は消失した。被験者は治験薬投与後32日目に経鼻胃管挿管を要する腹部膨満、不快感のために入院した。呼吸窮迫、発熱性好中球減少症の悪化がみられ、胸部 CT 検査において新たな肺感染（肺炎）が判明した。被験者の容体はさらに悪化し、乏尿性腎不全、重度の白血球減少症、気胸、臓器機能の悪化がみられた。被験者は治験薬投与後37日目に敗血症性ショックのために死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

2.7.6.3.3.6.4　　重篤な有害事象及び副作用

治験薬投与後12週間までに認められた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率1%以上）を[表 2.7.6.3.3-12]に、重篤な有害事象を発現した被験者一覧を[付録 2.7.6.3.3-4]に示す。

治験薬投与後12週間までに認められた重篤な有害事象の発現率は31.4%（444/1,412例）で、このうち重篤な副作用（因果関係あり）は10例（0.7%）に認められた。試験全体を通して高頻度（全体で15例以上に認められた）に発現した重篤な有害事象は、CDI（80例；5.7%）、敗血症（30例；2.1%）、肺炎（30例；2.1%）、下痢（27例；1.9%）、尿路感染（21例；1.5%）及び急性腎不全（17例；1.2%）であった。各投与群における CDI の発現率は、MK-6072群（2.6%）及び MK-3415A群（4.7%）に比べて、MK-3415群（11.1%）及びプラセボ群（6.5%）で高かった。高頻度に認め

C Confidential

られた他の重篤な有害事象の発現率は、各群で同様であった。

なお、MK-3415群とプラセボ群の間で、治験薬投与後12週間の重篤な有害事象及び死亡に関して統計学的な有意差が認められた（P=0.001、P=0.028）。MK-3415群の重篤な有害事象及び死亡の発現率が高かったことが、中間解析時の eDMC による MK-3415群の早期中止勧告に至った一因であった。

さらに、MK-3415A 群（MK-3415の投与を含む）の死亡及び重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群及び MK-6072群と同程度であった。すべてのデータを評価した結果、MK-3415群で死亡及び重篤な有害事象の発現率が高かったのは、年齢（高齢）及び合併症による交絡のためと考えられた。なお、MK-3415群と死亡の因果関係については立証も除外もできなかった。

以下に本試験の MK-6072群で認められた重篤な副作用4例の叙述を記載する。なお、MK-3415A 群、MK-3415群及びプラセボ群で認められた重篤な副作用の叙述は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3:P001]の12.2.4.2項に示す。

MK-6072群の重篤な副作用症例の叙述

1) 被験者番号：0039-106420（80歳、白人男性）
本被験者は、高血圧、冠動脈疾患、緑内障、痔、胃食道逆流性疾患、及び過活動膀胱などの合併症を有していた。被験者は既往歴として、治験に参加する前1ヵ月以内に CDI に関する症状及び大腸癌による回腸横行結腸瘻造設術を行った。被験者は自宅で CDI を発症し、標準治療抗菌薬である経口バンコマイシン及び静注メトロニダゾールによる治療のために入院した。被験者は、治験登録時に重度の CDI が認められ本試験に参加した（Zar スコア ≥ 2）。本被験者は経口バンコマイシン投与3日目に MK-6072群に無作為に割り付けられた。治験薬投与後7日目（バンコマイシン投与10日目）に持続性の下痢が報告された。試験組入れ前に認められた CDI と CDI の治療開始後8日以内の下痢の回復との間に関連性が認められた。この結果に基づき、治験責任医師等は治験薬が2回目の CDI に対する抗菌薬の有効性の欠如に寄与した可能性があることを示唆した。被験者は抗菌薬療法を延長したものの、Clinical Cure には至らなかった（clinical failure）。治験薬投与後6日目に経口フィダキソマイシンに切り替え、合計22日間投与した。下痢は治験薬投与後13日目に回復し、被験者は新たな CDI を認めることなく本試験の追跡期間（12週間）を完了した。

2) 被験者番号：0183-106630（32歳、白人男性）
本被験者は、ニューモシスチス肺炎（PCP）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、うつ病適応障害、乾癬、脂肪肝、低カリウム血症、一過性低ナトリウム血症、発熱、洞性頻脈の合併症を有していた。PCP が原因にて入院し、入院中に CDI と診断された。過去12ヵ月において CDI の報告はなかった。CDI 治療として経口メトロニダゾールの投与を開始した2日後に、本被験者は001試験に参加し MK-6072を単回静脈内投与された。被験者は治験薬（MK-6072）250 mL のうち127 mL を注入されたところで呼吸困難及び悪寒を訴えたため、治験薬の注入をすぐに中止した。臨床検査では、血圧は正常（120/80 mmHg）であったも

C Confidential

のの、心拍数が最大200回／分の心室性頻脈性不整脈が認められた。その後心電図（ECG）の波形は、治療することなく落ち着き、2分以内に症状は回復した。マレイン酸ジメチンデン（フェニスティル）、プレドニゾロン及びラニチジンを静脈内投与した。その結果、他の過敏症は認められなかった。フォローアップとしてECGを30分後に測定した結果、心拍数は正常であった。併用療法として、パントプラゾールナトリウム、プレドニゾン、ペンタミジン及びカリウムを使用した。治験責任医師等は、心室性頻脈性不整脈と治験薬との因果関係ありと判断した。本被験者は、回復したため治験を完了した。

3)　被験者番号：0186-107393（87歳、白人男性）
本被験者は、心房細動、高血圧性心筋症、末梢血管疾患及び末梢性浮腫などの合併症を有しており、高血圧性心疾患による心機能障害で入院中に人工股関節感染の治療を受けていた。被験者は入院中にCDIを発症し、標準治療抗菌薬である経口メトロニダゾールを合計15日間投与した。被験者の既往歴には、ペースメーカー移植、左右の股関節置換、十二指腸潰瘍、胃切除及び心臓病があった。被験者は同意取得後に本試験（001試験）に参加し、6日目にMK-6072が投与された。治験薬投与後3日目に心不全による心拍出量をモニタリングするために留置していた尿道カテーテル内に大量の血尿（血尿）が認められた。これにより被験者へのワルファリン投与は中止された。被験者は治験薬投与後5日目に回復し退院した。治験責任医師等はメトロニダゾール及びワルファリンの同時投与は、出血のリスクが高くなる原因であり、ワルファリンの薬物濃度を増加させる可能性があると考えた。そのため、ワルファリンの薬物濃度が高くなるとPT-INRは延長し、尿道カテーテル留置患者の血尿リスクが増加する可能性がある。治験責任医師等は、ワルファリンと治験薬との薬物相互作用の可能性について完全に否定することができなかった。被験者は下痢の再発を認めることなくClinical Cureと判断され、12週間の試験を完了した。

4)　被験者番号：0198-107040（75歳、白人女性）
本症例の叙述は[2.7.6.3.3.6.3　項]に記載。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-12　　重篤な有害事象の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（APaT）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	387		235		390		400		1,412	
with one or more serious adverse events	94	(24.3)	104	(44.3)	120	(30.8)	126	(31.5)	444	(31.4)
with no serious adverse events	293	(75.7)	131	(55.7)	270	(69.2)	274	(68.5)	968	(68.6)
血液およびリンパ系障害	4	(1.0)	3	(1.3)	5	(1.3)	3	(0.8)	15	(1.1)
心臓障害	7	(1.8)	14	(6.0)	19	(4.9)	14	(3.5)	54	(3.8)
心不全	1	(0.3)	3	(1.3)	4	(1.0)	4	(1.0)	12	(0.8)
胃腸障害	19	(4.9)	20	(8.5)	25	(6.4)	27	(6.8)	91	(6.4)
腹痛	4	(1.0)	4	(1.7)	3	(0.8)	2	(0.5)	13	(0.9)
便秘	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
下痢	6	(1.6)	6	(2.6)	9	(2.3)	6	(1.5)	27	(1.9)
悪心	0	(0.0)	3	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(1.3)	8	(3.4)	8	(2.1)	10	(2.5)	31	(2.2)
肝胆道系障害	5	(1.3)	2	(0.9)	4	(1.0)	1	(0.3)	12	(0.8)
感染症および寄生虫症	49	(12.7)	50	(21.3)	57	(14.6)	74	(18.5)	230	(16.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	18	(4.7)	26	(11.1)	10	(2.6)	26	(6.5)	80	(5.7)
肺炎	5	(1.3)	7	(3.0)	7	(1.8)	11	(2.8)	30	(2.1)
敗血症	3	(0.8)	9	(3.8)	7	(1.8)	11	(2.8)	30	(2.1)
敗血症性ショック	4	(1.0)	3	(1.3)	3	(0.8)	4	(1.0)	14	(1.0)
尿路感染	4	(1.0)	6	(2.6)	6	(1.5)	5	(1.3)	21	(1.5)
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.3)	2	(0.9)	6	(1.5)	4	(1.0)	17	(1.2)
代謝および栄養障害	7	(1.8)	6	(2.6)	7	(1.8)	9	(2.3)	29	(2.1)
脱水	3	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.5)	5	(1.3)	11	(0.8)
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）	5	(1.3)	6	(2.6)	6	(1.5)	4	(1.0)	21	(1.5)
神経系障害	6	(1.6)	12	(5.1)	7	(1.8)	3	(0.8)	28	(2.0)
脳血管発作	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.4)
精神障害	2	(0.5)	2	(0.9)	5	(1.3)	4	(1.0)	13	(0.9)
腎および尿路障害	4	(1.0)	4	(1.7)	11	(2.8)	7	(1.8)	26	(1.8)
急性腎不全	3	(0.8)	3	(1.3)	5	(1.3)	6	(1.5)	17	(1.2)

C Confidential

表 2.7.6.3.3-12　重篤な有害事象の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(2.6)	9	(3.8)	10	(2.6)	11	(2.8)	40	(2.8)
呼吸不全	1	(0.3)	2	(0.9)	2	(0.5)	4	(1.0)	9	(0.6)
血管障害	3	(0.8)	8	(3.4)	2	(0.5)	5	(1.3)	18	(1.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA version 17.1
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

Confidential

2.7.6.3.3.6.5　　投与中止に至った有害事象

本試験で2例（MK-6072群及び MK-3415群各1例）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。投与中止に至った有害事象の被験者一覧を[表 2.7.6.3.3-13]に示す。

MK-3415群の被験者（被験者番号：0186-107369）は、生理食塩液の点滴を開始後に失神寸前の状態となったものの約20分で回復した。一方、MK-6072群の被験者（被験者番号：0183-106630）は、悪寒、浮動性めまい及び心室性頻脈性不整脈が発現したため、マレイン酸ジメチンデン（フェニスティル）、プレドニゾロン及びラニチジンを静脈内投与した。悪寒及び心室性頻脈性不整脈は2分で回復し、浮動性めまいは90分で回復した。

いずれの事象も治験責任医師等により因果関係ありと判断された。なお、MK-6072群に認められた1例（被験者番号：0183-106630）の詳細な叙述は[2.7.6.3.3.6.4 項]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.3-13　投与中止に至った有害事象の被験者一覧（APaT）（001 試験）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Rel Time of Onset (Hr)	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser ious	Related	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415											
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=107369, Gender=M, Race=White, Age=71 Years											
107369	Infusion	1	0.42 Hr	失神寸前の状態	20 Minutes	Moderate	Y	Y	Resolved	4 mg/kg (220 mg)	
MK-6072											
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=106630, Gender=M, Race=White, Age=32 Years											
106630	Infusion	1	0.60 Hr	悪寒	5 Minutes	Severe	N	Y	Resolved		5.1 mg/kg (493 mg)
		1	0.60 Hr	浮動性めまい	1.5 Hours	Severe	N	Y	Resolved		5.1 mg/kg (493 mg)
		1	0.60 Hr	浮動性めまい	1.5 Hours	Severe	N	Y	Resolved		5.1 mg/kg (493 mg)
		1	0.60 Hr	心室性頻脈性不整脈	2 Minutes	Moderate	Y	Y	Resolved		5.1 mg/kg (493 mg)
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. MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone											

MedDRA version 17.1
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

Confidential

2.7.6.3.3.6.6　その他の有害事象

2.7.6.3.3.6.6.1　注入特有反応

治験薬投与日又は投与翌日（注入後24時間）に報告されたすべての有害事象の包括的な評価を行い、治験薬投与中又は投与直後に発現した注入特有反応（infusion specific AEs）の事象をまとめたうえで、MK-6072又は MK-3415の投与が過敏症反応のシグナルとなりうるかどうかを判定した。

治験薬投与後24時間に認められた注入特有反応の解析結果（Tier 2）を[付録 2.7.6.3.3-5]、及び治験薬投与後24時間に認められた注入特有反応（いずれかの投与群で発現率0%超）を[付録 2.7.6.3.3-6]に示す。

注入特有反応の発現率は、治験薬を投与したすべての被験者でおおむね低かった。投与群間で比較した場合、注入特有反応の発現率は、MK-3415A 群（8.8%）及びプラセボ群（7.5%）に比べ MK-6072群（11.8%）及び MK-3415群（11.1%）の方が高かった。

MK-6072群とプラセボ群の間で、注入特有反応の発現率（1件以上の注入特有反応が認められた被験者の割合）に有意差が認められた［4.3%の差、（95%CI : 0.2, 8.5）］。また、プラセボ群（7.5%）に比べ MK-3415群（11.1%）の方が高かった［3.6%の差、（95%CI : -1.0, 8.7）］。対照的に、MK-3415A 群の発現率（8.8%）は、プラセボ群（7.5%）と同程度であった［1.3%の差、（95%CI : -2.6, 5.2）］。

すべての投与群で高頻度に認められた注入特有反応は、悪心（2.5%）、腹痛（1.9%）、疲労（1.1%）、浮動性めまい（1.1%）、呼吸困難（0.8%）及び発熱（0.8%）であった。それぞれの事象の発現率はおおむねプラセボ群よりも実薬群の方が高かったものの、注入特有反応の大多数は非重篤かつ軽度であり短期間で回復した。

治験薬投与中に発現した全身性の有害事象に着目した場合、発現率は MK-3415群で最も高く（12.3%）、次いで MK-6072群（8.7%）、MK-3415A 群（6.7%）及びプラセボ群（6.8%）であった。治験薬投与中に発現した全身性の有害事象の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]の12.2.5.3項に示す。

2.7.6.3.3.6.7　臨床検査値及びバイタルサイン

血液一般検査及び血液生化学検査の検査値、バイタルサイン又は QTc 間隔の変動と、MK-6072、MK-3415又は MK-3415A の投与の間に関連性は認められなかった。

2.7.6.3.3.7　結論

001試験の結果から以下の結論が得られた。

- 001試験の被験者集団全体における有効性及び安全性に関して、MK-3415A で MK-6072を上回る結果は得られなかった。さらに、MK-3415単独投与群における CDI 再発率は、プラセボ群と同程度であった。したがって、本試験結果から製造販売承認申請には MK-6072を選択することとした。
- CDI に対する標準治療抗菌薬を投与していた被験者において、MK-6072投与は治験薬投与後12週間の CDI 再発抑制（主要評価項目）に関してプラセボよりも統計学的に有意に優れ

C Confidential

ていた（P=0.0003）。

- MK-6072は、治験対象集団全体だけでなく特定の部分集団（CDI 再発リスクが高い集団）においても有効であった。
- 副次評価項目である Global Cure に関して、プラセボ群と比較して MK-6072群は数値的に高かった。
- MK-6072の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはプラセボとおおむね同程度であった。
- いずれの被験者においても、MK-6072及び／又は MK-3415投与後の血清検体中に抗薬物抗体は検出されなかった。
- 全体として、MK-6072のベネフィット／リスクプロファイルは良好であった。

C Confidential

2.7.6.3.3.8　　付録

付録 2.7.6.3.3-1　CDI 再発率の部分集団解析（FAS）（001 試験）

	MK-3415A N=383	MK-3415 N=232	MK-6072 N=386	Placebo N=395
Hospitalization Status Strata				
Inpatient	15.7 (40/254)	22.8 (36/158)	15.6 (40/257)	25.3 (66/261)
Outpatient	16.3 (21/129)	32.4 (24/ 74)	20.9 (27/129)	32.1 (43/134)
SoC Therapy Strata				
Metronidazole	13.8 (26/189)	20.5 (23/112)	16.8 (32/190)	22.4 (43/192)
Vancomycin	17.6 (32/182)	31.9 (36/113)	17.0 (31/182)	33.3 (63/189)
Fidaxomicin	25.0 (3/ 12)	14.3 (1/ 7)	28.6 (4/ 14)	21.4 (3/ 14)
Age at Study Entry				
< 65 years	14.8 (27/183)	25.5 (28/110)	19.4 (39/201)	21.9 (43/196)
≥ 65 years	17.0 (34/200)	26.2 (32/122)	15.1 (28/185)	33.2 (66/199)
Age at Study Entry				
< 75 years	16.2 (44/272)	23.8 (39/164)	17.1 (49/287)	25.0 (69/276)
≥ 75 years	15.3 (17/111)	30.9 (21/ 68)	18.2 (18/ 99)	33.6 (40/119)
Enrollment in US vs. ex-US				
US	19.3 (34/176)	27.5 (33/120)	20.5 (35/171)	30.6 (57/186)
Ex-US	13.0 (27/207)	24.1 (27/112)	14.9 (32/215)	24.9 (52/209)
Enrollment by Region[†]				
Africa	0.0 (0/ 2)	100.0 (1/ 1)	0.0 (0/ 5)	0.0 (0/ 2)
Asia-Pacific	11.8 (2/ 17)	20.0 (2/ 10)	10.0 (2/ 20)	17.4 (4/ 23)
Latin America	3.4 (1/ 29)	22.2 (2/ 9)	7.7 (2/ 26)	23.3 (7/ 30)
Europe	14.5 (19/131)	23.8 (19/ 80)	15.1 (21/139)	28.0 (37/132)
North America	19.1 (39/204)	27.3 (36/132)	21.4 (42/196)	29.3 (61/208)
History of CDI in past 6 months				
Yes	25.0 (24/ 96)	33.3 (23/ 69)	26.2 (27/103)	39.4 (43/109)
No	13.0 (37/284)	22.2 (36/162)	14.2 (40/282)	23.2 (66/284)
Unknown	0.0 (0/ 3)	100.0 (1/ 1)	0.0 (0/ 1)	0.0 (0/ 2)
History of CDI (Ever)				
Yes	21.8 (27/124)	34.6 (28/ 81)	25.8 (32/124)	35.3 (48/136)
No	13.3 (34/256)	20.9 (31/148)	13.5 (35/260)	23.8 (60/252)
Unknown	0.0 (0/ 3)	33.3 (1/ 3)	0.0 (0/ 2)	14.3 (1/ 7)
Number of Episodes in the Past (Ever)				
0	13.3 (34/256)	20.9 (31/148)	13.5 (35/260)	23.8 (60/252)
1	21.6 (16/ 74)	43.5 (20/ 46)	23.5 (19/ 81)	32.3 (20/ 62)
2	27.3 (6/ 22)	27.8 (5/ 18)	33.3 (8/ 24)	47.4 (18/ 38)
≥ 3	19.2 (5/ 26)	18.8 (3/ 16)	26.3 (5/ 19)	28.6 (10/ 35)
Unknown	0.0 (0/ 5)	25.0 (1/ 4)	0.0 (0/ 2)	12.5 (1/ 8)
Clinically Severe CDI				
Yes (Zar Score ≥ 2)	12.9 (8/ 62)	25.8 (8/ 31)	10.4 (7/ 67)	25.0 (15/ 60)
No (Zar Score < 2)	17.2 (51/297)	26.3 (49/186)	18.8 (57/303)	27.8 (88/317)
Unknown	8.3 (2/ 24)	20.0 (3/ 15)	18.8 (3/ 16)	33.3 (6/ 18)
027 Ribotype				
Yes	10.8 (4/ 37)	33.3 (8/ 24)	26.1 (12/ 46)	36.1 (13/ 36)
No	16.5 (31/188)	27.7 (33/119)	19.2 (39/203)	30.4 (63/207)
Unknown	16.5 (26/158)	21.3 (19/ 89)	11.7 (16/137)	21.7 (33/152)
Epidemic[‡] Strain				
Yes	19.8 (21/106)	24.6 (14/ 57)	23.1 (25/108)	35.8 (38/106)
No	11.8 (14/119)	31.4 (27/ 86)	18.4 (26/141)	27.7 (38/137)
Unknown	16.5 (26/158)	21.3 (19/ 89)	11.7 (16/137)	21.7 (33/152)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-1　CDI 再発率の部分集団解析（FAS）（001 試験）（続き）

	MK-3415A N=383	MK-3415 N=232	MK-6072 N=386	Placebo N=395
Hypervirulent[¦] Strain				
Yes	13.6 (6/ 44)	40.0 (12/ 30)	25.5 (13/ 51)	34.1 (15/ 44)
No	16.0 (29/181)	25.7 (29/113)	19.2 (38/198)	30.7 (61/199)
Unknown	16.5 (26/158)	21.3 (19/ 89)	11.7 (16/137)	21.7 (33/152)
Compromised Immunity				
Yes	11.5 (9/ 78)	18.2 (10/ 55)	17.2 (15/ 87)	28.3 (26/ 92)
No	17.0 (52/305)	28.2 (50/177)	17.4 (52/299)	27.4 (83/303)
Horn's Index				
Low or Moderate	16.4 (46/280)	27.5 (44/160)	17.7 (50/283)	28.3 (79/279)
Major or Extreme	14.6 (15/103)	22.2 (16/ 72)	16.5 (17/103)	25.9 (30/116)
Charlson Comorbidity Index				
< 3	16.7 (37/222)	27.8 (35/126)	17.2 (41/238)	30.5 (74/243)
≥ 3	14.9 (24/161)	23.6 (25/106)	17.6 (26/148)	23.0 (35/152)
Renal Impairment				
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	16.3 (8/ 49)	21.6 (8/ 37)	12.7 (7/ 55)	24.6 (15/ 61)
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)	16.3 (53/325)	27.2 (52/191)	18.1 (58/321)	28.2 (93/330)
Unknown	0.0 (0/ 9)	0.0 (0/ 4)	20.0 (2/ 10)	25.0 (1/ 4)
Hepatic Impairment[¥]				
Yes	10.3 (3/ 29)	14.3 (2/ 14)	17.4 (4/ 23)	4.2 (1/ 24)
No	16.6 (57/343)	27.1 (58/214)	17.4 (61/350)	29.5 (107/363)
Unknown	9.1 (1/ 11)	0.0 (0/ 4)	15.4 (2/ 13)	12.5 (1/ 8)
Weight				
≤ 70 kg	15.0 (30/200)	26.8 (33/123)	14.7 (26/177)	28.8 (55/191)
> 70 kg	16.9 (31/183)	24.8 (27/109)	19.6 (41/209)	26.5 (54/204)
Gender				
Male	14.5 (25/172)	24.5 (25/102)	17.2 (27/157)	19.8 (34/172)
Female	17.1 (36/211)	26.9 (35/130)	17.5 (40/229)	33.6 (75/223)
Race				
White	16.3 (57/350)	25.7 (54/210)	17.5 (59/338)	27.9 (102/366)
All Other Races	12.1 (4/ 33)	27.3 (6/ 22)	16.7 (8/ 48)	24.1 (7/ 29)

Data in cells:　% (n/m) where m = Number of subjects within subgroup and n = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.

[†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia and New Zealand. Latin America includes Brazil, Chile, Colombia and Mexico. Europe includes Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Germany, Israel, Italy, Portugal, Spain, and the United Kingdom. North America includes Canada and the United States.

[‡] Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes

[¦] Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes

[¥] Hepatic Impairment defined by having two or more of the following at baseline: (a) albumin = 3.1 g/dL, (b) ALT = 2X ULN, (c) total bilirubin = 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	387		235		390		400		1,412	
with one or more adverse events	231	(59.7)	158	(67.2)	255	(65.4)	248	(62.0)	892	(63.2)
with no adverse events	156	(40.3)	77	(32.8)	135	(34.6)	152	(38.0)	520	(36.8)
血液およびリンパ系障害	**15**	**(3.9)**	**7**	**(3.0)**	**17**	**(4.4)**	**10**	**(2.5)**	**49**	**(3.5)**
貧血	6	(1.6)	4	(1.7)	5	(1.3)	2	(0.5)	17	(1.2)
大球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
発熱性好中球減少症	2	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.8)	1	(0.3)	7	(0.5)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
白血球増加症	5	(1.3)	1	(0.4)	4	(1.0)	0	(0.0)	10	(0.7)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
リンパ節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.2)
汎血球減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板減少症	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.4)
血小板増加症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
心臓障害	**12**	**(3.1)**	**9**	**(3.8)**	**17**	**(4.4)**	**20**	**(5.0)**	**58**	**(4.1)**
狭心症	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.3)
心房細動	5	(1.3)	1	(0.4)	4	(1.0)	3	(0.8)	13	(0.9)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	**12**	**(3.1)**	**9**	**(3.8)**	**17**	**(4.4)**	**20**	**(5.0)**	**58**	**(4.1)**
心房粗動	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
第二度房室ブロック	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
徐脈	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
左脚ブロック	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心停止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
心不全	0	(0.0)	3	(1.3)	3	(0.8)	3	(0.8)	9	(0.6)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	4	(1.0)	7	(0.5)
心肺停止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
心肺不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
心血管障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
心筋虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	4	(0.3)
洞性徐脈	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
洞性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
上室性頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻脈	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	3	(0.8)	7	(0.5)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
心室性頻脈性不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害	**3**	**(0.8)**	**2**	**(0.9)**	**3**	**(0.8)**	**3**	**(0.8)**	**11**	**(0.8)**
耳の障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
耳痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
耳そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
聴覚障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
回転性めまい	2	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.3)	6	(0.4)
内分泌障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
二次性甲状腺機能亢進症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	**7**	**(1.8)**	**3**	**(1.3)**	**7**	**(1.8)**	**5**	**(1.3)**	**22**	**(1.6)**
白内障	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜出血	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
複視	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
眼乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.3)
眼刺激	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
眼球浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
眼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼部腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
流涙増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
眼充血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	**7**	**(1.8)**	**3**	**(1.3)**	**7**	**(1.8)**	**5**	**(1.3)**	**22**	**(1.6)**
黄疸眼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
羞明	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
強膜出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
霧視	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.8)	6	(0.4)
硝子体出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	**102**	**(26.4)**	**66**	**(28.1)**	**109**	**(27.9)**	**90**	**(22.5)**	**367**	**(26.0)**
腹部不快感	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.5)	3	(0.8)	7	(0.5)
腹部膨満	0	(0.0)	3	(1.3)	2	(0.5)	3	(0.8)	8	(0.6)
腹痛	19	(4.9)	15	(6.4)	21	(5.4)	19	(4.8)	74	(5.2)
下腹部痛	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	4	(1.0)	7	(0.5)
上腹部痛	6	(1.6)	2	(0.9)	6	(1.5)	4	(1.0)	18	(1.3)
腹部圧痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
異常便	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
後天性巨舌症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
急性腹症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
裂肛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
肛門出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門直腸不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
アフタ性口内炎	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**102**	**(26.4)**	**66**	**(28.1)**	**109**	**(27.9)**	**90**	**(22.5)**	**367**	**(26.0)**
腹水	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
大腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
潰瘍性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.2)
結腸異形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	9	(2.3)	5	(2.1)	8	(2.1)	5	(1.3)	27	(1.9)
クローン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
齲歯	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
下痢	27	(7.0)	13	(5.5)	26	(6.7)	20	(5.0)	86	(6.1)
血性下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
憩室	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
口内乾燥	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.3)
十二指腸潰瘍	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
消化不良	3	(0.8)	2	(0.9)	5	(1.3)	4	(1.0)	14	(1.0)
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腹膜垂炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
便失禁	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
硬便	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
放屁	3	(0.8)	3	(1.3)	3	(0.8)	1	(0.3)	10	(0.7)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
胃炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アルコール性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**102**	**(26.4)**	**66**	**(28.1)**	**109**	**(27.9)**	**90**	**(22.5)**	**367**	**(26.0)**
びらん性胃炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
胃腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
消化管刺激症状	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃食道逆流性疾患	2	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.8)	1	(0.3)	7	(0.5)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
舌痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
吐血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
血便排泄	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(1.0)	1	(0.3)	6	(0.4)
痔核	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
内臓ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
裂孔ヘルニア	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
イレウス	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
麻痺性イレウス	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
嵌頓臍ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
腸管拡張症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
過敏性腸症候群	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
脂肪性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
巨大結腸	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
メレナ	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**102**	**(26.4)**	**66**	**(28.1)**	**109**	**(27.9)**	**90**	**(22.5)**	**367**	**(26.0)**
口腔内潰瘍形成	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
粘液便	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	30	(7.8)	28	(11.9)	29	(7.4)	26	(6.5)	113	(8.0)
嚥下痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
食道痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
食道狭窄	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
食道炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
口腔粘膜水疱形成	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔内痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
急性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
壊死性膵炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
口の錯感覚	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
耳下腺腫大	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門周囲痛	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
直腸出血	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
直腸しぶり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
流涎過多	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸閉塞	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
舌腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**102**	**(26.4)**	**66**	**(28.1)**	**109**	**(27.9)**	**90**	**(22.5)**	**367**	**(26.0)**
舌水疱形成	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
舌変色	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
舌乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
舌発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
舌浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
臍ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
上部消化管出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
食道静脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
嘔吐	14	(3.6)	10	(4.3)	21	(5.4)	13	(3.3)	58	(4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**53**	**(13.7)**	**45**	**(19.1)**	**62**	**(15.9)**	**50**	**(12.5)**	**210**	**(14.9)**
無力症	2	(0.5)	5	(2.1)	5	(1.3)	5	(1.3)	17	(1.2)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
カテーテル留置部位丘疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
カテーテル留置部位潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
胸部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
胸痛	5	(1.3)	1	(0.4)	6	(1.5)	3	(0.8)	15	(1.1)
悪寒	5	(1.3)	2	(0.9)	6	(1.5)	6	(1.5)	19	(1.3)
死亡	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
医療機器捕捉問題	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**53**	**(13.7)**	**45**	**(19.1)**	**62**	**(15.9)**	**50**	**(12.5)**	**210**	**(14.9)**
医療機器閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
薬物不耐性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
薬剤離脱症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
粘膜疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
活力増進	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	12	(3.1)	11	(4.7)	6	(1.5)	5	(1.3)	34	(2.4)
熱感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
体温変動感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身健康状態低下	1	(0.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
閉塞性ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
低体温	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.2)
注入部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
注入部位冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
注入部位紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.2)
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
注入部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**53**	**(13.7)**	**45**	**(19.1)**	**62**	**(15.9)**	**50**	**(12.5)**	**210**	**(14.9)**
注入部位そう痒感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
倦怠感	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
粘膜乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
粘膜の炎症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
多臓器不全	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮腫	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
末梢性浮腫	12	(3.1)	9	(3.8)	9	(2.3)	9	(2.3)	39	(2.8)
疼痛	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
末梢腫脹	3	(0.8)	1	(0.4)	1	(0.3)	3	(0.8)	8	(0.6)
発熱	12	(3.1)	11	(4.7)	22	(5.6)	11	(2.8)	56	(4.0)
異物感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
突然死	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
恥骨上痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
全身性炎症反応症候群	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
血管穿刺部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝胆道系障害	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.3)**	**2**	**(0.5)**	**10**	**(0.7)**
胆管炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(1.3)**	**2**	**(0.5)**	**10**	**(0.7)**
急性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
胆石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
肝硬変	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肝腎症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
高トランスアミナーゼ血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
肝障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
門脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
免疫系障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(1.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(0.4)**
薬物過敏症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
皮膚移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
過敏症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
ヨウ素アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	**77**	**(19.9)**	**58**	**(24.7)**	**77**	**(19.7)**	**96**	**(24.0)**	**308**	**(21.8)**
腹部膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.2)
腹部感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
口腔膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
動静脈瘻部位感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
サルモネラ菌性関節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**77**	**(19.9)**	**58**	**(24.7)**	**77**	**(19.7)**	**96**	**(24.0)**	**308**	**(21.8)**
無症候性細菌尿	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
菌血症	2	(0.5)	1	(0.4)	4	(1.0)	2	(0.5)	9	(0.6)
細菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
細菌性膣症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
トコジラミ寄生	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
胆道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.3)	5	(0.4)
ウイルス性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性滑液包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
カンジダ感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
蜂巣炎	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.4)
シトロバクター感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	15	(3.9)	20	(8.5)	7	(1.8)	25	(6.3)	67	(4.7)
クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜炎	1	(0.3)	1	(0.4)	3	(0.8)	2	(0.5)	7	(0.5)
膀胱炎	3	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.5)
医療機器関連感染	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.2)
医療機器関連敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
憩室炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**77**	**(19.9)**	**58**	**(24.7)**	**77**	**(19.7)**	**96**	**(24.0)**	**308**	**(21.8)**
丹毒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
皮膚真菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
せつ	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
胃腸炎	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.8)	6	(0.4)
ノロウイルス性胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
性器カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
陰部ヘルペス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
移植片感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
単純ヘルペス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.2)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
帯状疱疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
ヒストプラスマ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
ヒトポリオーマウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
インフルエンザ	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)
腎感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
喉頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
下気道感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
乳腺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
縦隔炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**77**	**(19.9)**	**58**	**(24.7)**	**77**	**(19.7)**	**96**	**(24.0)**	**308**	**(21.8)**
鼻咽頭炎	7	(1.8)	1	(0.4)	4	(1.0)	3	(0.8)	15	(1.1)
食道カンジダ症	2	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
爪真菌症	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
口腔カンジダ症	1	(0.3)	2	(0.9)	4	(1.0)	2	(0.5)	9	(0.6)
口腔ヘルペス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
口腔膿疱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
中咽頭カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
中耳炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
爪囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
陰茎感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腹膜炎	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
咽頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
細菌性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺炎	1	(0.3)	4	(1.7)	7	(1.8)	9	(2.3)	21	(1.5)
処置後感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置後敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
術後創感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
結核性前立腺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
偽膜性大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
腰筋膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**77**	**(19.9)**	**58**	**(24.7)**	**77**	**(19.7)**	**96**	**(24.0)**	**308**	**(21.8)**
膿尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
膿疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
回帰熱	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
気道感染	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
サルモネラ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
敗血症	1	(0.3)	7	(3.0)	6	(1.5)	6	(1.5)	20	(1.4)
敗血症性ショック	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
副鼻腔炎	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚感染	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
重複感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
気管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
気管気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
上気道感染	7	(1.8)	2	(0.9)	2	(0.5)	2	(0.5)	13	(0.9)
尿路感染	14	(3.6)	13	(5.5)	14	(3.6)	19	(4.8)	60	(4.2)
尿路性敗血症	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
腟感染	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
ウイルス性発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス性上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**77**	**(19.9)**	**58**	**(24.7)**	**77**	**(19.7)**	**96**	**(24.0)**	**308**	**(21.8)**
外陰腟真菌感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外陰部腟炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
創傷感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
接合真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	**17**	**(4.4)**	**19**	**(8.1)**	**14**	**(3.6)**	**17**	**(4.3)**	**67**	**(4.7)**
偶発的過量投与	2	(0.5)	7	(3.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	10	(0.7)
アレルギー性輸血反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
動静脈瘻血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
第2度熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
頚椎骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
化学的損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
挫傷	4	(1.0)	2	(0.9)	3	(0.8)	1	(0.3)	10	(0.7)
透析関連合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
擦過傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
眼挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
顔面損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
転倒	2	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.5)	3	(0.8)	8	(0.6)
頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
股関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
切開部位炎症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**17**	**(4.4)**	**19**	**(8.1)**	**14**	**(3.6)**	**17**	**(4.3)**	**67**	**(4.7)**
切開部位痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腸管吻合合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
裂傷	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	6	(0.4)
腰椎骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
陰茎損傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
外傷性気胸	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置後合併症	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
処置後下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置後血腫	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
外傷後疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
術後発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置合併症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による疼痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
放射線性食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
肋骨骨折	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
漿液腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
皮膚擦過傷	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
胸椎骨折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**17**	**(4.4)**	**19**	**(8.1)**	**14**	**(3.6)**	**17**	**(4.3)**	**67**	**(4.7)**
外傷性出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
創部分泌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	**25**	**(6.5)**	**10**	**(4.3)**	**24**	**(6.2)**	**27**	**(6.8)**	**86**	**(6.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	4	(1.0)	15	(1.1)
アミラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	5	(1.3)	10	(0.7)
細菌検査	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	6	(0.4)
血中クロール増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中クレアチニン増加	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.4)
血中ブドウ糖増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中マグネシウム減少	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.3)
血中リン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血中カリウム減少	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
血中カリウム増加	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.2)
血圧上昇	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
収縮期血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血中尿素増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**25**	**(6.5)**	**10**	**(4.3)**	**24**	**(6.2)**	**27**	**(6.8)**	**86**	**(6.1)**
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.2)
体温変動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
体温上昇	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸音異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
二酸化炭素減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓負荷試験異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
胸部 X 線異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図 P 波逆転	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
心電図 QT 延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
心電図 ST-T 変化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
エンテロコッカス検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
真菌検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘモグロビン減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.8)	5	(0.4)
心拍数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
心拍数不整	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**25**	**(6.5)**	**10**	**(4.3)**	**24**	**(6.2)**	**27**	**(6.8)**	**86**	**(6.1)**
肝酵素上昇	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.4)
国際標準比異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
国際標準比増加	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
肝機能検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中亜硝酸塩陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血小板数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
総蛋白減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
尿中赤血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
便検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
体重減少	0	(0.0)	3	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.0)	8	(0.6)
体重増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
尿中白血球陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
尿 pH 上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	**28**	**(7.2)**	**20**	**(8.5)**	**20**	**(5.1)**	**26**	**(6.5)**	**94**	**(6.7)**

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**28**	**(7.2)**	**20**	**(8.5)**	**20**	**(5.1)**	**26**	**(6.5)**	**94**	**(6.7)**
食欲減退	4	(1.0)	3	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.0)	12	(0.8)
脱水	4	(1.0)	3	(1.3)	1	(0.3)	6	(1.5)	14	(1.0)
糖尿病	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
電解質失調	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
成長障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
水分過負荷	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
痛風	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
高カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
高クロール血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高コレステロール血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
高血糖	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
高カリウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	4	(0.3)
高ナトリウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
高リン酸塩血症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
高尿酸血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低アルブミン血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
低カルシウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
低血糖症	2	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)
低カリウム血症	5	(1.3)	5	(2.1)	5	(1.3)	10	(2.5)	25	(1.8)
低マグネシウム血症	1	(0.3)	2	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.8)	7	(0.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**28**	**(7.2)**	**20**	**(8.5)**	**20**	**(5.1)**	**26**	**(6.5)**	**94**	**(6.7)**
代謝低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
低ナトリウム血症	1	(0.3)	2	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
低リン酸血症	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.3)
低蛋白血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
食欲亢進	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
ラクトース不耐性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
栄養障害	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
代謝性アシドーシス	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
2型糖尿病	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	**25**	**(6.5)**	**18**	**(7.7)**	**24**	**(6.2)**	**27**	**(6.8)**	**94**	**(6.7)**
関節痛	5	(1.3)	2	(0.9)	1	(0.3)	4	(1.0)	12	(0.8)
背部痛	5	(1.3)	4	(1.7)	7	(1.8)	6	(1.5)	22	(1.6)
骨痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
コンパートメント症候群	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
側腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
運動性低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
単関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙縮	3	(0.8)	1	(0.4)	4	(1.0)	1	(0.3)	9	(0.6)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**25**	**(6.5)**	**18**	**(7.7)**	**24**	**(6.2)**	**27**	**(6.8)**	**94**	**(6.7)**
筋力低下	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
筋骨格系胸痛	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
筋骨格痛	4	(1.0)	1	(0.4)	3	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.6)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋肉痛	1	(0.3)	2	(0.9)	1	(0.3)	4	(1.0)	8	(0.6)
肋間筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
頚部痛	2	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)
骨粗鬆症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢痛	4	(1.0)	1	(0.4)	3	(0.8)	5	(1.3)	13	(0.9)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
横紋筋融解症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
関節リウマチ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
軟部組織腫瘤	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
変形性脊椎症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
滑液嚢腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腱炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**(0.5)**	**2**	**(0.9)**	**5**	**(1.3)**	**3**	**(0.8)**	**12**	**(0.8)**
腺癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**(0.5)**	**2**	**(0.9)**	**5**	**(1.3)**	**3**	**(0.8)**	**12**	**(0.8)**
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
膀胱移行上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ケラトアカントーマ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
脊椎転移	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
骨髄異形成症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
膵癌	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
神経系障害	**39**	**(10.1)**	**33**	**(14.0)**	**45**	**(11.5)**	**43**	**(10.8)**	**160**	**(11.3)**
失語症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
灼熱感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.9)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
痙攣	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**39**	**(10.1)**	**33**	**(14.0)**	**45**	**(11.5)**	**43**	**(10.8)**	**160**	**(11.3)**
重症疾患多発ニューロパチー	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
意識レベルの低下	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注意力障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
浮動性めまい	9	(2.3)	7	(3.0)	8	(2.1)	14	(3.5)	38	(2.7)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
異常感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
味覚異常	3	(0.8)	1	(0.4)	5	(1.3)	4	(1.0)	13	(0.9)
ジスキネジア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
てんかん	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
頭痛	20	(5.2)	14	(6.0)	20	(5.1)	13	(3.3)	67	(4.7)
肝性脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
運動低下	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
嗜眠	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.2)
代謝性脳症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
多発性硬化症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不随意性筋収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
錯感覚	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.3)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**39**	**(10.1)**	**33**	**(14.0)**	**45**	**(11.5)**	**43**	**(10.8)**	**160**	**(11.3)**
失神寸前の状態	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
傾眠	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	3	(0.8)	5	(0.4)
くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
失神	1	(0.3)	2	(0.9)	1	(0.3)	3	(0.8)	7	(0.5)
一過性脳虚血発作	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
振戦	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(0.4)
精神障害	**18**	**(4.7)**	**12**	**(5.1)**	**17**	**(4.4)**	**16**	**(4.0)**	**63**	**(4.5)**
攻撃性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
激越	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.2)
アルコール症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
怒り	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
不安	3	(0.8)	3	(1.3)	4	(1.0)	2	(0.5)	12	(0.8)
錯乱状態	4	(1.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	2	(0.5)	8	(0.6)
譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
抑うつ気分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
うつ病	2	(0.5)	3	(1.3)	4	(1.0)	2	(0.5)	11	(0.8)
抑うつ症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
失見当識	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
解離	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
薬物依存	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	**18**	**(4.7)**	**12**	**(5.1)**	**17**	**(4.4)**	**16**	**(4.0)**	**63**	**(4.5)**
幻覚	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.2)
不眠症	0	(0.0)	2	(0.9)	5	(1.3)	1	(0.3)	8	(0.6)
精神状態変化	2	(0.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)
気分変化	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪夢	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心因性発作	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精神病性障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
睡眠障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.2)
ストレス	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	**16**	**(4.1)**	**7**	**(3.0)**	**22**	**(5.6)**	**20**	**(5.0)**	**65**	**(4.6)**
膀胱拡大	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱痙縮	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
排尿困難	4	(1.0)	1	(0.4)	4	(1.0)	6	(1.5)	15	(1.1)
血尿	1	(0.3)	1	(0.4)	5	(1.3)	5	(1.3)	12	(0.8)
水腎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿意切迫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
自己免疫性腎炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**16**	**(4.1)**	**7**	**(3.0)**	**22**	**(5.6)**	**20**	**(5.0)**	**65**	**(4.6)**
頻尿	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腎動脈瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
急性腎不全	4	(1.0)	4	(1.7)	5	(1.3)	6	(1.5)	19	(1.3)
慢性腎不全	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.3)
腎機能障害	3	(0.8)	1	(0.4)	3	(0.8)	2	(0.5)	9	(0.6)
腎腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腎尿細管性アシドーシス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
有痛性排尿困難	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
腹圧性尿失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿失禁	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.3)
生殖系および乳房障害	**6**	**(1.6)**	**1**	**(0.4)**	**3**	**(0.8)**	**4**	**(1.0)**	**14**	**(1.0)**
後天性包茎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
無月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
良性前立腺肥大症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乳房痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
勃起不全	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
性器灼熱感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
性器発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
不正子宮出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**6**	**(1.6)**	**1**	**(0.4)**	**3**	**(0.8)**	**4**	**(1.0)**	**14**	**(1.0)**
会陰紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
陰嚢腫脹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
精巣腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**30**	**(7.8)**	**24**	**(10.2)**	**36**	**(9.2)**	**25**	**(6.3)**	**115**	**(8.1)**
急性肺水腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
喘息	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
無気肺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
気管支狭窄	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性閉塞性肺疾患	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
慢性呼吸不全	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
咳嗽	4	(1.0)	6	(2.6)	10	(2.6)	6	(1.5)	26	(1.8)
発声障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
呼吸困難	6	(1.6)	4	(1.7)	9	(2.3)	8	(2.0)	27	(1.9)
鼻出血	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
しゃっくり	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**30**	**(7.8)**	**24**	**(10.2)**	**36**	**(9.2)**	**25**	**(6.3)**	**115**	**(8.1)**
低酸素症	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
肺浸潤	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻閉	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
夜間呼吸困難	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔咽頭痛	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.5)	4	(1.0)	8	(0.6)
副鼻腔不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
咽頭紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
胸水	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.8)	4	(1.0)	8	(0.6)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
気胸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
湿性咳嗽	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.4)
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺高血圧症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺腫瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
肺水腫	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
ラ音	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.8)	4	(0.3)
呼吸停止	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
呼吸窮迫	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
呼吸不全	1	(0.3)	2	(0.9)	2	(0.5)	2	(0.5)	7	(0.5)
鼻漏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**30**	**(7.8)**	**24**	**(10.2)**	**36**	**(9.2)**	**25**	**(6.3)**	**115**	**(8.1)**
副鼻腔うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
喀痰増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻呼吸	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.2)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
喘鳴	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	**19**	**(4.9)**	**18**	**(7.7)**	**24**	**(6.2)**	**35**	**(8.8)**	**96**	**(6.8)**
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血管浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
褥瘡性潰瘍	2	(0.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	5	(1.3)	9	(0.6)
皮膚炎	1	(0.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
接触性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
おむつ皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
皮膚乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
斑状出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
湿疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
紅斑	2	(0.5)	4	(1.7)	6	(1.5)	3	(0.8)	15	(1.1)
剥脱性発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
多汗症	1	(0.3)	1	(0.4)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**19**	**(4.9)**	**18**	**(7.7)**	**24**	**(6.2)**	**35**	**(8.8)**	**96**	**(6.8)**
肥厚性瘢痕	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
寝汗	2	(0.5)	1	(0.4)	3	(0.8)	3	(0.8)	9	(0.6)
皮膚疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
点状出血	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
そう痒症	2	(0.5)	1	(0.4)	4	(1.0)	6	(1.5)	13	(0.9)
紫斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	3	(0.8)	5	(2.1)	4	(1.0)	7	(1.8)	19	(1.3)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
丘疹性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
そう痒性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
酒さ	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚軟化	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚潰瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
全身性エリテマトーデス皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血管障害	**14**	**(3.6)**	**17**	**(7.2)**	**18**	**(4.6)**	**19**	**(4.8)**	**68**	**(4.8)**

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**14**	**(3.6)**	**17**	**(7.2)**	**18**	**(4.6)**	**19**	**(4.8)**	**68**	**(4.8)**
深部静脈血栓症	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.5)	2	(0.5)	6	(0.4)
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	3	(0.8)	6	(0.4)
血腫	1	(0.3)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.2)
出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
ほてり	0	(0.0)	1	(0.4)	3	(0.8)	3	(0.8)	7	(0.5)
高血圧	4	(1.0)	4	(1.7)	3	(0.8)	0	(0.0)	11	(0.8)
高血圧クリーゼ	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
低血圧	5	(1.3)	2	(0.9)	2	(0.5)	6	(1.5)	15	(1.1)
血液量減少性ショック	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
腹腔内血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
末梢動脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
静脈炎	0	(0.0)	2	(0.9)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
血栓性静脈炎	1	(0.3)	2	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.2)
表在性血栓性静脈炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
大静脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢静脈血栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

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.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA version 17.1
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　副作用の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	387		235		390		400		1,412	
with one or more drug-related adverse events	24	(6.2)	17	(7.2)	32	(8.2)	20	(5.0)	93	(6.6)
with no drug-related adverse events	363	(93.8)	218	(92.8)	358	(91.8)	380	(95.0)	1,319	(93.4)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.1)**
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
リンパ球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
心臓障害	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.9)**	**2**	**(0.5)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(0.4)**
心房細動	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性頻脈性不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
耳そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	**8**	**(2.1)**	**4**	**(1.7)**	**7**	**(1.8)**	**6**	**(1.5)**	**25**	**(1.8)**
腹痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
上腹部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
便秘	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　副作用の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**8**	**(2.1)**	**4**	**(1.7)**	**7**	**(1.8)**	**6**	**(1.5)**	**25**	**(1.8)**
下痢	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
口内乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
排便回数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
舌炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	3	(0.8)	2	(0.9)	3	(0.8)	2	(0.5)	10	(0.7)
口腔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
口の錯感覚	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
嘔吐	0	(0.0)	2	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.5)	4	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(1.0)**	**2**	**(0.9)**	**6**	**(1.5)**	**4**	**(1.0)**	**16**	**(1.1)**
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
悪寒	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(0.4)
顔面痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
注入部位紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
注入部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
注入部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　副作用の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(1.0)**	**2**	**(0.9)**	**6**	**(1.5)**	**4**	**(1.0)**	**16**	**(1.1)**
末梢性浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
発熱	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
感染症および寄生虫症	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(0.3)**
胃腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
単純ヘルペス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
乳腺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
敗血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
臨床検査	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(1.5)**	**2**	**(0.5)**	**9**	**(0.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図 QT 延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.1)
肝酵素上昇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
代謝および栄養障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
低血糖症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　副作用の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(0.2)**
関節痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
背部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙縮	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.1)**
扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
神経系障害	**5**	**(1.3)**	**8**	**(3.4)**	**11**	**(2.8)**	**5**	**(1.3)**	**29**	**(2.1)**
脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
浮動性めまい	1	(0.3)	3	(1.3)	4	(1.0)	3	(0.8)	11	(0.8)
味覚異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
脳症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	4	(1.0)	5	(2.1)	3	(0.8)	1	(0.3)	13	(0.9)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
失神寸前の状態	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
振戦	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**2**	**(0.1)**
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　副作用の発現率（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.1)**
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.1)**
勃起不全	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
腟分泌物	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(0.5)**	**1**	**(0.4)**	**3**	**(0.8)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(0.4)**
呼吸困難	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
喀血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸停止	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(0.5)**	**3**	**(1.3)**	**2**	**(0.5)**	**4**	**(1.0)**	**11**	**(0.8)**
紅斑	1	(0.3)	1	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(0.2)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	3	(0.2)
発疹	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
そう痒性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面腫脹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(0.9)**	**4**	**(1.0)**	**2**	**(0.5)**	**8**	**(0.6)**
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.2)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
末梢冷感	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

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.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA version 17.1

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107305, Gender=F, Race=White, Age=61 Years										
107305	Post-Infusion Before Week 4	8	脱水	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (490 mg)	10 mg/kg (490 mg)
	Post-Infusion After Week 4	48	部分発作	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (490 mg)	10 mg/kg (490 mg)
		75	嘔吐	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (490 mg)	10 mg/kg (490 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107387, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
107387	Post-Infusion Before Week 4	8	菌血症	12 Hours	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (630 mg)	10 mg/kg (630 mg)
		24	胃腸出血	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (630 mg)	10 mg/kg (630 mg)
		26	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (630 mg)	10 mg/kg (630 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107601, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
107601	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (520 mg)	10 mg/kg (520 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107601, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
107601	Post-Infusion After Week 4	38	動静脈瘻血栓症	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (520 mg)	10 mg/kg (520 mg)
		64	敗血症性ショック	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (520 mg)	10 mg/kg (520 mg)
		76	皮膚潰瘍	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (520 mg)	10 mg/kg (520 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0004, Subject ID=106631, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
106631	Post-Infusion Before Week 4	22	遠隔転移を伴う結腸癌	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (470 mg)	10 mg/kg (470 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0005, Subject ID=107705, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										
107705	Post-Infusion Before Week 4	25	咳嗽	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1120 mg)	10 mg/kg (1120 mg)
		25	下痢	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1120 mg)	10 mg/kg (1120 mg)
	Post-Infusion After Week 4	48	肺炎	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1120 mg)	10 mg/kg (1120 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0008, Subject ID=107901, Gender=M, Race=White, Age=54 Years										
107901	Post-Infusion Before Week 4	11	肺炎	1.08 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)
		18	自己免疫性腎炎	2.56 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0009, Subject ID=107592, Gender=M, Race=White, Age=38 Years										
107592	Post-Infusion After Week 4	30	急性腎不全	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (529 mg)	10 mg/kg (529 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0017, Subject ID=106454, Gender=M, Race=White, Age=49 Years										
106454	Post-Infusion After Week 4	30	術後創感染	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (750 mg)	10.1 mg/kg (750 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0021, Subject ID=106562, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
106562	Post-Infusion Before Week 4	12	心因性発作	19.3 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (565 mg)	10 mg/kg (565 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0021, Subject ID=106724, Gender=M, Race=White, Age=39 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0021, Subject ID=106724, Gender=M, Race=White, Age=39 Years										
106724	Post-Infusion After Week 4	42	胆管炎	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (645 mg)	10 mg/kg (645 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0021, Subject ID=107537, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										
107537	Post-Infusion After Week 4	57	高血圧	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (526 mg)	10 mg/kg (526 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0023, Subject ID=106718, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
106718	Post-Infusion Before Week 4	9	脳梗塞	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (617 mg)	10 mg/kg (617 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0034, Subject ID=107080, Gender=M, Race=White, Age=84 Years										
107080	Post-Infusion Before Week 4	6	慢性呼吸不全	30 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (643 mg)	10 mg/kg (643 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0034, Subject ID=107138, Gender=F, Race=Multiple, Age=75 Years										
107138	Post-Infusion Before Week 4	25	下痢	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0034, Subject ID=107138, Gender=F, Race=Multiple, Age=75 Years										
107138	Post-Infusion Before Week 4	29	呼吸停止	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)
	Post-Infusion After Week 4	64	下痢	30 Minutes	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0034, Subject ID=107827, Gender=F, Race=Multiple, Age=36 Years										
107827	Post-Infusion Before Week 4	16	斑状出血	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (430 mg)	10 mg/kg (430 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0035, Subject ID=106874, Gender=M, Race=Multiple, Age=53 Years										
106874	Post-Infusion After Week 4	77	悪性新生物進行	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (700 mg)	10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0035, Subject ID=107062, Gender=F, Race=Multiple, Age=23 Years										
107062	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (542 mg)	10 mg/kg (542 mg)
	Post-Infusion After Week 4	33	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (542 mg)	10 mg/kg (542 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0039, Subject ID=106945, Gender=F, Race=White, Age=46 Years										
106945	Post-Infusion After Week 4	54	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1112 mg)	10 mg/kg (1112 mg)
		90	膀胱炎	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1112 mg)	10 mg/kg (1112 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0042, Subject ID=107086, Gender=F, Race=White, Age=95 Years										
107086	Post-Infusion After Week 4	33	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (638 mg)	10 mg/kg (638 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0048, Subject ID=106875, Gender=F, Race=White, Age=41 Years										
106875	Post-Infusion Before Week 4	4	代謝性脳症	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (644 mg)	10 mg/kg (644 mg)
	Post-Infusion After Week 4	43	術後創感染	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (644 mg)	10 mg/kg (644 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0048, Subject ID=107079, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=66 Years										
107079	Post-Infusion Before Week 4	14	精神状態変化	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (771 mg)	10 mg/kg (771 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0048, Subject ID=107079, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=66 Years										
107079	Post-Infusion Before Week 4	24	尿路感染	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (771 mg)	10 mg/kg (771 mg)
	Post-Infusion After Week 4	43	上部消化管出血	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (771 mg)	10 mg/kg (771 mg)
		55	肝性脳症	2.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (771 mg)	10 mg/kg (771 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0050, Subject ID=107620, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
107620	Post-Infusion After Week 4	50	心房細動	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (790 mg)	10 mg/kg (790 mg)
		54	心室性頻脈	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (790 mg)	10 mg/kg (790 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0064, Subject ID=106421, Gender=F, Race=White, Age=61 Years										
106421	Post-Infusion After Week 4	68	痛風	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10.8 mg/kg (540 mg)	10.8 mg/kg (540 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106434, Gender=F, Race=White, Age=41 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106434, Gender=F, Race=White, Age=41 Years										
106434	Post-Infusion Before Week 4	27	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (999 mg)	10 mg/kg (999 mg)
	Post-Infusion After Week 4	57	発熱	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (999 mg)	10 mg/kg (999 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0068, Subject ID=107462, Gender=F, Race=White, Age=48 Years										
107462	Post-Infusion Before Week 4	10	肋骨骨折	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (730 mg)	10 mg/kg (730 mg)
	Post-Infusion After Week 4	60	成長障害	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (730 mg)	10 mg/kg (730 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0072, Subject ID=106752, Gender=M, Race=Multiple, Age=27 Years										
106752	Post-Infusion Before Week 4	25	コンパートメント症候群	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (875 mg)	9.9 mg/kg (875 mg)
	Post-Infusion After Week 4	36	菌血症	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (875 mg)	9.9 mg/kg (875 mg)
		67	出血性関節症	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	9.9 mg/kg (875 mg)	9.9 mg/kg (875 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0076, Subject ID=106713, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
106713	Post-Infusion Before Week 4	7	心筋梗塞	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (690 mg)	10 mg/kg (690 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106596, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=70 Years										
106596	Post-Infusion Before Week 4	19	脱水	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (781 mg)	10 mg/kg (781 mg)
		26	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (781 mg)	10 mg/kg (781 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106704, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										
106704	Post-Infusion Before Week 4	11	汎血球減少症	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1227 mg)	10 mg/kg (1227 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106739, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=51 Years										
106739	Post-Infusion After Week 4	30	下痢	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1064 mg)	10 mg/kg (1064 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107909, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=74 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107909, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=74 Years										
107909	Post-Infusion After Week 4	60	急性腎不全	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (661 mg)	10 mg/kg (661 mg)
		85	肺炎	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (661 mg)	10 mg/kg (661 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0082, Subject ID=107365, Gender=F, Race=White, Age=47 Years										
107365	Post-Infusion Before Week 4	6	うっ血性心不全	2.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1035 mg)	10 mg/kg (1035 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=106458, Gender=F, Race=White, Age=65 Years										
106458	Post-Infusion Before Week 4	15	胃腸炎	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (932 mg)	10 mg/kg (932 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=106525, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
106525	Post-Infusion After Week 4	61	急性心不全	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (576 mg)	10 mg/kg (576 mg)
		76	急性心筋梗塞	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (576 mg)	10 mg/kg (576 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0087, Subject ID=106507, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
106507	Post-Infusion After Week 4	34	遠隔転移を伴う卵巣癌	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (900 mg)	10 mg/kg (900 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0087, Subject ID=106928, Gender=F, Race=White, Age=58 Years										
106928	Post-Infusion Before Week 4	15	慢性閉塞性肺疾患	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (550 mg)	9.9 mg/kg (550 mg)
		15	尿路感染	2.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (550 mg)	9.9 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0091, Subject ID=106423, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
106423	Post-Infusion Before Week 4	8	末梢動脈血栓症	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (696 mg)	10 mg/kg (696 mg)
	Post-Infusion After Week 4	38	徐脈	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (696 mg)	10 mg/kg (696 mg)
		38	うっ血性心不全	1.02 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (696 mg)	10 mg/kg (696 mg)
		42	小腸閉塞	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (696 mg)	10 mg/kg (696 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0093, Subject ID=106758, Gender=M, Race=White, Age=48 Years										
106758	Post-Infusion Before Week 4	10	縦隔炎	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (636 mg)	10 mg/kg (636 mg)
	Post-Infusion After Week 4	50	医療機器関連感染	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (636 mg)	10 mg/kg (636 mg)
		63	創傷感染	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (636 mg)	10 mg/kg (636 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0093, Subject ID=107391, Gender=F, Race=White, Age=40 Years										
107391	Post-Infusion Before Week 4	4	下痢	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (968 mg)	10 mg/kg (968 mg)
		17	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (968 mg)	10 mg/kg (968 mg)
	Post-Infusion After Week 4	29	非心臓性胸痛	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (968 mg)	10 mg/kg (968 mg)
		42	下痢	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (968 mg)	10 mg/kg (968 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=107749, Gender=F, Race=White, Age=43 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=107749, Gender=F, Race=White, Age=43 Years										
107749	Post-Infusion After Week 4	59	転倒	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (725 mg)	10 mg/kg (725 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=106732, Gender=F, Race=White, Age=37 Years										
106732	Post-Infusion Before Week 4	8	下痢	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1150 mg)	10 mg/kg (1150 mg)
		17	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1150 mg)	10 mg/kg (1150 mg)
	Post-Infusion After Week 4	71	低カリウム血症	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1150 mg)	10 mg/kg (1150 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=106841, Gender=M, Race=White, Age=91 Years										
106841	Post-Infusion Before Week 4	15	低血圧	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (675 mg)	9.9 mg/kg (675 mg)
		28	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (675 mg)	9.9 mg/kg (675 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=107590, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=107590, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										
107590	Post-Infusion Before Week 4	11	尿路感染	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (850 mg)	10.1 mg/kg (850 mg)
	Post-Infusion After Week 4	34	脱水	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10.1 mg/kg (850 mg)	10.1 mg/kg (850 mg)
		42	敗血症性ショック	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (850 mg)	10.1 mg/kg (850 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0121, Subject ID=107178, Gender=F, Race=White, Age=65 Years										
107178	Post-Infusion Before Week 4	7	敗血症性ショック	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (844 mg)	10 mg/kg (844 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0123, Subject ID=107133, Gender=F, Race=White, Age=45 Years										
107133	Post-Infusion After Week 4	33	下痢	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0123, Subject ID=107483, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
107483	Post-Infusion Before Week 4	6	多臓器不全	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (960 mg)	10 mg/kg (960 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107422, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
107422	Post-Infusion Before Week 4	24	発熱性好中球減少症	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (760 mg)	10 mg/kg (760 mg)
	Post-Infusion After Week 4	54	菌血症	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (760 mg)	10 mg/kg (760 mg)
		70	肺空洞形成	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (760 mg)	10 mg/kg (760 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107830, Gender=F, Race=White, Age=57 Years										
107830	Post-Infusion After Week 4	69	胆管炎	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0136, Subject ID=107947, Gender=F, Race=White, Age=83 Years										
107947	Post-Infusion Before Week 4	26	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (610 mg)	10 mg/kg (610 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0143, Subject ID=106438, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
106438	Post-Infusion Before Week 4	24	小腸閉塞	2.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (410 mg)	10 mg/kg (410 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0144, Subject ID=107099, Gender=F, Race=White, Age=25 Years										
107099	Post-Infusion Before Week 4	4	腹痛	5 Days	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (585 mg)	10 mg/kg (585 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0145, Subject ID=107419, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										
107419	Post-Infusion Before Week 4	6	胃腸炎	2 Days	Severe	Y	N/A	Resolved	10.2 mg/kg (685 mg)	10.2 mg/kg (685 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0146, Subject ID=106983, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=50 Years										
106983	Post-Infusion Before Week 4	13	湿疹	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (725 mg)	9.9 mg/kg (725 mg)
	Post-Infusion After Week 4	42	四肢膿瘍	3.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (725 mg)	9.9 mg/kg (725 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0148, Subject ID=106825, Gender=M, Race=White, Age=41 Years										
106825	Post-Infusion Before Week 4	28	腹膜炎	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (740 mg)	10 mg/kg (740 mg)
	Post-Infusion After Week 4	61	貧血	16.28 Hours	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (740 mg)	10 mg/kg (740 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0148, Subject ID=106825, Gender=M, Race=White, Age=41 Years										
106825	Post-Infusion After Week 4	72	貧血	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (740 mg)	10 mg/kg (740 mg)
		72	肝硬変	5 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (740 mg)	10 mg/kg (740 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=107788, Gender=F, Race=White, Age=57 Years										
107788	Post-Infusion Before Week 4	12	食道狭窄	2.23 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (390 mg)	10 mg/kg (390 mg)
		26	喀痰増加	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (390 mg)	10 mg/kg (390 mg)
	Post-Infusion After Week 4	62	肺炎	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (390 mg)	10 mg/kg (390 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0151, Subject ID=107012, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
107012	Post-Infusion After Week 4	57	敗血症	Unknown	Moderate	N	N/A	Unknown	10 mg/kg (850 mg)	10 mg/kg (850 mg)
		68	全身性炎症反応症候群	4.08 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (850 mg)	10 mg/kg (850 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0151, Subject ID=107042, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
107042	Post-Infusion After Week 4	43	蓄膿	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (730 mg)	10 mg/kg (730 mg)
		49	敗血症	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (730 mg)	10 mg/kg (730 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106765, Gender=F, Race=White, Age=70 Years										
106765	Post-Infusion Before Week 4	7	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (506 mg)	10 mg/kg (506 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106882, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
106882	Post-Infusion Before Week 4	13	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.05 Months	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (580 mg)	10 mg/kg (580 mg)
	Post-Infusion After Week 4	44	肺炎	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (580 mg)	10 mg/kg (580 mg)
		51	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (580 mg)	10 mg/kg (580 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=107015, Gender=F, Race=White, Age=93 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=107015, Gender=F, Race=White, Age=93 Years										
107015	Post-Infusion Before Week 4	14	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (530 mg)	10 mg/kg (530 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=107829, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
107829	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (642 mg)	10 mg/kg (642 mg)
	Post-Infusion After Week 4	45	アルコール性肝硬変	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (642 mg)	10 mg/kg (642 mg)
		86	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (642 mg)	10 mg/kg (642 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0164, Subject ID=106583, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
106583	Post-Infusion After Week 4	83	前房蓄膿	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (598 mg)	10 mg/kg (598 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0164, Subject ID=107249, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										
107249	Post-Infusion Before Week 4	11	腰筋膿瘍	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (454 mg)	10 mg/kg (454 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0165, Subject ID=107055, Gender=M, Race=White, Age=75 Years										
107055	Post-Infusion After Week 4	34	腹痛	3.33 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (780 mg)	10 mg/kg (780 mg)
		74	尿路感染	1.71 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (780 mg)	10 mg/kg (780 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0168, Subject ID=107167, Gender=F, Race=White, Age=37 Years										
107167	Post-Infusion After Week 4	33	気道感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (345 mg)	10 mg/kg (345 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0168, Subject ID=107557, Gender=M, Race=White, Age=75 Years										
107557	Post-Infusion After Week 4	36	気管支炎	4 Weeks	Moderate	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (700 mg)	10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0170, Subject ID=107478, Gender=F, Race=White, Age=28 Years										
107478	Post-Infusion After Week 4	37	クローン病	3.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (490 mg)	10 mg/kg (490 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0172, Subject ID=106826, Gender=M, Race=White, Age=19 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0172, Subject ID=106826, Gender=M, Race=White, Age=19 Years										
106826	Post-Infusion Before Week 4	16	腹痛	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)
	Post-Infusion After Week 4	70	炎症性腸疾患	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=107163, Gender=M, Race=White, Age=75 Years										
107163	Post-Infusion After Week 4	44	急性骨髄性白血病	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (798 mg)	10 mg/kg (798 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=107754, Gender=M, Race=White, Age=32 Years										
107754	Post-Infusion Before Week 4	26	痙攣	1 Minutes	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (857 mg)	10 mg/kg (857 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0185, Subject ID=107250, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
107250	Post-Infusion Before Week 4	19	注意力障害	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (675 mg)	9.9 mg/kg (675 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=107923, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=107923, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										
107923	Post-Infusion After Week 4	50	うっ血性心不全	2.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0189, Subject ID=107198, Gender=F, Race=White, Age=64 Years										
107198	Post-Infusion After Week 4	53	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (950 mg)	10 mg/kg (950 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0191, Subject ID=107745, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
107745	Post-Infusion Before Week 4	8	呼吸不全	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0192, Subject ID=106990, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
106990	Post-Infusion Before Week 4	11	肺水腫	2.25 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0193, Subject ID=106621, Gender=M, Race=White, Age=56 Years										
106621	Post-Infusion After Week 4	52	結合組織障害	3 Weeks	Moderate	N		Resolved	10 mg/kg (710 mg)	10 mg/kg (710 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0194, Subject ID=107112, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										
107112	Post-Infusion Before Week 4	23	胆管炎	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0198, Subject ID=107204, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
107204	Post-Infusion After Week 4	74	心不全	3.29 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (850 mg)	10 mg/kg (850 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0200, Subject ID=106909, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
106909	Post-Infusion Before Week 4	24	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (648 mg)	10 mg/kg (648 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0200, Subject ID=107421, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
107421	Post-Infusion After Week 4	49	細菌性関節炎	Continuing	Mild	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (432 mg)	10 mg/kg (432 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0202, Subject ID=107671, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
107671	Post-Infusion After Week 4	33	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (560 mg)	10 mg/kg (560 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0207, Subject ID=107862, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
107862	Post-Infusion After Week 4	33	急性腎不全	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
		33	尿路性敗血症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0209, Subject ID=107575, Gender=M, Race=White, Age=29 Years										
107575	Post-Infusion After Week 4	50	転倒	23.3 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (796 mg)	10 mg/kg (796 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0212, Subject ID=107678, Gender=M, Race=White, Age=57 Years										
107678	Post-Infusion After Week 4	49	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (973 mg)	10 mg/kg (973 mg)
		75	腹痛	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (973 mg)	10 mg/kg (973 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0226, Subject ID=107707, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
107707	Post-Infusion Before Week 4	21	腹部不快感	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (680 mg)	10 mg/kg (680 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0232, Subject ID=107954, Gender=F, Race=White, Age=49 Years										
107954	Post-Infusion After Week 4	44	遠隔転移を伴う乳癌	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (540 mg)	10 mg/kg (540 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0236, Subject ID=107639, Gender=M, Race=White, Age=75 Years										
107639	Post-Infusion Before Week 4	8	敗血症性ショック	12 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (665 mg)	10 mg/kg (665 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0236, Subject ID=107997, Gender=F, Race=White, Age=33 Years										
107997	Post-Infusion After Week 4	60	胃腸炎	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (618 mg)	10 mg/kg (618 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0257, Subject ID=107888, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=44 Years										
107888	Post-Infusion Before Week 4	2	低血糖症	8 Hours	Severe	Y	N/A	Fatal	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
		2	呼吸停止	1 Hours	Severe	Y	N/A	Fatal	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
		2	敗血症	7.55 Hours	Severe	Y	N/A	Fatal	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0275, Subject ID=107787, Gender=F, Race=White, Age=70 Years										
107787	Post-Infusion After Week 4	42	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (590 mg)	10 mg/kg (590 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=9243, Subject ID=107280, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
107280	Post-Infusion Before Week 4	16	死亡	1.02 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=9243, Subject ID=107659, Gender=M, Race=White, Age=64 Years										
107659	Post-Infusion Before Week 4	11	腸管拡張症	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (660 mg)	10 mg/kg (660 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=9265, Subject ID=107733, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
107733	Post-Infusion Before Week 4	11	憩室炎	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1075 mg)	10 mg/kg (1075 mg)
	Post-Infusion After Week 4	50	転倒	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1075 mg)	10 mg/kg (1075 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=9265, Subject ID=107945, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-001, Site Number=9265, Subject ID=107945, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										
107945	Post-Infusion After Week 4	63	慢性閉塞性肺疾患	3.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10.3 mg/kg (450 mg)	10.3 mg/kg (450 mg)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=106436, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
106436	Post-Infusion After Week 4	56	敗血症	1 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (550 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=106449, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
106449	Post-Infusion Before Week 4	20	呼吸不全	1 Seconds	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (550 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0004, Subject ID=106435, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
106435	Post-Infusion After Week 4	55	急性胆嚢炎	1.45 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1120 mg)	
		69	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1120 mg)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0004, Subject ID=106679, Gender=M, Race=White, Age=63 Years										
106679	Post-Infusion Before Week 4	3	脳症	Continuing	Severe	Y	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (930 mg)	
		6	敗血症	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (930 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0005, Subject ID=106749, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
106749	Post-Infusion After Week 4	36	発熱性好中球減少症	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (600 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0005, Subject ID=107011, Gender=M, Race=White, Age=68 Years										
107011	Post-Infusion After Week 4	39	肺の悪性新生物	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	12.7 mg/kg (700 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0005, Subject ID=107084, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
107084	Post-Infusion Before Week 4	27	喘息	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (600 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0006, Subject ID=106563, Gender=M, Race=White, Age=84 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0006, Subject ID=106563, Gender=M, Race=White, Age=84 Years										
106563	Post-Infusion Before Week 4	4	失神	2 Minutes	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (807 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	30	失神	2 Minutes	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (807 mg)	
		52	肺炎	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (807 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0006, Subject ID=107230, Gender=M, Race=White, Age=47 Years										
107230	Post-Infusion After Week 4	38	下痢	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (850 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0006, Subject ID=107283, Gender=M, Race=White, Age=57 Years										
107283	Post-Infusion Before Week 4	22	攻撃性	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (700 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0008, Subject ID=106605, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
106605	Post-Infusion Before Week 4	18	深部静脈血栓症	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (650 mg)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0021, Subject ID=106608, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years										
106608	Post-Infusion Before Week 4	9	痛風	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (559 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	62	肺炎	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (559 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0022, Subject ID=107045, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
107045	Post-Infusion Before Week 4	14	心不全	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (760 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0026, Subject ID=106558, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
106558	Post-Infusion Before Week 4	13	深部静脈血栓症	Continuing	Mild	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (622 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0026, Subject ID=107184, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
107184	Post-Infusion Before Week 4	4	意識レベルの低下	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (790 mg)	
		10	錯乱状態	1.12 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (790 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0028, Subject ID=107208, Gender=M, Race=Asian, Age=49 Years										
107208	Post-Infusion After Week 4	54	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (662 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0038, Subject ID=106474, Gender=M, Race=White, Age=79 Years										
106474	Post-Infusion Before Week 4	2	呼吸障害	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae	0.8 mg/kg (60 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0039, Subject ID=106530, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
106530	Post-Infusion After Week 4	37	慢性心不全	3.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (603 mg)	
		57	脳血管発作	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (603 mg)	
		78	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (603 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0039, Subject ID=107202, Gender=M, Race=White, Age=92 Years										
107202	Post-Infusion Before Week 4	26	うっ血性心不全	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (625 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0039, Subject ID=107202, Gender=M, Race=White, Age=92 Years										
107202	Post-Infusion After Week 4	80	うっ血性心不全	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (625 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0046, Subject ID=106446, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
106446	Post-Infusion After Week 4	64	咽頭狭窄	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (763 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107093, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
107093	Post-Infusion After Week 4	50	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (976 mg)	
		70	低血圧	1 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (976 mg)	
		70	動悸	1 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (976 mg)	
		70	頻脈	1 Hours	Severe	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (976 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107115, Gender=F, Race=White, Age=52 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107115, Gender=F, Race=White, Age=52 Years										
107115	Post-Infusion After Week 4	62	腹痛	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	9.6 mg/kg (771 mg)	
		75	悪心	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	9.6 mg/kg (771 mg)	
		75	嘔吐	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	9.6 mg/kg (771 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0056, Subject ID=106413, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=77 Years										
106413	Post-Infusion After Week 4	79	心突然死	3.38 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (520 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0058, Subject ID=106712, Gender=F, Race=White, Age=44 Years										
106712	Post-Infusion Before Week 4	6	憩室	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (777 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106430, Gender=M, Race=White, Age=92 Years										
106430	Post-Infusion Before Week 4	7	成長障害	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (753 mg)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106622, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
106622	Post-Infusion Before Week 4	28	水分過負荷	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	11.2 mg/kg (651 mg)	
		28	発疹	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	11.2 mg/kg (651 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	84	血腫	2.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	11.2 mg/kg (651 mg)	
		84	腎周囲液貯留	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	11.2 mg/kg (651 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106823, Gender=M, Race=White, Age=61 Years										
106823	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.12 Months	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (667 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106535, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=37 Years										
106535	Post-Infusion Before Week 4	17	頭痛	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (801 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106559, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=50 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106559, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=50 Years										
106559	Post-Infusion Before Week 4	13	血液量減少性ショック	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1147 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106760, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=49 Years										
106760	Post-Infusion After Week 4	51	心嚢内血栓	1.48 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1029 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107210, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=68 Years										
107210	Post-Infusion After Week 4	36	ウイルス性脳炎	1.15 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (602 mg)	
		49	再発急性骨髄性白血病	2.2 Months	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (602 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0082, Subject ID=107176, Gender=F, Race=White, Age=57 Years										
107176	Post-Infusion After Week 4	34	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (658 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0087, Subject ID=107134, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0087, Subject ID=107134, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
107134	Post-Infusion Before Week 4	25	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (1050 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	49	大葉性肺炎	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (1050 mg)	
		62	敗血症	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (1050 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0091, Subject ID=107378, Gender=F, Race=White, Age=31 Years										
107378	Post-Infusion Before Week 4	11	腹痛	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (655 mg)	
		11	下痢	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (655 mg)	
		11	悪心	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (655 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0093, Subject ID=107091, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=60 Years										
107091	Post-Infusion After Week 4	87	うっ血性心不全	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (764 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0093, Subject ID=107345, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
107345	Post-Infusion Before Week 4	22	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (579 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=106834, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
106834	Post-Infusion Before Week 4	21	肺炎	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (1300 mg)	
		24	クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	2.57 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10.1 mg/kg (1300 mg)	
		25	敗血症	2.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10.1 mg/kg (1300 mg)	
		25	全身性炎症反応症候群	2.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10.1 mg/kg (1300 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=106892, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
106892	Post-Infusion After Week 4	41	水分過負荷	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (1150 mg)	
		71	低酸素症	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (1150 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=106917, Gender=F, Race=White, Age=22 Years										
106917	Post-Infusion Before Week 4	4	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (1125 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=106996, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										
106996	Post-Infusion After Week 4	73	細菌性肺炎	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (1400 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0105, Subject ID=106881, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
106881	Post-Infusion Before Week 4	23	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (940 mg)	
		23	急性腎不全	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (940 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	51	左脚ブロック	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (940 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0105, Subject ID=107310, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=70 Years										
107310	Post-Infusion After Week 4	51	消化管移植片対宿主病	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (634 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0121, Subject ID=107271, Gender=M, Race=White, Age=93 Years										
107271	Infusion	1	脳血管発作	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (919 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	66	慢性閉塞性肺疾患	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (919 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0127, Subject ID=107060, Gender=F, Race=White, Age=87 Years										
107060	Post-Infusion Before Week 4	17	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (630 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0128, Subject ID=106669, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
106669	Post-Infusion After Week 4	37	肺炎	1.87 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (864 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=106615, Gender=F, Race=White, Age=57 Years										
106615	Post-Infusion Before Week 4	18	腹痛	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (410 mg)	
		26	発熱	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (410 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=106635, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
106635	Post-Infusion After Week 4	35	肺炎	18 Hours	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (440 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=106639, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
106639	Post-Infusion Before Week 4	27	クロストリジウム・ディフィシレ感染	23 Hours	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (740 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0133, Subject ID=106967, Gender=M, Race=Multiple, Age=67 Years										
106967	Post-Infusion Before Week 4	26	菌血症	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (642 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	42	尿路感染	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (642 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0136, Subject ID=106569, Gender=F, Race=White, Age=89 Years										
106569	Post-Infusion Before Week 4	7	死亡	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal	9.9 mg/kg (440 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0136, Subject ID=106589, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=61 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0136, Subject ID=106589, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=61 Years										
106589	Post-Infusion Before Week 4	27	一過性脳虚血発作	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (898 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	38	心停止	1.1 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (898 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0143, Subject ID=106443, Gender=M, Race=White, Age=86 Years										
106443	Post-Infusion Before Week 4	13	無力症	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (545 mg)	
		13	低血圧	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (545 mg)	
		13	肺炎	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (545 mg)	
		13	敗血症	1 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (545 mg)	
		13	尿路性敗血症	1 Weeks	Severe	N	N/A	Unknown	10 mg/kg (545 mg)	
		19	呼吸不全	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (545 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0143, Subject ID=106702, Gender=F, Race=White, Age=95 Years										
106702	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (454 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0146, Subject ID=106721, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=42 Years										
106721	Post-Infusion After Week 4	55	蜂巣炎	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (498 mg)	
		70	失神	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (498 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0146, Subject ID=107315, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=32 Years										
107315	Post-Infusion After Week 4	69	クローン病	2 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1073 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=106910, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=35 Years										
106910	Post-Infusion Before Week 4	9	便秘	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1073 mg)	
		16	腹膜垂炎	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1073 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=106910, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=35 Years										
106910	Post-Infusion Before Week 4	16	高血圧	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1073 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	33	腹部ヘルニア	10.75 Hours	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1073 mg)	
		34	腸閉塞	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1073 mg)	
		69	腹痛	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1073 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0148, Subject ID=106755, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
106755	Post-Infusion Before Week 4	9	転倒	23 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (820 mg)	
		9	全身健康状態低下	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (820 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	71	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (820 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=106780, Gender=M, Race=White, Age=61 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=106780, Gender=M, Race=White, Age=61 Years										
106780	Post-Infusion After Week 4	56	下痢	1.12 Months	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (610 mg)	
		79	移植片対宿主病	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (610 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=107144, Gender=F, Race=White, Age=92 Years										
107144	Post-Infusion Before Week 4	15	心不全	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (486 mg)	
		15	内臓ヘルニア	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (486 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	60	心不全	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (486 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=107343, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										
107343	Post-Infusion Before Week 4	12	発疹	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (740 mg)	
		12	血小板減少症	4.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (740 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=107343, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										
107343	Post-Infusion After Week 4	42	貧血	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (740 mg)	
		42	メレナ	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (740 mg)	
		54	血小板減少症	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (740 mg)	
		76	胃腸出血	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (740 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0150, Subject ID=107039, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
107039	Post-Infusion Before Week 4	11	膵癌	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (694 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0150, Subject ID=107171, Gender=M, Race=White, Age=50 Years										
107171	Post-Infusion After Week 4	63	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (867 mg)	
		79	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (867 mg)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0153, Subject ID=106720, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
106720	Post-Infusion Before Week 4	11	心房細動	5.38 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (670 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0153, Subject ID=106971, Gender=F, Race=White, Age=63 Years										
106971	Post-Infusion Before Week 4	2	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (733 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0153, Subject ID=107182, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
107182	Post-Infusion Before Week 4	12	頻脈	Continuing	Moderate	Y	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (735 mg)	
		22	直腸出血	23 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (735 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	43	胆石症	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (735 mg)	
		56	貧血	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (735 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0158, Subject ID=107215, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=45 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0158, Subject ID=107215, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=45 Years										
107215	Post-Infusion Before Week 4	10	急性腎不全	4.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (961 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0159, Subject ID=106863, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
106863	Post-Infusion Before Week 4	21	敗血症	4 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	9.9 mg/kg (700 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0159, Subject ID=106960, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
106960	Post-Infusion After Week 4	59	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (668 mg)	
		59	尿路感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (668 mg)	
		83	尿路感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (668 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106481, Gender=F, Race=White, Age=62 Years										
106481	Post-Infusion After Week 4	61	便秘	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (420 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106521, Gender=M, Race=White, Age=88 Years										
106521	Post-Infusion After Week 4	29	敗血症	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (660 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106572, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
106572	Post-Infusion Before Week 4	13	脳血管発作	5 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (640 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106693, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
106693	Post-Infusion Before Week 4	12	肺炎	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (752 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106771, Gender=F, Race=White, Age=87 Years										
106771	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (624 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	39	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (624 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=107231, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=107231, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										
107231	Post-Infusion Before Week 4	2	敗血症	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (440 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0167, Subject ID=107024, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
107024	Post-Infusion Before Week 4	10	失語症	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	7.7 mg/kg (455 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0167, Subject ID=107258, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
107258	Post-Infusion Before Week 4	5	心不全	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.8 mg/kg (556 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	42	尿路感染	3.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.8 mg/kg (556 mg)	
		66	便秘	3 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	9.8 mg/kg (556 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0168, Subject ID=107008, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
107008	Post-Infusion Before Week 4	4	誤嚥性肺炎	5 Days	Moderate	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (800 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0169, Subject ID=106636, Gender=F, Race=White, Age=47 Years										
106636	Post-Infusion Before Week 4	6	処置後感染	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	9.6 mg/kg (595 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0170, Subject ID=106817, Gender=F, Race=White, Age=56 Years										
106817	Post-Infusion After Week 4	39	血尿	3.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	2.9 mg/kg (141 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0170, Subject ID=107009, Gender=M, Race=White, Age=93 Years										
107009	Post-Infusion After Week 4	48	気道感染	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (575 mg)	
		52	尿路感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (575 mg)	
		53	心房細動	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (575 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0170, Subject ID=107251, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
107251	Post-Infusion Before Week 4	21	急性心不全	3.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (575 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0172, Subject ID=106684, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
106684	Post-Infusion Before Week 4	27	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (580 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	67	下痢	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (580 mg)	
		67	悪心	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (580 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0173, Subject ID=106816, Gender=F, Race=White, Age=91 Years										
106816	Post-Infusion After Week 4	61	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (630 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0176, Subject ID=107389, Gender=F, Race=White, Age=62 Years										
107389	Post-Infusion Before Week 4	16	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (640 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0177, Subject ID=106952, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
106952	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (490 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0177, Subject ID=106952, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
106952	Post-Infusion After Week 4	48	気管支肺炎	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (490 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0177, Subject ID=107197, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
107197	Post-Infusion Before Week 4	5	急性腎不全	4.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (950 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0180, Subject ID=106855, Gender=M, Race=White, Age=68 Years										
106855	Post-Infusion After Week 4	48	下気道感染	2.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (770 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=106792, Gender=M, Race=White, Age=54 Years										
106792	Post-Infusion After Week 4	55	バーキットリンパ腫	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (851 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0185, Subject ID=106822, Gender=F, Race=White, Age=61 Years										
106822	Post-Infusion Before Week 4	14	イレウス	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10.3 mg/kg (750 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0185, Subject ID=106822, Gender=F, Race=White, Age=61 Years										
106822	Post-Infusion After Week 4	65	胃癌	23.02 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10.3 mg/kg (750 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0185, Subject ID=107270, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
107270	Post-Infusion Before Week 4	13	下痢	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1000 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	58	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1000 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=106871, Gender=F, Race=White, Age=89 Years										
106871	Post-Infusion After Week 4	35	下痢	3 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (500 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=107369, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
107369	Infusion	1	失神寸前の状態	20 Minutes	Moderate	Y	Discontinued	Resolved	4 mg/kg (220 mg)	
		1	発熱	4.25 Hours	Mild	N	N/A	Resolved	4 mg/kg (220 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0187, Subject ID=106889, Gender=M, Race=White, Age=75 Years										
106889	Post-Infusion After Week 4	55	末梢動脈閉塞性疾患	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (480 mg)	
		55	敗血症性ショック	5 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (480 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0189, Subject ID=106665, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										
106665	Post-Infusion After Week 4	62	高アンモニア血症	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	9.7 mg/kg (610 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0189, Subject ID=106666, Gender=F, Race=White, Age=92 Years										
106666	Post-Infusion Before Week 4	19	尿路感染	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (430 mg)	
		23	敗血症	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (430 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0189, Subject ID=106916, Gender=M, Race=White, Age=93 Years										
106916	Post-Infusion After Week 4	40	多臓器不全	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (550 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0189, Subject ID=106957, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
106957	Post-Infusion After Week 4	41	直腸出血	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (417 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0192, Subject ID=107380, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
107380	Post-Infusion After Week 4	29	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (590 mg)	
		85	慢性閉塞性肺疾患	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (590 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0193, Subject ID=107081, Gender=M, Race=White, Age=48 Years										
107081	Post-Infusion Before Week 4	8	脊椎転移	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (670 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	52	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (670 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0199, Subject ID=106922, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
106922	Post-Infusion Before Week 4	14	脱水	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	11.3 mg/kg (750 mg)	

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0199, Subject ID=106922, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
106922	Post-Infusion Before Week 4	21	尿路感染	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	11.3 mg/kg (750 mg)	
		28	てんかん	1.02 Hours	Severe	N	N/A	Resolved	11.3 mg/kg (750 mg)	
	Post-Infusion After Week 4	75	敗血症性ショック	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	11.3 mg/kg (750 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0207, Subject ID=107296, Gender=F, Race=White, Age=55 Years										
107296	Post-Infusion After Week 4	36	膵炎	2 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (600 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0209, Subject ID=107254, Gender=M, Race=White, Age=55 Years										
107254	Post-Infusion Before Week 4	26	臍ヘルニア	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	9.5 mg/kg (1127 mg)	
Trial Number=3415A-001, Site Number=0212, Subject ID=107222, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
107222	Post-Infusion Before Week 4	23	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (680 mg)	

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415										
Trial Number=3415A-001, Site Number=9243, Subject ID=107286, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
107286	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (650 mg)	
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=106433, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										
106433	Post-Infusion After Week 4	59	大葉性肺炎	5 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (720 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=106611, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
106611	Post-Infusion Before Week 4	12	発熱	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=106638, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
106638	Post-Infusion Before Week 4	24	無気肺	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		9.8 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107272, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107272, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
107272	Post-Infusion Before Week 4	18	敗血症性ショック	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (900 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107534, Gender=F, Race=White, Age=87 Years										
107534	Post-Infusion Before Week 4	17	胆嚢炎	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (750 mg)
	Post-Infusion After Week 4	30	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (750 mg)
		60	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (750 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0005, Subject ID=106455, Gender=F, Race=White, Age=93 Years										
106455	Post-Infusion Before Week 4	19	心停止	1 Seconds	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (590 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0008, Subject ID=107968, Gender=M, Race=White, Age=54 Years										
107968	Post-Infusion After Week 4	32	心筋梗塞	1 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (620 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0009, Subject ID=106614, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
106614	Post-Infusion Before Week 4	16	心肺停止	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (750 mg)
		16	慢性腎不全	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (750 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0017, Subject ID=107454, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										
107454	Post-Infusion Before Week 4	4	創傷感染	1.81 Months	Severe	N	N/A	Resolved		10.2 mg/kg (975 mg)
	Post-Infusion After Week 4	51	高カリウム血症	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10.2 mg/kg (975 mg)
		72	上気道感染	Continuing	Mild	N	N/A	Resolving		10.2 mg/kg (975 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0020, Subject ID=107701, Gender=M, Race=White, Age=47 Years										
107701	Post-Infusion Before Week 4	3	処置による嘔吐	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (965 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0021, Subject ID=107666, Gender=F, Race=White, Age=29 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0021, Subject ID=107666, Gender=F, Race=White, Age=29 Years										
107666	Post-Infusion Before Week 4	24	菌血症	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (880 mg)
	Post-Infusion After Week 4	36	側腹部痛	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (880 mg)
		73	うつ病	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (880 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0022, Subject ID=106973, Gender=M, Race=White, Age=42 Years										
106973	Post-Infusion Before Week 4	3	心房粗動	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (760 mg)
		3	電解質失調	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (760 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0024, Subject ID=106750, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
106750	Post-Infusion Before Week 4	14	医療機器関連敗血症	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0032, Subject ID=107396, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=58 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0032, Subject ID=107396, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=58 Years										
107396	Post-Infusion After Week 4	82	菌血症	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (470 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0035, Subject ID=107041, Gender=F, Race=Multiple, Age=46 Years										
107041	Post-Infusion After Week 4	73	腹痛	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (890 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0035, Subject ID=107904, Gender=M, Race=Multiple, Age=58 Years										
107904	Post-Infusion After Week 4	87	膀胱移行上皮癌	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (613 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0035, Subject ID=107905, Gender=F, Race=Multiple, Age=24 Years										
107905	Post-Infusion After Week 4	37	尿路感染	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (473 mg)
		52	腸閉塞	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (473 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0039, Subject ID=106420, Gender=M, Race=White, Age=80 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0039, Subject ID=106420, Gender=M, Race=White, Age=80 Years										
106420	Post-Infusion Before Week 4	6	下痢	1.14 Weeks	Moderate	Y	N/A	Resolved		10 mg/kg (678 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0042, Subject ID=107092, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
107092	Post-Infusion Before Week 4	17	慢性心不全	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (783 mg)
	Post-Infusion After Week 4	76	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (783 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0042, Subject ID=107625, Gender=F, Race=White, Age=26 Years										
107625	Post-Infusion Before Week 4	27	薬物依存	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (577 mg)
	Post-Infusion After Week 4	59	薬物依存	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (577 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0042, Subject ID=107699, Gender=M, Race=White, Age=42 Years										
107699	Post-Infusion Before Week 4	26	アルコール症	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1640 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0043, Subject ID=107408, Gender=F, Race=White, Age=55 Years										
107408	Post-Infusion Before Week 4	19	嵌頓臍ヘルニア	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		9.9 mg/kg (749 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0044, Subject ID=106977, Gender=F, Race=White, Age=43 Years										
106977	Post-Infusion Before Week 4	13	下痢	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1090 mg)
	Post-Infusion After Week 4	38	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.1 Months	Severe	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (1090 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0046, Subject ID=107652, Gender=F, Race=White, Age=43 Years										
107652	Post-Infusion After Week 4	75	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1711 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0050, Subject ID=106733, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=100 Years										
106733	Pre-Infusion	-1	肺塞栓症	4.67 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (646 mg)
	Post-Infusion Before Week 4	11	末梢腫脹	2.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (646 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0050, Subject ID=106733, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=100 Years										
106733	Post-Infusion Before Week 4	16	膀胱拡大	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (646 mg)
		16	高血圧クリーゼ	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (646 mg)
		16	尿閉	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (646 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0050, Subject ID=107600, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=50 Years										
107600	Post-Infusion Before Week 4	28	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (533 mg)
	Post-Infusion After Week 4	33	大腸炎	3.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (533 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107205, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=43 Years										
107205	Post-Infusion After Week 4	63	慢性閉塞性肺疾患	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (786 mg)
		63	高血圧性心疾患	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (786 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107344, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=53 Years										
107344	Post-Infusion Before Week 4	13	ヒストプラスマ症	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1115 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107375, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=47 Years										
107375	Post-Infusion After Week 4	32	脱水	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (686 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107385, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=43 Years										
107385	Post-Infusion Before Week 4	6	咳嗽	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (589 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0056, Subject ID=106526, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=50 Years										
106526	Post-Infusion After Week 4	33	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.02 Years	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1060 mg)
		33	肺炎	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1060 mg)
		33	敗血症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1060 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0059, Subject ID=107128, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
107128	Post-Infusion After Week 4	43	心不全	1 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (840 mg)
		43	急性腎不全	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (840 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0061, Subject ID=106515, Gender=M, Race=White, Age=80 Years										
106515	Post-Infusion Before Week 4	13	医療機器関連感染	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (830 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106429, Gender=F, Race=White, Age=47 Years										
106429	Post-Infusion Before Week 4	11	下痢	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (997 mg)
		23	痙攣	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (997 mg)
	Post-Infusion After Week 4	51	腹痛	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (997 mg)
		59	失神	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (997 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0071, Subject ID=106975, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=62 Years										
106975	Post-Infusion Before Week 4	4	深部静脈血栓症	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (912 mg)
		8	血液量減少性ショック	2.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (912 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107379, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=47 Years										
107379	Post-Infusion After Week 4	58	肺炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (972 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107415, Gender=F, Race=White, Age=22 Years										
107415	Post-Infusion Before Week 4	2	サルモネラ症	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (739 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0082, Subject ID=107371, Gender=F, Race=White, Age=38 Years										
107371	Post-Infusion After Week 4	54	ガス壊疽	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1158 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0083, Subject ID=106590, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0083, Subject ID=106590, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
106590	Post-Infusion Before Week 4	9	閉塞性ヘルニア	21 Hours	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (558 mg)
	Post-Infusion After Week 4	31	うっ血性心不全	6 Days	Severe	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (558 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=106483, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
106483	Post-Infusion After Week 4	31	蜂巣炎	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (919 mg)
		66	脳血管発作	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (919 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=107048, Gender=F, Race=White, Age=92 Years										
107048	Post-Infusion Before Week 4	10	呼吸不全	5 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (677 mg)
		11	慢性閉塞性肺疾患	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (677 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=107266, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=107266, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
107266	Post-Infusion Before Week 4	25	心肺不全	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (732 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0090, Subject ID=106943, Gender=M, Race=White, Age=88 Years										
106943	Post-Infusion Before Week 4	22	股関節部骨折	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (641 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0090, Subject ID=107821, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
107821	Post-Infusion Before Week 4	16	感染性滑液包炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (1343 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=107087, Gender=F, Race=White, Age=34 Years										
107087	Post-Infusion Before Week 4	5	心拍数増加	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (862 mg)
		17	失神	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (862 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=107480, Gender=F, Race=White, Age=24 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=107480, Gender=F, Race=White, Age=24 Years										
107480	Post-Infusion Before Week 4	11	ウイルス性気管支炎	1.05 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=108008, Gender=F, Race=White, Age=57 Years										
108008	Post-Infusion Before Week 4	10	下痢	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (775 mg)
	Post-Infusion After Week 4	31	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (775 mg)
		77	下痢	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (775 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=107309, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
107309	Post-Infusion After Week 4	72	転倒	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (1225 mg)
		76	便秘	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (1225 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=107571, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=107571, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
107571	Post-Infusion Before Week 4	7	心房細動	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		9.9 mg/kg (800 mg)
		16	蜂巣炎	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		9.9 mg/kg (800 mg)
		16	尿路感染	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		9.9 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0105, Subject ID=106686, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=54 Years										
106686	Post-Infusion Before Week 4	20	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (578 mg)
	Post-Infusion After Week 4	46	胸痛	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (578 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0105, Subject ID=106751, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=51 Years										
106751	Post-Infusion After Week 4	35	精神状態変化	2.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1139 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0121, Subject ID=106926, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0121, Subject ID=106926, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
106926	Post-Infusion After Week 4	45	クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (980 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0128, Subject ID=106571, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										
106571	Post-Infusion After Week 4	33	全身性カンジダ	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0128, Subject ID=107170, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
107170	Post-Infusion Before Week 4	28	肺炎	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		8 mg/kg (480 mg)
	Post-Infusion After Week 4	44	創傷感染	3 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		8 mg/kg (480 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107463, Gender=M, Race=White, Age=30 Years										
107463	Post-Infusion Before Week 4	8	壊死性膵炎	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (850 mg)
	Post-Infusion After Week 4	36	腹部感染	3.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (850 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0144, Subject ID=106798, Gender=F, Race=White, Age=24 Years										
106798	Post-Infusion After Week 4	55	表皮内悪性黒色腫	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (538 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0144, Subject ID=107323, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
107323	Post-Infusion After Week 4	54	腸閉塞	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (545 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0146, Subject ID=106553, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=61 Years										
106553	Post-Infusion After Week 4	42	感情障害	Unknown	Severe	N	N/A	Unknown		9.9 mg/kg (875 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=106948, Gender=F, Race=White, Age=63 Years										
106948	Post-Infusion Before Week 4	23	急性腹症	3.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (900 mg)
	Post-Infusion After Week 4	59	尿路感染	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (900 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=107118, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=36 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=107118, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=36 Years										
107118	Post-Infusion After Week 4	50	貧血	1.35 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1650 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0148, Subject ID=107531, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
107531	Post-Infusion Before Week 4	16	呼吸不全	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (520 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=107964, Gender=M, Race=White, Age=40 Years										
107964	Post-Infusion Before Week 4	8	腹水	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10.3 mg/kg (880 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0150, Subject ID=106907, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
106907	Post-Infusion Before Week 4	20	悪性黒色腫	12 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (850 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0150, Subject ID=107653, Gender=F, Race=White, Age=58 Years										
107653	Post-Infusion Before Week 4	14	膀胱移行上皮癌	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (590 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0151, Subject ID=106678, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
106678	Post-Infusion Before Week 4	10	丹毒	4.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (980 mg)
	Post-Infusion After Week 4	63	播種性血管内凝固	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (980 mg)
		63	急性腎不全	3 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (980 mg)
		73	好中球減少症	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (980 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0154, Subject ID=106728, Gender=F, Race=White, Age=63 Years										
106728	Post-Infusion Before Week 4	16	便失禁	Continuing	Mild	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (482 mg)
	Post-Infusion After Week 4	48	下痢	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (482 mg)
		53	多臓器不全	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (482 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0158, Subject ID=106690, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0158, Subject ID=106690, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
106690	Post-Infusion After Week 4	45	急性心筋梗塞	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (713 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0159, Subject ID=107755, Gender=F, Race=White, Age=50 Years										
107755	Post-Infusion After Week 4	53	高血糖	1.18 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (695 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106532, Gender=M, Race=White, Age=97 Years										
106532	Post-Infusion Before Week 4	6	脊椎転移	2.07 Months	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (650 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106618, Gender=F, Race=White, Age=90 Years										
106618	Post-Infusion Before Week 4	9	挫傷	4 Hours	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (500 mg)
		23	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (500 mg)
	Post-Infusion After Week 4	64	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (500 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106955, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
106955	Post-Infusion Before Week 4	2	肝腎症候群	3.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (710 mg)
		3	上部消化管出血	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (710 mg)
		12	肝性脳症	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (710 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106962, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
106962	Post-Infusion Before Week 4	12	脳血管発作	5 Seconds	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=107054, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										
107054	Post-Infusion Before Week 4	8	脱水	2.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (530 mg)
		12	腹膜炎	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (530 mg)
	Post-Infusion After Week 4	47	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.86 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (530 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=107054, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										
107054	Post-Infusion After Week 4	61	貧血	Unknown	Severe	N	N/A	Unknown		10 mg/kg (530 mg)
		61	腹水	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (530 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0162, Subject ID=106580, Gender=F, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=57 Years										
106580	Post-Infusion After Week 4	34	全身性真菌症	3.29 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (686 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0162, Subject ID=106918, Gender=F, Race=White, Age=65 Years										
106918	Post-Infusion After Week 4	79	下痢	1.51 Months	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (540 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0164, Subject ID=107482, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
107482	Post-Infusion Before Week 4	8	心房細動	2.14 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (520 mg)
		8	血中アルカリホスファターゼ増加	1.15 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (520 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0164, Subject ID=107499, Gender=F, Race=White, Age=83 Years										
107499	Post-Infusion Before Week 4	6	肺炎	1.58 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (620 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0165, Subject ID=106956, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
106956	Post-Infusion Before Week 4	16	胆道感染	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (670 mg)
		16	尿路感染	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (670 mg)
	Post-Infusion After Week 4	42	尿路感染	2.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (670 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0165, Subject ID=107662, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
107662	Post-Infusion After Week 4	54	菌血症	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (570 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0169, Subject ID=106821, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
106821	Post-Infusion Before Week 4	5	術後創感染	4.73 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		9 mg/kg (549 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0169, Subject ID=106821, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
106821	Post-Infusion Before Week 4	20	心不全	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		9 mg/kg (549 mg)
	Post-Infusion After Week 4	59	股関節部骨折	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		9 mg/kg (549 mg)
		69	腎機能障害	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		9 mg/kg (549 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0170, Subject ID=107053, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
107053	Infusion	1	胆管炎	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (721 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0170, Subject ID=107740, Gender=F, Race=White, Age=22 Years										
107740	Post-Infusion Before Week 4	25	発熱性好中球減少症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (530 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0171, Subject ID=106831, Gender=M, Race=White, Age=54 Years										
106831	Post-Infusion After Week 4	39	急性腹症	1.64 Months	Severe	N	N/A	Resolved		9.8 mg/kg (625 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0172, Subject ID=107785, Gender=M, Race=White, Age=28 Years										
107785	Post-Infusion Before Week 4	8	クローン病	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (854 mg)
	Post-Infusion After Week 4	48	上気道感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (854 mg)
		70	医薬品副作用	20 Hours	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (854 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0179, Subject ID=108010, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
108010	Post-Infusion Before Week 4	3	憩室	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (970 mg)
		5	狭心症	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (970 mg)
		13	非心臓性胸痛	1.87 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (970 mg)
		18	頻脈	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (970 mg)
		28	下痢	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (970 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0179, Subject ID=108010, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
108010	Post-Infusion After Week 4	53	憩室炎	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (970 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=106630, Gender=M, Race=White, Age=32 Years										
106630	Infusion	1	心室性頻脈性不整脈	2 Minutes	Moderate	Y	Discontinued	Resolved		5.1 mg/kg (493 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=107429, Gender=F, Race=White, Age=44 Years										
107429	Post-Infusion After Week 4	41	敗血症	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (520 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=107710, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										
107710	Post-Infusion Before Week 4	24	くも膜下出血	14.92 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (674 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=107957, Gender=F, Race=White, Age=54 Years										
107957	Post-Infusion Before Week 4	14	複視	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (707 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=107957, Gender=F, Race=White, Age=54 Years										
107957	Post-Infusion Before Week 4	25	血性下痢	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (707 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0185, Subject ID=106711, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
106711	Post-Infusion Before Week 4	18	敗血症	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (730 mg)
	Post-Infusion After Week 4	35	腹部感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (730 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=106717, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
106717	Post-Infusion Before Week 4	24	肺炎	2.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (700 mg)
		26	敗血症	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=107393, Gender=M, Race=White, Age=87 Years										
107393	Post-Infusion Before Week 4	3	血尿	3 Days	Moderate	Y	N/A	Resolved		10 mg/kg (910 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=107985, Gender=F, Race=White, Age=94 Years										
107985	Post-Infusion After Week 4	68	心障害	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (490 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0187, Subject ID=106884, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
106884	Post-Infusion Before Week 4	18	乳癌	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (660 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0191, Subject ID=106865, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
106865	Post-Infusion Before Week 4	14	門脈血栓症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (634 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0192, Subject ID=107023, Gender=F, Race=White, Age=30 Years										
107023	Post-Infusion After Week 4	29	医療機器関連敗血症	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (390 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0194, Subject ID=106754, Gender=M, Race=White, Age=86 Years										
106754	Post-Infusion After Week 4	63	敗血症	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (850 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0194, Subject ID=106850, Gender=F, Race=White, Age=84 Years										
106850	Post-Infusion Before Week 4	20	心不全	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0196, Subject ID=107189, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
107189	Post-Infusion Before Week 4	7	下痢	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0198, Subject ID=106997, Gender=F, Race=White, Age=83 Years										
106997	Post-Infusion Before Week 4	3	急性腎不全	3.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
	Post-Infusion After Week 4	43	尿路感染	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
		82	軟部組織感染	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0198, Subject ID=107003, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
107003	Post-Infusion Before Week 4	4	慢性腎不全	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (450 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0198, Subject ID=107040, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
107040	Post-Infusion Before Week 4	8	敗血症	Continuing	Severe	Y	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (600 mg)
		19	脳出血	11.25 Hours	Severe	Y	N/A	Fatal		10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0198, Subject ID=107124, Gender=M, Race=White, Age=61 Years										
107124	Post-Infusion Before Week 4	1	肺水腫	40 Minutes	Moderate	N	N/A	Resolved		8 mg/kg (464 mg)
		6	急性腎不全	3 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		8 mg/kg (464 mg)
	Post-Infusion After Week 4	33	腹痛	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		8 mg/kg (464 mg)
		75	尿路感染	1.29 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		8 mg/kg (464 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0199, Subject ID=107110, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
107110	Post-Infusion Before Week 4	10	慢性腎不全	1.17 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (750 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0202, Subject ID=106736, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
106736	Post-Infusion Before Week 4	12	尿路性敗血症	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (688 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0202, Subject ID=107199, Gender=M, Race=White, Age=64 Years										
107199	Post-Infusion Before Week 4	25	アルコール性胃炎	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
	Post-Infusion After Week 4	75	胃腸の炎症	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0202, Subject ID=107914, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
107914	Post-Infusion After Week 4	58	心不全	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1356 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0206, Subject ID=107200, Gender=F, Race=White, Age=51 Years										
107200	Post-Infusion Before Week 4	26	胸水	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (405 mg)
	Post-Infusion After Week 4	75	胸水	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (405 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0208, Subject ID=107209, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
107209	Post-Infusion After Week 4	53	洞性不整脈	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0208, Subject ID=108004, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
108004	Post-Infusion Before Week 4	11	敗血症性ショック	5 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0209, Subject ID=107242, Gender=F, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=76 Years										
107242	Post-Infusion Before Week 4	26	気管炎	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (680 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0209, Subject ID=107308, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
107308	Post-Infusion After Week 4	42	心移植拒絶反応	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (913 mg)
		57	低カリウム血症	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (913 mg)
		63	高カリウム血症	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (913 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0209, Subject ID=107975, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
107975	Post-Infusion Before Week 4	18	気胸	3.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1223 mg)
	Post-Infusion After Week 4	57	ライノウイルス感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1223 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0232, Subject ID=107591, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
107591	Post-Infusion Before Week 4	21	肺炎	3.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (657 mg)
	Post-Infusion After Week 4	73	死亡	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (657 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0235, Subject ID=107330, Gender=M, Race=White, Age=47 Years										
107330	Post-Infusion Before Week 4	25	敗血症	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10.3 mg/kg (820 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0235, Subject ID=107436, Gender=F, Race=White, Age=70 Years										
107436	Post-Infusion Before Week 4	22	下痢	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (503 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0235, Subject ID=107436, Gender=F, Race=White, Age=70 Years										
107436	Post-Infusion Before Week 4	22	発熱性好中球減少症	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (503 mg)
	Post-Infusion After Week 4	34	肺炎	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (503 mg)
		37	気胸	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (503 mg)
		37	急性腎不全	11.4 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (503 mg)
		37	敗血症性ショック	20.4 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (503 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0264, Subject ID=107442, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
107442	Post-Infusion Before Week 4	19	蜂巣炎	4 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		9.6 mg/kg (853 mg)
	Post-Infusion After Week 4	48	蜂巣炎	2.17 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		9.6 mg/kg (853 mg)
		48	骨髄炎	2.17 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		9.6 mg/kg (853 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0264, Subject ID=107442, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
107442	Post-Infusion After Week 4	69	外傷後疼痛	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		9.6 mg/kg (853 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=0281, Subject ID=107425, Gender=F, Race=White, Age=49 Years										
107425	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10.2 mg/kg (554 mg)
	Post-Infusion After Week 4	36	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10.2 mg/kg (554 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=9243, Subject ID=107114, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										
107114	Post-Infusion Before Week 4	9	偽膜性大腸炎	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (760 mg)
Trial Number=3415A-001, Site Number=9265, Subject ID=107174, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
107174	Post-Infusion After Week 4	81	大葉性肺炎	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (784 mg)
Placebo										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=106533, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
106533	Post-Infusion After Week 4	38	蜂巣炎	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=106668, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
106668	Post-Infusion After Week 4	54	直腸出血	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107277, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
107277	Post-Infusion Before Week 4	9	肺炎	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0003, Subject ID=107439, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
107439	Post-Infusion After Week 4	88	肺炎	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0004, Subject ID=106695, Gender=F, Race=White, Age=83 Years										
106695	Post-Infusion Before Week 4	21	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0004, Subject ID=107180, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
107180	Post-Infusion Before Week 4	2	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0004, Subject ID=107450, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
107450	Post-Infusion Before Week 4	19	敗血症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0005, Subject ID=106576, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
106576	Post-Infusion Before Week 4	23	脱水	1.29 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0005, Subject ID=106591, Gender=M, Race=White, Age=84 Years										
106591	Post-Infusion Before Week 4	20	偽膜性大腸炎	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0006, Subject ID=106637, Gender=M, Race=White, Age=19 Years										
106637	Post-Infusion After Week 4	50	銃創	4.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0006, Subject ID=106637, Gender=M, Race=White, Age=19 Years										
106637	Post-Infusion After Week 4	59	腹部膿瘍	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		59	肺塞栓症	2.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		63	菌血症	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0006, Subject ID=107248, Gender=M, Race=White, Age=55 Years										
107248	Post-Infusion Before Week 4	2	脱水	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		23	うっ血性心不全	Unknown	Moderate	N	N/A	Unknown		
		25	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		27	尿路感染	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	31	慢性腎不全	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved		
		38	誤嚥性肺炎	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		38	敗血症性ショック	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
		50	多臓器不全	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0008, Subject ID=107532, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0008, Subject ID=107532, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
107532	Post-Infusion After Week 4	45	敗血症性ショック	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0020, Subject ID=107279, Gender=M, Race=White, Age=57 Years										
107279	Post-Infusion After Week 4	47	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0022, Subject ID=106949, Gender=M, Race=White, Age=92 Years										
106949	Post-Infusion After Week 4	61	憩室穿孔	4 Days	Severe	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0024, Subject ID=106616, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
106616	Post-Infusion After Week 4	46	蜂巣炎	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0024, Subject ID=106950, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
106950	Post-Infusion After Week 4	82	尿路感染	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0026, Subject ID=107329, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
107329	Post-Infusion Before Week 4	3	扁平上皮癌	1.64 Months	Mild	Y	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0028, Subject ID=107637, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=33 Years										
107637	Post-Infusion Before Week 4	3	敗血症	1.18 Months	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0032, Subject ID=107190, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
107190	Post-Infusion Before Week 4	10	下痢	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
		21	敗血症	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0034, Subject ID=107137, Gender=M, Race=Multiple, Age=76 Years										
107137	Post-Infusion Before Week 4	17	心停止	3 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0034, Subject ID=107142, Gender=F, Race=Multiple, Age=79 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0034, Subject ID=107142, Gender=F, Race=Multiple, Age=79 Years										
107142	Post-Infusion After Week 4	47	急性心筋梗塞	2.34 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0038, Subject ID=106527, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
106527	Post-Infusion Before Week 4	1	呼吸不全	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
		5	聴覚障害	3.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		17	大腸穿孔	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0038, Subject ID=107169, Gender=F, Race=White, Age=50 Years										
107169	Post-Infusion After Week 4	78	悪心	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
		78	嘔吐	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0042, Subject ID=107356, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=43 Years										
107356	Post-Infusion Before Week 4	8	側腹部痛	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		13	移植片感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0042, Subject ID=107356, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=43 Years										
107356	Post-Infusion After Week 4	46	高血圧クリーゼ	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		59	高カリウム血症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		75	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		77	肛門周囲痛	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		89	高カリウム血症	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0046, Subject ID=106547, Gender=M, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=72 Years										
106547	Post-Infusion After Week 4	39	限局性感染	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		
		69	上部消化管出血	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0046, Subject ID=106663, Gender=F, Race=White, Age=60 Years										
106663	Post-Infusion After Week 4	72	憩室	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		78	敗血症	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0052, Subject ID=107232, Gender=F, Race=White, Age=38 Years										
107232	Post-Infusion Before Week 4	19	胃腸炎	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0058, Subject ID=106514, Gender=F, Race=White, Age=63 Years										
106514	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0061, Subject ID=106793, Gender=F, Race=White, Age=31 Years										
106793	Post-Infusion Before Week 4	8	腸管吻合合併症	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0065, Subject ID=106986, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										
106986	Post-Infusion After Week 4	35	肺炎	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		43	良性単クローン性高γグロブリン血症	Continuing	Mild	N	N/A	Not Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106419, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106419, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
106419	Post-Infusion After Week 4	57	胸痛	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106459, Gender=F, Race=White, Age=47 Years										
106459	Post-Infusion Before Week 4	17	急性呼吸不全	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		17	急性膵炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		17	胸水	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	66	急性膵炎	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0066, Subject ID=106856, Gender=F, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=27 Years										
106856	Post-Infusion Before Week 4	2	腹部膿瘍	12 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0068, Subject ID=106425, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
106425	Post-Infusion Before Week 4	12	胸水	2 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0068, Subject ID=106425, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
106425	Post-Infusion Before Week 4	12	敗血症	2 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
		20	肺炎	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0071, Subject ID=107245, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=55 Years										
107245	Post-Infusion Before Week 4	13	高カリウム血症	8.75 Hours	Mild	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	32	失語症	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		45	尿路感染	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
		64	低血圧	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
		76	白血球増加症	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106632, Gender=M, Race=White, Age=49 Years										
106632	Post-Infusion Before Week 4	4	うつ病	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	56	血中ビリルビン増加	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=106632, Gender=M, Race=White, Age=49 Years										
106632	Post-Infusion After Week 4	63	急性移植片対宿主病	3 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107050, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
107050	Post-Infusion After Week 4	41	創傷感染	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		73	感染性リンパ嚢腫	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107660, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=67 Years										
107660	Post-Infusion Before Week 4	8	肺炎	3.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	43	敗血症	3.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0081, Subject ID=107758, Gender=M, Race=White, Age=30 Years										
107758	Post-Infusion After Week 4	62	ヘモフィルス性肺炎	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0082, Subject ID=107802, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
107802	Post-Infusion Before Week 4	20	尿路感染	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		22	倦怠感	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		22	急性腎不全	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=106781, Gender=F, Race=White, Age=90 Years										
106781	Post-Infusion Before Week 4	16	頚椎骨折	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		
		16	肺炎	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0085, Subject ID=107016, Gender=F, Race=White, Age=93 Years										
107016	Post-Infusion Before Week 4	13	脱水	3.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0087, Subject ID=107090, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
107090	Post-Infusion After Week 4	70	急性心筋梗塞	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0087, Subject ID=107132, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
107132	Post-Infusion After Week 4	32	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0090, Subject ID=107022, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
107022	Post-Infusion After Week 4	67	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0091, Subject ID=106658, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
106658	Post-Infusion Before Week 4	5	高血圧クリーゼ	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0091, Subject ID=106964, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
106964	Post-Infusion Before Week 4	21	呼吸不全	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		
	Post-Infusion After Week 4	29	慢性閉塞性肺疾患	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Fatal		
		31	肺炎	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0091, Subject ID=107317, Gender=F, Race=White, Age=64 Years										
107317	Post-Infusion Before Week 4	7	横紋筋融解症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0093, Subject ID=106953, Gender=M, Race=White, Age=56 Years										
106953	Post-Infusion Before Week 4	26	接合真菌症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0093, Subject ID=107453, Gender=F, Race=White, Age=55 Years										
107453	Post-Infusion Before Week 4	25	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	48	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=106418, Gender=M, Race=White, Age=57 Years										
106418	Post-Infusion After Week 4	62	高カリウム血症	9.05 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
		62	小腸閉塞	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		62	脊椎障害	3.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0099, Subject ID=107524, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=56 Years										
107524	Post-Infusion Before Week 4	23	憩室炎	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=106729, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
106729	Post-Infusion Before Week 4	25	尿路性敗血症	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0101, Subject ID=107094, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=56 Years										
107094	Post-Infusion Before Week 4	27	下腹部痛	5 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0105, Subject ID=107638, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=47 Years										
107638	Post-Infusion Before Week 4	26	腎盂腎炎	3.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	57	腎盂腎炎	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		64	腎盂腎炎	5 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
		85	腎盂腎炎	4 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0112, Subject ID=107067, Gender=F, Race=White, Age=38 Years										
107067	Post-Infusion Before Week 4	8	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Unknown	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	79	ウイルス性胃腸炎	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0113, Subject ID=106993, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
106993	Post-Infusion Before Week 4	2	痙攣	4 Minutes	Moderate	N	N/A	Resolved		
		10	無力症	3 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		10	心筋梗塞	18.25 Hours	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0113, Subject ID=107556, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
107556	Post-Infusion After Week 4	34	骨髄炎	3.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0123, Subject ID=107490, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
107490	Post-Infusion Before Week 4	9	カンジダ感染	4 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0123, Subject ID=107490, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
107490	Post-Infusion Before Week 4	9	成長障害	4 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		10	急性腎不全	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		14	誤嚥性肺炎	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	58	突然死	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0128, Subject ID=106672, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
106672	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.43 Months	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107183, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										
107183	Post-Infusion Before Week 4	9	鉄欠乏性貧血	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	71	貧血	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107622, Gender=M, Race=White, Age=96 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107622, Gender=M, Race=White, Age=96 Years										
107622	Post-Infusion After Week 4	38	菌血症	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107668, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
107668	Post-Infusion Before Week 4	13	菌血症	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	31	敗血症	1 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0130, Subject ID=107716, Gender=F, Race=White, Age=31 Years										
107716	Post-Infusion Before Week 4	11	下痢	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
		22	肺炎	2.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	73	心房頻脈	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0131, Subject ID=106849, Gender=M, Race=White, Age=52 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0131, Subject ID=106849, Gender=M, Race=White, Age=52 Years										
106849	Post-Infusion Before Week 4	6	上腹部痛	1.22 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0136, Subject ID=107824, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
107824	Post-Infusion After Week 4	63	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0142, Subject ID=107513, Gender=M, Race=White, Age=42 Years										
107513	Post-Infusion After Week 4	58	カンピロバクター胃腸炎	3.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0143, Subject ID=106445, Gender=F, Race=White, Age=91 Years										
106445	Post-Infusion Before Week 4	28	肺炎	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	45	誤嚥	30 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0146, Subject ID=106531, Gender=F, Race=White, Age=36 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0146, Subject ID=106531, Gender=F, Race=White, Age=36 Years										
106531	Post-Infusion After Week 4	32	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0146, Subject ID=107430, Gender=M, Race=Multiple, Age=76 Years										
107430	Post-Infusion Before Week 4	14	脱水	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		21	胃腸出血	1.02 Months	Moderate	N	N/A	Sequelae		
	Post-Infusion After Week 4	54	精神状態変化	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=106824, Gender=F, Race=White, Age=46 Years										
106824	Post-Infusion After Week 4	59	腹水	2.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	急性腎不全	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		82	精神状態変化	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		87	肝性脳症	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=107073, Gender=M, Race=White, Age=45 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=107073, Gender=M, Race=White, Age=45 Years										
107073	Post-Infusion After Week 4	45	発疹	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=107452, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										
107452	Post-Infusion Before Week 4	10	蜂巣炎	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
		13	末梢腫脹	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	52	蜂巣炎	2.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
		52	肺炎	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=107972, Gender=F, Race=White, Age=52 Years										
107972	Post-Infusion Before Week 4	15	心肺不全	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0147, Subject ID=107986, Gender=M, Race=White, Age=50 Years										
107986	Post-Infusion Before Week 4	28	急性膵炎	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0148, Subject ID=106612, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
106612	Post-Infusion After Week 4	30	心不全	1.31 Months	Severe	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0149, Subject ID=107751, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
107751	Post-Infusion After Week 4	48	末梢動脈狭窄	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	末梢性虚血	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0153, Subject ID=107586, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
107586	Post-Infusion Before Week 4	14	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	40	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		64	下痢	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		74	下痢	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0153, Subject ID=107597, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0153, Subject ID=107597, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
107597	Post-Infusion Before Week 4	10	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	59	死亡	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0157, Subject ID=106469, Gender=M, Race=White, Age=89 Years										
106469	Post-Infusion Before Week 4	23	潰瘍性大腸炎	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0158, Subject ID=107123, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
107123	Post-Infusion Before Week 4	14	ヘモグロビン減少	1.48 Months	Moderate	N	N/A	Sequelae		
	Post-Infusion After Week 4	60	胃腸出血	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved		
		77	呼吸不全	3 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0159, Subject ID=107468, Gender=F, Race=White, Age=62 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0159, Subject ID=107468, Gender=F, Race=White, Age=62 Years										
107468	Post-Infusion Before Week 4	11	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	33	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0159, Subject ID=107713, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
107713	Post-Infusion Before Week 4	17	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106479, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
106479	Post-Infusion Before Week 4	21	突然死	1 Seconds	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106522, Gender=M, Race=White, Age=86 Years										
106522	Post-Infusion After Week 4	49	下痢	20 Hours	Mild	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106625, Gender=F, Race=White, Age=61 Years										
106625	Post-Infusion Before Week 4	17	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	55	腹部不快感	8 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0160, Subject ID=106692, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
106692	Post-Infusion Before Week 4	13	肺炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0165, Subject ID=106994, Gender=M, Race=White, Age=68 Years										
106994	Post-Infusion After Week 4	29	胸水	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
		43	多臓器不全	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0166, Subject ID=107002, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
107002	Post-Infusion Before Week 4	26	放射線性食道炎	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0167, Subject ID=107500, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
107500	Post-Infusion Before Week 4	6	うっ血性心不全	5 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
		21	敗血症	4 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0168, Subject ID=107001, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
107001	Post-Infusion After Week 4	63	心肺不全	24 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0170, Subject ID=106768, Gender=F, Race=White, Age=43 Years										
106768	Post-Infusion After Week 4	52	敗血症	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0172, Subject ID=106832, Gender=F, Race=White, Age=58 Years										
106832	Post-Infusion Before Week 4	5	血小板数減少	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	40	腹痛	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0172, Subject ID=106878, Gender=M, Race=White, Age=49 Years										
106878	Post-Infusion After Week 4	65	敗血症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0179, Subject ID=107020, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
107020	Post-Infusion After Week 4	38	急性腎不全	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		41	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		84	下気道感染	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0179, Subject ID=107917, Gender=M, Race=White, Age=54 Years										
107917	Post-Infusion After Week 4	42	壊疽	1.08 Months	Severe	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=107038, Gender=F, Race=White, Age=48 Years										
107038	Post-Infusion After Week 4	68	急性腸管移植片対宿主病	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0183, Subject ID=108002, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
108002	Post-Infusion Before Week 4	19	急性胆嚢炎	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
		19	胆石症	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0184, Subject ID=107605, Gender=M, Race=White, Age=87 Years										
107605	Post-Infusion Before Week 4	22	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	34	自殺企図	5 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0185, Subject ID=107602, Gender=F, Race=White, Age=65 Years										
107602	Post-Infusion Before Week 4	6	下痢	3.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	46	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=106756, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0186, Subject ID=106756, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
106756	Post-Infusion After Week 4	57	呼吸不全	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0188, Subject ID=107831, Gender=F, Race=White, Age=50 Years										
107831	Post-Infusion Before Week 4	23	腹部膨満	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0189, Subject ID=107641, Gender=F, Race=White, Age=87 Years										
107641	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0190, Subject ID=106759, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
106759	Post-Infusion Before Week 4	11	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	84	憩室炎	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0192, Subject ID=107207, Gender=F, Race=White, Age=48 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0192, Subject ID=107207, Gender=F, Race=White, Age=48 Years										
107207	Post-Infusion Before Week 4	25	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0194, Subject ID=107918, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										
107918	Post-Infusion Before Week 4	16	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0198, Subject ID=107559, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
107559	Post-Infusion Before Week 4	8	気管気管支炎	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0202, Subject ID=107833, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
107833	Post-Infusion Before Week 4	10	急性腎不全	16.67 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
		12	心不全	16.67 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0202, Subject ID=107939, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0202, Subject ID=107939, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
107939	Post-Infusion Before Week 4	22	結腸腺癌	1.71 Weeks		N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0205, Subject ID=108045, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=50 Years										
108045	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0207, Subject ID=107037, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
107037	Post-Infusion After Week 4	63	尿路性敗血症	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0207, Subject ID=107328, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
107328	Post-Infusion Before Week 4	15	急性腎不全	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	38	脱水	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0207, Subject ID=107747, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0207, Subject ID=107747, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
107747	Post-Infusion After Week 4	63	血便排泄	1 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0208, Subject ID=107007, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
107007	Post-Infusion Before Week 4	6	敗血症	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0208, Subject ID=107906, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
107906	Post-Infusion Before Week 4	15	心不全	3.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	30	気管気管支炎	3.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0213, Subject ID=107783, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
107783	Post-Infusion Before Week 4	13	発熱性好中球減少症	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0217, Subject ID=107255, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0217, Subject ID=107255, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										
107255	Post-Infusion After Week 4	46	腹痛	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0232, Subject ID=107661, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
107661	Post-Infusion Before Week 4	26	骨髄異形成症候群	1.02 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0232, Subject ID=107736, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
107736	Post-Infusion After Week 4	51	深部静脈血栓症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0242, Subject ID=107579, Gender=F, Race=White, Age=58 Years										
107579	Post-Infusion After Week 4	44	敗血症性ショック	3.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0259, Subject ID=107956, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
107956	Post-Infusion After Week 4	67	胸痛	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0261, Subject ID=107940, Gender=F, Race=White, Age=92 Years										
107940	Post-Infusion After Week 4	61	不安定狭心症	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0264, Subject ID=107497, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
107497	Post-Infusion Before Week 4	10	腎感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	55	尿路感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0264, Subject ID=107743, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
107743	Post-Infusion Before Week 4	20	下痢	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0277, Subject ID=107855, Gender=F, Race=White, Age=91 Years										
107855	Post-Infusion Before Week 4	2	心不全	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-001, Site Number=0281, Subject ID=107381, Gender=F, Race=White, Age=90 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　重篤な有害事象を発現した被験者一覧（治験薬投与後 12 週間）（APaT）（001 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-001, Site Number=0281, Subject ID=107381, Gender=F, Race=White, Age=90 Years										
107381	Post-Infusion Before Week 4	21	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	44	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Mild	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.

Subject experienced a Pulmonary embolism at Pre-Infusion Day -1; however, it worsen on Day 1.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA version 17.1
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

Confidential

付録 2.7.6.3.3-5 治験薬投与後 24 時間に認められた注入特有反応の解析結果（Tier 2）（APaT）（001 試験）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population			
MK-3415A	387		
MK-3415	235		
MK-6072	390		
Placebo	400		
with one or more infusion-specific adverse events			
MK-3415A	34	(8.8)	1.3 (-2.6, 5.2)
MK-3415	26	(11.1)	3.6 (-1.0, 8.7)
MK-6072	46	(11.8)	4.3 (0.2, 8.5)
Placebo	30	(7.5)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

Confidential

付録 2.7.6.3.3-6 治験薬投与後 24 時間に認められた注入特有反応（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	387		235		390		400		1,412	
with one or more infusion specific adverse events	34	(8.8)	26	(11.1)	46	(11.8)	30	(7.5)	136	(9.6)
with no infusion specific adverse events	353	(91.2)	209	(88.9)	344	(88.2)	370	(92.5)	1,276	(90.4)
胃腸障害	**7**	**(1.8)**	**10**	**(4.3)**	**13**	**(3.3)**	**11**	**(2.8)**	**41**	**(2.9)**
悪心	7	(1.8)	8	(3.4)	12	(3.1)	9	(2.3)	36	(2.5)
嘔吐	2	(0.5)	4	(1.7)	1	(0.3)	2	(0.5)	9	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**11**	**(2.8)**	**5**	**(2.1)**	**15**	**(3.8)**	**12**	**(3.0)**	**43**	**(3.0)**
悪寒	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.8)	6	(0.4)
疲労	4	(1.0)	3	(1.3)	5	(1.3)	3	(0.8)	15	(1.1)
熱感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
注入部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
注入部位冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.1)
注入部位紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.2)
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.2)
注入部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
注入部位そう痒感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
発熱	3	(0.8)	1	(0.4)	6	(1.5)	2	(0.5)	12	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**4**	**(0.3)**

Confidential

付録 2.7.6.3.3-6　治験薬投与後 24 時間に認められた注入特有反応（いずれかの投与群で発現率 0%超）（APaT）（001 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-3415		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.4)**	**1**	**(0.3)**	**1**	**(0.3)**	**4**	**(0.3)**
関節痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋肉痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
神経系障害	**13**	**(3.4)**	**8**	**(3.4)**	**12**	**(3.1)**	**7**	**(1.8)**	**40**	**(2.8)**
浮動性めまい	3	(0.8)	2	(0.9)	6	(1.5)	5	(1.3)	16	(1.1)
頭痛	10	(2.6)	7	(3.0)	7	(1.8)	3	(0.8)	27	(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(1.0)**	**2**	**(0.9)**	**6**	**(1.5)**	**1**	**(0.3)**	**13**	**(0.9)**
発声障害	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸困難	4	(1.0)	1	(0.4)	5	(1.3)	1	(0.3)	11	(0.8)
鼻閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(0.5)**	**1**	**(0.4)**	**3**	**(0.8)**	**5**	**(1.3)**	**11**	**(0.8)**
そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.8)	6	(0.4)
発疹	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.2)
そう痒性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血管障害	**3**	**(0.8)**	**1**	**(0.4)**	**8**	**(2.1)**	**5**	**(1.3)**	**17**	**(1.2)**
潮紅	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.3)
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.3)
高血圧	2	(0.5)	1	(0.4)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.4)
低血圧	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(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.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA version 17.1
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

Confidential

2.7.6.3.4　*Clostridium difficile* 感染症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（MODIFY II ; 002 試験）［評価資料］

002試験の概要を以下に示す。本試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: P002]に示す。

2.7.6.3.4.1　試験デザイン

治験実施計画書標題

C. difficile 感染症（以下、CDI）に対する抗菌薬治療を受けている患者を対象とした MK-6072（*C. difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体）及び MK-3415A（*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B それぞれに対するヒトモノクローナル抗体）の単回投与による有効性、安全性及び忍容性についての第Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照試験（MODIFY II 試験）

実施医療機関

本試験は米国（47）、日本（35）、韓国（15）、ポーランド（14）、フランス（11）、トルコ（10）、アルゼンチン（9）、チェコ共和国（8）、スペイン（8）、台湾（8）、ドイツ（7）、ロシア（7）、カナダ（6）、スウェーデン（6）、フィンランド（5）、イスラエル（3）及びスイス（1）の計200施設で実施した。

治験期間

2012年2月9日（第1症例の初回来院日）～2015年5月22日（延長期における最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

約1時間かけて単回静脈内投与した。

目的

【主要目的】

1) 標準抗菌薬治療との併用下におけるモノクローナル抗体［モノクローナル抗体の併用（MK-3415A）又は単独のモノクローナル抗体（MK-6072）］の単回投与による治療が、投与後12週間に CDI を再発する被験者の割合（以下、CDI 再発率）を低下させるか、プラセボと比較し、評価する。

仮説 a：標準抗菌薬治療との併用下における MK-3415A の単回投与による治療は、プラセボと比較して、投与後12週間の CDI 再発率を低下させる。

C Confidential

仮説 b：標準抗菌薬治療との併用下における MK-6072の単回投与による治療は、プラセボと比較して、投与後12週間の CDI 再発率を低下させる。

2) 標準抗菌薬治療との併用下におけるモノクローナル抗体（MK-6072又は MK-3415A）の単回投与による治療を受けた被験者での安全性プロファイルを、プラセボと比較し、評価する。

仮説：標準抗菌薬治療を受けている被験者におけるモノクローナル抗体（MK-6072又は MK-3415A）の単回投与による治療は、投与後4週目までの累積安全性データの評価により、プラセボと同程度の安全性プロファイルを示し、忍容性はおおむね良好である。

【副次目的】

1) 初回 CDI が Clinical Cure［初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後2日間連続して下痢がない（24時間当たりの軟便回数が2回以下）場合］に至った被験者集団において、標準抗菌薬治療との併用下における MK-3415A の単回投与による治療が、投与後12週間に CDI 再発率を低下させるか、プラセボと比較し、評価する。

仮説：初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者集団において、標準抗菌薬治療との併用下における MK-3415A の単回投与による治療は、プラセボと比較して、投与後12週間の CDI 再発率を低下させる。

2) 標準抗菌薬治療との併用下における MK-3415A の単回投与を受けた治療群において、Global Cure（初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ、12週目まで CDI 再発がない場合）に至った被験者の割合（以下、Global Cure 率）を、プラセボ群と比較し、評価する。

仮説：標準抗菌薬治療との併用下における MK-3415A の単回投与を受けた治療群において、Global Cure 率は、プラセボ群よりも高い。

3) 以下の部分集団において、標準抗菌薬治療との併用下における MK-3415A の単回投与による治療が、投与後12週間の CDI 再発率を低下させるか、プラセボと比較し、評価する。

- 組入れ前6ヵ月における CDI 既往歴の有／無
- 組入れ時における *C. difficile* BI/NAP1/027株（以下、027株）への感染の有／無
- 組入れ時における *C. difficile* 流行株（027、001、078及び106株を含むが、これらに限定されるものではない）への感染の有／無

C Confidential

- 組入れ時における CDI が臨床的に重症である／重症でない
- 組入れ時における年齢が65歳未満／65歳以上
- 組入れ時における免疫不全状態の合併の有／無

4) 標準抗菌薬治療との併用下におけるモノクローナル抗体の併用（MK-3415A）単回投与による治療が、投与後12週間の CDI 再発率を低下させるか、単独のモノクローナル抗体（MK-6072）と比較し、評価する。

5) 標準抗菌薬治療との併用下におけるモノクローナル抗体（MK-6072又は MK-3415A）の単回投与を受けた治療群において、投与開始後24時間以内に発現した注入特有反応（infusion-specific reactions）について、プラセボ群と比較し、評価する。

治験デザイン

本試験は、CDI の初回発症時又は再発時に対する標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシン[6]）を受けている成人被験者（18歳以上）における *C. difficile* トキシン A に対するモノクローナル抗体（MK-3415）及び *C. difficile* トキシン B に対するモノクローナル抗体（MK-6072）の有効性、安全性及び忍容性を検討するための第Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験である。適格な被験者を標準治療抗菌薬及び入院状態（入院／外来）で層別し、MK-6072、MK-3415A（MK-3415＋MK-6072）又はプラセボの3群のいずれかに1：1：1の比で無作為に割り付けた。標準治療抗菌薬の投与は、遅くとも治験薬投与後 1 日目までに開始し、10～14日間投与することとした。

被験者は、1日目に10 mg/kg の実薬（生理食塩液で希釈された MK-6072又は MK-3415A）又はプラセボ（生理食塩液）の単回静脈内投与を受けた。被験者に投与した治験薬（実薬又はプラセボ）を含む生理食塩液の総量は250 mL であった。補液量の厳密な管理を要する基礎疾患を有する被験者の場合は、総量を200 mL とした。すべての被験者について12週目（85日目± 5日）（以下、12週目）までの追跡を行った。安全性については、臨床症状及び臨床検査値の有害事象［注入特有反応（infusion-specific reactions）、心電図及びバイタルサイン、身体検査、被験者の症状及び所見、並びに臨床検査値を含む］ の累積データにより評価した。4週目（29日目± 3日）（以下、4週目）までの重篤及び非重篤な臨床症状及び臨床検査値の有害事象を収集した。すべての重篤な有害事象を12週目まで収集した。

12ヵ月目までの CDI 再発を評価するために、12週間の主試験を完了した被験者のうち約300例で9ヵ月間の延長期試験を行った。これらの被験者では、12ヵ月目の延長期終了時までに死亡に至った有害事象を報告することとした。さらに、試験期間中に発現した重篤な副作用を報告することとした。

本試験のデザインを以下に示す[図 2.7.6.3.4-1]。

[6] 本邦では未発売

C Confidential

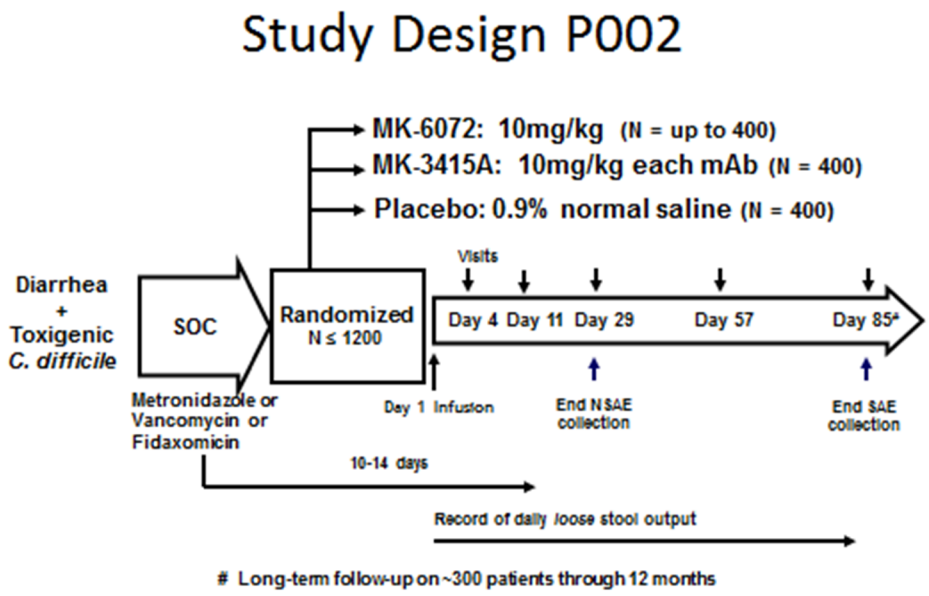


図 2.7.6.3.4-1　　002 試験のデザイン、主試験（治験薬投与後 1 日目～12 週目）

C Confidential

用法・用量／ロット番号

【用法・用量】

MK-3415及びMK-6072はガラスバイアルに充填して提供した。プラセボ及びMK-3415/MK-6072の希釈液として用いた生理食塩液並びに標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン）は治験実施施設が準備した。MK-3415及びMK-6072のロット番号を下記に示す。

【ロット番号】

		ロット番号
MK-3415　トキシンA抗体（[redacted]）	[redacted]	[redacted]
MK-6072　トキシンB抗体（25 mg/mL）	40 mL	

診断／選択基準

18歳以上のCDI（下痢を呈しかつ*C. difficile*トキシン便検査が陽性）患者で、標準抗菌薬治療を受けており（又は受ける予定であり）、更に治験に同意した患者を組み入れた。組入れ基準の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: P002]に示す。

評価基準

【有効性】

有効性の主要評価項目：

1)　最大の解析対象集団（FAS）における12週目（85日目±5日）までのCDI再発率

CDI再発は、初回CDIがClinical Cureに至った後、新たな下痢を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での*C. difficile*トキシン便検査が陽性となった場合と定義する。

有効性の副次評価項目：

1)　Global Cure率

Global Cureは、初回CDIがClinical Cureに至り、かつ、12週目までCDI再発がない場合と定義する。

2)　FASの部分集団でのCDI再発

主要評価項目と同じCDI再発の定義を用いるが、評価の対象は次の部分集団に限られる：（1）初回CDIがClinical Cureに至った被験者の部分集団、並びに（2）副次目的3）で定義した部分集団。

有効性の探索的評価項目：

C Confidential

1)　Clinical Cure に至った被験者の割合（以下、Clinical Cure 率）

Clinical Cure は、初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後2日間連続して下痢がない（24時間当たりの軟便回数が2回以下）場合と定義する。初回 CDI に対して14日間を超える標準抗菌薬治療を要した被験者は、Clinical Cure に合致しないものとして扱う。14日間の標準抗菌薬治療は、暦日16日未満にわたる治療と定義する。

2)　下痢再発に至った被験者の割合

下痢再発は、初回 CDI が Clinical Cure に至った後、*C. difficile* トキシン便検査の結果が得られたかに関わらず、新たな下痢（24時間以内に3回以上の軟便）を発現した場合と定義する。

【薬物動態】

MK-3415及び MK-6072の血清濃度の経時的変化の要約統計量を示す。また本試験及び他試験の統合データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、その結果を別途報告書に示す。

【免疫原性】

被験者の血清検体を用いて MK-3415及び MK-6072に対する抗薬物抗体（ADA）を評価し、以下の4カテゴリーに分類した。

1)　陰性

治験薬投与前及び投与後のいずれの検体からも MK-3415又は MK-6072に対する ADA が検出されず、投与後に採取した最終検体の MK-3415又は MK-6072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物濃度の閾値（以下、DTL）を下回った場合

2)　不確定

治験薬投与前及び投与後のいずれの検体からも MK-3415又は MK-6072に対する ADA が検出されず、投与後に採取した最終検体の MK-3415又は MK-6072濃度が、DTL を超えた場合

3)　治験薬投与に伴う陽性

治験薬投与前の検体が陰性で、投与後の検体が少なくとも1つ陽性の場合（治験薬投与により誘発された陽性）、又は治験薬投与前及び投与後の検体が陽性で、投与前から投与後にかけて抗体価が上昇した場合（治験薬投与により亢進した陽性）

4)　治験薬投与に伴わない陽性

治験薬投与前の検体が陽性で、投与後の検体が陰性の場合、又は治験薬投与前及び投与後の検体が陽性で投与前から投与後にかけて抗体価の上昇が認められない場合

確認試験で ADA 陽性と判定された被験者については、抗体価及び中和能も評価した。

【安全性】

有害事象の評価及びバイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）、臨床検査値及び心電図を

C Confidential

含むその他のパラメータの測定により、MK-3415A及びMK-6072の安全性及び忍容性をAll Patients as Treated（APaT）で評価した。有害事象は、被験者の症状、バイタルサイン又は身体所見、心電図及び臨床検査値の評価又は測定に基づいて特定した。

統計計画及び解析

【有効性】

有効性の結果は、第一種の過誤の確率を制御するための方法に基づき、統計学的に有意であると判断する。正式な仮説検定ではなく、評価項目と投与効果の関連の強さの指標として、他の有効性評価項目についても名目上のP値を計算する。他に規定しなければ、すべての統計的検定は$\alpha = 0.025$（片側）にて実施した。

層別Miettinen and Nurminenの方法を用いて、2値の評価項目（例：CDI再発率、Global Cure率、Clinical Cure率）を投与群間で比較した。無作為割付けに用いたものと同様に、無作為割付け時点の標準治療抗菌薬（メトロニダゾール／バンコマイシン／フィダキソマイシン）及び入院状態（入院／外来）の層別因子を用い、部分集団解析では、標準治療抗菌薬及び入院状態について調整せずに、Miettinen and Nurminen の方法を用いて信頼区間を算出した。

ノンパラメトリックな方法であるKaplan-Meier法を用いて、各投与群におけるCDI再発までの期間の分布を推定した。CDI 再発までの期間の投与群間の差を、層別ログランク検定により評価した。CDI再発の開始日は、新たな下痢を最初に発現した日とした。CDI再発前に追跡不能となった被験者については、便の最後の記録日をもって再発までの期間を右側打切りとした。CDI再発が記録されずに12週間の試験期間を完了した被験者は、便の最後の記録日をもって打ち切りとした。初回CDIがClinical Cureに至らなかった被験者については、治験薬投与日（1日目）をもって再発までの期間を右側打切りとした。

有効性の解析はFASを対象とした。

FAS は、無作為割付けされたすべての被験者から、以下に該当する被験者を除外した集団である。

1. 治験薬が投与されなかった。
2. 試験組入れ時に実施医療機関における *C. difficile* トキシン便検査で陽性結果が得られなかった。
3. 治験薬投与後の許容範囲である1日以内に治験実施計画書で規定した標準抗菌薬治療を受けなかった。

【薬物動態】

薬物動態の解析はAPaTを対象とした。APaTは無作為化され、1回以上投与されたすべての被験者で構成された。APaTを用いた安全性解析では被験者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。ほとんどの被験者で、この群は無作為化された投与群と同一であった。

【免疫原性】

免疫原性の評価はAPaTを対象とした。

C Confidential

【安全性】

安全性データの解析は段階的な方法（tiered approach）を用いた。段階（tier）によって実施する解析が異なった。事前に規定した特に関心のある安全性評価項目又は有害事象を「Tier 1」の安全性評価項目とし、群間比較に関する統計的検定の P 値及び95%信頼区間を算出した。その他の安全性評価項目は「Tier 2」又は「Tier 3」とした。Tier 2の評価項目については群間比較のための差の点推定値とその95%信頼区間を用いて評価し、Tier 3の評価項目については投与群ごとの点推定値のみを算出した。

Tier 1の事象として事前に規定しない有害事象（基本語及び器官別大分類）並びに臨床検査値及びバイタルサインの事前に規定した範囲を超える変動は、発現した例数に基づき Tier 2又は Tier 3に分類した。いずれかの投与群で4例以上発現した事象は Tier 2とし、それ以外のすべての有害事象及び事前に規定した範囲を超える変動は Tier 3とした。

Tier 1の事象として事前に規定しない臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量は Tier 3とした。ベースライン及び治療中の値並びにベースラインからの変化量の要約統計量を表形式にて報告した。

臨床症状及び臨床検査値におけるすべての有害事象、副作用、重篤な有害事象及び重篤な副作用を発現した被験者の割合、並びに有害事象により中止した被験者の割合を Tier 1の評価項目とした。注入特有反応（infusion-specific reactions）を Tier 2の評価項目とした。各事象を発現した被験者の割合の投与群間の差について、P 値（Tier 1のみ）並びに95%信頼区間（Tier 1及び Tier 2）を算出した。これらの解析は、Miettinen and Nurminen の方法を用いて行った。

安全性データの解析は APaT を対象とした。

C Confidential

2.7.6.3.4.2　全集団の結果

002試験の全集団の結果の概要を以下に示す[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.7.6.3.4.2.1　被験者の内訳及び背景（全集団）

2.7.6.3.4.2.1.1　被験者の内訳（全集団）

無作為化された被験者の内訳を[表 2.7.6.3.4-1]に、FAS の内訳を[表 2.7.6.3.4-2]に示す。初回 CDI 又は再発した被験者1,203例を以下の3群：MK-6072群407例（33.8%）、MK-3415A 群397例（33.0%）及びプラセボ群399例（33.2%）のいずれかに無作為に割り付けた。このうち1,168例（97.1%）が治験薬を投与され、治験薬を誤投与された1例（被験者番号: 0171-116549）を除く1,167例（97.0%）が安全性解析対象集団（APaT）に、FAS には1,163例（96.7%）が含まれた。全被験者のうち970例（80.6%）が試験を完了した。FAS における主な中止理由は死亡（7.1%）、同意撤回（6.4%）、追跡不能（2.3%）であった。

表 2.7.6.3.4-1　被験者の内訳（全集団）（無作為化された全被験者）（002 試験）

	MK-3415A n (%)	MK-6072 n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	397	407	399	1203
Main Study Disposition				
Completed	322 (81.1)	337 (82.8)	311 (77.9)	970 (80.6)
Discontinued	75 (18.9)	70 (17.2)	88 (22.1)	233 (19.4)
Adverse Event	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.5)	4 (0.3)
Death	29 (7.3)	22 (5.4)	32 (8.0)	83 (6.9)
Lost To Follow-Up	11 (2.8)	10 (2.5)	6 (1.5)	27 (2.2)
Physician Decision	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)	12 (1.0)
Protocol Violation	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.5)
Technical Problems	1 (0.3)	2 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.2)
Withdrawal By Subject	27 (6.8)	29 (7.1)	42 (10.5)	98 (8.1)
Study Medication Disposition				
Completed Study Medication	390 (98.2)	395 (97.1)	381 (95.5)	1166 (96.9)
Discontinued Study Medication	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)
Technical Problems	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Withdrawal By Subject	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Did Not Take Study Medication	6 (1.5)	11 (2.7)	18 (4.5)	35 (2.9)
Each subject is counted once for Trial Disposition and once for Subject Study Medication Disposition MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone				

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

Confidential

表 2.7.6.3.4-2　　被験者の内訳（全集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A n　(%)	MK-6072 n　(%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	390	395	378	1163
Main Study Disposition				
Completed	321　(82.3)	336　(85.1)	309　(81.7)	966　(83.1)
Discontinued	69　(17.7)	59　(14.9)	69　(18.3)	197　(16.9)
Adverse Event	1　(　0.3)	1　(　0.3)	2　(　0.5)	4　(　0.3)
Death	29　(　7.4)	22　(　5.6)	31　(　8.2)	82　(　7.1)
Lost To Follow-Up	11　(　2.8)	10　(　2.5)	6　(　1.6)	27　(　2.3)
Physician Decision	3　(　0.8)	2　(　0.5)	1　(　0.3)	6　(　0.5)
Protocol Violation	2　(　0.5)	0　(　0.0)	1　(　0.3)	3　(　0.3)
Withdrawal By Subject	23　(　5.9)	24　(　6.1)	28　(　7.4)	75　(　6.4)
Study Medication Disposition				
Completed Study Medication	389　(99.7)	394　(99.7)	378　(100.0)	1161　(99.8)
Discontinued Study Medication	1　(　0.3)	1　(　0.3)	0　(　0.0)	2　(　0.2)
Technical Problems	1　(　0.3)	0　(　0.0)	0　(　0.0)	1　(　0.1)
Withdrawal By Subject	0　(　0.0)	1　(　0.3)	0　(　0.0)	1　(　0.1)
Each subject is counted once for Trial Disposition and once for Subject Study Medication Disposition MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone				

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

2.7.6.3.4.2.1.2　　被験者の背景（全集団）

FAS の被験者背景を[表 2.7.6.3.4-3]に示す。全般的に被験者背景は3投与群間で大きな偏りはなく、性別、人種、体重は同様であった。MK-3415A 群の年齢の中央値（70.0歳）は MK-6072群及びプラセボ群（65.0歳及び66.0歳）よりやや高く、80歳以上の被験者の割合も MK-3415A 群（24.4%）が MK-6072群及びプラセボ群（18.2%及び17.2%）より高かった。また、無作為化されなかった被験者の背景は無作為化された被験者と同様であった。

さらにベースライン時の PCR リボタイプの要約を[表 2.7.6.3.4-4]に示す。最も多かった PCR リボタイプは027株（20.0%）で、流行株（027、014、002、001、106及び020株）は47.3%、強毒株（027、078及び244株）は23.0%であった。全般的に027株の割合はプラセボ群（26.6%）が MK-6072群及び MK-3415A 群（18.1%及び15.5%）よりも高かった。また、流行株もプラセボ群（52.7%）が MK-6072群及び MK-3415A 群（43.0%及び46.2%）より高かった。さらに強毒株もプラセボ群（29.5%）が MK-6072群及び MK-3415A 群（21.5%及び18.3%）より高かった。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-3　　被験者背景（全集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	390		395		378		1,163	
Gender								
Male	178	(45.6)	182	(46.1)	152	(40.2)	512	(44.0)
Female	212	(54.4)	213	(53.9)	226	(59.8)	651	(56.0)
Age (Years)								
< 20	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)
20 to 29	16	(4.1)	20	(5.1)	13	(3.4)	49	(4.2)
30 to 39	20	(5.1)	33	(8.4)	22	(5.8)	75	(6.4)
40 to 49	35	(9.0)	26	(6.6)	29	(7.7)	90	(7.7)
50 to 59	51	(13.1)	66	(16.7)	61	(16.1)	178	(15.3)
60 to 69	68	(17.4)	89	(22.5)	91	(24.1)	248	(21.3)
70 to 79	104	(26.7)	88	(22.3)	96	(25.4)	288	(24.8)
80 to 89	88	(22.6)	64	(16.2)	56	(14.8)	208	(17.9)
≥ 90	7	(1.8)	8	(2.0)	9	(2.4)	24	(2.1)
Mean	65.7		62.7		64.4		64.3	
SD	17.3		17.5		16.4		17.1	
Median	70.0		65.0		66.0		67.0	
Range	19 to 93		18 to 93		18 to 98		18 to 98	
Race								
American Indian Or Alaska Native	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.3)
Asian	65	(16.7)	63	(15.9)	57	(15.1)	185	(15.9)
Black Or African American	18	(4.6)	17	(4.3)	10	(2.6)	45	(3.9)
Multiple	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
White	305	(78.2)	311	(78.7)	309	(81.7)	925	(79.5)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	33	(8.5)	33	(8.4)	45	(11.9)	111	(9.5)
Not Hispanic Or Latino	343	(87.9)	355	(89.9)	318	(84.1)	1,016	(87.4)
Not Reported	8	(2.1)	3	(0.8)	10	(2.6)	21	(1.8)
Unknown	6	(1.5)	4	(1.0)	5	(1.3)	15	(1.3)
Weight (kg)								
≤ 70 kg	225	(57.7)	217	(54.9)	210	(55.6)	652	(56.1)
>70 kg	165	(42.3)	178	(45.1)	168	(44.4)	511	(43.9)
Subjects with data	390		395		378		1163	
Mean	69.8		70.8		70.7		70.4	
SD	19.8		20.1		20.6		20.2	
Median	67.0		67.0		69.0		68.0	
Range	32.7 to 187.3		29.8 to 194.0		28.9 to 163.7		28.9 to 194.0	
BMI (kg/m^2)								

C Confidential

表 2.7.6.3.4-3　　被験者背景（全集団）（FAS）（002 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BMI (kg/m^2)								
Subjects with data	383		390		375		1148	
Mean	25.0		25.5		25.9		25.5	
SD	6.0		6.3		6.7		6.3	
Median	24.0		24.3		24.6		24.3	
Range	11.6 to 57.6		14.6 to 55.5		11.3 to 69.4		11.3 to 69.4	
Region of Enrollment								
US	133	(34.1)	136	(34.4)	131	(34.7)	400	(34.4)
Ex-US	257	(65.9)	259	(65.6)	247	(65.3)	763	(65.6)
Region of Enrollment*								
Asia-Pacific	63	(16.2)	59	(14.9)	54	(14.3)	176	(15.1)
Latin America	8	(2.1)	4	(1.0)	5	(1.3)	17	(1.5)
Europe	161	(41.3)	174	(44.1)	161	(42.6)	496	(42.6)
North America	158	(40.5)	158	(40.0)	158	(41.8)	474	(40.8)

*Asia Pacific includes Japan, Korea and Taiwan. Latin America includes Argentina. Europe includes Czech Republic, Finland, France, Germany, Israel, Poland, Russian Federation, Spain, Sweden, Switzerland, and Turkey. North America includes United States and Canada.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

表 2.7.6.3.4-4　　ベースライン時の PCR リボタイプの要約（全集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	251		237		241		729	
Most Common‡ or Hypervirulent Ribotypes								
027	39	(15.5)	43	(18.1)	64	(26.6)	146	(20.0)
001	20	(8.0)	22	(9.3)	10	(4.1)	52	(7.1)
014	16	(6.4)	13	(5.5)	12	(5.0)	41	(5.6)
106	16	(6.4)	9	(3.8)	12	(5.0)	37	(5.1)
002	14	(5.6)	11	(4.6)	14	(5.8)	39	(5.3)
020	11	(4.4)	4	(1.7)	15	(6.2)	30	(4.1)
078	7	(2.8)	7	(3.0)	6	(2.5)	20	(2.7)
244	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.3)
Other	128	(51.0)	127	(53.6)	107	(44.4)	362	(49.7)
027 Ribotype								
Yes	39	(15.5)	43	(18.1)	64	(26.6)	146	(20.0)
No	212	(84.5)	194	(81.9)	177	(73.4)	583	(80.0)
Epidemic Strain　(027, 014, 002, 001, 106 or 020 ribotypes)								
Yes	116	(46.2)	102	(43.0)	127	(52.7)	345	(47.3)
No	135	(53.8)	135	(57.0)	114	(47.3)	384	(52.7)
Hypervirulent Strain (027, 078, or 244 ribotypes)								
Yes	46	(18.3)	51	(21.5)	71	(29.5)	168	(23.0)
No	205	(81.7)	186	(78.5)	170	(70.5)	561	(77.0)

‡Isolated from at least 4% of subjects among those with a baseline positive culture across the Phase III program.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

Confidential

2.7.6.3.4.2.2　有効性の結果（全集団）

本試験の有効性の結果（主要、副次及び重要な探索的評価項目）を[表 2.7.6.3.4-5]及び[図 2.7.6.3.4-2]に示す。標準抗菌薬治療との併用下における MK-6072及び MK-3415A の単回投与により、投与後12週間の CDI 再発率（CDI 再発率）はプラセボと比較して統計学的に有意に低下した。結果の詳細は下記の項に記載した。

表 2.7.6.3.4-5　有効性解析の要約（全集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A N=390		MK-6072 N=395		Placebo N=378	
Primary Endpoint						
CDI Recurrence	58/390	(14.9%)	62/395	(15.7%)	97/378	(25.7%)
Secondary Endpoints						
CDI Recurrence, among subjects who attained clinical cure	58/282	(20.6%)	62/326	(19.0%)	97/294	(33.0%)
Global Cure	224/390	(57.4%)	264/395	(66.8%)	197/378	(52.1%)
CDI Recurrence by Subgroup†						
SoC Therapy (stratification variable)						
Metronidazole	28/191	(14.7%)	24/189	(12.7%)	42/182	(23.1%)
Vancomycin	29/187	(15.5%)	36/190	(18.9%)	51/184	(27.7%)
Fidaxomicin	1/12	(8.3%)	2/16	(12.5%)	4/12	(33.3%)
Hospitalization Status (stratification variable)						
Inpatient	35/269	(13.0%)	33/273	(12.1%)	54/259	(20.8%)
Outpatient	23/121	(19.0%)	29/122	(23.8%)	43/119	(36.1%)
History of CDI in the past 6 months						
Yes	21/104	(20.2%)	27/113	(23.9%)	47/110	(42.7%)
No	35/273	(12.8%)	35/274	(12.8%)	48/261	(18.4%)
Infected with 027 Ribotype						
Yes	5/39	(12.8%)	9/43	(20.9%)	21/64	(32.8%)
No	37/212	(17.5%)	26/194	(13.4%)	49/177	(27.7%)
Infected with Epidemic‡ Strain						
Yes	17/116	(14.7%)	19/102	(18.6%)	37/127	(29.1%)
No	25/135	(18.5%)	16/135	(11.9%)	33/114	(28.9%)
Infected with Hypervirulent‖ Strain						
Yes	7/46	(15.2%)	9/51	(17.6%)	22/71	(31.0%)
No	35/205	(17.1%)	26/186	(14.0%)	48/170	(28.2%)
Severe CDI at study entry						
Yes	9/80	(11.3%)	6/55	(10.9%)	13/65	(20.0%)
No	46/294	(15.6%)	53/326	(16.3%)	81/296	(27.4%)
Age at study entry						
< 65 Years	16/149	(10.7%)	30/190	(15.8%)	36/172	(20.9%)
≥ 65 Years	42/241	(17.4%)	32/205	(15.6%)	61/206	(29.6%)
Immunocompromised status						
Yes	14/85	(16.5%)	11/91	(12.1%)	16/61	(26.2%)
No	44/305	(14.4%)	51/304	(16.8%)	81/317	(25.6%)
Exploratory Endpoints						
Clinical Cure	282/390	(72.3%)	326/395	(82.5%)	294/378	(77.8%)
Diarrhea Recurrence	99/390	(25.4%)	104/395	(26.3%)	127/378	(33.6%)

† Number of subjects in each subgroup may not add to the total number of subjects with CDI recurrence, as those with unknown responses for each category were excluded from the respective subgroup analysis.

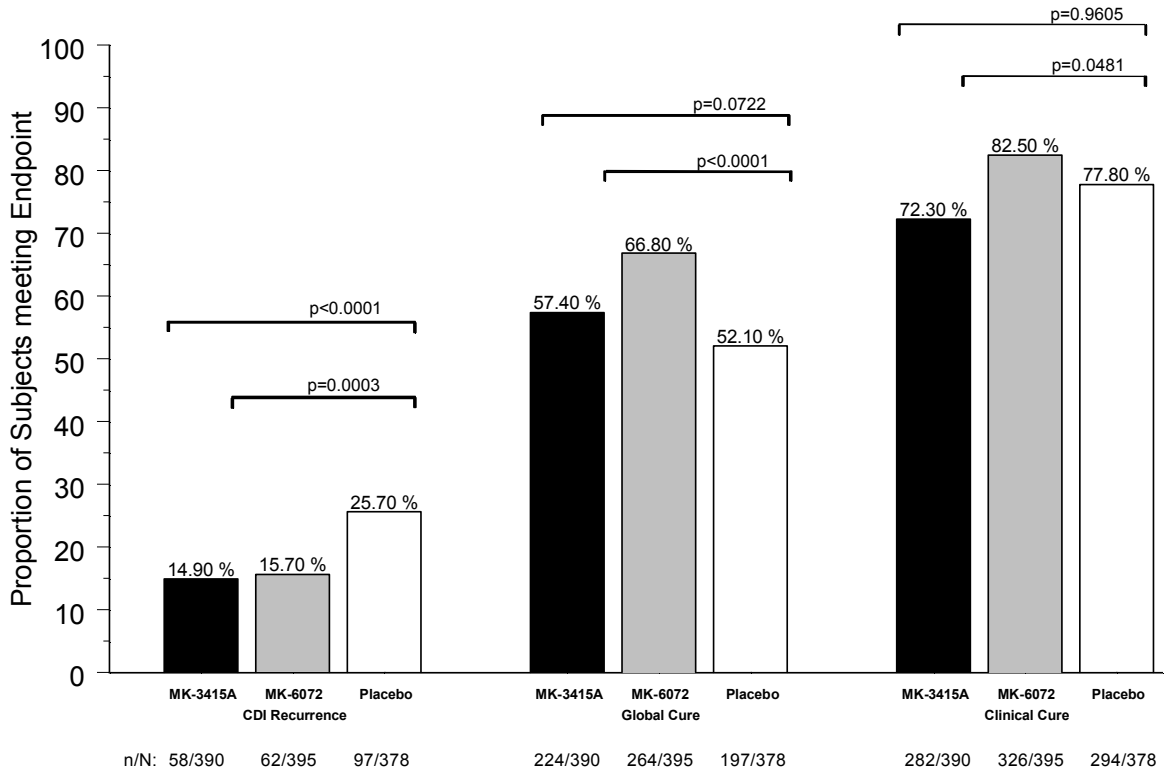
‡ Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes

‖ Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

C Confidential



Note:　One sided p-values based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料 5.3.5.1.4: P002]

図 2.7.6.3.4-2　CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率の解析の要約（全集団）（FAS）（002 試験）

2.7.6.3.4.2.2.1　主要評価項目（全集団）

CDI 再発率

有効性の主要評価項目として、治験薬投与後12週間（85日目±5日）までの CDI 再発率について評価した。CDI 再発率の解析を[表 2.7.6.3.4-6]に示す。MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の CDI 再発率は、それぞれ15.7%、14.9%及び25.7%であった。MK-6072又は MK-3415A を投与した場合、治験薬投与後12週間の CDI 再発率は事前に規定された統計基準を満たし、プラセボと比較して統計学的に有意に低下した（それぞれ、片側 P = 0.0003及び P < 0.0001）。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-6　　CDI 再発率の解析（全集団）（FAS）（002 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	14.9 (58/390)	-10.8	-10.7 (-16.4, -5.1)	<0.0001
MK-6072	15.7 (62/395)	-10.0	-9.9 (-15.5, -4.3)	0.0003
Placebo	25.7 (97/378)	---	---	---

Comparison of Active Treatment Groups	Pairwise Comparisons		
	Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-6072	-0.8	-0.8 (-5.9, 4.2)	0.3718

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.

N = Number of subjects included in the analysis population.

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

2.7.6.3.4.2.2.2　副次評価項目（全集団）

Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率

Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率の解析を[表 2.7.6.3.4-7]に示す。MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群で Clinical Cure に至った被験者の CDI 再発率はそれぞれ19.0%、20.6%及び33.0%であった。この部分集団において、MK-6072又は MK-3415A 投与により、治験薬投与後12週間の CDI 再発率はプラセボと比較して統計学的に有意に低下した（それぞれ、片側 $P < 0.0001$及び $P = 0.0006$）。

表 2.7.6.3.4-7　　CDI 再発率の解析（全集団）
（FAS のうち初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者）（002 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	20.6 (58/282)	-12.4	-11.9 (-19.0, -4.7)	0.0006
MK-6072	19.0 (62/326)	-14.0	-13.7 (-20.4, -6.9)	<0.0001
Placebo	33.0 (97/294)	---	---	---

Comparison of Active Treatment Groups	Pairwise Comparisons		
	Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-6072	1.5	1.6 (-4.6, 8.0)	0.6962

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.

N = Number of subjects included in the analysis population.

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

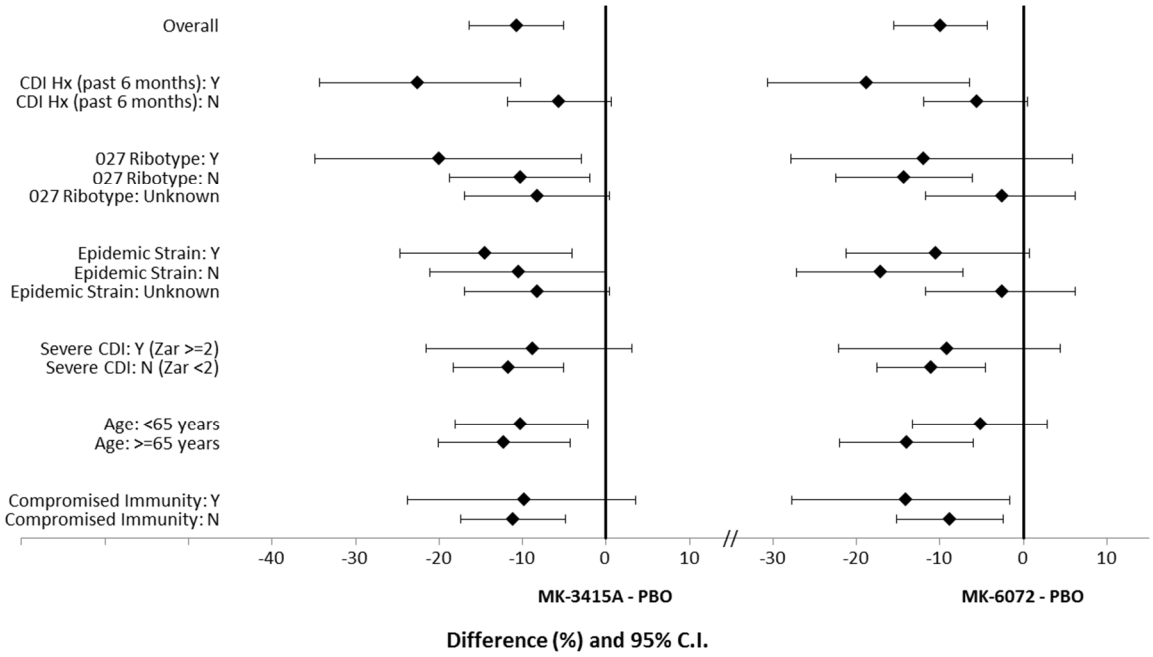
Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

患者背景による部分集団での CDI 再発率

FAS の部分集団での CDI 再発率を、有効性の副次評価項目として評価した。CDI 再発率の部分

C Confidential

集団解析を[図 2.7.6.3.4-3]及び[付録 2.7.6.3.4-1]に示す。MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率は、入院状態及び標準抗菌薬治療別の部分集団を含む検討したすべての部分集団においてプラセボ群と比較して一貫して低かった。特に、重要な高リスク集団（例：組入れ前6ヵ月の CDI 既往歴あり、組入れ時における027株への感染有、CDI が重症、65歳以上及び免疫不全状態の合併）において、MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率は、プラセボ群と比較して低下した。



Data Source: [資料 5.3.5.1.4: P002]

図 2.7.6.3.4-3　　CDI 再発率の部分集団解析（全集団）（FAS）（002 試験）

Global Cure 率

重要な有効性の副次評価項目として Global Cure 率を評価した。Global Cure 率の解析結果を[表 2.7.6.3.4-8]に示す。MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群で Global Cure 率は、それぞれ66.8%、57.4%及び52.1%であった。プラセボ群に対し MK-6072群の Global Cure 率は統計学的に有意に高かった（片側 $P < 0.0001$）。一方、プラセボ群に比べて MK-3415A 群の Global Cure 率は数値的に高かったが、統計学的に有意でなかった（片側 $P = 0.0722$）。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-8　　Global Cure 率の解析（全集団）（FAS）（002 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	57.4 (224/390)	5.3	5.2 (-1.8, 12.2)	0.0722
MK-6072	66.8 (264/395)	14.7	14.6 (7.7, 21.4)	<0.0001
Placebo	52.1 (197/378)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-6072		-9.4	-9.4 (-16.1, -2.7)	0.9969

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.

N = Number of subjects included in the analysis population.

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

MK-6072と MK-3415A との比較

有効性の副次評価項目として MK-6072に対する MK-3415A の有効性を評価し、比較した。いずれの評価項目においても、MK-6072に対する MK-3415A の優越性は認められず、併用の有効性のベネフィットはなかった。CDI 再発率（有効性の主要評価項目）では、層別因子について調整された推定リスク差（MK-3415A－MK-6072）は、-0.8%（95%CI：-5.9%～4.2%）であった[表 2.7.6.3.4-6]。MK-3415A 群の再発率はわずかに数値的に低かったが、統計学的に有意ではなかった（P = 0.3718）。Global Cure 率（有効性の副次評価項目）では、層別因子について調整された推定リスク差（MK-3415A－MK-6072）は、-9.4%（95%CI：-16.1%～-2.7%）であり、信頼区間は0%を含んでいなかった[表 2.7.6.3.4-8]。また、MK-6072に対する MK-3415A の優越性を示すために設定した片側 P 値は0.9969で、逆に MK-3415A に対する MK-6072の優越性を示すための片側 P 値は0.0031であった。したがって、Global Cure に関しては、MK-3415A に対する MK-6072の優越性が示された。

2.7.6.3.4.2.2.3　その他の評価項目（全集団）

Clinical Cure 率

初回 CDI の Clinical Cure 率は、有効性の探索的評価項目であった。MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群で Clinical Cure 率は、それぞれ82.5%、72.3%及び77.8%であった。初回 CDI の Clinical Cure 率は、プラセボ群と比較して MK-3415A 群で低い一方、MK-6072群で高かったが、いずれも統計学的に有意ではなかった。

2.7.6.3.4.2.2.4　延長期における CDI 再発率及び *C. difficile* の腸管内定着

主試験を完了した被験者のうち293例（MK-6072群：99例、MK-3415A 群112例、プラセボ群82例）を延長期に組み入れ（FAS の延長期コホート）、治験薬投与後12ヵ月まで観察を行った。延長期では治験薬により CDI 再発が遅延するかを評価した。主試験（投与後12週間）における FAS 及び延長期コホートの CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率を[表 2.7.6.3.4-9]に示す。全

C Confidential

般的に主試験の各項目の結果はFASと延長期コホートで一部の例外（CDI再発率が延長期コホートのプラセボ群で数値的に高くなった）を除き一貫していた。

延長期において CDI を再発した累積被験者数及び再発率を投与群別及び3ヵ月間隔で[表2.7.6.3.4-10]に示す。合計3例が延長期で CDI を再発した（MK-3415A で2例及びプラセボ群で1例）。これらの被験者では治験薬投与後6から9ヵ月又は9から12ヵ月の間に CDI が再発した[表2.7.6.3.4-10]。

また、治験薬投与後6、9及び12カ月目に便検体を採取し、*C. difficile* の腸管内定着を評価した。全般的に便検体が得られた被験者における定着率は投与群間で類似しており、各時点で16.3%から32.4%の範囲にあった[資料5.3.5.1.4: P002]。

表 2.7.6.3.4-9　　主試験の有効性評価項目の結果
（全集団）（FAS 及び FAS の延長期コホート†）（002 試験）

	MK-3415A	MK-6072	Placebo
FAS Population	(N=390)‡ n (%)	(N=395)‡ n (%)	(N=378)‡ n (%)
CDI Recurrence	58 (14.9)	62 (15.7)	97 (25.7)
Global Cure	224 (57.4)	264 (66.8)	197 (52.1)
Clinical Cure	282 (72.3)	326 (82.5)	294 (77.8)
Extension Cohort	(N=112)§ n (%)	(N=99)§ n (%)	(N=82)§ n (%)
CDI Recurrence	22 (19.6)	16 (16.2)	34 (41.5)
Global Cure	65 (58.0)	69 (69.7)	34 (41.5)
Clinical Cure	87 (77.7)	85 (85.9)	68 (82.9)

† Extension cohort is defined as subjects who entered the extension study after completion of the primary study(first 12 weeks) and who were included in the Full Analysis Set (FAS) population.

‡ N = number of subjects in the primary study FAS population

§ N = subset of the FAS population who entered into the extension study.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

表 2.7.6.3.4-10　　治験薬の単回投与後 12 ヵ月間の CDI 再発率†
（全集団）（FAS の延長期コホート）（002 試験）

	MK-3415A (N=112) n (%)	MK-6072 (N=99) n (%)	Placebo (N=82) n (%)
CDI Recurrence by Week 12	22 (19.6)	16 (16.2)	34 (41.5)
CDI Recurrence by Month 6	22 (19.6)	16 (16.2)	34 (41.5)
CDI Recurrence by Month 9	23 (20.5)	16 (16.2)	34 (41.5)
CDI Recurrence by Month 12	24 (21.4)	16 (16.2)	35 (42.7)

† CDI recurrence rates are cumulative; subjects with recurrence at one time point are also included at subsequent time points.

N = number of subjects who entered the extension study after completion of the primary study (first 12 weeks) and who were included in the FAS population.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

C Confidential

2.7.6.3.4.2.3　　薬物動態の結果（全集団）

MK-3415及び MK-6072は、一般的なモノクローナル抗体薬の薬物動態プロファイル（静脈内投与後に緩やかに排泄される）を示した。投与後の便検体から MK-3415及び MK-6072が検出されたことから、*C. difficile* トキシンにより傷害された結腸上皮の細胞間隙を介して腸管内腔へモノクローナル抗体薬が漏出することが支持された。

2.7.6.3.4.2.4　　免疫原性の結果（全集団）

MK-3415A 又は MK-6072の投与後にベースライン後の707例の血清検体に MK-6072に対する ADA が検出された被験者はいなかった。MK-3415A 群では348例中2例（0.6%）で57日目及び85日目に MK-3415に対する ADA が陽性となった。

2.7.6.3.4.2.5　　安全性の結果（全集団）

2.7.6.3.4.2.5.1　　要約（全集団）

本試験では、396例に MK-6072、390例に MK-3415A 及び381例にプラセボを投与した。本試験で収集された有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサインを包括的に評価したところ、MK-6072 10 mg/kg の単独又は MK-3415との併用（MK-3415A）での単回静脈内投与の安全性はおおむね良好であった。本試験の結果より、CDI に対する抗菌薬治療を受けている18歳以上の被験者における MK-6072 10 mg/kg の単独又は MK-3415A での単回静脈内投与の安全性プロファイルは許容可能であることが示唆された。

2.7.6.3.4.2.5.2　　有害事象及び副作用（全集団）

有害事象

治験薬投与後4週間及び12週間に発現した有害事象の要約を[表　2.7.6.3.4-11]及び[表 2.7.6.3.4-12]に示す。また、治験薬投与後4週間及び12週間までにいずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の発現例数を[付録 2.7.6.3.4-2]及び[付録 2.7.6.3.4-3]に示す。

MK-6072群及び MK-3415A 群の有害事象の全般的な発現率は、プラセボ群と同程度であり、プラセボ群及び実薬群の年齢及び性別の部分集団でも同様の傾向が認められた。高用量（体重が重いため）の投与を受けた被験者で有害事象の発現率が高くなる明らかな傾向は認められなかった。治験薬投与後4週間にいずれかの投与群で発現率が5%以上であった有害事象の全体的な発現率は、下痢（5.6%）、悪心（4.5%）及びクロストリジウム・ディフィシレ感染（4.4%）であった。有害事象の発現率は投与群間でおおむね同様であった。有害事象の種類及び程度は、被験者が CDI に罹患していたこと、組入れ時の合併症及び試験集団の年齢を考慮すると、おおむね予想されたとおりであった。

Confidential

表 2.7.6.3.4-11　有害事象の要約（治験薬投与後 4 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	390		396		381		1,167	
with one or more adverse events	224	(57.4)	230	(58.1)	230	(60.4)	684	(58.6)
with no adverse event	166	(42.6)	166	(41.9)	151	(39.6)	483	(41.4)
with drug-related† adverse events	26	(6.7)	27	(6.8)	26	(6.8)	79	(6.8)
with serious adverse events	66	(16.9)	72	(18.2)	87	(22.8)	225	(19.3)
with serious drug-related adverse events	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)
who died	16	(4.1)	15	(3.8)	20	(5.2)	51	(4.4)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

表 2.7.6.3.4-12　有害事象の要約（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	390		396		381		1,167	
with one or more adverse events	268	(68.7)	257	(64.9)	262	(68.8)	787	(67.4)
with no adverse event	122	(31.3)	139	(35.1)	119	(31.2)	380	(32.6)
with drug-related† adverse events	27	(6.9)	28	(7.1)	26	(6.8)	81	(6.9)
with serious adverse events	118	(30.3)	111	(28.0)	129	(33.9)	358	(30.7)
with serious drug-related adverse events	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	5	(0.4)
who died	31	(7.9)	25	(6.3)	33	(8.7)	89	(7.6)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

<u>副作用</u>

治験薬投与後4週間に副作用を発現した被験者の割合は低く、群間で同程度であった。全集団で治験薬投与後4週間に高頻度で発現した副作用の全体的な発現率は疲労（1.0%）、悪心（0.9%）及び浮動性めまい（0.6%）であった[付録 2.7.6.3.4-2]。

2.7.6.3.4.2.5.3　死亡（全集団）

治験薬投与後12週間で89例の被験者が死亡に至った有害事象を発現したが、MK-3415A 群の1例

C Confidential

を除き、すべて治験薬との因果関係は否定された。MK-6072群では25例（6.3%）、MK-3415A 群では31例（7.9%）、プラセボ群では33例（8.7%）が死亡した。死亡例の半数以上（51例、4.4%）が治験薬投与後4週間以内に死亡した［MK-6072群：15例（3.8%）、MK-3415A 群：16例（4.1%）、プラセボ群：20例（5.2%）］。

以下に治験薬投与後12週間に MK-6072群で死亡した被験者のうち非日本人22例の叙述を記載する。MK-3415A 群及びプラセボ群の死亡例の叙述は治験総括報告書14.3.2項に示す[資料5.3.5.1.4:P002]。また、日本人被験者についてはすべての群で死亡した9例の叙述を[2.7.6.3.4.3.5.3 項]に示す。

叙述

1)　被験者番号：0003-116255（87歳、白人男性）

本被験者は介護施設に入居し、心房細動、心肥大（うっ血性心不全を伴う）、急性腎不全、敗血症及び肺炎の既往歴があった。被験者は CDI を発症した後、入院し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが6日間投与された。被験者は本試験に組み入れられ、MK-6072が投与され、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンがさらに6日間投与された。その後、被験者は施設に戻った。治験薬投与後10日目の午後6時頃、被験者は施設において徐脈と低血圧（血圧69/55 mmHg）になり、応答が見られず、脈がふれなくなった。直ちに緊急治療室に搬送され、無呼吸となった。二次救命処置（ACLS）が開始され、その際、気道内に胃内容物が認められた（誤嚥と一致）。挿管が行われ、ACLS がそのまま20分間続けられた。同日、被験者の死亡が宣告された。死因は心停止であった。剖検は行われなかった。被験者は標準抗菌薬治療終了前に死亡した。

治験責任医師等は本事象の程度は「重度」、治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

2)　被験者番号：0021-116611（87歳、白人男性）

本被験者は高血圧、冠動脈疾患／虚血性心疾患、うっ血性心不全、大動脈弁閉鎖不全、慢性閉塞性肺疾患、肺高血圧症（三尖弁逆流）等の複雑な心肺の既往歴があった。その他の合併症は慢性腎疾患、多嚢胞性肝疾患、貧血（鉄欠乏性）等であった。アスピリン、ビソプロロール、アトルバスタチン、フロセミド等の循環器系の薬剤が投与されていた。下痢及び脱水のために入院した後、CDI と診断された。標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンと静注メトロニダゾールが入院中に開始された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始4日後に MK-6072が投与された。治験薬投与後6日目に被験者は心停止をおこし、蘇生術（アドレナリンボーラス静注等）が行われたが、同日被験者の死亡が宣告された。剖検は行われなかった。主な死因は突然の心停止であった（診療録による）。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

3)　被験者番号：0033-116260（64歳、白人男性）

本被験者は慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、高血圧、肺膿瘍、胃炎、食道嚥下障害（狭窄による）に対する食道ステント留置等の複雑な既往歴があった。この状況で CDI を発症し、入院中に標準

C Confidential

治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始1日後に MK-6072が投与された。被験者は治験薬投与後4日目に退院した。標準治療抗菌薬（経口バンコマイシン）は15日間（14日目まで）続けられたが、下痢は完全には消失せず、治験薬投与後23日目には CDI の持続を示す低カリウム血症と悪臭を伴う水性下痢がみられ、再入院した。その時点で、経口フィダキソマイシンと経口バンコマイシンが投与され、最終的に効果がみられ、4日後に退院した。被験者は約7週後（治験薬投与後60日目）に食道ステント抜去術のために他院に再入院した。抜去の際に狭窄部位に食道癌と一致する病変が見つかった。その時点で癌摘出及び食道再建術が行われた。被験者は治験薬投与後152日目に食道癌のために死亡した。死因は食道癌であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

4)　被験者番号：0037-116090（72歳、白人男性）

本被験者は冠動脈疾患［冠動脈バイパス移植術後（5血管）］、末梢動脈疾患（足指切断、膝窩動脈バイパス術後）、腎機能不全、胃腸出血等の複雑な既往歴があった。CDI を発症し、入院中に標準治療抗菌薬［-3～1日目：経口バンコマイシン、静注メトロニダゾール、1日目（試験組入れ時）～2日目：経口フィダキソマイシン、1～19日目：静注メトロニダゾール、2～3日目：静注バンコマイシン、臨床経過は下記参照］が投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始3日後に MK-6072が投与された。その後、治験薬投与後2日目に腹水、中毒性巨大結腸、重度の嘔吐発作（及びその結果としての腎機能の悪化）、低血圧、急性呼吸窮迫がみられ、最終的に挿管が行われ、集中治療室（ICU）に移送された。腹部 CT 検査において腹水を伴うびまん性大腸炎が確認された。治験薬投与後2日目に被験者は直ちに手術室に運ばれ、結腸全摘除が施行された。経口フィダキソマイシンと静注メトロニダゾールを開始した。術後に *E. aerogenes* 肺炎（治験薬投与後3日目）及び尿路感染（治験薬投与後4日目）を発現した。次の10日間、被験者は徐々に治療に反応し、抜管後 ICU を退院した。しかし、治験薬投与後16日目には炎症小腸の一部をさらに切除するための外科手術が行われ、CDI 大腸炎に一致する壊死及び炎症が確認された。被験者は治験薬投与後24日目に退院した。術後期間中（治験薬投与後23日目）に脳血管発作に一致する右顔面不全片麻痺がみられた（頭部 CT 検査において前頭葉の小梗塞が確認された）。治験薬投与後24日目に家族はホスピスケアを行うことを決定し、被験者はホスピスに移り、治験薬投与後27日目に死亡した。死因は呼吸不全及び *C. difficile* 汎大腸炎の合併症であった。剖検は行われなかった。治験責任医師は本事象の程度は「重度」、治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

5)　被験者番号：0074-116305（52歳、白人男性）

本被験者は糖尿病、肺結核、アルコール性肝硬変（肝性脳症を合併）、特発性細菌性腹膜炎、慢性膵炎、軽度の凝血異常、急性腎不全等の複雑な既往歴を有していた。この状況で CDI を発症し、入院中に標準治療抗菌薬として当初経口メトロニダゾールが投与され、7日後に経口バンコマイシンに切り替えられた。被験者は本試験に組み入れられ、バンコマイシン開始8日後に MK-6072が投与された。バンコマイシンは16日間（治験薬投与後8日目まで）投与された。標準抗菌薬治療終

C Confidential

了時に CDI は消失した（Clinical Cure）。フォローアップ期間中に CDI 再発はみられなかった。しかし、標準抗菌薬治療終了時（治験薬投与後8日目）には、悪心、腹痛、低血圧、無尿が発現している状況で呼吸不全の急性発現がみられた。また胸部 X 線検査において両側性胸水が認められた。利尿薬、アルブミン補充、酸素、吸入器、抗菌薬（メロペネム、フルコナゾール）による治療が行われた。翌週、呼吸不全と胸水は最終的に改善したが、被験者は入院を続けた。治験薬投与後21日目に発熱、腹痛、呼吸不全、腹膜腔出血がみられた。院内肺炎と診断され、メロペネム投与が継続された。気管支鏡検査（治験薬投与後27日目）において黄色の漿液分泌が認められたため、抗菌治療が拡大され、リネゾリドとエリスロマイシンが投与された。次の数日間に呼吸不全が急速に進行し、呼吸不全（呼吸困難と酸素不飽和を伴う）、最終的に敗血症（治験薬投与後28日目まで）に至った。治験薬投与後42日目の喀痰培養検査において *S. maltophilia* が検出された。その他の敗血症の検査（培養結果等）の報告はなかった。これらの処置にもかかわらず、翌月も改善はみられず、被験者は多臓器不全に至り、腎機能、肝機能及び栄養障害の悪化、広範な疼痛がみられ、鎮静が行われた。被験者は最終的に治験薬投与後58日目に多臓器不全により死亡した。主な死因は肺・腎・肝機能の悪化を伴う多臓器不全であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

6)　被験者番号：0082-116195（30歳、白人男性）

本被験者は小腸癌（骨・肺転移を伴う）及び化学療法に続発した発熱性好中球減少症を呈し、直近で腹腔内感染を発現した。試験開始前期間にメロペネムを投与された。約10日後に CDI を発症し、標準抗菌薬治療として経口メトロニダゾールを開始した。被験者は本試験に組み入れられ、入院中の標準抗菌薬治療の開始同日に MK-6072が投与された。経口メトロニダゾールは10日間（治験薬投与後10日目まで）投与され、最終的に CDI は消失した（Clinical Cure）。しかし、5日後（治験薬投与後15日目）にイレウス（腹部の緊張状態を伴う）、悪心、嘔吐、低血圧（90/60 mmHg）、便秘（排便不能）がみられた。このイレウスは基礎疾患である小腸癌によるものと考えられた。浣腸、ブチルスコポラミン、総合非経口栄養輸液を開始したことにより、次の4週間でイレウスはある程度改善し、治験薬投与後46日目に回腸瘻造設が行われた。しかし、術後（治験薬投与後52日目）に低血圧と呼吸窮迫がみられた。次の24時間に呼吸状態は悪化し、呼吸窮迫に至った。心肺蘇生法が行われたが、被験者は翌日（治験薬投与後53日目）死亡した。死因は、遠隔転移を伴う小腸癌の悪化及びその結果としての胃腸合併症であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

7)　被験者番号：0088-116198（66歳、白人女性）

本被験者は高血圧、糖尿病（網膜症を合併）、末梢血管疾患（膝下切断を含む）、心筋症、腎機能不全等の複数の合併症があった。心不全のために入院した際に「*Klebsiella. blea*」尿路感染及び敗血症性ショックが発現し、昇圧薬と広域抗菌薬（ピペラシリン／タゾバクタム、メロペネム、クリンダマイシン）が投与された。CDI を発症し、入院中に標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始2日後に MK-6072

C Confidential

が投与された。メトロニダゾールは15日間（治験薬投与後13日目まで）投与された。しかし、標準治療抗菌薬投与中（治験薬投与後3日目）に下肢浮腫の悪化がみられ、利尿薬（フロセミド）の積極的投与及び潰瘍治療が行われた。再び尿路感染［*E. faecium*（治験薬投与後2日目）、*C. glabrata*（治験薬投与後7日目）］が発現し、抗生物質（ダプトマイシン、フルコナゾール）投与が再開された。さらに *E. cloacae* 菌血症（治験薬投与後19日目）を合併し、セフタジジム、アミカシン、メロペネムが投与された。この状況で CDI の再発がみられ、バンコマイシンが経口投与された。治験薬投与後15日目以降の下痢の報告はなく、下痢が死亡時までに消失したかどうかは不明である。これらの医学的事象（種々の状態／合併症）のために被験者は入院を継続した。治験薬投与後24日目に被験者が病院のベッドで死亡しているのが発見された。治験責任医師等は、死因は心不全であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

8)　被験者番号：0089-116293（53歳、白人男性）

本被験者はアルコール性肝硬変、肝機能不全、腹水、食道静脈瘤（Grade 2の出血）、左下顎の扁平上皮癌（頚部切開）、胃部分切除を要するバンパー埋没症候群を有していた。この状況で CDI を発症し、当初、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始6日後に MK-6072が投与された。メトロニダゾールが11日間（治験薬投与後5日目まで）投与された後、持続性の下痢のために経口バンコマイシン（治験薬投与後6日目）に切り替えられた。バンコマイシンは10日間（治験薬投与後15日目まで）投与された。被験者は最終的に治験薬投与後13日目に退院し、自宅に戻ったが、下顎感染（以前切開した部位）がみられる状況で低カリウム血症の悪化、腎不全、肝障害が発現した。約3週間後（治験薬投与後32日目）に被験者は入院し、特発性細菌性腹膜炎と診断され、輸液とピペラシリン／タゾバクタムが投与された後、症状は最終的に改善し、5日後に退院し、自宅に戻り、アモキシシリンを服用した。約4日後（治験薬投与後41日目）に特発性細菌性腹膜炎により2回目の入院をした。積極的な抗菌療法が奏効し、約2週間後に最終的に退院し、自宅に戻った。下痢は継続していたが（治験薬投与後53日目まで）、抗菌薬投与は延長されなかった。被験者は58日目に血性嘔吐及び全身衰弱のために再入院した。集中治療室に入院した後、びらん性胃炎と診断され、内視鏡的注入、プロトンポンプ阻害薬、集中モニタリングにより症状は安定した。症状の改善がみられたため、5日後に退院したものの、その数日後（治験薬投与後65日目）にびらん性胃炎による血性嘔吐のために再受診した。出血の状態は安定したが、全身状態は悪化し、約4週間後（治験薬投与後90日目）に全身健康状態低下のために死亡した。主な死因は著明な肝・腎障害を有する被験者における全身健康状態低下であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

9)　被験者番号：0089-116520（81歳、白人女性）

本被験者は左腎臓の平滑筋肉腫［当初、左腎摘除を施行（消失なし）］の既往歴を有していた。その他の合併症は動脈性高血圧、糖尿病、胃炎、腎機能不全であり、ブドウ球菌性敗血症の既往歴があった。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが入院中に投与された。

C Confidential

被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール開始4日後に MK-6072が投与された。メトロニダゾールは9日間（治験薬投与後5日目まで）投与された。標準抗菌薬治療終了時に CDI は消失していた（Clinical Cure）。しかし、フォローアップ期間中（治験薬投与後8日目）に CDI を再発し、追加の抗菌薬が処方された。治験薬投与後の経過では、基礎疾患である悪性腫瘍の進行を除いて合併症はみられなかった。被験者の年齢及び全身状態を考慮して、基礎疾患のさらなる治療は行われず、基本的に自宅での疼痛管理（フェンタニルパッチ、ミダゾラム）のみが行われた。被験者は治験薬投与後75日目に自宅で死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は腎臓の平滑筋肉腫の悪化（家族による）であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

10)　被験者番号：0089-117043（76歳、白人男性）

本被験者は高血圧、椎骨動脈狭窄、小脳梗塞、冠動脈疾患、頚動脈狭窄、左腎動脈狭窄症、慢性腎疾患、末梢血管疾患、肺腺癌、呼吸困難、肺炎の既往歴を有し、呼吸困難の悪化のために入院した。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、バンコマイシン投与開始1日後に MK-6072投与が開始された。バンコマイシンが3週間投与された後、退院し、自宅に戻った。治験薬投与後16日目に呼吸困難が悪化し、緊急治療室を受診した。重度の低酸素症（酸素飽和度86%）であり、集中治療室（ICU）に入院し、非侵襲的換気療法（70%酸素投与）が行われ、感染（疑い）に対してタゾバクタム及びレボフロキサシンが投与された。被験者の状態は悪化し、治験薬投与後24日目に死亡した。剖検は行われなかった。死因は肺腺癌による呼吸困難の悪化であった。治験責任医師等は死亡と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

11)　被験者番号：0091-117022（57歳、白人男性）

本被験者は右上腹部の占拠性肉腫と診断され、高カルシウム血症、腫瘍随伴性の白血球増加症、下肢浮腫、肝脾腫大を合併していた。CDI を発症した後、入院し、標準抗菌薬治療として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール開始2日後に MK-6072投与が開始された。経口メトロニダゾールは断続的に4週間以上（治験薬投与後-1～17日目及び26～31日目）投与された。下痢は持続し、治験薬投与後約13日目に *P. mossellii* 感染（便培養）が認められ、シプロフロキサシンとピペラシリン／タゾバクタムが投与された。翌週、被験者の状態は悪化した。治験薬投与後22日目に痙攣発作がみられ、レベチラセタムが投与された。治験薬投与後26日目までに呼吸困難、発熱（体温38.4°C）、頻脈（105 bpm）、白血球数増加、CRP 増加がみられ、これらはすべて敗血症及び持続性の下痢と一致した。胸部 CT 検査において肺炎が認められ、広域スペクトル抗菌薬（ピペラシリン／タゾバクタム、クラリスロマイシン、経口メトロニダゾール）が投与された。これらの処置にもかかわらず、被験者は治験薬投与後32日目に死亡した。死因は多臓器不全であった。剖検は行われなかった。治験責任医師等は死亡と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

C Confidential

12) 被験者番号：0095-116670［88歳、アジア系（台湾人）男性］

本被験者は高血圧、冠動脈疾患（心筋梗塞の既往）、感染（尿路感染／尿路性敗血症、肺炎、菌血症／敗血症）を反復的に発現していた。最近、右大腿骨頚部股関節部骨折を固定するための整形外科手術（観血的整復及び内固定）を受けた。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが入院中に開始された。被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール投与開始3日後に MK-6072が投与された。メトロニダゾールは15日間（治験薬投与後12日目まで）投与された。CDI は消失し、その後 CDI 再発はみられなかった。しかし、高齢及び衰弱状態のために介護施設に入所したままであった。その後、治験薬投与後31日目に突然意識を消失し、無脈及び無反応状態となった。蘇生術（心肺蘇生法、アドレナリン注入、挿管／機械的換気）が約80分間行われたが、被験者は反応しなかった。家族に連絡を取った後、蘇生術が中止された結果、被験者は死亡した。死因は既知の心臓合併症を考慮して突然の不整脈と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

13) 被験者番号：0102-116483（62歳、白人男性）

本被験者は長期喫煙者であり、遠隔転移を伴う［Stage 4（T4N3M1)］非小細胞肺癌（扁平上皮癌)、高血圧、高脂血症、上大静脈へのステント挿入を伴う冠動脈疾患（血管形成を伴う心筋梗塞後状態）を有していた。この状況で CDI を発症し、CDI に対する標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、経口メトロニダゾール開始5日後に MK-6072が投与された。経口メトロニダゾールは15日間（治験薬投与後10日目まで）投与された。標準抗菌薬治療終了時に CDI は消失しており（Clinical Cure)、被験者はその時点で退院した。フォローアップ期間中の CDI 再発の報告はなかった。しかし、息切れの悪化に自宅では対応できず、退院後2日（治験薬投与後12日目）で緊急治療室に戻った。自宅において夜間の二相式気道陽圧が行われたが、人工呼吸器の故障により呼吸仕事量の増大がみられた。さらに、自宅において繰り返し転倒し、食欲減退がみられた。被験者は入院し、二相式気道陽圧が再開され、輸液蘇生法が行われた。また、肺炎の可能性（呼吸困難の増大を伴う。ただし、画像又は微生物学的検査での肺炎の証拠の報告なし）に対する経験的治療としてピペラシリン／タゾバクタム投与が開始された。被験者に緩和ケア（遠隔転移を伴う肺癌による）を実施していたため、その他の積極的な治療は開始されなかった。次の数日間で被験者の状態は急速に悪化し、最終的には治験薬投与後14日目に呼吸不全（基礎疾患である肺癌の合併症と考えられた）により死亡した。死因は呼吸不全と報告された（診療録に基づく)。剖検は行われなかった。主な死因は遠隔転移を伴う肺癌の直接の合併症として発現した呼吸不全であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

14) 被験者番号：0167-116362（88歳、白人女性）

本被験者は高血圧、高脂血症、冠動脈疾患（冠動脈バイパス移植術後)、大動脈弁置換、慢性疼痛症候群、発作障害、うつ病、慢性膵炎等の複数の合併症を有していた。CDI を発症し、経口バンコマイシンが入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始3日後

Confidential

に MK-6072が投与された。バンコマイシンが14日間（治験薬投与後11日目まで）投与され、CDIは消失し（Clinical Cure）、最終的に治験薬投与後5日目に退院し、介護施設に戻った。フォローアップ期間中の CDI 再発はみられなかった。しかし、治験薬投与後32日目に、間欠的な乾性咳嗽発現中に息切れの急性発現と低酸素症を呈し、緊急治療室に再び搬送された。高血圧がみられ、呼吸窮迫はうっ血性心不全によるものと診断された。胸部 X 線検査において心肥大、下葉浸潤、滲出液が認められ、これらの所見はうっ血性心不全に一致した。利尿薬投与後、臨床状態は改善し、胸部 X 線検査において消失が認められた。その後、治験薬投与後40日目に退院し、施設に戻った。78日目に施設において低音性連続性ラ音と喘鳴を伴う重度の呼吸窮迫がみられ、緊急治療室に搬送される前に挿管が行われた。白血球数は39,000まで増加し、胸部 X 線検査において斑状の両基底部浸潤、胸部 CT 検査において右上葉の陰影増大が認められ、これらの所見は肺炎に一致した。下気道からの気管吸引物の培養結果は *K. pneumoniae* 及び MRSA 陽性であった。広域抗菌薬（バンコマイシン、アズトレオナム、レボフロキサシン）が投与されたが、同時に家族は蘇生を拒否した。同日、被験者は徐脈となり、心静止に至り、死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は肺炎による急性呼吸不全であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

15) 被験者番号：0167-116504（73歳、アフリカ系米国人男性）

本被験者は高血圧、心房細動、冠動脈疾患（ステント留置を伴う冠動脈形成術を伴う心筋梗塞後状態）、胃食道逆流性疾患、深部静脈血栓症、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎不全、腎移植後状態等の複数の合併症を有していた。既往歴は尿路感染／尿路性敗血症、肺炎、下肢蜂巣炎等の複数回の感染症／敗血症であった。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシン（静注メトロニダゾールとの併用）が入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始1日後に MK-6072が投与された。標準治療抗菌薬が16日間（治験薬投与後15日目まで）投与され、CDI の症状は消失し（Clinical Cure）、最終的に退院し、介護施設に戻った。フォローアップ期間中に CDI 再発はみられなかった。しかし、治験薬投与後35日目に発熱及び悪寒発現中に全身脱力の悪化、食欲不振、尿量減少がみられ、緊急治療室を受診した。施設では食後に咳嗽の発作がみられた。緊急治療室では発熱、白血球数増加（14,700）、高カリウム血症、腎機能の悪化がみられた。胸部 X 線検査において左下葉の浸潤と滲出液が確認された。血液培養の結果は陰性であったが、尿培養検査において最終的に *E. cloacae* が検出された。当初、肺炎が疑われ、セフェピムとバンコマイシンが投与され、静注輸液と気管支拡張薬の噴霧が行われた。末梢アクセス不良のため、中心静脈カテーテルが挿入された。しかし、50%気胸と低血圧を合併したため、集中治療室に移送され、胸腔チューブが留置された。左脚の深部静脈血栓症が同定され、ヘパリン投与が開始された。積極的な補液と抗菌薬投与が行われたが、十分な効果はみられず、家族は被験者の状態を考慮し、透析の中止を決定した。その後、治験薬投与後41日目に家族はホスピスケア（蘇生・挿管拒否状態）を行うことを決定した。抗菌治療を含むすべての治療が中止された翌日、被験者の状態は悪化し続け、被験者は治験薬投与後42日目に死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は敗血症であった（診療録に基づく）。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果

C Confidential

関係は「なし」と判定した。

16) 被験者番号：0178-117225（88歳、白人女性）

本被験者は肺癌、肺切除後状態、高血圧、高脂血症、心房細動、狭心症、冠動脈ステント留置後状態、虚血性心筋症（うっ血性心不全を伴う）、ペースメーカー、慢性閉塞性肺疾患、胃食道逆流性疾患、うつ病、甲状腺機能亢進症の既往歴を有していた。脱水、疲労、低血圧、重度の蛋白栄養障害、急性腎障害（脱水による）、心房細動のために入院した際に CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、バンコマイシン開始3日後に MK-6072投与が開始された。治験薬投与後4日目に退院し、自宅に戻り、バンコマイシン投与が続けられた。治験薬投与後6日目に脱力し、転倒、股関節／大腿部痛を訴え、広範な前腕の擦り傷を生じた。被験者は入院し、利尿薬と広域スペクトル抗菌薬が投与された。次の数日間、理学療法により被験者の状態は改善し、歩行可能となった。CDI は消失した。治験薬投与後10日目に退院し、亜急性リハビリテーション施設に移る予定であったが、その前に被験者は息切れを訴え、急性低酸素症がみられたため、高流量酸素療法が行われた。COPD 増悪の可能性に対してフロセミドとステロイドが投与された。同日の胸部 X 線検査において右中肺野及び下肺野に著明な陰影が認められ、肺炎及び軽度のうっ血性心不全が疑われたが、気胸はみられなかった。肺炎（疑い）に対して静注セフェピム、バンコマイシン、シプロフロキサシンが投与された。呼吸器その他の培養物は採取されなかった。高流量酸素療法が引き続き行われたが、全体的な臨床状態は悪化した。被験者は積極的治療を拒否した。疲労の悪化がみられ、緩和ケアに移行した。次の数日間、精神状態は低下し、貧血状態となった。被験者は治験薬投与後18日目に死亡した。剖検は行われなかった。死因は院内肺炎に続発した急性呼吸不全であった。治験責任医師等は死亡と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

17) 被験者番号：0208-116461（77歳、白人女性）

本被験者は高血圧、虚血性心疾患（心筋梗塞後状態）、うっ血性心不全、慢性膵炎、慢性びらん性食道炎、両側性胸水症、脳血管発作の既往歴を有していた。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、バンコマイシン開始1日後に MK-6072が投与された。バンコマイシンは10日間（治験薬投与後9日目まで）投与され、標準抗菌薬治療終了時までに CDI は消失し（Clinical Cure）、治験薬投与後19日目に退院した。フォローアップ期間中の CDI 再発の報告はなかった。しかし、自宅において、悪心、嘔吐、便通時の腹痛、血便を伴う軟便（1日1回）が発現している状況で脱力がみられた。その結果、治験薬投与後28日目に胃腸出血と心血管不全のために他院に入院した。この入院の詳細は不明であるが、被験者は同日（治験薬投与後28日目）に死亡した。死因は心血管不全と報告された（外部の病院の死亡診断書及び家族からの情報に基づく）。剖検は行われなかった。主な死因は心血管不全であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

18) 被験者番号：0216-116703（73歳、白人男性）

C Confidential

本被験者は前立腺腺癌、非インスリン依存性糖尿病、うつ病、高血圧、腎不全、腎盂腎炎を有していた。*E. cloacae* 敗血症の既往歴があった。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始4日後にMK-6072が投与された。経口メトロニダゾールが12日間（治験薬投与後8日目まで）投与され、状態は改善し、退院した。しかし、1週間後（治験薬投与後15日目）に発熱と疲労がみられ、緊急治療室を受診した。一般検査において悪臭のする膿尿と微熱（37.5℃）が認められた。貧血と低グレードの低血圧（117/77 mmHg）がみられる状況で尿路性敗血症（腎盂腎炎による）が疑われ、CDI に対してイミペネム、アミカシン、経口メトロニダゾールの予防投与が開始された。治験薬投与後の尿培養検査において ESBL（基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ）産生大腸菌が検出されたため、イミペネム、アミカシン、メトロニダゾールがエルタペネムに切り替えられ、感染は消失した。しかし、被験者の基礎疾患の状態／悪性腫瘍を考慮し、治験薬投与後22日目に緩和ケアセンターに移ることが決定された。翌週、センターにおいて悪性腫瘍の進行が認められ、被験者は治験薬投与後治験薬投与後28日目に死亡した。死因は前立腺腺癌の進行と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

19) 被験者番号：0216-116780（74歳、白人男性）

本被験者は前立腺癌（骨転移による骨痛を伴う）と食道／胃癌（胃噴門部の浸潤を伴う）を有していた。その他の合併症は肺疾患と緑内障であった。試験参加前にデノスマブ、エポジン、間欠投与の静注 FOLFORI（二次治療として、イリノテカン、フルオロウラシル、葉酸）で維持されていた。試験参加の2週間ほど前に最後の治療コースが行われた。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが入院中に開始された。被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール投与開始5日後に MK-6072が投与された。メトロニダゾールは12日間（治験薬投与後7日目まで）投与され、被験者は最終的に退院した。次の数週間は自宅におり、全身の疲労と微熱（最高体温38.4℃）を伴う全身状態の変化がみられ、自宅で2回転倒した。治験薬投与後15日目に病院に再入院し、肺炎と推定診断された。酸素療法及び誤嚥のリスクに対する抗菌薬投与（セフトリアキソン、メトロニダゾール）が行われた。特に、治験薬投与後16日目の胸部 CT 検査において右下葉の肺塞栓症が確認され、皮下 tinzaparin が投与された。CT 検査では癌の悪化も確認された（FOLFORI の2サイクル投与後）。次の数日間、被験者の肺の状態及び症状は安定していたが、被験者の基礎疾患である悪性腫瘍の状態は極めて不良であったため、化学療法を中止し、緩和ケアを開始することが決定された。被験者は治験薬投与後18日目に緩和ケア病院に移り、治験薬投与後40日目に死亡した。推定死因は食道／胃腺癌の進行であった。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

20) 被験者番号：0258-116746（81歳、白人女性）

本被験者は高血圧、糖尿病、慢性腎不全、発作性心房細動／粗動、虚血性心疾患［心筋梗塞（2013年）］、中等度の僧房弁／三尖弁逆流、肺高血圧症、NYHA（New York Heart Association）分類 Class Ⅲの慢性心不全、植込み型除細動器を要する心室性不整脈等の複雑な心臓の既往歴を有していた。

C Confidential

CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、バンコマイシン投与開始5日後に MK-6072が投与された。バンコマイシンは13日間（治験薬投与後8日目まで）投与され、CDI は消失した。フォローアップ期間中に CDI 再発はみられなかった。心臓の基礎疾患のために入院が継続され、血行動態の状態は不良であった。治験薬投与後21日目に徐脈（約40 bpm）がみられ、検査の結果、QT 延長が認められ、心室性頻脈／心室細動が複数回発現した。除細動器の埋め込みを行い、アミオダロンと抗凝固薬（ダビガトラン）投与が開始され、若干の改善がみられた。呼吸困難と起坐呼吸は継続中であったが、被験者は27日目に退院した。しかし、2日後（治験薬投与後29日目）にうっ血性心不全の症状、乏尿、呼吸困難、低血圧、徐脈がみられ、再入院したが、これらの症状の一部は脱水が原因と考えられた。適正な体液平衡を維持する努力（非経口輸液、利尿薬、カリウム補給）が行われたが、心不全は悪化した。治験薬投与後36日目に心静止を伴う心停止に至り、同日に死亡した。死因は既知の複雑な心臓の状態を考慮し、心不全の進行と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

21) 被験者番号：0258-116763（81歳、白人女性）

本被験者は顕著な三尖弁逆流（慢性右室不全を伴う）、大動脈弁閉鎖不全症（人工大動脈弁置換、ペースメーカー植込み）、慢性腎不全、右肺／乳房切除（炭粉沈着症による）を有していた。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンと静注メトロニダゾールを入院中に開始した。被験者は本試験に組み入れられ、バンコマイシン及びメトロニダゾール開始2日後に MK-6072を投与された。バンコマイシンとメトロニダゾールは14日間（治験薬投与後12日目まで）投与された。治験薬投与後15日目（入院中）の胸部 X 線検査において新たな右肺浸潤が認められ、細菌性肺炎が疑われた（微生物学的検査では確認されず）。当初はセフタジジム、その後はイミペネムが投与され、X 線検査において改善が認められた（治験薬投与後27日目）。治験薬投与後31日目に呼吸困難の増加、全身性（脚・体幹）浮腫、乏尿（最終的に無尿）がみられた。これらは、低血圧、静脈拡張、低酸素症、BUN 及びクレアチニン増加、肝不全の新たな発現（検査にて肝肥大、ビリルビン及び INR 増加）がみられる状況で発現した。治験薬投与後33日目の胸部 X 線検査において心不全（心肥大を伴う）と肺うっ血が認められた。心不全に対して利尿薬、ジゴキシン、モルヒネが投与され、さらに酸素補充及びドブタミン／アドレナリン／アルブミン注入が行われた。これらの努力にもかかわらず、被験者は治験薬投与後36日目に死亡した。死因は、直近の心代償不全を考慮して、慢性心不全（心不全）と報告された。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。剖検は行われなかった。

22) 被験者番号：0284-117077（27歳、白人男性）

本被験者は胃癌（骨・肝転移を伴う）の既往歴を有し、入院中に CDI を発症した。標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された際に本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始10日後に MK-6072が投与された（合計29日間）。治験薬投与後15日目に血便がみられた。同日の胃内視鏡検査において胃出血は認められず、この出血は下部消化管出血と考えられた。その後、

C Confidential

出血、ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数低値がみられたことから播種性血管内凝固と診断された。播種性血管内凝固に対する治療は行われなかった。治験薬投与後26日目に他院にて呼吸停止となり、ピペラシリンとタゾバクタムが投与されたが、治験薬投与後29日目に死亡した。標準抗菌薬治療終了前に被験者は死亡した。下痢は死亡時には消失していなかった。剖検は行われなかった。主な死因は呼吸停止であった。治験責任医師等は本事象の程度は「重度」、治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

2.7.6.3.4.2.5.4　　重篤な有害事象及び副作用（全集団）

治験薬投与後12週間に発現した重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（いずれかの投与群で発現率1%以上）を[表　2.7.6.3.4-13]に、重篤な有害事象を発現した症例の一覧を[付録 2.7.6.3.4-4]に示す。全集団で治験薬投与後12週間の重篤な有害事象の発現率は30.7%であった。高頻度に発現した重篤な有害事象はクロストリジウム・ディフィシレ感染（4.7%）、肺炎（2.0%）、敗血症（1.9%）、尿路感染（1.7%）及び下痢（1.5%）であった。重篤なクロストリジウム・ディフィシレ感染の発現率は MK-6072群（3.5%）及び MK-3415A 群（3.3%）に比べてプラセボ群（7.3%）で高かった。また重篤な尿路感染の発現率は MK-6072群（2.3%）及び MK-3415A 群（1.8%）に比べてプラセボ群（1.0%）で低かった。重篤な敗血症ショックは全体の0.9%のみに発現したが、MK-6072群（0.3%）及び MK-3415A 群（0.8%）に比べてプラセボ群（1.6%）で高かった。

重篤な副作用の発現率は非常に低かった［MK-3415A 群：4例（1.0%）、プラセボ群：1例（0.3%）］。このうち、4例は治験薬投与後4週間に報告され、それ以降に1例が報告された。このうち MK-3145A 群の1例（被験者番号：0122-116310）が死亡した。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-13　　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	390		396		381		1,167	
with one or more serious adverse events	118	(30.3)	111	(28.0)	129	(33.9)	358	(30.7)
with no serious adverse events	272	(69.7)	285	(72.0)	252	(66.1)	809	(69.3)
血液およびリンパ系障害	6	(1.5)	6	(1.5)	5	(1.3)	17	(1.5)
心臓障害	17	(4.4)	17	(4.3)	13	(3.4)	47	(4.0)
心不全	5	(1.3)	3	(0.8)	1	(0.3)	9	(0.8)
うっ血性心不全	5	(1.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	10	(0.9)
胃腸障害	18	(4.6)	24	(6.1)	15	(3.9)	57	(4.9)
腹痛	2	(0.5)	4	(1.0)	2	(0.5)	8	(0.7)
下痢	4	(1.0)	7	(1.8)	6	(1.6)	17	(1.5)
胃腸出血	1	(0.3)	4	(1.0)	2	(0.5)	7	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(3.3)	11	(2.8)	9	(2.4)	33	(2.8)
感染症および寄生虫症	44	(11.3)	47	(11.9)	64	(16.8)	155	(13.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	13	(3.3)	14	(3.5)	28	(7.3)	55	(4.7)
肺炎	9	(2.3)	5	(1.3)	9	(2.4)	23	(2.0)
敗血症	3	(0.8)	6	(1.5)	13	(3.4)	22	(1.9)

Confidential

表 2.7.6.3.4-13　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	44	(11.3)	47	(11.9)	64	(16.8)	155	(13.3)
敗血症性ショック	3	(0.8)	1	(0.3)	6	(1.6)	10	(0.9)
尿路感染	7	(1.8)	9	(2.3)	4	(1.0)	20	(1.7)
尿路性敗血症	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	5	(0.4)
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.5)	4	(1.0)	5	(1.3)	11	(0.9)
代謝および栄養障害	3	(0.8)	4	(1.0)	7	(1.8)	14	(1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む	11	(2.8)	12	(3.0)	12	(3.1)	35	(3.0)
神経系障害	18	(4.6)	6	(1.5)	5	(1.3)	29	(2.5)
腎および尿路障害	2	(0.5)	5	(1.3)	11	(2.9)	18	(1.5)
急性腎不全	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.0)	6	(0.5)
慢性腎臓病	1	(0.3)	2	(0.5)	4	(1.0)	7	(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	(4.1)	18	(4.5)	13	(3.4)	47	(4.0)
誤嚥性肺炎	3	(0.8)	5	(1.3)	0	(0.0)	8	(0.7)
呼吸不全	4	(1.0)	3	(0.8)	2	(0.5)	9	(0.8)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-13　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	7	(1.8)	3	(0.8)	8	(2.1)	18	(1.5)

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.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

C Confidential

以下に本試験で重篤な副作用を発現した非日本人3例の叙述を記載する。日本人集団で重篤な副作用を発現した2例（被験者番号0128-116489及び0132-116734）の叙述は[2.7.6.3.4.3.5.4項]に記載する。

叙述

1)　MK-3415A 群

(1)　被験者番号：0072-116667（73歳、白人女性）

本被験者は皮膚エリテマトーデス、高コレステロール血症、重度の低蛋白血症、偽膜性大腸炎の合併症があり、自宅で CDI を発症した。被験者は外来で標準治療抗菌薬としてメトロニダゾールを経口投与中（全11日間）中に本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始後7日後に本試験で MK-3415A を静脈内投与された。被験者は治験薬投与後21日目に大腸炎と低アルブミン血症に続発した重症全身浮腫で入院し、非経口栄養と利尿剤の治療を受けた。治験薬投与後22日目に喀血と貧血が発現し、気管支鏡検査で肺胞出血であることが判明し、被験者は疲労により2～3日挿管を必要とした。肺胞出血は回復し、治験薬投与後35日目に被験者は退院した。治験薬投与後29～33日目の下痢再発とともに Clinical Cure が報告された。治験責任医師等は（中葉の）肺胞出血の程度は「中等度」、治験薬との因果関係は「あり」と判定した。被験者は9ヵ月の延長期に組み入れられ、標準の85日間を超えて追跡調査された。

(2)　被験者番号：0122-116310（90歳、白人女性）

本被験者は両心不全／非代償性心不全及び骨粗鬆症の合併症並びに肺炎の既往歴があり、入院中に CDI を発症した。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療（経口バンコマイシン、10日間）開始から6日後に MK-3415A を投与された。治験薬投与後3日目に急に嘔吐し、画像診断で急性の小腸閉塞が示唆された。治験薬投与後5日目までに敗血症性ショックに進行し、抗生物質及び昇圧剤（チカルシリン、ゲンタマイシン、セフォキシチン、ノルエピネフリン）による処置が行われた。治験薬投与後7日目に被験者を開腹したところ、小腸に「結節」が認められ、腸切除を行った。被験者の症状は改善せず、同日死亡した。剖検は行わなれかった。下痢は回復しており、死亡前に CDI の再発はなかった。治験責任医師等は、主な死因は小腸閉塞及び小腸閉塞症候群による敗血症性ショックであり、重度で治験薬及び治験手順との因果関係は「あり」と判定した。

2)　プラセボ群

(1)　被験者番号：0102-116466（48歳、白人女性）

本被験者は双極性障害、食道逆流、高コレステロール血症の合併症があり、入院中に CDI を発症した。標準治療抗菌薬としてバンコマイシンを経口投与中（全15日間）に本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始の4日後にプラセボが静脈内投与された。治験薬投与後4日目に両側ふくらはぎ痛が発現したが、治験薬投与後6日目に労作時の息切れを発現するまでは容態は安定してい

Confidential

た。被験者は治験薬投与後8日目に救急治療室に行き、そこで入院した。CT 血管造影で肺塞栓症が確認され、ヘパリン及びワルファリンの静脈内投与で治療した。被験者は治験薬投与後25日目に退院し、退院時の診断名は両側肺塞栓症であった。退院時のバイタルサインは安定しており、無症状であった。下痢はバンコマイシン経口投与時に回復した。治験薬投与後28日目に下痢は再発したが、毒素産生 *C. difficile* かの検査は行わなかった。治験責任医師等は肺塞栓の程度は「中等度」、治験薬との因果関係は「あり」と判定した。

2.7.6.3.4.2.5.5　投与中止に至った有害事象（全集団）

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.3.4.2.5.6　その他の有害事象（全集団）

注入特有反応

注入特有反応の解析、器官別大分類別発現例数及び程度別発現例数を[付録 2.7.6.3.4-7]、[付録 2.7.6.3.4-8]及び[付録 2.7.6.3.4-9]に示す。

静脈内投与中又は投与直後に特有の有害事象が発現したか、及びそれらが MK-6072又は MK-3415A によって誘発された過敏症反応のシグナルなのかを検討するため、投与日及び投与翌日に報告されたすべての有害事象の包括的な解析を実施した。全集団において静脈内投与に関連した有害事象の発現率は概して低く、完全ヒトモノクローナル抗体の投与で予想されたとおりであった。

全集団で注入特有反応の有害事象を発現した被験者の割合は7.9%であり、発現率は MK-6072群（8.8%）MK-3415A 群（7.2%）及びプラセボ群（7.6%）で同程度であった。実薬群とプラセボ群の有害事象発現率の差は、統計学的に有意ではなかった。なお、アナフィラキシー又はアナフィラキシー様の有害事象は、いずれの実薬群においても報告されなかった。注入特有反応の有害事象の基本語の大部分は、3つの投与群で各1～2例程度認められ、高頻度に発現した有害事象は頭痛（1.5%）、悪心（1.5%）、浮動性めまい（1.1%）、発熱（0.8%）、嘔吐（0.6%）及びそう痒症（0.5%）であった。これらの有害事象の大部分は軽度であり、重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。

また、データベース中の有害事象記載語の評価を基に急性過敏性反応の潜在的なシグナルとして評価された事象を含む全身性の有害事象の解析を行ったところ、治験実施計画書で事前に規定された解析が支持された。

さらに静脈内投与中（又は投与終了後2時間以内）に発現した有害事象の発現率は、MK-6072群及びプラセボ群（各7.1%）で同様であり、MK-3415A 群（5.4%）でやや低かった。

2.7.6.3.4.2.5.7　臨床検査値及びバイタルサイン（全集団）

血液学的検査及び血液生化学検査の臨床検査値、バイタルサイン又は QTc 間隔の変化と MK-6072又は MK-3415A の投与に関連は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.3.4.2.5.8　延長期の有害事象（全集団）

9ヵ月間の延長期に参加した295例（MK-6072群：100例、MK-3415A 群：112例及びプラセボ群：83例）のデータを安全性評価対象（APaT の延長期コホート）とした。延長期に全集団で発現した有害事象の要約を[付録 2.7.6.3.4-5]に、いずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の発現例数を[付録 2.7.6.3.4-6]に示す。延長期では治験実施計画書の規定により治験薬投与に関連するとみなされた死亡及び重篤な有害事象のみが報告された。延長期に合計16例（5.4%、MK-6072群：7例、MK-3415A 群：6例及びプラセボ群：3例）が重篤な有害事象を発現し、9例（3.1%、MK-6072群：5例、MK-3415A 群：2例及びプラセボ群：2例）が死亡した。延長期に、MK-6072群の1例（0.3%）が治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象（骨粗鬆症性骨折）を発現した。全体的に、延長期に報告された重篤な有害事象の死亡率及び種類は、被験者の状態、組入れ時の合併症及び試験集団の年齢を考慮すると、おおむね予想されたとおりであった。延長期の死亡例の叙述は治験総括報告書14.3.2項に示す[資料5.3.5.1.4: P002]。

C Confidential

2.7.6.3.4.3　日本人集団の結果

002試験の日本人集団の結果の概要を以下に示す。

2.7.6.3.4.3.1　被験者の内訳及び背景（日本人集団）

2.7.6.3.4.3.1.1　被験者の内訳（日本人集団）

無作為化された日本人被験者の内訳を[表 2.7.6.3.4-14]に、FAS の内訳を[表 2.7.6.3.4-15]に示す。被験者95例を以下の3群：MK-6072群29例（30.5%）、MK-3415A 群39例（41.1%）及びプラセボ群27例（28.4%）のいずれかに無作為に割り付けた。このうちプラセボ群に割り付けられたが投与されなかった1例（被験者番号：0146-116036）を除く94例（98.9%）が APaT に含まれた。さらに FAS には上記の1例のほかにトキシン便検査が陽性でなかった1例（被験者番号：0168-116460）を除く93例（97.9%）が含まれた。全被験者のうち75例（78.9%）が試験を完了した。

日本人集団の投与中止例は1例（被験者番号：0130-116567、77歳男性）のみであった。本被験者は静脈内投与中に同意を撤回したため、投与を4分で中止し、その後静脈内投与開始後5分に有害事象（異常感）が発現したが、本事象は治験責任医師等により治験薬投与との関連はなしとされた。本被験者は PP 解析から除外された。

表 2.7.6.3.4-14　被験者の内訳（日本人集団）（無作為化された全被験者）（002 試験）

	MK-3415A n　(%)	MK-6072 n　(%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	39	29	27	95
Main Study Disposition				
Completed	31　(79.5)	24　(82.8)	20　(74.1)	75　(78.9)
Discontinued	8　(20.5)	5　(17.2)	7　(25.9)	20　(21.1)
Adverse Event	0　(　0.0)	0　(　0.0)	1　(　3.7)	1　(　1.1)
Death	5　(12.8)	2　(　6.9)	1　(　3.7)	8　(　8.4)
Lost To Follow-Up	0　(　0.0)	1　(　3.4)	1　(　3.7)	2　(　2.1)
Physician Decision	2　(　5.1)	0　(　0.0)	0　(　0.0)	2　(　2.1)
Withdrawal By Subject	1　(　2.6)	2　(　6.9)	4　(14.8)	7　(　7.4)
Study Medication Disposition				
Completed Study Medication	39　(100.0)	28　(96.6)	26　(96.3)	93　(97.9)
Discontinued Study Medication	0　(　0.0)	1　(　3.4)	0　(　0.0)	1　(　1.1)
Withdrawal By Subject	0　(　0.0)	1　(　3.4)	0　(　0.0)	1　(　1.1)
Did Not Take Study Medication	0　(　0.0)	0　(　0.0)	1　(　3.7)	1　(　1.1)
Each subject is counted once for Trial Disposition and once for Subject Study Medication Disposition MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone				

Data Source: [資料5.3.5.4.1: P002J]

C Confidential

表 2.7.6.3.4-15　被験者の内訳（日本人集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A n　(%)	MK-6072 n　(%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	39	28	26	93
Main Study Disposition				
Completed	31　(79.5)	23　(82.1)	20　(76.9)	74　(79.6)
Discontinued	8　(20.5)	5　(17.9)	6　(23.1)	19　(20.4)
Adverse Event	0　(　0.0)	0　(　0.0)	1　(　3.8)	1　(　1.1)
Death	5　(12.8)	2　(　7.1)	1　(　3.8)	8　(　8.6)
Lost To Follow-Up	0　(　0.0)	1　(　3.6)	1　(　3.8)	2　(　2.2)
Physician Decision	2　(　5.1)	0　(　0.0)	0　(　0.0)	2　(　2.2)
Withdrawal By Subject	1　(　2.6)	2　(　7.1)	3　(11.5)	6　(　6.5)
Study Medication Disposition				
Completed Study Medication	39　(100.0)	27　(96.4)	26　(100.0)	92　(98.9)
Discontinued Study Medication	0　(　0.0)	1　(　3.6)	0　(　0.0)	1　(　1.1)
Withdrawal By Subject	0　(　0.0)	1　(　3.6)	0　(　0.0)	1　(　1.1)
Each subject is counted once for Trial Disposition and once for Subject Study Medication Disposition MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone				

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

2.7.6.3.4.3.1.2　被験者の背景（日本人集団）

FAS の被験者背景を[表 2.7.6.3.4-16]に示す。全集団では男性の割合が44.0%で女性より低かったが、日本人集団では男性の割合が高く（57.0%）、特に MK-6072群（67.9%）では他の群より高かった。年齢の中央値は全集団（67.0歳）に比べて日本人集団（78.0歳）では高かった。80歳以上の被験者の割合も全集団（19.9%）に比べて、日本人集団（45.2%）では高かった。年齢の中央値は各投与群で同程度であったが、80歳以上の被験者の割合は MK-6072群（35.7%）では MK-3415A 群（48.7%）及びプラセボ群（50.0%）より少なかった。体重の中央値は49.0 kg で全集団（68.0 kg）より低かった。

日本人集団のベースライン時の PCR リボタイプの要約を[表 2.7.6.3.4-17]に、すべてのリボタイプの要約を[付録 2.7.6.3.4-10]に示す。日本人集団のうち54例からリボタイプのデータが得られ、このうち最も多く見られたのが052株（27.8%）であった。全集団で最も多かった（20.0%）027株は日本人集団では見られなかった。また、日本人集団でみられた流行株（027、014、002、001、106及び020株）は16.7%（うち002が14.8%、014が1.9%）、強毒株（027、078及び244株）は0%で全集団（それぞれ47.3%、23.0%）より少なかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-16　被験者背景（日本人集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		28		26		93	
Gender								
Male	23	(59.0)	19	(67.9)	11	(42.3)	53	(57.0)
Female	16	(41.0)	9	(32.1)	15	(57.7)	40	(43.0)
Age (Years)								
20 to 29	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.1)
30 to 39	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	1	(1.1)
40 to 49	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
50 to 59	0	(0.0)	3	(10.7)	0	(0.0)	3	(3.2)
60 to 69	5	(12.8)	5	(17.9)	3	(11.5)	13	(14.0)
70 to 79	15	(38.5)	8	(28.6)	9	(34.6)	32	(34.4)
80 to 89	17	(43.6)	9	(32.1)	11	(42.3)	37	(39.8)
≥ 90	2	(5.1)	1	(3.6)	2	(7.7)	5	(5.4)
Mean	79.1		71.3		78.2		76.5	
SD	7.0		14.9		9.7		11.1	
Median	79.0		77.0		79.5		78.0	
Range	65 to 91		27 to 90		47 to 95		27 to 95	
Race								
Asian	39	(100.0)	28	(100.0)	26	(100.0)	93	(100.0)
Ethnicity								
Not Hispanic Or Latino	39	(100.0)	28	(100.0)	26	(100.0)	93	(100.0)
Weight (kg)								
≤ 70 kg	39	(100.0)	26	(92.9)	25	(96.2)	90	(96.8)
>70 kg	0	(0.0)	2	(7.1)	1	(3.8)	3	(3.2)
Subjects with data	39		28		26		93	
Mean	50.3		53.4		44.8		49.7	
SD	8.8		11.7		11.3		10.9	
Median	50.0		56.4		44.0		49.0	
Range	32.7 to 70.0		29.8 to 78.0		29.0 to 75.0		29.0 to 78.0	
BMI (kg/m^2)								
Subjects with data	39		28		26		93	
Mean	20.7		20.8		19.2		20.3	
SD	3.5		3.9		3.7		3.7	
Median	20.3		20.9		19.6		19.7	
Range	15.1 to 28.3		14.6 to 31.1		13.1 to 28.6		13.1 to 31.1	

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

C Confidential

表 2.7.6.3.4-17　　ベースライン時の PCR リボタイプの要約（日本人集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		14		14		54	
Most Common‡ or Hypervirulent Ribotypes								
014	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(1.9)
002	3	(11.5)	3	(21.4)	2	(14.3)	8	(14.8)
Other	23	(88.5)	11	(78.6)	11	(78.6)	45	(83.3)
027 Ribotype								
No	26	(100.0)	14	(100.0)	14	(100.0)	54	(100.0)
Epidemic Strain　(027, 014, 002, 001, 106 or 020 ribotypes)								
Yes	3	(11.5)	3	(21.4)	3	(21.4)	9	(16.7)
No	23	(88.5)	11	(78.6)	11	(78.6)	45	(83.3)
Hypervirulent Strain (027, 078, or 244 ribotypes)								
No	26	(100.0)	14	(100.0)	14	(100.0)	54	(100.0)

‡Isolated from at least 4% of subjects among those with a baseline positive culture across the Phase III program.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

2.7.6.3.4.3.2　　有効性の結果（日本人集団）

本試験の日本人集団の有効性の結果（主要、副次及び重要な探索的評価項目）を[表 2.7.6.3.4-18]に示す。MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率（主要評価項目）はプラセボからの相対的な低下がみられた。また、全般的に日本人集団における有効性の結果は全集団と類似していた。結果の詳細は下記の項に記載した。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-18　有効性解析の要約（日本人集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A N=39		MK-6072 N=28		Placebo N=26	
Primary Endpoint						
CDI Recurrence	11/39	(28.2%)	6/28	(21.4%)	12/26	(46.2%)
Secondary Endpoints						
CDI Recurrence, among subjects who attained clinical cure	11/33	(33.3%)	6/24	(25.0%)	12/22	(54.5%)
Global Cure	22/39	(56.4%)	18/28	(64.3%)	10/26	(38.5%)
CDI Recurrence by Subgroup†						
SoC Therapy (stratification variable)						
Metronidazole	9/29	(31.0%)	4/18	(22.2%)	6/10	(60.0%)
Vancomycin	2/10	(20.0%)	2/10	(20.0%)	6/16	(37.5%)
Hospitalization Status (stratification variable)						
Inpatient	11/37	(29.7%)	6/26	(23.1%)	11/23	(47.8%)
Outpatient	0/2	(0.0%)	0/2	(0.0%)	1/3	(33.3%)
History of CDI in the past 6 months						
Yes	2/4	(50.0%)	1/4	(25.0%)	6/11	(54.5%)
No	9/32	(28.1%)	5/23	(21.7%)	5/14	(35.7%)
Infected with 027 Ribotype						
No	7/26	(26.9%)	4/14	(28.6%)	9/14	(64.3%)
Infected with Epidemic‡ Strain						
Yes	1/3	(33.3%)	1/3	(33.3%)	2/3	(66.7%)
No	6/23	(26.1%)	3/11	(27.3%)	7/11	(63.6%)
Infected with Hypervirulent‖ Strain						
No	7/26	(26.9%)	4/14	(28.6%)	9/14	(64.3%)
Severe CDI at study entry						
Yes	2/10	(20.0%)	2/6	(33.3%)	1/6	(16.7%)
No	9/29	(31.0%)	4/22	(18.2%)	11/20	(55.0%)
Age at study entry						
< 65 Years			3/7	(42.9%)	1/1	(100.0%)
≥ 65 Years	11/39	(28.2%)	3/21	(14.3%)	11/25	(44.0%)
Immunocompromised status						
Yes	2/8	(25.0%)	1/3	(33.3%)	2/6	(33.3%)
No	9/31	(29.0%)	5/25	(20.0%)	10/20	(50.0%)
Exploratory Endpoints						
Clinical Cure	33/39	(84.6%)	24/28	(85.7%)	22/26	(84.6%)
Diarrhea Recurrence	16/39	(41.0%)	10/28	(35.7%)	16/26	(61.5%)

† Number of subjects in each subgroup may not add to the total number of subjects with CDI recurrence, as those with unknown responses for each category were excluded from the respective subgroup analysis.

‡ Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes

‖ Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

2.7.6.3.4.3.2.1　主要評価項目（日本人集団）（002試験）

CDI 再発率

日本人集団の CDI 再発率の解析を[表 2.7.6.3.4-19]に示す。MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の CDI 再発率は、それぞれ21.4%、28.2%及び46.2%であり、特にプラセボ群で全集団（それぞれ15.7%、14.9%及び25.7%）に比べて高かったが、MK-6072群又は MK-3415A 群での CDI 再発率は日本人集団においてもプラセボ群と比較して一貫して低下した。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-19　CDI 再発率の解析（日本人集団）（FAS）（002 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	28.2 (11/39)	-17.9	-23.8 (-46.3, 1.9)	0.0348
MK-6072	21.4 (6/28)	-24.7	-27.9 (-50.8, -1.4)	0.0197
Placebo	46.2 (12/26)	---	---	---
		Pairwise Comparisons		
Comparison of Active Treatment Groups		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-6072		6.8	6.1 (-16.1, 26.5)	0.7105

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin)
n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.
N = Number of subjects included in the analysis population.
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

2.7.6.3.4.3.2.2　副次評価項目（日本人集団）（002試験）

Clinical Cure に至った被験者の CDI 再発率

日本人集団で Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率の解析を[表 2.7.6.3.4-20]に示す。MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群で Clinical Cure に至った被験者の CDI 再発率はそれぞれ25.0%、33.3%及び54.5%であり、いずれも全集団（それぞれ19.0%、20.6%及び33.0%）に比べて高かったが、MK-6072群又は MK-3415A 群での CDI 再発率は日本人集団においてもプラセボ群と比較して一貫して低下した。

表 2.7.6.3.4-20　CDI 再発率の解析（日本人集団）
（初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者、FAS）（002 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	33.3 (11/33)	-21.2	-23.9 (-48.6, 4.9)	0.0525
MK-6072	25.0 (6/24)	-29.5	-30.6 (-55.3, -1.1)	0.0211
Placebo	54.5 (12/22)	---	---	---
		Pairwise Comparisons		
Comparison of Active Treatment Groups		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-6072		8.3	8.0 (-17.1, 30.9)	0.7363

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin)
n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.
N = Number of subjects included in the analysis population.
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

部分集団での CDI 再発率

日本人集団の CDI 再発率の部分集団解析を[付録 2.7.6.3.4-11]に示す。MK-6072群及びMK-3415A群の CDI 再発率は、部分集団の被験者数が少ないために、解釈には限界があるものの、ほとんどの部分集団においてプラセボ群と比較して一貫して低かった[表 2.7.6.3.4-18]。なお上記のとおり027株に感染した日本人被験者はいなかった[表 2.7.6.3.4-17]。

Global Cure 率

日本人集団の Global Cure 率の解析を[表 2.7.6.3.4-21]に示す。MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の Global Cure 率は、それぞれ64.3%、56.4%及び38.5%であり、プラセボ群に比較してMK-6072群、MK-3415A 群で数値的に高かった。

Global Cure 率の値を全集団（それぞれ66.8%、57.4%及び52.1%）と比較すると、日本人集団ではプラセボ群のみで数値的に低かったが、MK-6072群及び MK-3415A 群の Global Cure 率はプラセボ群と比較して数値的に高かった。

表 2.7.6.3.4-21　Global Cure 率の解析（日本人集団）（FAS）（002 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A	56.4 (22/39)	17.9	15.8 (-10.6, 40.2)	0.1234
MK-6072	64.3 (18/28)	25.8	24.6 (-3.3, 49.1)	0.0422
Placebo	38.5 (10/26)	---	---	---

Comparison of Active Treatment Groups	Pairwise Comparisons		
	Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI)†	p-Value†
MK-3415A vs. MK-6072	-7.9	-8.7 (-31.2, 15.6)	0.7575

† One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin)
n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.
N = Number of subjects included in the analysis population.
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.4.1: P002J]

MK-6072と MK-3415A との比較

いずれの評価項目においても、MK-6072と MK-3415A に大きな差はなく、併用による有効性のベネフィットはなかった。CDI 再発率（有効性の主要評価項目）では、層別因子について調整された推定リスク差（MK-3415A － MK-6072）は、6.1%（95%CI：-16.1%～26.5%）であった[表 2.7.6.3.4-19]。Global Cure 率（有効性の副次評価項目）では、層別因子について調整された推定リスク差（MK-3415A － MK-6072）は、-8.7%（95%CI：-31.2%～15.6%）であった[表 2.7.6.3.4-21]。Global Cure 率に関して全集団では MK-3415A に対する MK-6072の優越性が示されたが、日本人集団では推定リスク差は全集団（-9.4%）と同程度であったものの例数が少ないため優越性は示されなかった。

C Confidential

2.7.6.3.4.3.2.3　その他の評価項目（日本人集団）

Clinical Cure 率

MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の Clinical Cure 率は、それぞれ85.7%、84.6%及び84.6%であり、全般的に同程度であった[資料5.3.5.4.1: P002J]。

2.7.6.3.4.3.2.4　延長期における CDI 再発率及び *C. difficile* の定着（日本人集団）

主試験を完了した日本人被験者のうち25例（MK-6072群：7例、MK-3415A 群11例、プラセボ群7例）を延長期に組み入れ、治験薬投与後12ヵ月まで観察を行った。延長期では治験薬により CDI 再発が遅延するかを評価した。例数は少なかったが、全般的に FAS における主試験の CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率は、延長期コホートでの結果と一貫していた[表 2.7.6.3.4-22]。

延長期において CDI を再発した累積被験者数及び再発率を投与群別及び3ヵ月間隔で[表 2.7.6.3.4-23]に示す。MK-3415A 群の1例が治験薬投与後9から12ヵ月の間に CDI を再発した。

また、治験薬投与後6、9及び12カ月目に便検体を採取し、*C. difficile* の定着を評価した。全般的に便検体が得られた被験者における定着率は投与群間で類似しており、各時点で0.0%から40.0%の範囲にあった[資料5.3.5.4.1: P002J]。

表 2.7.6.3.4-22　主試験の有効性評価項目の結果
（日本人集団）（FAS 及び FAS の延長期コホート†）（002 試験）

	MK-3415A	MK-6072	Placebo
FAS Population	(N=39)‡	(N=28)‡	(N=26)‡
	n (%)	n (%)	n (%)
CDI Recurrence	11 (28.2)	6 (21.4)	12 (46.2)
Global Cure	22 (56.4)	18 (64.3)	10 (38.5)
Clinical Cure	33 (84.6)	24 (85.7)	22 (84.6)
Extension Cohort	(N=11)§	(N=7)§	(N=7)§
	n (%)	n (%)	n (%)
CDI Recurrence	2 (18.2)	1 (14.3)	3 (42.9)
Global Cure	7 (63.6)	6 (85.7)	3 (42.9)
Clinical Cure	9 (81.8)	7 (100.0)	6 (85.7)

† Extension cohort is defined as subjects who entered the extension study after completion of the primary study(first 12 weeks) and who were included in the Full Analysis Set (FAS) population.

‡ N = number of subjects in the primary study FAS population

§ N = subset of the FAS population who entered into the extension study.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.4.1: P002J]

C Confidential

表 2.7.6.3.4-23　治験薬投与後 12 ヵ月までの CDI 再発率†
（日本人集団）（FAS の延長期コホート）（002 試験）

	MK-3415A (N=11) n (%)	MK-6072 (N=7) n (%)	Placebo (N=7) n (%)
CDI Recurrence by Week 12	2 (18.2)	1 (14.3)	3 (42.9)
CDI Recurrence by Month 6	2 (18.2)	1 (14.3)	3 (42.9)
CDI Recurrence by Month 9	2 (18.2)	1 (14.3)	3 (42.9)
CDI Recurrence by Month 12	3 (27.3)	1 (14.3)	3 (42.9)

† CDI recurrence rates are cumulative; subjects with recurrence at one time point are also included at subsequent time points.
N = number of subjects who entered the extension study after completion of the primary study (first 12 weeks) and who were included in the FAS population.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.4.1: P002J]

2.7.6.3.4.3.3　薬物動態の結果（日本人集団）

母集団薬物動態解析の結果、本試験の日本人被験者と本試験及び001試験の非日本人被験者における MK-6072の曝露量に臨床的に意味のある差はみられなかった[2.7.2.3.2.5.3 項]。

2.7.6.3.4.3.4　免疫原性の結果（日本人集団）

全集団では、MK-3415A 又は MK-6072の投与後にベースライン後の血清検体に MK-6072に対する ADA が検出された被験者はなく、MK-3415に対する ADA が検出された被験者が2例みられた[2.7.6.3.4.2.4 項]が、日本人ではなかった。

2.7.6.3.4.3.5　安全性の結果（日本人集団）

2.7.6.3.4.3.5.1　要約（日本人集団）

本試験では、日本人被験者のうち29例に MK-6072、39例に MK-3415A 及び26例にプラセボを投与した。本試験で収集された有害事象、臨床検査値、心電図及びバイタルサインを包括的に評価したところ、MK-6072 10 mg/kg 単独又は MK-3415との併用（MK-3415A）での単回静脈内投与の安全性は概して良好であった。この結果は全集団と一貫しており、CDI に対する抗菌薬治療を受けている18歳以上の日本人被験者における MK-6072 10 mg/kg の単独又は MK-3415との併用での単回静脈内投与の安全性プロファイルはプラセボと類似していることが示唆された。

2.7.6.3.4.3.5.2　有害事象及び副作用（日本人集団）

<u>有害事象</u>

日本人集団で治験薬投与後4週間及び12週間に発現した有害事象の要約を[表 2.7.6.3.4-24]及び[表 2.7.6.3.4-25]に示す。また、治験薬投与後4週間及び12週間にいずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の発現例数を[付録 2.7.6.3.4-12]及び[付録 2.7.6.3.4-13]に示す。

有害事象を発現した被験者の割合は、MK-6072群及びプラセボ群で MK-3415A 群に比べて数値的に高かった。

C Confidential

治験薬投与後4週間の日本人集団での有害事象の発現率は、MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群でそれぞれ93.1%、61.5%及び76.9%であり、全集団（それぞれ58.1%、57.4%及び60.4%）よりも全般的に高かった。この理由の一つには被験者の年齢の中央値が、日本人集団（78.0歳）では全集団（67.0歳）よりも高かったことが考えられる。

治験薬投与後4週間にいずれかの投与群で発現率が5%以上であった有害事象の全般的な発現率は、発熱（14.9%）、下痢（9.6%）、悪心（8.5%）、肺炎、発疹（各6.4%）、誤嚥性肺炎（5.3%）、低血糖症、不眠症（各4.3%）嘔吐、肝機能異常、クロストリジウム・ディフィシレ感染、尿路感染、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高血糖、食欲減退、浮動性めまい、皮膚乾燥（各3.2%）、消化不良、脱水、おむつ皮膚炎、紅斑、そう痒症（各2.1%）であった。有害事象及び副作用の発現率は投与群間でおおむね類似していた。

表 2.7.6.3.4-24　有害事象の要約（治験薬投与後 4 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		29		26		94	
with one or more adverse events	24	(61.5)	27	(93.1)	20	(76.9)	71	(75.5)
with no adverse event	15	(38.5)	2	(6.9)	6	(23.1)	23	(24.5)
with drug-related† adverse events	5	(12.8)	6	(20.7)	6	(23.1)	17	(18.1)
with serious adverse events	9	(23.1)	6	(20.7)	6	(23.1)	21	(22.3)
with serious drug-related adverse events	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
who died	3	(7.7)	3	(10.3)	0	(0.0)	6	(6.4)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

C Confidential

表 2.7.6.3.4-25　有害事象の要約（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		29		26		94	
with one or more adverse events	29	(74.4)	27	(93.1)	22	(84.6)	78	(83.0)
with no adverse event	10	(25.6)	2	(6.9)	4	(15.4)	16	(17.0)
with drug-related† adverse events	6	(15.4)	6	(20.7)	6	(23.1)	18	(19.1)
with serious adverse events	18	(46.2)	8	(27.6)	11	(42.3)	37	(39.4)
with serious drug-related adverse events	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
who died	5	(12.8)	3	(10.3)	1	(3.8)	9	(9.6)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.4.1: P002J]

副作用

治験薬投与後4週間に副作用を発現した被験者の割合は、MK-6072群及びプラセボ群ではMK-3415A 群に比べて数値的に高かった。治験薬投与後4週間の日本人集団での副作用の発現率はMK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群でそれぞれ20.7%、12.8%及び23.1%であり、全集団（それぞれ6.8%、6.7%及び6.8%）よりも全般的に高かったが、いずれの集団でも MK-6072とプラセボ群の副作用発現率は類似していた。

日本人集団で治験薬投与後4週間に高頻度（2例以上）に発現した副作用の全般的な発現率は、悪心（4.3%）、疲労、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各3.2%）、発熱、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい（各2.1%）であった[付録 2.7.6.3.4-12]。MK-6072群で最も高頻度に発現した副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2例、6.9%）であったが、プラセボ群でも1例（3.8%）で発現していた。

2.7.6.3.4.3.5.3　死亡（日本人集団）

日本人集団では治験薬投与後12週間で死亡に至った有害事象を発現した被験者は9例（MK-6072群：3例、MK-3415A 群：5例、プラセボ群：1例）であったが、すべて治験薬との因果関係は否定された。このうち半数以上（6例、6.4%）が治験薬投与後4週間以内に死亡した。死亡に至った有害事象の発現率は MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群でそれぞれ10.3%、12.8%及び3.8%であり、全集団（それぞれ6.3%、7.9%及び8.7%）と大きな差はなかった。

以下にすべての投与群での日本人死亡例の叙述を記載する。

C Confidential

叙述

1)　MK-6072群

(1)　被験者番号：0153-116170（74歳、日本人男性）

本被験者は衰弱し、糖尿病（糖尿病網膜症、動脈閉塞を伴う末梢血管疾患、著明な脳血管系障害、慢性腎不全等の既知の合併症を伴う）、冠動脈疾患（不安定狭心症を伴う）、既知のうっ血性心不全、うつ病、副甲状腺機能亢進症、慢性胃炎（逆流性食道炎を伴う）、感染性合併症（誤嚥性肺炎、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染、感染性心内膜炎）等の複雑な既往歴を有していた。試験開始前に、感染性心内膜炎に対して静注セファゾリンが投与されていた。被験者は入院中にCDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始4日後に MK-6072が投与された。バンコマイシンは12日間（治験薬投与後8日目まで）投与され、CDI は最終的に消失した（Clinical Cure）。治験薬投与後17日目に下痢の再発がみられたが、毒素産生 *C. difficile* 検査は行われなかった。7日目に新たに誤嚥性肺炎（胸部 X 線検査にて確認）がみられ、その後、うっ血性心不全の増悪（胸水の悪化を伴う）がみられた。この状況で意識喪失、低血圧、溶血性貧血、腎不全の悪化がみられた。誤嚥性肺炎の結果、アンピシリン／スルバクタム投与が開始され、その後、メロペネムが投与された。これらの処置にもかかわらず、心臓、呼吸及び精神状態は悪化し続け、治験薬投与後9日目以降、すべての経口薬［バンコマイシンを含む（最終投与日は8日目）］が中止された。治験薬投与後12日目には精神状態のさらなる低下が認められた。抗菌薬にミカファンギンが追加された。積極的な処置にもかかわらず、被験者の状態は改善せず、治験薬投与後25日目に低血圧の急性増悪及び徐脈がみられた後、心・呼吸停止に至り、死亡した。剖検は行われなかった。主な死因はうっ血性心不全の悪化であった（ただし、誤嚥性肺炎の悪化、感染性心内膜炎、慢性腎不全、溶血性貧血の影響あり）。治験責任医師等はこれらの事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

(2)　被験者番号：0162-116035（78歳、日本人男性）

本被験者は既知の遠隔転移を伴う肝癌、脳血管発作、てんかん等の複数の合併症、脳血管発作及び誤嚥性肺炎の既往歴を有していた。バルプロ酸とクロピドグレルが投与されていた。試験開始前に誤嚥性肺炎のため入院し、静注抗菌薬（アンピシリン／スルバクタム）と静注ステロイドが投与され、吸入治療が行われた。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始3日後の入院中に MK-6072が投与された。経口バンコマイシンは10日間（治験薬投与後7日目まで）投与され、CDI は臨床的に治癒した。しかし、治験薬投与後6日目以降に呼吸機能が悪化し、呼吸不全に至り、挿管が行われた。胸部 X 線検査において左肺の浸潤の悪化が認められ、誤嚥性肺炎の悪化と一致した。以降10日間にわたり積極的な処置が行われたが、被験者の状態は悪化し、酸素補給の増加、難治性の低血圧（昇圧剤投与にもかかわらず）、播種性血管内凝固がみられた。被験者は治験薬投与後15日目に誤嚥性肺炎の悪化のために死亡した。剖検は行われなかった。治験責任医師等は本事象の程度は「重度」、治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

C Confidential

(3)　被験者番号：0165-116527（83歳、日本人男性）

本被験者は高血圧、前立腺肥大、貧血及び認知症の合併症、また、脳出血の既往歴を有していた。CDI を発症し、標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始同日に MK-6072が投与された。メトロニダゾールが14日間（治験薬投与後14日目まで）投与され、CDI の症状は消失した（Clinical Cure）。被験者は退院したが、標準抗菌薬治療終了9日後（治験薬投与後23日目）に発熱がみられた（発熱はアセトアミノフェンに反応せず）。発熱は持続し、CRP 増加（9.68 mg/dL、正常範囲0～0.47 mg/dL）がみられる状況で排尿困難が発現した。尿検査において、基礎疾患である前立腺肥大がみられる状況で尿路感染（尿白血球数高値、尿培養結果は陰性）が確認された。セフォペラゾン／スルバクタムが投与されたが、当初、状態は進行し、治験薬投与後26日目に四肢浮腫がみられた。胸部 X 線及び胸部 CT 検査において認められた心拡大と両側性胸水に基づいて心不全と診断され、フロセミドが開始された。尿の状態は改善したが、心不全は持続した。治験薬投与後36日目までに、咳嗽と喀痰（食後）の新たな症状とともに発熱が再度発現した。胸部 X 線検査の結果、臨床症状及び CRP 増加（12.97 mg/dL）に基づき、肺炎が疑われた。経口での食事が中止され（誤嚥が疑われたため）、ドリペネムが開始された。肺炎の起炎菌は確認されなかった。当初は抗菌薬治療に反応したが、経口食を再開するたびに発熱がみられ、誤嚥の持続が示唆された。当初は抗菌薬治療に反応したが、被験者の状態は十分には改善せず、ドリペネム投与が治験薬投与後70日目まで続けられた。その後、治験薬投与後75日目に肺炎の再発（及び恐らく心不全）のために呼吸状態が急速に悪化した。白血球数増加（18,000～23,000、正常範囲4,000～9,000）がみられる状況で CRP は再び上昇し（19.49 mg/dL）、胸部 X 線検査において肺陰影の増加が確認された。ピペラシリン／タゾバクタム、静注ジルチアゼム、ドパミンが開始されたが、著明な改善は認められなかった。被験者は最終的に治験薬投与後78日目に、起炎菌不明の肺感染症（誤嚥性肺炎）と心不全により死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は肺感染であった（治験責任医師等、診療録及び死亡診断書による）。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

2)　MK-3415A 群

(1)　被験者番号：0138-116525（87歳、日本人男性）

本被験者は発作性心房細動、高血圧、腰部脊柱管狭窄症、良性前立腺肥大症等の複数の合併症を有していた。被験者は全般的に食欲がなく、成長障害（廃用症候群）がみられ、膀胱留置カテーテルのために尿路感染がみられた。CDI を発症し、入院中に標準治療抗菌薬として経口メトロニダゾールが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール開始6日後に MK-3415A が投与された。メトロニダゾールは11日間（治験薬投与後5日目まで）投与され、CDI は消失した（Clinical Cure）。しかし、フォローアップ期間中の治験薬投与後26日目に CDI を再発し、追加の抗菌薬が処方されたものの、もともと健康状態不良であったために改善は認められなかった。治験薬投与後8日目に誤嚥性肺炎（非重篤）と診断された。治験薬投与後48日目には発熱（38.5℃）、低血圧（血圧90/42 mm Hg）、呼吸数低下がみられた。白血球数は14,300（正常範囲4,000～9,000）に増加した。尿路感染が疑われ、アンピシリン／スルバクタム投与が開始された。尿及

C Confidential

び血液培養検査において *P. aeruginosa* が検出され、細菌性尿路性敗血症の診断が確定した。起炎菌の確定に伴い、抗菌薬レジメンが変更されたが（最初にシプロフロキサシンとバンコマイシンに変更）、効果はみられず、その後、アズトレオナムとメロペネムに変更された。ドパミンを用いた昇圧剤投与が定期的に行われた。これらの処置にもかかわらず、次の数週間で敗血症は改善せず、心室細動の短い発現を合併した。その後、治験薬投与後56日目に持続性の尿路性敗血症がみられる状況で被験者は心肺停止し、蘇生術が行われたが、被験者は死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は *P. aeruginosa* による尿路性敗血症であった（治験責任医師等及び診療録による）。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

(2)　被験者番号：0146-116535（82歳、日本人男性）

本被験者は高血圧、心房細動、冠動脈疾患（心筋梗塞後状態）、腹部大動脈瘤等の複数の心血管系合併症及び腎不全、副腎機能不全を有していた。試験開始前に全般的な歩行障害がみられた。CDI を発症し、入院中に標準治療抗菌薬として経口バンコマイシンが投与された。被験者は本試験に組み入れられ、バンコマイシン開始3日後に MK-3415A が投与された。バンコマイシンは10日間（治験薬投与後7日目まで）投与されたが、完全に消失しなかった。被験者は最終的に退院し、自宅に戻った。フォローアップ期間中の治験薬投与後61日目に、食欲不振（1週間）及び無力症（衰弱）（3日間）のため、高齢であることを考慮して病院を受診した。胃腸愁訴はなく、次の2週間は保存的管理（基礎疾患である副腎機能不全に対する静注ステロイド治療を含む）により食欲の改善が認められた。しかし、治験薬投与後77日目に腹痛（腹部膨満を伴う）の急性発現がみられた。腹部 X 線検査において軽度の腸閉塞が認められた。次の24時間で被験者のバイタルサインは悪化し、頻脈（最大脈拍数136 bpm）、高血圧（血圧160/114 mm Hg）、低体温（36°C）がみられた。被験者は治験薬投与後78日目の朝に心肺停止に至り、死亡した。剖検は行われなかった。正式な検査は行われなかったが、治験責任医師等は被験者の既知の心血管疾患の既往歴及び腹部大動脈瘤を考慮して、死因は恐らく上腸間膜動脈血栓症であると判断した。主な死因は上腸間膜動脈血栓症（治験責任医師等及び診療録による）であった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

(3)　被験者番号：0149-116598（80歳、日本人男性）

本被験者は糖尿病（腎症を合併）、心不全、脳梗塞（片麻痺を合併）、高脂血症、胃癆等の複数の合併症を有していた。CDI を発症し、入院中に標準的治療抗菌薬として経口メトロニダゾールを投与された。被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール投与開始5日後に MK-3415A が投与された。メトロニダゾールは11日間（治験薬投与後6日目まで）投与され、CDI は最終的に消失した（Clinical Cure）。その後、退院し、自宅に戻った。被験者は治験薬投与後25日目に下痢及び呼吸困難［低酸素症（酸素飽和度88%）］のために再入院し、酸素補給とフロセミド投与が行われた。その時点で誤嚥性肺炎が疑われる状況での CDI 再発と診断された。下痢の再発、低血糖を合併した。被験者は翌月も入院したままであり、持続的酸素補給が行われた。X 線検査又は微生物学的検査において誤嚥性肺炎の証拠は得られなかった。家族は酸素補給以外の積極的な処置を

C Confidential

希望しなかった。治験薬投与後50日目に食事を嘔吐（誤嚥の悪化による）した後に、著明な上気道性喘鳴（頻脈と低血圧を伴う）が認められた。被験者は呼吸困難に至り、さらに酸素補給が行われた。経口栄養が1週間中断され、治験薬投与後56日目までに呼吸の改善が認められたが、その後、徐脈がみられた。さらなる積極的な処置は行われなかったため徐脈は進行し、被験者は治験薬投与後64日目に死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は誤嚥性肺炎であった（死亡診断書による）。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

(4)　被験者番号：0149-117005（75歳、日本人女性）

本被験者は高脂血症、高血圧、糖尿病、喘息の既往歴を有していた。試験組入れの約1ヵ月前に、急性小脳梗塞及びそれに関連した誤嚥性肺炎のために入院した。肺炎に対してピペラシリン／タゾバクタム、ミノサイクリン、ミカファンギンが投与された。被験者は透析を要する急性腎不全に至り、CDI を発症し、標準治療抗菌薬としてメトロニダゾールが経口投与された。被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール投与開始4日後に MK-3415A 投与が開始された。メトロニダゾールが6日間投与された後、経口バンコマイシン（治験薬投与後3日目から）がさらに8日間投与された。CDI は消失し、フォローアップ期間中の CDI 再発はみられなかった。被験者は治験薬投与後15日目にほぼ無呼吸となり、意識レベルの低下、非対称的な散大瞳孔がみられた。同日の緊急脳 CT 検査結果は梗塞後の脳出血の所見と一致した。被験者は治験薬投与後16日目に無呼吸に至り、その後死亡した。死因は脳出血であった。剖検は行われなかった。治験責任医師等は死亡と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

(5)　被験者番号：0153-116350（83歳、日本人女性）

本被験者は高血圧、脂質異常症、冠動脈疾患（急性心筋梗塞及び心室性頻脈後状態）、慢性閉塞性肺疾患、てんかん、腎機能障害、甲状腺機能低下症、尿路感染の既往歴、脱水等の複数疾患を有していた。この状況で CDI を発症し、入院中にメトロニダゾールが経口投与された。被験者は本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始5日後に MK-3415A が投与された。標準治療抗菌薬は14日間（治験薬投与後9日目まで）投与された。被験者は複雑な経過を辿った。当初、嘔吐と胸痛（治験薬投与後3日目以降）がみられた後、治験薬投与後5日目の昼食中に食物を喉に詰まらせた。低酸素症、頻脈、心不全がみられた。胸部 X 線検査において肺うっ血が確認された。肺炎（恐らく心不全を伴う）と診断され、アンピシリン／スルバクタム、酸素、利尿薬、ベラパミル投与が開始された。肺の状態は安定し、翌週には改善が認められた。しかし、約2週間後（治験薬投与後22日目以降）、被験者の状態は悪化し、発熱（38°C）と C 反応性蛋白増加がみられ、胸部 X 線検査において新たな網状影が認められた。翌日には粘性痰がみられ、同日の胸部 CT 検査において右肺後部の浸潤が認められた。抗菌薬（アンピシリン／スルバクタム、バンコマイシン）と酸素療法が再開された。気道吸引において肺炎が認められたが、起炎菌は不明であった。積極的な処置にもかかわらず、被験者の状態は悪化し、最終的に治験薬投与後24日目に死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は肺炎（心不全を合併）であった。肺炎の原因に関する詳細情報は入手できなかった。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

C Confidential

3)　プラセボ群

(1)　被験者番号：　0149-116356（82歳、日本人男性）

本被験者は舌癌、パーキンソニズム、難聴、高血圧、股関節部骨折（外科的矯正を要した）等の既往歴を有していた。被験者は衰弱し、寝たきり状態にあり、褥瘡がみられた。CDI を発症し、経口メトロニダゾールが入院中に投与された。被験者は本試験に組み入れられ、メトロニダゾール開始4日後にプラセボが投与された。メトロニダゾールは11日間（治験薬投与後7日目まで）投与された。標準抗菌薬治療終了時までに CDI は消失した（Clinical Cure）。フォローアップ期間中の CDI 再発はみられなかった。しかし、被験者は寝たきりのままであり、状態の著しい改善はみられなかった。治験薬投与後64日目に低酸素症（努力性呼吸を伴う）がみられ、臨床的に肺炎と診断された（ただし、確定診断のための胸部 X 線検査又は培養は行わないことが決定された）。酸素療法が行われたが、被験者の状態は悪化し、努力性呼吸の増加、酸素量の増加、低血糖、低血圧がみられた。被験者の状態はさらに悪化し、71日目に死亡した。剖検は行われなかった。主な死因は肺炎であった（ただし、肺炎に関する詳細は不明）。治験責任医師等は本事象と治験薬との因果関係は「なし」と判定した。

2.7.6.3.4.3.5.4　　重篤な有害事象及び副作用（日本人集団）

日本人集団で治験薬投与後12週間で発現した重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数を[表 2.7.6.3.4-26]に、重篤な有害事象を発現した症例の一覧を[付録 2.7.6.3.4-14]に示す。重篤な有害事象を発現した被験者は37例（MK-6072群：8例、MK-3415A 群：18例、プラセボ群：11例）であった。重篤な有害事象の発現率は MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群でそれぞれ27.6%、46.2%及び42.3%、全集団ではそれぞれ28.0%、30.3%及び33.9%であり、日本人集団では、MK-6072群以外で数値的に高かった。

日本人集団で高頻度（2例以上）に発現した重篤な有害事象は誤嚥性肺炎（6.4%）、肺炎（5.3%）、クロストリジウム・ディフィシレ感染（4.3%）、心不全、胆管炎、敗血症、尿路感染、脳梗塞（各2.1%）であった。重篤なクロストリジウム・ディフィシレ感染の発現率は MK-6072群（0%）及び MK-3415A 群（2.6%）に比べてプラセボ群（11.5%）で高かった。

重篤な副作用は MK-3415A 群の2例（5.1%）で発現した。以下に叙述を示す。

叙述

1)　MK-3415A 群

(1)　被験者番号：0128-116489（91歳、日本人女性）

本被験者は貧血、憩室炎、脂質異常症、胃潰瘍、高血圧、腰椎圧迫骨折、心身症の合併症があり、入院中に CDI を発症した。標準抗菌薬治療（メトロニダゾール経口投与）実施中に本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始の3日後（15日間の標準抗菌薬治療の4日目）に MK-3415A が投与された。治験薬投与後8日目のみにビオフェルミンが経口投与された。同日軽度の意識障害、左不全片麻痺及び構語障害さらに同時に心房細動が認められ、脳外科医は心不全と報告した。脳

C Confidential

梗塞及び心房細動の治療のため高圧酸素療法、フランドール経皮投与、プレタール、ラシックス、ワルファリン経口投与、ソルデム I、ソルラクト S、スロンノン HI 静脈内投与を行った。画像診断で脳梗塞が確認された。被験者は治験薬投与後63日目に他院に転院したが、軽度の左半身麻痺を伴っていた。下痢はメトロニダゾール及びバンコマイシンで治療中に回復し、治験薬投与後27日目に再発したが毒素産生 *C. difficile* の検査は行わなかった。退院時の診断名は脳梗塞（回復、後遺症あり）。治験責任医師等は本事象の程度は重度、治験薬との因果関係は「あり」、心房細動（継続中と報告）の程度は「中等度」で治験薬との因果関係は「あり」と判定した。

(2)　被験者番号：　0132-116734（84歳、日本人男性）

本被験者は胃がん、癒着性イレウスの既往歴を有し、入院中に CDI と診断された。また慢性胃炎、逆流性食道炎、術後癒着性イレウス、前立腺腫大、痛風、鉄欠乏性貧血の合併症があった。被験者は標準抗菌薬治療（メトロニダゾール経口投与、11日間）の実施中に本試験に組み入れられ、標準抗菌薬治療開始の5日後に MK-3415A が投与された。治験薬投与後3日目に退院したが、治験薬投与後34日目に2件の軟便（下痢）が発現し、検査の結果 CDI 陽性であった。同日被験者は再入院し、メトロニダゾール経口投与で治療した。被験者は治験薬投与後36日目に退院した後に回復した。治験責任医師等は治験薬投与と有害事象の時間関係から CDI 再発と治験薬との因果関係は不明と判定した（因果関係は「あり」と記載）。

C Confidential

表 2.7.6.3.4-26　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		29		26		94	
with one or more serious adverse events	18	(46.2)	8	(27.6)	11	(42.3)	37	(39.4)
with no serious adverse events	21	(53.8)	21	(72.4)	15	(57.7)	57	(60.6)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
溶血性貧血	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
心臓障害	2	(5.1)	2	(6.9)	0	(0.0)	4	(4.3)
心不全	1	(2.6)	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.1)
うっ血性心不全	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
プリンツメタル狭心症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
胃腸障害	4	(10.3)	1	(3.4)	0	(0.0)	5	(5.3)
下痢	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
出血性腸憩室	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
胃出血	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
イレウス	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
腸間膜動脈血栓症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(2.1)
無力症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
肝胆道系障害	1	(2.6)	2	(6.9)	1	(3.8)	4	(4.3)
胆管炎	1	(2.6)	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.1)
急性胆管炎	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-26　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	1	(2.6)	2	(6.9)	1	(3.8)	4	(4.3)
急性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	6	(15.4)	3	(10.3)	8	(30.8)	17	(18.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(2.6)	0	(0.0)	3	(11.5)	4	(4.3)
心内膜炎	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
感染性脊椎炎	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
肺炎	2	(5.1)	0	(0.0)	3	(11.5)	5	(5.3)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
敗血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(2.1)
尿路感染	1	(2.6)	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.1)
尿路性敗血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(2.6)	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(2.1)
胆管癌	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
肝細胞癌	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
神経系障害	4	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.3)
脳出血	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)

C Confidential

表 2.7.6.3.4-26　重篤な有害事象の器官別大分類別の発現例数（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	4	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.3)
脳梗塞	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)
低酸素性虚血性脳症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
慢性腎不全	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(7.7)	4	(13.8)	1	(3.8)	8	(8.5)
間質性肺疾患	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(1.1)
誤嚥性肺炎	3	(7.7)	3	(10.3)	0	(0.0)	6	(6.4)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(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.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

C Confidential

2.7.6.3.4.3.5.5　投与中止に至った有害事象（日本人集団）

本試験では治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2.7.6.3.4.3.5.6　その他の有害事象（日本人集団）

注入特有反応

注入特有反応の解析、器官別大分類別発現例数及び程度別発現例数を[付録 2.7.6.3.4-17]、[付録 2.7.6.3.4-18]及び[付録 2.7.6.3.4-19]に示す。

日本人集団で注入特有反応に関連した有害事象を発現した被験者はみられなかった。

2.7.6.3.4.3.5.7　臨床検査値及びバイタルサイン（日本人集団）

血液学的検査及び血液生化学検査の臨床検査値、バイタルサイン又は QTc 間隔の変化と MK-6072又は MK-3415A の投与に関連は認められなかった[資料5.3.5.4.1: P002J]。

2.7.6.3.4.3.5.8　延長期の有害事象（日本人集団）

9ヵ月間の延長期に参加した日本人被験者26例（MK-6072群：8例、MK-3415A 群：11例及びプラセボ群：7例）のデータを安全性評価対象（APaT の延長期コホート）とした。延長期に日本人集団で発現した有害事象の要約を[付録 2.7.6.3.4-15]に、いずれかの投与群で発現したすべての有害事象及び副作用の器官別大分類別の発現例数を[付録 2.7.6.3.4-16]に示す。延長期では治験実施計画書の規定により治験薬投与に関連するとみなされた死亡及び重篤な有害事象のみが報告された。延長期に合計2例（7.7%、MK-6072群とプラセボ群で各1例）が重篤な有害事象を発現し、2例（7.7%、MK-6072群とプラセボ群で各1例）が死亡した。延長期では重篤な副作用は認められなかった。延長期の死亡例の叙述は治験総括報告書14.3.2項に示す[資料5.3.5.4.1: P002J]。

2.7.6.3.4.4　結論

CDI に対する標準抗菌薬治療を受けている被験者を対象とした002試験の結果から以下の結論が得られた。

1) 治験薬投与後12週間の CDI 再発抑制において MK-6072 10 mg/kg の単回静脈内投与はプラセボに対する優越性を示した（主要評価項目）。
2) MK-6072は、全集団並びに CDI 再発リスクが高いすべての部分集団において有効であった。
3) 治験薬投与後12週間の Global Cure 率において、MK-6072はプラセボに対する優越性を示した（副次評価項目）。
4) MK-6072の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはプラセボとおおむね同程度であった。
5) MK-3415A 又は MK-6072投与後の血清検体に MK-6072に対する ADA は認められなかった。
6) MK-6072のベネフィット／リスクプロファイルは、全般的に良好であった。

C Confidential

7)　MK-3415A（MK-3415＋MK-6072）には、有効性に関して MK-6072単剤を上回るベネフィットは認められなかった。
8)　日本人集団における MK-6072の安全性及び有効性は、全集団と全般的に類似していた。

これらの結果より、MK-6072を製造販売承認申請することが妥当であると考えられた。

C Confidential

2.7.6.3.4.5　　付録

付録 2.7.6.3.4-1　CDI 再発率の部分集団解析（全集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A N=390	MK-6072 N=395	Placebo N=378
Hospitalization Status Strata			
Inpatient	13.0 (35/269)	12.1 (33/273)	20.8 (54/259)
Outpatient	19.0 (23/121)	23.8 (29/122)	36.1 (43/119)
SoC Therapy Strata			
Metronidazole	14.7 (28/191)	12.7 (24/189)	23.1 (42/182)
Vancomycin	15.5 (29/187)	18.9 (36/190)	27.7 (51/184)
Fidaxomicin	8.3 (1/ 12)	12.5 (2/ 16)	33.3 (4/ 12)
Age at Study Entry			
< 65 years	10.7 (16/149)	15.8 (30/190)	20.9 (36/172)
≥ 65 years	17.4 (42/241)	15.6 (32/205)	29.6 (61/206)
Age at Study Entry			
< 75 years	11.6 (28/241)	16.4 (46/281)	23.7 (62/262)
≥ 75 years	20.1 (30/149)	14.0 (16/114)	30.2 (35/116)
Enrollment in US vs. ex-US			
US	13.5 (18/133)	15.4 (21/136)	24.4 (32/131)
Ex-US	15.6 (40/257)	15.8 (41/259)	26.3 (65/247)
Enrollment by Region[†]			
Asia-Pacific	19.0 (12/ 63)	15.3 (9/ 59)	31.5 (17/ 54)
Latin America	25.0 (2/ 8)	0.0 (0/ 4)	20.0 (1/ 5)
Europe	14.3 (23/161)	14.9 (26/174)	21.1 (34/161)
North America	13.3 (21/158)	17.1 (27/158)	28.5 (45/158)
History of CDI in past 6 months			
Yes	20.2 (21/104)	23.9 (27/113)	42.7 (47/110)
No	12.8 (35/273)	12.8 (35/274)	18.4 (48/261)
Unknown	15.4 (2/ 13)	0.0 (0/ 8)	28.6 (2/ 7)
History of CDI (Ever)			
Yes	19.3 (23/119)	22.2 (28/126)	40.7 (50/123)
No	12.9 (33/256)	13.1 (34/260)	18.7 (46/246)
Unknown	13.3 (2/ 15)	0.0 (0/ 9)	11.1 (1/ 9)
Number of Episodes in the Past (Ever)			
0	12.9 (33/256)	13.1 (34/260)	18.7 (46/246)
1	15.6 (10/ 64)	17.4 (12/ 69)	35.7 (25/ 70)
2	24.2 (8/ 33)	22.9 (8/ 35)	53.1 (17/ 32)
≥ 3	22.7 (5/ 22)	36.4 (8/ 22)	38.1 (8/ 21)
Unknown	13.3 (2/ 15)	0.0 (0/ 9)	11.1 (1/ 9)
Clinically Severe CDI			
Yes (Zar Score ≥ 2)	11.3 (9/ 80)	10.9 (6/ 55)	20.0 (13/ 65)
No (Zar Score < 2)	15.6 (46/294)	16.3 (53/326)	27.4 (81/296)
Unknown	18.8 (3/ 16)	21.4 (3/ 14)	17.6 (3/ 17)
027 Ribotype			
Yes	12.8 (5/ 39)	20.9 (9/ 43)	32.8 (21/ 64)
No	17.5 (37/212)	13.4 (26/194)	27.7 (49/177)
Unknown	11.5 (16/139)	17.1 (27/158)	19.7 (27/137)
Epidemic[‡] Strain			
Yes	14.7 (17/116)	18.6 (19/102)	29.1 (37/127)
No	18.5 (25/135)	11.9 (16/135)	28.9 (33/114)
Unknown	11.5 (16/139)	17.1 (27/158)	19.7 (27/137)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-1　CDI 再発率の部分集団解析（全集団）（FAS）（002 試験）（続き）

	MK-3415A N=390	MK-6072 N=395	Placebo N=378
Hypervirulent¦ Strain			
Yes	15.2 (7/ 46)	17.6 (9/ 51)	31.0 (22/ 71)
No	17.1 (35/205)	14.0 (26/186)	28.2 (48/170)
Unknown	11.5 (16/139)	17.1 (27/158)	19.7 (27/137)
Compromised Immunity			
Yes	16.5 (14/ 85)	12.1 (11/ 91)	26.2 (16/ 61)
No	14.4 (44/305)	16.8 (51/304)	25.6 (81/317)
Horn's Index			
Low or Moderate	15.7 (44/280)	16.7 (47/282)	29.9 (78/261)
Major or Extreme	12.7 (14/110)	13.4 (15/112)	16.2 (19/117)
Unknown		0.0 (0/ 1)	
Charlson Comorbidity Index			
< 3	17.3 (39/225)	19.2 (43/224)	28.2 (64/227)
≥ 3	11.5 (19/165)	11.1 (19/171)	21.9 (33/151)
Renal Impairment			
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	12.8 (6/ 47)	14.7 (10/ 68)	20.4 (10/ 49)
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)	15.2 (52/341)	16.0 (52/325)	26.4 (85/322)
Unknown	0.0 (0/ 2)	0.0 (0/ 2)	28.6 (2/ 7)
Hepatic Impairment¥			
Yes	18.5 (5/ 27)	7.7 (2/ 26)	20.0 (4/ 20)
No	14.8 (53/359)	16.4 (60/365)	26.0 (91/350)
Unknown	0.0 (0/ 4)	0.0 (0/ 4)	25.0 (2/ 8)
Weight			
≤ 70 kg	16.4 (37/225)	15.2 (33/217)	25.7 (54/210)
> 70 kg	12.7 (21/165)	16.3 (29/178)	25.6 (43/168)
Gender			
Male	16.3 (29/178)	15.9 (29/182)	20.4 (31/152)
Female	13.7 (29/212)	15.5 (33/213)	29.2 (66/226)
Race			
White	15.1 (46/305)	16.1 (50/311)	25.2 (78/309)
All Other Races	14.1 (12/ 85)	14.3 (12/ 84)	27.5 (19/ 69)

Data in cells:　% (n/m) where m = Number of subjects within subgroup and n = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.

† Asia Pacific includes Japan, Korea and Taiwan. Latin America includes Argentina. Europe includes Czech Republic, Finland, France, Germany, Israel, Poland, Russian Federation, Spain, Sweden, Switzerland, and Turkey. North America includes United States and Canada.

‡ Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes

¦ Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes

¥ Hepatic Impairment defined by having two or more of the following at baseline: (a) albumin = 3.1 g/dL, (b) ALT = 2X ULN, (c) total bilirubin = 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	390		390		396		396		381		381		1,167		1,167	
with one or more adverse events	224	(57.4)	26	(6.7)	230	(58.1)	27	(6.8)	230	(60.4)	26	(6.8)	684	(58.6)	79	(6.8)
with no adverse events	166	(42.6)	364	(93.3)	166	(41.9)	369	(93.2)	151	(39.6)	355	(93.2)	483	(41.4)	1,088	(93.2)
血液およびリンパ系障害	16	(4.1)	2	(0.5)	14	(3.5)	1	(0.3)	16	(4.2)	2	(0.5)	46	(3.9)	5	(0.4)
貧血	6	(1.5)	0	(0.0)	8	(2.0)	1	(0.3)	3	(0.8)	0	(0.0)	17	(1.5)	1	(0.1)
悪性疾患下の貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
凝血異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
凝固低下状態	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	16	(4.1)	2	(0.5)	14	(3.5)	1	(0.3)	16	(4.2)	2	(0.5)	46	(3.9)	5	(0.4)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球増加症	2	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	4	(1.0)	2	(0.5)	8	(0.7)	4	(0.3)
白血球減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
リンパ球減少症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.2)
好中球減少症	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
好中球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
正色素性正球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
汎血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
血小板増加症	3	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	2	(0.2)
心臓障害	17	(4.4)	2	(0.5)	12	(3.0)	0	(0.0)	19	(5.0)	0	(0.0)	48	(4.1)	2	(0.2)
不安定狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不整脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心房細動	5	(1.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	9	(0.8)	2	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	17	(4.4)	2	(0.5)	12	(3.0)	0	(0.0)	19	(5.0)	0	(0.0)	48	(4.1)	2	(0.2)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
徐脈	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
心障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心不全	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
急性心不全	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
うっ血性心不全	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
心嚢液貯留	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
右室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頻脈	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	9	(0.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
性腺機能低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
結膜出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼球突出症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
散瞳	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
黄疸眼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼窩浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
羞明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
網膜出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
霧視	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	74	(19.0)	6	(1.5)	82	(20.7)	8	(2.0)	71	(18.6)	3	(0.8)	227	(19.5)	17	(1.5)
腹部膨満	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	8	(0.7)	1	(0.1)
腹部ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹痛	13	(3.3)	1	(0.3)	13	(3.3)	0	(0.0)	15	(3.9)	1	(0.3)	41	(3.5)	2	(0.2)
下腹部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上腹部痛	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	8	(2.1)	1	(0.3)	15	(1.3)	1	(0.1)
腹部圧痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
口唇炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性胃炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
便秘	7	(1.8)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	19	(1.6)	0	(0.0)
下痢	19	(4.9)	0	(0.0)	21	(5.3)	0	(0.0)	25	(6.6)	1	(0.3)	65	(5.6)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	74	(19.0)	6	(1.5)	82	(20.7)	8	(2.0)	71	(18.6)	3	(0.8)	227	(19.5)	17	(1.5)
出血性腸憩室	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
消化不良	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
嚥下障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
心窩部不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
便失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
放屁	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
排便回数増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
消化管運動低下	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸の炎症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸音異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	74	(19.0)	6	(1.5)	82	(20.7)	8	(2.0)	71	(18.6)	3	(0.8)	227	(19.5)	17	(1.5)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血便排泄	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
痔核	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
炎症性腸疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腸管虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腸管穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
大腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
巨大結腸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
メレナ	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
悪心	17	(4.4)	3	(0.8)	23	(5.8)	5	(1.3)	13	(3.4)	2	(0.5)	53	(4.5)	10	(0.9)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	74	(19.0)	6	(1.5)	82	(20.7)	8	(2.0)	71	(18.6)	3	(0.8)	227	(19.5)	17	(1.5)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門周囲紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門周囲痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
直腸しぶり	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
小腸閉塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
亜イレウス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
嘔吐	10	(2.6)	1	(0.3)	10	(2.5)	2	(0.5)	8	(2.1)	0	(0.0)	28	(2.4)	3	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(14.1)	9	(2.3)	56	(14.1)	10	(2.5)	51	(13.4)	10	(2.6)	162	(13.9)	29	(2.5)
無力症	3	(0.8)	1	(0.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	13	(1.1)	1	(0.1)
カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胸部不快感	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.3)	1	(0.1)
胸痛	5	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	9	(0.8)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(14.1)	9	(2.3)	56	(14.1)	10	(2.5)	51	(13.4)	10	(2.6)	162	(13.9)	29	(2.5)
悪寒	5	(1.3)	2	(0.5)	5	(1.3)	1	(0.3)	3	(0.8)	1	(0.3)	13	(1.1)	4	(0.3)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
医療機器機能不良	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
溢出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	9	(2.3)	4	(1.0)	12	(3.0)	4	(1.0)	7	(1.8)	4	(1.0)	28	(2.4)	12	(1.0)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
冷感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
熱感	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)	2	(0.2)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
全身健康状態低下	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
全身性浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
低体温	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
埋込み部位血栓	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
注入部位紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(14.1)	9	(2.3)	56	(14.1)	10	(2.5)	51	(13.4)	10	(2.6)	162	(13.9)	29	(2.5)
注入部位血管外漏出	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.3)	1	(0.1)
注入部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)
注入部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
限局性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
倦怠感	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
医療機器不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
医療機器使用部位反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
粘膜の炎症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
多臓器不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
浮腫	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
末梢性浮腫	3	(0.8)	0	(0.0)	10	(2.5)	1	(0.3)	5	(1.3)	1	(0.3)	18	(1.5)	2	(0.2)
疼痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(14.1)	9	(2.3)	56	(14.1)	10	(2.5)	51	(13.4)	10	(2.6)	162	(13.9)	29	(2.5)
発熱	19	(4.9)	3	(0.8)	14	(3.5)	2	(0.5)	16	(4.2)	1	(0.3)	49	(4.2)	6	(0.5)
口渇	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.3)	9	(0.8)	2	(0.2)
胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胆石症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胆嚢腫大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝硬変	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)
黄疸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
門脈圧亢進症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
免疫系障害	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
薬物過敏症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
免疫系障害	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
食物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低 γ グロブリン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	62	(15.9)	1	(0.3)	77	(19.4)	2	(0.5)	87	(22.8)	0	(0.0)	226	(19.4)	3	(0.3)
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
唾液腺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
細菌性肛門直腸感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
菌血症	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
細菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)
気管支炎	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
蜂巣炎	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	12	(3.1)	1	(0.3)	16	(4.0)	1	(0.3)	23	(6.0)	0	(0.0)	51	(4.4)	2	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	62	(15.9)	1	(0.3)	77	(19.4)	2	(0.5)	87	(22.8)	0	(0.0)	226	(19.4)	3	(0.3)
結腸膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
医療機器関連感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
糖尿病性足感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
丹毒	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
真菌血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
皮膚真菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
H1N1 インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
HIV 感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	62	(15.9)	1	(0.3)	77	(19.4)	2	(0.5)	87	(22.8)	0	(0.0)	226	(19.4)	3	(0.3)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
埋込み部位感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
大葉性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	12	(1.0)	0	(0.0)
食道カンジダ症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
爪真菌症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
口腔真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	62	(15.9)	1	(0.3)	77	(19.4)	2	(0.5)	87	(22.8)	0	(0.0)	226	(19.4)	3	(0.3)
骨盤膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺炎	7	(1.8)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)	21	(1.8)	0	(0.0)
シュードモナス菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
偽膜性大腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
膿尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
敗血症	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	19	(1.6)	0	(0.0)
敗血症性静脈炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
敗血症性ショック	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	62	(15.9)	1	(0.3)	77	(19.4)	2	(0.5)	87	(22.8)	0	(0.0)	226	(19.4)	3	(0.3)
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮下組織膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
全身性カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上気道感染	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
尿路感染	10	(2.6)	0	(0.0)	18	(4.5)	0	(0.0)	16	(4.2)	0	(0.0)	44	(3.8)	0	(0.0)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
ウイルス性咽頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
創傷感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	17	(4.4)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	42	(3.6)	0	(0.0)
偶発的過量投与	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	17	(4.4)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	42	(3.6)	0	(0.0)
アルコール中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
術後貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動静脈瘻部位合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食道熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
挫傷	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
焼痂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
転倒	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
股関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
上腕骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
企図的過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節損傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
裂傷	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	17	(4.4)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	42	(3.6)	0	(0.0)
処置後出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
術後胸部処置合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肋骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮下血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿道損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
創傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
創合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
創部分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	23	(5.9)	1	(0.3)	21	(5.3)	6	(1.5)	21	(5.5)	6	(1.6)	65	(5.6)	13	(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.8)	1	(0.3)	7	(0.6)	3	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.8)	1	(0.3)	7	(0.6)	3	(0.3)
血中アルブミン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.2)	2	(0.2)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中クロール減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中乳酸増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
血中カリウム増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	23	(5.9)	1	(0.3)	21	(5.3)	6	(1.5)	21	(5.5)	6	(1.6)	65	(5.6)	13	(1.1)
血圧上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.3)	1	(0.1)
血中ナトリウム減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胸部 X 線異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎クレアチニン･クリアランス減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
尿中結晶陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	23	(5.9)	1	(0.3)	21	(5.3)	6	(1.5)	21	(5.5)	6	(1.6)	65	(5.6)	13	(1.1)
大腸菌検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
真菌検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
A 型インフルエンザウイルス検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
国際標準比減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
肝機能検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球数減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)
単球数増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	23	(5.9)	1	(0.3)	21	(5.3)	6	(1.5)	21	(5.5)	6	(1.6)	65	(5.6)	13	(1.1)
好中球数増加	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.5)	6	(0.5)	4	(0.3)
酸素飽和度低下	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
総蛋白減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
シュードモナス検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
赤血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
尿比重増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.3)	2	(0.2)
トロポニン T 増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	23	(5.9)	1	(0.3)	21	(5.3)	6	(1.5)	21	(5.5)	6	(1.6)	65	(5.6)	13	(1.1)
体重減少	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
尿中白血球陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	23	(5.9)	2	(0.5)	20	(5.1)	0	(0.0)	25	(6.6)	1	(0.3)	68	(5.8)	3	(0.3)
異常体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲減退	4	(1.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	8	(0.7)	1	(0.1)
脱水	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
水分過負荷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
体液貯留	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
高血糖	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	1	(0.3)	8	(0.7)	1	(0.1)
高カリウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
高リン酸塩血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低アルブミン血症	3	(0.8)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
低血糖症	5	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	23	(5.9)	2	(0.5)	20	(5.1)	0	(0.0)	25	(6.6)	1	(0.3)	68	(5.8)	3	(0.3)
低カリウム血症	5	(1.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)	9	(2.4)	0	(0.0)	20	(1.7)	0	(0.0)
低マグネシウム血症	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
過小食	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低リン酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低蛋白血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鉄欠乏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ラクトース不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
マグネシウム欠乏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ビタミン B12 欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ビタミンK欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	28	(7.2)	3	(0.8)	21	(5.3)	1	(0.3)	15	(3.9)	0	(0.0)	64	(5.5)	4	(0.3)
関節痛	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	1	(0.3)	7	(1.8)	0	(0.0)	13	(1.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	28	(7.2)	3	(0.8)	21	(5.3)	1	(0.3)	15	(3.9)	0	(0.0)	64	(5.5)	4	(0.3)
反応性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
背部痛	8	(2.1)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	15	(1.3)	0	(0.0)
滑液包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
足変形	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
凧径部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節硬直	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉内出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋固縮	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
筋痙縮	5	(1.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.6)	2	(0.2)
筋力低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格痛	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格硬直	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉痛	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
ミオパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	28	(7.2)	3	(0.8)	21	(5.3)	1	(0.3)	15	(3.9)	0	(0.0)	64	(5.5)	4	(0.3)
変形性関節症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨関節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
四肢痛	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
軟部組織壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脊椎炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)	8	(2.1)	0	(0.0)	17	(1.5)	0	(0.0)
再発急性骨髄性白血病	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う骨癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ホジキン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)	8	(2.1)	0	(0.0)	17	(1.5)	0	(0.0)
肺腺癌	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
リンパ性白血病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
髄芽腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨髄性白血病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
形質細胞性骨髄腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う腎癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	42	(10.8)	4	(1.0)	38	(9.6)	5	(1.3)	32	(8.4)	7	(1.8)	112	(9.6)	16	(1.4)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	42	(10.8)	4	(1.0)	38	(9.6)	5	(1.3)	32	(8.4)	7	(1.8)	112	(9.6)	16	(1.4)
断端痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
手根管症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
小脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳梗塞	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)
脳虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	17	(4.4)	2	(0.5)	12	(3.0)	2	(0.5)	9	(2.4)	3	(0.8)	38	(3.3)	7	(0.6)
体位性めまい	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
味覚異常	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭痛	13	(3.3)	0	(0.0)	15	(3.8)	3	(0.8)	11	(2.9)	3	(0.8)	39	(3.3)	6	(0.5)
不全片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋緊張低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	42	(10.8)	4	(1.0)	38	(9.6)	5	(1.3)	32	(8.4)	7	(1.8)	112	(9.6)	16	(1.4)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
嗜眠	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
意識消失	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神的機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝性脳症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
失神寸前の状態	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経根障害	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
痙攣発作	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
老年認知症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
発達性会話障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
失神	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
振戦	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)	2	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	42	(10.8)	4	(1.0)	38	(9.6)	5	(1.3)	32	(8.4)	7	(1.8)	112	(9.6)	16	(1.4)
視野欠損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	11	(2.8)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	36	(3.1)	0	(0.0)
激越	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
不安	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
不安障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
抑うつ気分	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
失見当識	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不眠症	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
精神状態変化	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	6	(1.5)	0	(0.0)	14	(3.5)	2	(0.5)	11	(2.9)	2	(0.5)	31	(2.7)	4	(0.3)
急性腎不全	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	1	(0.3)	7	(0.6)	1	(0.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	6	(1.5)	0	(0.0)	14	(3.5)	2	(0.5)	11	(2.9)	2	(0.5)	31	(2.7)	4	(0.3)
急性腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
尿管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性腎臓病	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
排尿困難	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
血尿	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
高シュウ酸塩尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
腎炎症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
腎臓痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
月経困難症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
性器紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
前立腺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外陰腟灼熱感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(5.1)	1	(0.3)	28	(7.1)	1	(0.3)	25	(6.6)	2	(0.5)	73	(6.3)	4	(0.3)
急性肺水腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
喘息	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
カタル	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
咳嗽	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(1.8)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	12	(1.0)	2	(0.2)
呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.0)	1	(0.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	13	(1.1)	1	(0.1)
鼻出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
喀血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
低換気	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肺障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(5.1)	1	(0.3)	28	(7.1)	1	(0.3)	25	(6.6)	2	(0.5)	73	(6.3)	4	(0.3)
肺浸潤	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻閉	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
胸水	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
胸膜痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
湿性咳嗽	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)
肺出血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
呼吸停止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸窮迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸不全	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻漏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	(5.1)	1	(0.3)	28	(7.1)	1	(0.3)	25	(6.6)	2	(0.5)	73	(6.3)	4	(0.3)
頻呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	21	(5.4)	4	(1.0)	23	(5.8)	2	(0.5)	26	(6.8)	3	(0.8)	70	(6.0)	9	(0.8)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
おむつ皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
皮膚乾燥	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
斑状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
紅斑	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.4)	1	(0.1)
男性型多毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
多汗症	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.5)	2	(0.2)
嵌入爪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	21	(5.4)	4	(1.0)	23	(5.8)	2	(0.5)	26	(6.8)	3	(0.8)	70	(6.0)	9	(0.8)
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
色素沈着障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	5	(1.3)	2	(0.5)	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	12	(1.0)	3	(0.3)
アレルギー性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
発疹	3	(0.8)	1	(0.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	8	(2.1)	0	(0.0)	16	(1.4)	1	(0.1)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
皮膚刺激	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面腫脹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
中毒性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
社会環境	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
日常生活動作障害者	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	17	(4.4)	2	(0.5)	13	(3.3)	2	(0.5)	12	(3.1)	1	(0.3)	42	(3.6)	5	(0.4)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
乾性壊疽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
潮紅	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
高血圧	5	(1.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.9)	1	(0.1)
低血圧	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.0)	0	(0.0)	8	(0.7)	1	(0.1)
リンパ浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
蒼白	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢冷感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢静脈疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血栓性静脈炎	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
血管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	17	(4.4)	2	(0.5)	13	(3.3)	2	(0.5)	12	(3.1)	1	(0.3)	42	(3.6)	5	(0.4)
四肢静脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

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

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	390		390		396		396		381		381		1,167		1,167	
with one or more adverse events	268	(68.7)	27	(6.9)	257	(64.9)	28	(7.1)	262	(68.8)	26	(6.8)	787	(67.4)	81	(6.9)
with no adverse events	122	(31.3)	363	(93.1)	139	(35.1)	368	(92.9)	119	(31.2)	355	(93.2)	380	(32.6)	1,086	(93.1)
血液およびリンパ系障害	19	(4.9)	2	(0.5)	19	(4.8)	2	(0.5)	21	(5.5)	2	(0.5)	59	(5.1)	6	(0.5)
貧血	6	(1.5)	0	(0.0)	10	(2.5)	1	(0.3)	7	(1.8)	0	(0.0)	23	(2.0)	1	(0.1)
悪性疾患下の貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
凝血異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
発熱性好中球減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性貧血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血液およびリンパ系障害	19	(4.9)	2	(0.5)	19	(4.8)	2	(0.5)	21	(5.5)	2	(0.5)	59	(5.1)	6	(0.5)
凝固低下状態	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球増加症	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	4	(1.0)	2	(0.5)	9	(0.8)	4	(0.3)
白血球減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
リンパ節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ節症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ球減少症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.2)
好中球減少症	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
好中球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
正色素性正球性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
汎血球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鎌状赤血球貧血クリーゼ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板減少症	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.5)	1	(0.1)
血小板増加症	3	(0.8)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	2	(0.2)
心臓障害	25	(6.4)	2	(0.5)	22	(5.6)	0	(0.0)	24	(6.3)	0	(0.0)	71	(6.1)	2	(0.2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	25	(6.4)	2	(0.5)	22	(5.6)	0	(0.0)	24	(6.3)	0	(0.0)	71	(6.1)	2	(0.2)
急性冠動脈症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
不安定狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
不整脈	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心房細動	5	(1.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	11	(0.9)	2	(0.2)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
完全房室ブロック	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
徐脈	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
心停止	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
心障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心不全	5	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	9	(0.8)	0	(0.0)
急性心不全	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
慢性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
うっ血性心不全	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	11	(0.9)	0	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	25	(6.4)	2	(0.5)	22	(5.6)	0	(0.0)	24	(6.3)	0	(0.0)	71	(6.1)	2	(0.2)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
心嚢液貯留	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
プリンツメタル狭心症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
右室不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上室性頻脈	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
頻脈	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	9	(0.8)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
回転性めまい	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
内分泌障害	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
甲状腺腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
内分泌障害	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
副甲状腺機能亢進症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
性腺機能低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	11	(0.9)	0	(0.0)
片側失明	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼球突出症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼そう痒症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
散瞳	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼充血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
黄疸眼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
眼窩浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
羞明	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
霧視	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	11	(0.9)	0	(0.0)
視力障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	100	(25.6)	7	(1.8)	100	(25.3)	8	(2.0)	92	(24.1)	3	(0.8)	292	(25.0)	18	(1.5)
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹部膨満	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	10	(0.9)	1	(0.1)
腹部ヘルニア	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹痛	17	(4.4)	1	(0.3)	16	(4.0)	0	(0.0)	23	(6.0)	1	(0.3)	56	(4.8)	2	(0.2)
下腹部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
上腹部痛	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	9	(2.4)	1	(0.3)	17	(1.5)	1	(0.1)
腹部圧痛	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
裂肛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
痔瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肛門皮膚垂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
口唇炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性胃炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
顕微鏡的大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	100	(25.6)	7	(1.8)	100	(25.3)	8	(2.0)	92	(24.1)	3	(0.8)	292	(25.0)	18	(1.5)
便秘	12	(3.1)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)	9	(2.4)	0	(0.0)	28	(2.4)	0	(0.0)
下痢	29	(7.4)	1	(0.3)	33	(8.3)	0	(0.0)	38	(10.0)	1	(0.3)	100	(8.6)	2	(0.2)
憩室	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性腸憩室	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口内乾燥	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
十二指腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
消化不良	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
嚥下障害	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
心窩部不快感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
便失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
放屁	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
排便回数増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
胃腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	9	(0.8)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	100	(25.6)	7	(1.8)	100	(25.3)	8	(2.0)	92	(24.1)	3	(0.8)	292	(25.0)	18	(1.5)
消化管運動低下	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸の炎症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸音異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
血便排泄	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
出血性びらん性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
痔核	6	(1.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	13	(1.1)	0	(0.0)
イレウス	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
胃排出不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
炎症性腸疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼡径ヘルニア	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	100	(25.6)	7	(1.8)	100	(25.3)	8	(2.0)	92	(24.1)	3	(0.8)	292	(25.0)	18	(1.5)
腸管虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腸管穿孔	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
大腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸閉塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
巨大結腸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
メレナ	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
腸間膜動脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
悪心	20	(5.1)	3	(0.8)	26	(6.6)	5	(1.3)	14	(3.7)	2	(0.5)	60	(5.1)	10	(0.9)
食道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
膵腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
急性膵炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
口の錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門周囲紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門周囲痛	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	100	(25.6)	7	(1.8)	100	(25.3)	8	(2.0)	92	(24.1)	3	(0.8)	292	(25.0)	18	(1.5)
直腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
直腸裂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
直腸出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
直腸しぶり	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
流涎過多	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
小腸閉塞	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
亜イレウス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
歯痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
嘔吐	15	(3.8)	1	(0.3)	14	(3.5)	2	(0.5)	9	(2.4)	0	(0.0)	38	(3.3)	3	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	71	(18.2)	9	(2.3)	70	(17.7)	10	(2.5)	59	(15.5)	10	(2.6)	200	(17.1)	29	(2.5)
無力症	9	(2.3)	1	(0.3)	7	(1.8)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)	23	(2.0)	1	(0.1)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胸部不快感	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	5	(0.4)	1	(0.1)
胸痛	6	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	11	(0.9)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	71	(18.2)	9	(2.3)	70	(17.7)	10	(2.5)	59	(15.5)	10	(2.6)	200	(17.1)	29	(2.5)
悪寒	5	(1.3)	2	(0.5)	5	(1.3)	1	(0.3)	3	(0.8)	1	(0.3)	13	(1.1)	4	(0.3)
死亡	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
医療機器破損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
医療機器機能不良	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
薬剤離脱症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
溢出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	11	(2.8)	4	(1.0)	14	(3.5)	4	(1.0)	9	(2.4)	4	(1.0)	34	(2.9)	12	(1.0)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
冷感	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
熱感	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)	2	(0.2)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
全身健康状態低下	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
全身性浮腫	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
低体温	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
治癒不良	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	71	(18.2)	9	(2.3)	70	(17.7)	10	(2.5)	59	(15.5)	10	(2.6)	200	(17.1)	29	(2.5)
埋込み部位血栓	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
注入部位紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.3)	1	(0.1)
注入部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)	1	(0.1)
注入部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
限局性浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
倦怠感	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
医療機器不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
医療機器使用部位反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
粘膜の炎症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
多臓器不全	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	71	(18.2)	9	(2.3)	70	(17.7)	10	(2.5)	59	(15.5)	10	(2.6)	200	(17.1)	29	(2.5)
非心臓性胸痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
浮腫	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
末梢性浮腫	4	(1.0)	0	(0.0)	12	(3.0)	1	(0.3)	5	(1.3)	1	(0.3)	21	(1.8)	2	(0.2)
疼痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
骨盤腔内腫瘤	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢腫脹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
発熱	25	(6.4)	3	(0.8)	18	(4.5)	2	(0.5)	20	(5.2)	1	(0.3)	63	(5.4)	6	(0.5)
恥骨上痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口渇	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	5	(1.3)	1	(0.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	1	(0.3)	15	(1.3)	2	(0.2)
胆管炎	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
急性胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
急性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胆石症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	5	(1.3)	1	(0.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	1	(0.3)	15	(1.3)	2	(0.2)
胆嚢腫大	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝硬変	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝不全	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	4	(0.3)	2	(0.2)
黄疸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
門脈圧亢進症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
免疫系障害	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
アナフィラキシー反応	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
薬物過敏症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
食物アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
移植片対宿主病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過敏症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低γグロブリン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	97	(24.9)	1	(0.3)	105	(26.5)	2	(0.5)	112	(29.4)	0	(0.0)	314	(26.9)	3	(0.3)
腹部膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
四肢膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
唾液腺膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
細菌性肛門直腸感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
菌血症	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
細菌性疾患キャリアー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)
気管支炎	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
ブドウ球菌感染性滑液包炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
蜂巣炎	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	18	(4.6)	1	(0.3)	18	(4.5)	1	(0.3)	29	(7.6)	0	(0.0)	65	(5.6)	2	(0.2)
結腸膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	97	(24.9)	1	(0.3)	105	(26.5)	2	(0.5)	112	(29.4)	0	(0.0)	314	(26.9)	3	(0.3)
サイトメガロウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
医療機器関連感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
糖尿病性足感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
憩室炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
丹毒	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
眼感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
真菌血症	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
皮膚真菌感染	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
壊疽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
ロタウイルス胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
H1N1 インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
HIV 感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	97	(24.9)	1	(0.3)	105	(26.5)	2	(0.5)	112	(29.4)	0	(0.0)	314	(26.9)	3	(0.3)
ヘリコバクター感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
帯状疱疹	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
埋込み部位感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
腎感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
喉頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
大葉性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性下気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
結核性髄膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	8	(2.1)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.6)	0	(0.0)	17	(1.5)	0	(0.0)
壊死性筋膜炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	97	(24.9)	1	(0.3)	105	(26.5)	2	(0.5)	112	(29.4)	0	(0.0)	314	(26.9)	3	(0.3)
食道カンジダ症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
爪真菌症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
口腔真菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨髄炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
パラインフルエンザウイルス感染	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨盤膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯周炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性腹膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
細菌性咽頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肺炎	12	(3.1)	0	(0.0)	10	(2.5)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	35	(3.0)	0	(0.0)
シュードモナス菌性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
術後創感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	97	(24.9)	1	(0.3)	105	(26.5)	2	(0.5)	112	(29.4)	0	(0.0)	314	(26.9)	3	(0.3)
偽膜性大腸炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
膿尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
直腸膿瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
敗血症	3	(0.8)	0	(0.0)	9	(2.3)	0	(0.0)	17	(4.5)	0	(0.0)	29	(2.5)	0	(0.0)
敗血症性静脈炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
敗血症性ショック	4	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(1.6)	0	(0.0)	11	(0.9)	0	(0.0)
副鼻腔炎	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
皮下組織膿瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
全身性カンジダ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
足部白癬	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
歯感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
気管気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	97	(24.9)	1	(0.3)	105	(26.5)	2	(0.5)	112	(29.4)	0	(0.0)	314	(26.9)	3	(0.3)
上気道感染	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	15	(1.3)	0	(0.0)
尿路感染	19	(4.9)	0	(0.0)	25	(6.3)	0	(0.0)	28	(7.3)	0	(0.0)	72	(6.2)	0	(0.0)
尿路性敗血症	4	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
ウイルス血症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
ウイルス性咽頭炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外陰部炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
創傷感染	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	23	(5.9)	0	(0.0)	18	(4.5)	0	(0.0)	20	(5.2)	0	(0.0)	61	(5.2)	0	(0.0)
偶発的過量投与	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
アルコール中毒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
術後貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	23	(5.9)	0	(0.0)	18	(4.5)	0	(0.0)	20	(5.2)	0	(0.0)	61	(5.2)	0	(0.0)
足関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動静脈瘻部位合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
動静脈瘻部位血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
自律神経異常反射	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食道熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳振盪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
挫傷	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
焼痂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
転倒	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
凍傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頭部損傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
股関節部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
上腕骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
企図的過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節損傷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	23	(5.9)	0	(0.0)	18	(4.5)	0	(0.0)	20	(5.2)	0	(0.0)	61	(5.2)	0	(0.0)
裂傷	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
多発骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後炎症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
術後胸部処置合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肋骨骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
交通事故	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
坐骨神経損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	23	(5.9)	0	(0.0)	18	(4.5)	0	(0.0)	20	(5.2)	0	(0.0)	61	(5.2)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
皮下血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
各種物質毒性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿道損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
創傷	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
創合併症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
創離開	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
創部分泌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	26	(6.7)	1	(0.3)	27	(6.8)	7	(1.8)	23	(6.0)	6	(1.6)	76	(6.5)	14	(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.8)	1	(0.3)	7	(0.6)	3	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	3	(0.8)	1	(0.3)	7	(0.6)	3	(0.3)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	26	(6.7)	1	(0.3)	27	(6.8)	7	(1.8)	23	(6.0)	6	(1.6)	76	(6.5)	14	(1.2)
血中アルブミン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.2)	2	(0.2)
血中重炭酸塩減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中クロール減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
血中乳酸増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中カリウム減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
血中カリウム増加	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	26	(6.7)	1	(0.3)	27	(6.8)	7	(1.8)	23	(6.0)	6	(1.6)	76	(6.5)	14	(1.2)
血圧上昇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	5	(0.4)	1	(0.1)
血中ナトリウム減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中尿素減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
体温上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胸部 X 線異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
尿中結晶陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	26	(6.7)	1	(0.3)	27	(6.8)	7	(1.8)	23	(6.0)	6	(1.6)	76	(6.5)	14	(1.2)
脳波異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
大腸菌検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
真菌検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
国際標準比減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	26	(6.7)	1	(0.3)	27	(6.8)	7	(1.8)	23	(6.0)	6	(1.6)	76	(6.5)	14	(1.2)
肝機能検査異常	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
リンパ球数減少	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)	1	(0.1)
単球数増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
好中球数増加	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.8)	1	(0.3)	3	(0.8)	2	(0.5)	7	(0.6)	4	(0.3)
酸素飽和度低下	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
総蛋白減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
シュードモナス検査陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
赤血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.1)
尿中赤血球	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿比重増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	26	(6.7)	1	(0.3)	27	(6.8)	7	(1.8)	23	(6.0)	6	(1.6)	76	(6.5)	14	(1.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.3)	4	(0.3)	3	(0.3)
トロポニンT増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿量減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
体重減少	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
体重増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
尿中白血球	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中白血球陽性	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	30	(7.7)	2	(0.5)	26	(6.6)	0	(0.0)	35	(9.2)	1	(0.3)	91	(7.8)	3	(0.3)
異常体重減少	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲減退	5	(1.3)	1	(0.3)	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(0.9)	1	(0.1)
脱水	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	30	(7.7)	2	(0.5)	26	(6.6)	0	(0.0)	35	(9.2)	1	(0.3)	91	(7.8)	3	(0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
電解質失調	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
水分過負荷	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
体液貯留	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
高クレアチニン血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
高血糖	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	1	(0.3)	8	(0.7)	1	(0.1)
高カリウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	12	(1.0)	0	(0.0)
高マグネシウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
高リン酸塩血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
高尿酸血症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低アルブミン血症	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	1	(0.1)
低カルシウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低血糖症	7	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	13	(1.1)	0	(0.0)
低カリウム血症	6	(1.5)	0	(0.0)	7	(1.8)	0	(0.0)	12	(3.1)	0	(0.0)	25	(2.1)	0	(0.0)
低マグネシウム血症	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
過小食	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	30	(7.7)	2	(0.5)	26	(6.6)	0	(0.0)	35	(9.2)	1	(0.3)	91	(7.8)	3	(0.3)
低リン酸血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
低蛋白血症	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
鉄欠乏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ラクトース不耐性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
マグネシウム欠乏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低血糖ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ビタミンB12欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ビタミンK欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	34	(8.7)	3	(0.8)	23	(5.8)	1	(0.3)	20	(5.2)	0	(0.0)	77	(6.6)	4	(0.3)
関節痛	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(1.5)	1	(0.3)	10	(2.6)	0	(0.0)	17	(1.5)	1	(0.1)
反応性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
背部痛	8	(2.1)	0	(0.0)	6	(1.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	16	(1.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	34	(8.7)	3	(0.8)	23	(5.8)	1	(0.3)	20	(5.2)	0	(0.0)	77	(6.6)	4	(0.3)
滑液包炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
足変形	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尺骨部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節硬直	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉内出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋固縮	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
筋痙縮	5	(1.3)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	8	(0.7)	2	(0.2)
筋力低下	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格痛	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格硬直	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉痛	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
ミオパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	34	(8.7)	3	(0.8)	23	(5.8)	1	(0.3)	20	(5.2)	0	(0.0)	77	(6.6)	4	(0.3)
変形性関節症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨関節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
四肢痛	6	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	8	(0.7)	0	(0.0)
顎痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
筋肉減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
軟部組織壊死	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脊椎炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	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）	11	(2.8)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	36	(3.1)	0	(0.0)
急性骨髄性白血病	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
再発急性骨髄性白血病	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腺癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	(2.8)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	36	(3.1)	0	(0.0)
基底細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
胆管癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う骨癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う乳癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
結腸癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う消化器癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肝細胞癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ホジキン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
平滑筋肉腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺腺癌	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肺新生物	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ性白血病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	(2.8)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	36	(3.1)	0	(0.0)
悪性黒色腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
髄芽腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う腎細胞癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨髄性白血病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
食道癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
膵癌	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
形質細胞性骨髄腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺癌	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う腎癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	(2.8)	0	(0.0)	12	(3.0)	0	(0.0)	13	(3.4)	0	(0.0)	36	(3.1)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
扁平上皮癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	56	(14.4)	4	(1.0)	45	(11.4)	5	(1.3)	42	(11.0)	7	(1.8)	143	(12.3)	16	(1.4)
意識変容状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
断端痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
失語症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
手根管症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
小脳出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳出血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脳梗塞	2	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	1	(0.1)
脳虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	56	(14.4)	4	(1.0)	45	(11.4)	5	(1.3)	42	(11.0)	7	(1.8)	143	(12.3)	16	(1.4)
脳血管発作	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
脳血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
認知症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	18	(4.6)	2	(0.5)	12	(3.0)	2	(0.5)	12	(3.1)	3	(0.8)	42	(3.6)	7	(0.6)
体位性めまい	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
味覚異常	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
脳症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
てんかん	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
頭痛	16	(4.1)	0	(0.0)	18	(4.5)	3	(0.8)	13	(3.4)	3	(0.8)	47	(4.0)	6	(0.5)
不全片麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
筋緊張低下	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低酸素性虚血性脳症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
嗜眠	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
意識消失	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
腰髄神経根障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	56	(14.4)	4	(1.0)	45	(11.4)	5	(1.3)	42	(11.0)	7	(1.8)	143	(12.3)	16	(1.4)
精神的機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝性脳症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘルペス後神経痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
失神寸前の状態	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
神経根障害	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
痙攣発作	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	6	(0.5)	0	(0.0)
老年認知症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傾眠	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
発達性会話障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄圧迫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
てんかん重積状態	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	56	(14.4)	4	(1.0)	45	(11.4)	5	(1.3)	42	(11.0)	7	(1.8)	143	(12.3)	16	(1.4)
失神	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
振戦	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)	2	(0.2)
視野欠損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
ウェルニッケ脳症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	15	(3.8)	0	(0.0)	14	(3.5)	0	(0.0)	15	(3.9)	0	(0.0)	44	(3.8)	0	(0.0)
激越	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
不安	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
不安障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
錯乱状態	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
譫妄	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
抑うつ気分	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
失見当識	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
不眠症	5	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	11	(0.9)	0	(0.0)
精神状態変化	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
統合失調症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	15	(3.8)	0	(0.0)	14	(3.5)	0	(0.0)	15	(3.9)	0	(0.0)	44	(3.8)	0	(0.0)
睡眠障害	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
自殺念慮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	11	(2.8)	0	(0.0)	20	(5.1)	2	(0.5)	21	(5.5)	2	(0.5)	52	(4.5)	4	(0.3)
急性腎不全	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	9	(2.4)	1	(0.3)	13	(1.1)	1	(0.1)
急性腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
無尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿管結石	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
着色尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性腎臓病	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
排尿困難	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
血尿	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
高シュウ酸塩尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
失禁	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腎炎症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
乏尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
頻尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
腎前性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
蛋白尿	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	1	(0.1)
腎障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	11	(2.8)	0	(0.0)	20	(5.1)	2	(0.5)	21	(5.5)	2	(0.5)	52	(4.5)	4	(0.3)
腎臓痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腹圧性尿失禁	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	5	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	9	(0.8)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
月経困難症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
性器紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
卵巣静脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
精巣痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
腟出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
外陰腟灼熱感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(9.0)	1	(0.3)	42	(10.6)	1	(0.3)	35	(9.2)	2	(0.5)	112	(9.6)	4	(0.3)
急性肺水腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
喘息	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
カタル	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	6	(1.6)	0	(0.0)	12	(1.0)	0	(0.0)
咳嗽	6	(1.5)	0	(0.0)	9	(2.3)	1	(0.3)	6	(1.6)	1	(0.3)	21	(1.8)	2	(0.2)
呼吸困難	1	(0.3)	0	(0.0)	9	(2.3)	1	(0.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	15	(1.3)	1	(0.1)
鼻出血	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)
喀血	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
低換気	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低酸素症	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
喉頭狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
肺障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肺浸潤	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
鼻閉	3	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(9.0)	1	(0.3)	42	(10.6)	1	(0.3)	35	(9.2)	2	(0.5)	112	(9.6)	4	(0.3)
口腔咽頭痛	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
胸水	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	7	(0.6)	0	(0.0)
胸膜痛	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	5	(1.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	0	(0.0)
気胸	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
湿性咳嗽	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
肺塞栓症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	5	(0.4)	1	(0.1)
肺出血	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
肺水腫	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
呼吸停止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
呼吸抑制	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
呼吸窮迫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸不全	5	(1.3)	0	(0.0)	4	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(0.9)	0	(0.0)
気道うっ血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(9.0)	1	(0.3)	42	(10.6)	1	(0.3)	35	(9.2)	2	(0.5)	112	(9.6)	4	(0.3)
鼻漏	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
頻呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
喘鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	26	(6.7)	4	(1.0)	26	(6.6)	2	(0.5)	34	(8.9)	3	(0.8)	86	(7.4)	9	(0.8)
ざ瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
脱毛症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
水疱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	1	(0.3)	0	(0.0)	5	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	9	(0.8)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
おむつ皮膚炎	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
皮膚乾燥	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	5	(0.4)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	26	(6.7)	4	(1.0)	26	(6.6)	2	(0.5)	34	(8.9)	3	(0.8)	86	(7.4)	9	(0.8)
斑状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
紅斑	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	6	(0.5)	1	(0.1)
皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
男性型多毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
多汗症	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.5)	2	(0.2)
嵌入爪	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
点状出血	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
色素沈着障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	5	(1.3)	2	(0.5)	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(1.0)	1	(0.3)	13	(1.1)	3	(0.3)
アレルギー性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
発疹	6	(1.5)	1	(0.3)	5	(1.3)	0	(0.0)	10	(2.6)	0	(0.0)	21	(1.8)	1	(0.1)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
全身性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
丘疹性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
皮膚刺激	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚病変	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	26	(6.7)	4	(1.0)	26	(6.6)	2	(0.5)	34	(8.9)	3	(0.8)	86	(7.4)	9	(0.8)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面腫脹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
中毒性皮疹	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
社会環境	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
日常生活動作障害者	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	22	(5.6)	2	(0.5)	13	(3.3)	2	(0.5)	17	(4.5)	1	(0.3)	52	(4.5)	5	(0.4)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	4	(0.3)	0	(0.0)
乾性壊疽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
潮紅	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.2)
血腫	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
高血圧	6	(1.5)	0	(0.0)	6	(1.5)	1	(0.3)	2	(0.5)	0	(0.0)	14	(1.2)	1	(0.1)
高血圧クリーゼ	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
低血圧	5	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(1.0)	0	(0.0)	10	(0.9)	1	(0.1)
リンパ浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-3　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	22	(5.6)	2	(0.5)	13	(3.3)	2	(0.5)	17	(4.5)	1	(0.3)	52	(4.5)	5	(0.4)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
蒼白	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢冷感	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢静脈疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈炎	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
ショック	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
血栓性静脈炎	2	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)	0	(0.0)
血管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)
四肢静脈血栓症	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

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

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

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

MedDRA.ver. 18.0

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0001, Subject ID=116023, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=63 Years										
116023	Post-Infusion Before Week 4	6	肝硬変	6 Days	Moderate	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (729 mg)	10 mg/kg (729 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0001, Subject ID=116028, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=57 Years										
116028	Post-Infusion After Week 4	34	低血糖症	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (823 mg)	9.9 mg/kg (823 mg)
		34	低血圧	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (823 mg)	9.9 mg/kg (823 mg)
		38	低血圧	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (823 mg)	9.9 mg/kg (823 mg)
		57	肺炎	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (823 mg)	9.9 mg/kg (823 mg)
		77	胸痛	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	9.9 mg/kg (823 mg)	9.9 mg/kg (823 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0001, Subject ID=116141, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
116141	Post-Infusion After Week 4	80	インフルエンザ	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (664 mg)	10 mg/kg (664 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116051, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=69 Years										
116051	Post-Infusion Before Week 4	15	下痢	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (461 mg)	10 mg/kg (461 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116145, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=68 Years										
116145	Post-Infusion Before Week 4	27	慢性閉塞性肺疾患	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (680 mg)	10 mg/kg (680 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116145, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=68 Years										
116145	Post-Infusion After Week 4	87	水分過負荷	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (680 mg)	10 mg/kg (680 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0014, Subject ID=116253, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116253	Post-Infusion After Week 4	34	片側失明	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (561 mg)	10 mg/kg (561 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0021, Subject ID=116625, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
116625	Post-Infusion Before Week 4	25	貧血	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
	Post-Infusion After Week 4	46	副甲状腺機能亢進症	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0026, Subject ID=116088, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
116088	Post-Infusion After Week 4	40	尿路感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (559 mg)	10 mg/kg (559 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0026, Subject ID=116092, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116092	Post-Infusion After Week 4	34	尿路性敗血症	1.08 Months	Moderate	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (540 mg)	10 mg/kg (540 mg)
		74	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (540 mg)	10 mg/kg (540 mg)
		84	てんかん重積状態	3 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (540 mg)	10 mg/kg (540 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0026, Subject ID=116307, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
116307	Post-Infusion After Week 4	37	意識消失	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (862 mg)	10 mg/kg (862 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0026, Subject ID=116964, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
116964	Post-Infusion Before Week 4	14	急性心不全	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (738 mg)	10 mg/kg (738 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0027, Subject ID=116084, Gender=F, Race=White, Age=50 Years										
116084	Post-Infusion Before Week 4	22	腹痛	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1053 mg)	10 mg/kg (1053 mg)
	Post-Infusion After Week 4	35	失神	2 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1053 mg)	10 mg/kg (1053 mg)
		44	腹痛	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1053 mg)	10 mg/kg (1053 mg)
		55	腹痛	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1053 mg)	10 mg/kg (1053 mg)
		70	腹痛	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1053 mg)	10 mg/kg (1053 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0027, Subject ID=116737, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
116737	Post-Infusion Before Week 4	17	上気道感染	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (817 mg)	10 mg/kg (817 mg)
		20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (817 mg)	10 mg/kg (817 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0031, Subject ID=116402, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0031, Subject ID=116402, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
116402	Post-Infusion After Week 4	40	恥骨上痛	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (870 mg)	10 mg/kg (870 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0031, Subject ID=116750, Gender=F, Race=White, Age=63 Years										
116750	Post-Infusion Before Week 4	2	深部静脈血栓症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (620 mg)	10 mg/kg (620 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0031, Subject ID=116790, Gender=F, Race=White, Age=61 Years										
116790	Post-Infusion After Week 4	46	脳血管発作	10 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (450 mg)	10 mg/kg (450 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0032, Subject ID=116151, Gender=M, Race=White, Age=80 Years										
116151	Post-Infusion Before Week 4	8	激越	1.22 Months	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0033, Subject ID=116169, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116169	Post-Infusion Before Week 4	15	遠隔転移を伴う骨癌	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (803 mg)	10 mg/kg (803 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0034, Subject ID=116467, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
116467	Infusion	1	心房細動	1.14 Weeks	Moderate	N		Resolved	10 mg/kg (758 mg)	10 mg/kg (758 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116193, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116193, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
116193	Post-Infusion After Week 4	68	肺炎	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
		81	疲労	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
		83	末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、組織型不明	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116392, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=53 Years										
116392	Post-Infusion Before Week 4	13	好中球減少症	1.71 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (670 mg)	10 mg/kg (670 mg)
	Post-Infusion After Week 4	69	急性骨髄性白血病	3.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (670 mg)	10 mg/kg (670 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116760, Gender=F, Race=White, Age=37 Years										
116760	Post-Infusion After Week 4	33	腹痛	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (793 mg)	10 mg/kg (793 mg)
		70	失神寸前の状態	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (793 mg)	10 mg/kg (793 mg)
		73	発熱	17.53 Hours	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (793 mg)	10 mg/kg (793 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116761, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
116761	Post-Infusion Before Week 4	3	肺炎	2.89 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (713 mg)	10 mg/kg (713 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116924, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116924, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										
116924	Post-Infusion Before Week 4	24	再発急性骨髄性白血病	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (806 mg)	10 mg/kg (806 mg)
	Post-Infusion After Week 4	81	神経痛	3.61 Months	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (806 mg)	10 mg/kg (806 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0041, Subject ID=116843, Gender=F, Race=White, Age=57 Years										
116843	Post-Infusion Before Week 4	16	一過性脳虚血発作	21 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (497 mg)	10 mg/kg (497 mg)
	Post-Infusion After Week 4	34	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (497 mg)	10 mg/kg (497 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0046, Subject ID=116244, Gender=M, Race=White, Age=51 Years										
116244	Post-Infusion After Week 4	78	発熱	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (841 mg)	10 mg/kg (841 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0046, Subject ID=116695, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
116695	Post-Infusion After Week 4	39	アナフィラキシー反応	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (710 mg)	10 mg/kg (710 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0048, Subject ID=116034, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
116034	Post-Infusion After Week 4	63	急性心筋梗塞	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (745 mg)	10 mg/kg (745 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0048, Subject ID=116918, Gender=M, Race=White, Age=51 Years										
116918	Post-Infusion After Week 4	50	脱水	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (779 mg)	10 mg/kg (779 mg)
		53	急性腎不全	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (779 mg)	10 mg/kg (779 mg)
		53	うっ血性心不全	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (779 mg)	10 mg/kg (779 mg)
		53	慢性閉塞性肺疾患	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (779 mg)	10 mg/kg (779 mg)
		53	高血圧クリーゼ	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (779 mg)	10 mg/kg (779 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0052, Subject ID=116603, Gender=M, Race=White, Age=79 Years										
116603	Post-Infusion After Week 4	63	うっ血性心不全	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10.4 mg/kg (721 mg)	10.4 mg/kg (721 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0052, Subject ID=116855, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
116855	Post-Infusion After Week 4	32	うっ血性心不全	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (727 mg)	10 mg/kg (727 mg)
		32	認知症	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (727 mg)	10 mg/kg (727 mg)
		32	精神状態変化	3.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (727 mg)	10 mg/kg (727 mg)
		34	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (727 mg)	10 mg/kg (727 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0057, Subject ID=116584, Gender=F, Race=Multiple, Age=23 Years										
116584	Post-Infusion Before Week 4	10	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (979 mg)	10 mg/kg (979 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0060, Subject ID=116642, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										
116642	Post-Infusion Before Week 4	28	丹毒	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1250 mg)	10 mg/kg (1250 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0061, Subject ID=116810, Gender=F, Race=Asian, Age=79 Years										
116810	Post-Infusion Before Week 4	11	慢性腎臓病	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
	Post-Infusion After Week 4	33	肺炎	1.71 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0065, Subject ID=117151, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years										
117151	Post-Infusion Before Week 4	23	筋骨格系胸痛	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (724 mg)	10 mg/kg (724 mg)
	Post-Infusion After Week 4	41	無力症	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (724 mg)	10 mg/kg (724 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0068, Subject ID=117008, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years										
117008	Post-Infusion After Week 4	44	嚥下障害	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (364 mg)	10 mg/kg (364 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0072, Subject ID=116667, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										
116667	Post-Infusion Before Week 4	20	肺出血	2.14 Weeks	Moderate	Y	N/A	Resolved	9.6 mg/kg (500 mg)	9.6 mg/kg (500 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0072, Subject ID=116667, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										
116667	Post-Infusion After Week 4	53	脊髄圧迫	Continuing	Severe	N		Not Resolved	9.6 mg/kg (500 mg)	9.6 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116708, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
116708	Post-Infusion After Week 4	39	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (820 mg)	10 mg/kg (820 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116797, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
116797	Post-Infusion Before Week 4	15	無力症	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116839, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
116839	Post-Infusion After Week 4	57	慢性閉塞性肺疾患	1.35 Months	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116909, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
116909	Post-Infusion Before Week 4	16	蜂巣炎	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (800 mg)	10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116952, Gender=F, Race=White, Age=89 Years										
116952	Post-Infusion Before Week 4	2	老年認知症	2.57 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (700 mg)	10 mg/kg (700 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0076, Subject ID=116574, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
116574	Post-Infusion After Week 4	42	不整脈	2.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
		67	下痢	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
		84	呼吸不全	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0076, Subject ID=117049, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										
117049	Post-Infusion After Week 4	30	急性膵炎	3.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (790 mg)	10 mg/kg (790 mg)
		44	真菌血症	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (790 mg)	10 mg/kg (790 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0078, Subject ID=116564, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
116564	Post-Infusion Before Week 4	27	好中球減少症	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (660 mg)	10 mg/kg (660 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0078, Subject ID=116634, Gender=M, Race=White, Age=41 Years										
116634	Post-Infusion After Week 4	41	菌血症	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (700 mg)	10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0078, Subject ID=116822, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
116822	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1125 mg)	10 mg/kg (1125 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0079, Subject ID=117065, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0079, Subject ID=117065, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										
117065	Post-Infusion Before Week 4	3	呼吸不全	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
		5	腸出血	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
		9	急性肺水腫	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0079, Subject ID=117106, Gender=F, Race=White, Age=47 Years										
117106	Post-Infusion Before Week 4	9	血便排泄	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (555 mg)	10 mg/kg (555 mg)
		19	大腸出血	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (555 mg)	10 mg/kg (555 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0082, Subject ID=117220, Gender=F, Race=White, Age=56 Years										
117220	Post-Infusion Before Week 4	25	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0086, Subject ID=116343, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
116343	Post-Infusion Before Week 4	9	肺膿瘍	2.76 Months	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (792 mg)	10 mg/kg (792 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0087, Subject ID=116296, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
116296	Post-Infusion Before Week 4	4	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0087, Subject ID=116296, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
116296	Post-Infusion Before Week 4	4	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)
		4	血中乳酸増加	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)
		4	心停止	9 Minutes	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)
		4	敗血症性ショック	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)
		11	心不全	1 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (830 mg)	10 mg/kg (830 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0087, Subject ID=116405, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=44 Years										
116405	Post-Infusion Before Week 4	2	医療機器機能不良	3.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (867 mg)	10 mg/kg (867 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0087, Subject ID=116523, Gender=M, Race=White, Age=45 Years										
116523	Post-Infusion Before Week 4	3	褥瘡性潰瘍	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (640 mg)	10 mg/kg (640 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0087, Subject ID=116864, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=47 Years										
116864	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
	Post-Infusion After Week 4	30	菌血症	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0087, Subject ID=116864, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=47 Years										
116864	Post-Infusion After Week 4	30	壊死性筋膜炎	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
		30	上室性頻脈	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
		30	尿路感染	4 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
		50	ウェルニッケ脳症	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
		51	呼吸不全	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
		51	敗血症性ショック	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
		57	肝不全	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (471 mg)	10 mg/kg (471 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0087, Subject ID=117016, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
117016	Post-Infusion After Week 4	72	尿路感染	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (841 mg)	10 mg/kg (841 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116433, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
116433	Post-Infusion After Week 4	31	前立腺癌	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (800 mg)	10 mg/kg (800 mg)
		31	尿路性敗血症	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (800 mg)	10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116539, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116539, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
116539	Post-Infusion After Week 4	79	骨癌	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (623 mg)	10 mg/kg (623 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116558, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
116558	Post-Infusion After Week 4	49	膵癌	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (800 mg)	10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116809, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
116809	Post-Infusion Before Week 4	2	呼吸不全	3.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (530 mg)	10 mg/kg (530 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116992, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
116992	Post-Infusion Before Week 4	29	肺腺癌	2.02 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (480 mg)	10 mg/kg (480 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=117046, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
117046	Post-Infusion After Week 4	38	死亡	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (890 mg)	10 mg/kg (890 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0091, Subject ID=116202, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
116202	Post-Infusion Before Week 4	19	血栓性静脈炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (700 mg)	10 mg/kg (700 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0093, Subject ID=117212, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
117212	Post-Infusion Before Week 4	17	尿路感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (530 mg)	10 mg/kg (530 mg)
		25	下痢	2.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (530 mg)	10 mg/kg (530 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0101, Subject ID=116935, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
116935	Post-Infusion After Week 4	49	痙攣発作	15 Minutes	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (595 mg)	10 mg/kg (595 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116395, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
116395	Post-Infusion After Week 4	56	肺水腫	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (1086 mg)	10 mg/kg (1086 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116709, Gender=F, Race=White, Age=90 Years										
116709	Post-Infusion Before Week 4	18	うっ血性心不全	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (409 mg)	10 mg/kg (409 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116869, Gender=F, Race=White, Age=87 Years										
116869	Post-Infusion After Week 4	75	敗血症	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (834 mg)	10 mg/kg (834 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0104, Subject ID=116474, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
116474	Post-Infusion Before Week 4	20	急性心不全	30 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (617 mg)	10 mg/kg (617 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0119, Subject ID=116143, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
116143	Post-Infusion After Week 4	65	インフルエンザ様疾患	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (740 mg)	10 mg/kg (740 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0119, Subject ID=116796, Gender=M, Race=White, Age=44 Years										
116796	Post-Infusion Before Week 4	28	前立腺炎	1.94 Months	Mild	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (885 mg)	10.1 mg/kg (885 mg)
	Post-Infusion After Week 4	85	ブドウ球菌感染性滑液包炎	Continuing	Mild	N	N/A	Resolving	10.1 mg/kg (885 mg)	10.1 mg/kg (885 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=116486, Gender=F, Race=White, Age=89 Years										
116486	Post-Infusion After Week 4	53	心不全	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (860 mg)	10 mg/kg (860 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=116644, Gender=F, Race=White, Age=73 Years										
116644	Post-Infusion After Week 4	47	静脈炎	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (816 mg)	10 mg/kg (816 mg)
		48	喘息	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (816 mg)	10 mg/kg (816 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=117127, Gender=M, Race=White, Age=88 Years										
117127	Post-Infusion After Week 4	75	心不全	5 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (780 mg)	10 mg/kg (780 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0121, Subject ID=116733, Gender=M, Race=White, Age=56 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0121, Subject ID=116733, Gender=M, Race=White, Age=56 Years										
116733	Post-Infusion Before Week 4	2	胃腸出血	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (730 mg)	10 mg/kg (730 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0122, Subject ID=116310, Gender=F, Race=White, Age=90 Years										
116310	Post-Infusion Before Week 4	3	小腸閉塞	5 Days	Severe	Y	N/A	Fatal	10 mg/kg (444 mg)	10 mg/kg (444 mg)
		5	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (444 mg)	10 mg/kg (444 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0128, Subject ID=116489, Gender=F, Race=Asian, Age=91 Years										
116489	Post-Infusion Before Week 4	8	脳梗塞	1.84 Months	Severe	Y	N/A	Sequelae	10 mg/kg (420 mg)	10 mg/kg (420 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0130, Subject ID=116229, Gender=M, Race=Asian, Age=83 Years										
116229	Post-Infusion Before Week 4	27	肺炎	2.6 Months	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (568 mg)	10 mg/kg (568 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0130, Subject ID=116443, Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years										
116443	Post-Infusion After Week 4	48	脳梗塞	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (524 mg)	10 mg/kg (524 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0130, Subject ID=116560, Gender=F, Race=Asian, Age=84 Years										
116560	Post-Infusion After Week 4	37	胆管炎	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (391 mg)	10 mg/kg (391 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0132, Subject ID=116278, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years										
116278	Post-Infusion After Week 4	71	イレウス	3.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (503 mg)	10 mg/kg (503 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0132, Subject ID=116734, Gender=M, Race=Asian, Age=84 Years										
116734	Post-Infusion After Week 4	34	下痢	3 Days	Mild	Y	N/A	Resolved	10 mg/kg (562 mg)	10 mg/kg (562 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0136, Subject ID=116779, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116779	Post-Infusion Before Week 4	14	誤嚥性肺炎	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (392 mg)	10 mg/kg (392 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0137, Subject ID=116204, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years										
116204	Post-Infusion After Week 4	75	肝細胞癌	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (486 mg)	10 mg/kg (486 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0138, Subject ID=116525, Gender=M, Race=Asian, Age=87 Years										
116525	Post-Infusion After Week 4	48	尿路性敗血症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (490 mg)	10 mg/kg (490 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0145, Subject ID=116605, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116605	Post-Infusion Before Week 4	7	敗血症	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (527 mg)	10 mg/kg (527 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0146, Subject ID=116121, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116121	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (560 mg)	10 mg/kg (560 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0146, Subject ID=116535, Gender=M, Race=Asian, Age=82 Years										
116535	Post-Infusion After Week 4	61	無力症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (406 mg)	10 mg/kg (406 mg)
		77	腸間膜動脈血栓症	14.08 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (406 mg)	10 mg/kg (406 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0149, Subject ID=116598, Gender=M, Race=Asian, Age=80 Years										
116598	Post-Infusion Before Week 4	25	誤嚥性肺炎	1.31 Months	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (470 mg)	10 mg/kg (470 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0149, Subject ID=117005, Gender=F, Race=Asian, Age=75 Years										
117005	Post-Infusion Before Week 4	15	脳出血	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (680 mg)	10 mg/kg (680 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0152, Subject ID=116679, Gender=F, Race=White, Age=30 Years										
116679	Post-Infusion Before Week 4	2	心不全	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (598 mg)	10 mg/kg (598 mg)
		20	胸痛	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (598 mg)	10 mg/kg (598 mg)
	Post-Infusion After Week 4	58	発熱性好中球減少症	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (598 mg)	10 mg/kg (598 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0153, Subject ID=116181, Gender=M, Race=Asian, Age=82 Years										
116181	Post-Infusion After Week 4	42	誤嚥性肺炎	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (650 mg)	10 mg/kg (650 mg)
		42	尿路感染	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (650 mg)	10 mg/kg (650 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0153, Subject ID=116350, Gender=F, Race=Asian, Age=83 Years										
116350	Post-Infusion Before Week 4	5	心不全	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (375 mg)	10 mg/kg (375 mg)
		5	肺炎	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (375 mg)	10 mg/kg (375 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0162, Subject ID=117004, Gender=M, Race=Asian, Age=83 Years										
117004	Post-Infusion Before Week 4	17	出血性腸憩室	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (568 mg)	10 mg/kg (568 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116920, Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years										
116920	Post-Infusion After Week 4	62	低酸素性虚血性脳症	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (558 mg)	10 mg/kg (558 mg)
		62	プリンツメタル狭心症	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (558 mg)	10 mg/kg (558 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116094, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
116094	Post-Infusion Before Week 4	21	蜂巣炎	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (844 mg)	10 mg/kg (844 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116415, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116415, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116415	Post-Infusion Before Week 4	27	失神寸前の状態	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (536 mg)	10 mg/kg (536 mg)
	Post-Infusion After Week 4	34	一過性脳虚血発作	15 Minutes	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (536 mg)	10 mg/kg (536 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116457, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
116457	Post-Infusion After Week 4	76	肺炎	3.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (818 mg)	10 mg/kg (818 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116465, Gender=F, Race=White, Age=42 Years										
116465	Post-Infusion Before Week 4	7	胃腸の炎症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (841 mg)	10 mg/kg (841 mg)
		8	代謝性脳症	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (841 mg)	10 mg/kg (841 mg)
		10	大腸菌検査陽性	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (841 mg)	10 mg/kg (841 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116476, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=79 Years										
116476	Post-Infusion Before Week 4	20	糖尿病性足感染	23.02 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (859 mg)	10 mg/kg (859 mg)
		20	敗血症	23.02 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (859 mg)	10 mg/kg (859 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116757, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
116757	Post-Infusion Before Week 4	16	貧血	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (732 mg)	10 mg/kg (732 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116757, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
116757	Post-Infusion Before Week 4	16	うっ血性心不全	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (732 mg)	10 mg/kg (732 mg)
		16	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (732 mg)	10 mg/kg (732 mg)
	Post-Infusion After Week 4	66	間質性肺疾患	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (732 mg)	10 mg/kg (732 mg)
		67	出血性貧血	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (732 mg)	10 mg/kg (732 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116787, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
116787	Post-Infusion After Week 4	41	尿路感染	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (827 mg)	10 mg/kg (827 mg)
		83	急性腎盂腎炎	1.18 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (827 mg)	10 mg/kg (827 mg)
		83	尿路性敗血症	1.18 Months	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (827 mg)	10 mg/kg (827 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0169, Subject ID=116331, Gender=F, Race=White, Age=55 Years										
116331	Post-Infusion Before Week 4	17	低血圧	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (636 mg)	10 mg/kg (636 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0172, Subject ID=116511, Gender=F, Race=White, Age=51 Years										
116511	Post-Infusion After Week 4	51	非心臓性胸痛	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (767 mg)	10 mg/kg (767 mg)
		80	骨盤腔内腫瘤	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (767 mg)	10 mg/kg (767 mg)
		80	嘔吐	1.12 Months	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (767 mg)	10 mg/kg (767 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0177, Subject ID=116678, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										
116678	Post-Infusion Before Week 4	11	低酸素症	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Not Resolved	10 mg/kg (612 mg)	10 mg/kg (612 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0201, Subject ID=117035, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
117035	Post-Infusion After Week 4	30	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.29 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (480 mg)	10 mg/kg (480 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116570, Gender=M, Race=White, Age=68 Years										
116570	Post-Infusion After Week 4	39	胃腺癌	1.15 Months	Severe	N	N/A	Fatal	9.6 mg/kg (500 mg)	9.6 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116631, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
116631	Post-Infusion Before Week 4	18	肺障害	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (460 mg)	10 mg/kg (460 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116934, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										
116934	Post-Infusion After Week 4	46	結腸癌	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (375 mg)	10 mg/kg (375 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0228, Subject ID=116773, Gender=F, Race=Asian, Age=78 Years										
116773	Post-Infusion Before Week 4	26	肺炎	1.38 Months	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (460 mg)	10 mg/kg (460 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0228, Subject ID=117020, Gender=F, Race=Asian, Age=75 Years										
117020	Post-Infusion After Week 4	59	尿路感染	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (700 mg)	10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0237, Subject ID=117055, Gender=M, Race=White, Age=68 Years										
117055	Post-Infusion Before Week 4	5	凝血異常	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (810 mg)	10 mg/kg (810 mg)
		6	偽膜性大腸炎	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (810 mg)	10 mg/kg (810 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0263, Subject ID=117061, Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years										
117061	Post-Infusion Before Week 4	25	菌血症	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10.1 mg/kg (620 mg)	10.1 mg/kg (620 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0264, Subject ID=117170, Gender=F, Race=Asian, Age=84 Years										
117170	Post-Infusion After Week 4	64	脊椎圧迫骨折	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (500 mg)	10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0264, Subject ID=117213, Gender=M, Race=Asian, Age=80 Years										
117213	Post-Infusion After Week 4	57	処置後炎症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	9.6 mg/kg (708 mg)	9.6 mg/kg (708 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0266, Subject ID=116803, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
116803	Post-Infusion Before Week 4	9	痔核	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (960 mg)	10 mg/kg (960 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0266, Subject ID=117066, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
117066	Post-Infusion Before Week 4	25	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (650 mg)	10 mg/kg (650 mg)
	Post-Infusion After Week 4	46	肺炎	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (650 mg)	10 mg/kg (650 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0268, Subject ID=117014, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
117014	Post-Infusion Before Week 4	28	高血圧	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (550 mg)	10 mg/kg (550 mg)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0001, Subject ID=116853, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
116853	Post-Infusion Before Week 4	17	起立性低血圧	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1063 mg)
		24	急性腎不全	2.04 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1063 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116049, Gender=F, Race=White, Age=64 Years										
116049	Post-Infusion Before Week 4	15	腹痛	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (637 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116093, Gender=M, Race=White, Age=61 Years										
116093	Post-Infusion Before Week 4	17	慢性閉塞性肺疾患	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (608 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116255, Gender=M, Race=White, Age=87 Years										
116255	Post-Infusion Before Week 4	10	心停止	14 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (714 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116358, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=25 Years										
116358	Post-Infusion Before Week 4	10	鎌状赤血球貧血クリーゼ	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (547 mg)
	Post-Infusion After Week 4	81	鎌状赤血球貧血クリーゼ	3.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (547 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0010, Subject ID=117085, Gender=F, Race=White, Age=47 Years										
117085	Post-Infusion After Week 4	75	下痢	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1091 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0014, Subject ID=116338, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
116338	Post-Infusion Before Week 4	19	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0016, Subject ID=116471, Gender=F, Race=White, Age=65 Years										
116471	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (513 mg)
		19	低カリウム血症	5 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (513 mg)
		21	脱水	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (513 mg)
		21	尿路感染	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (513 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0016, Subject ID=116471, Gender=F, Race=White, Age=65 Years										
116471	Post-Infusion Before Week 4	28	低カリウム血症	23.6 Hours	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (513 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0016, Subject ID=116710, Gender=M, Race=White, Age=57 Years										
116710	Post-Infusion Before Week 4	20	腹痛	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1230 mg)
		20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1230 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0021, Subject ID=116611, Gender=M, Race=White, Age=87 Years										
116611	Post-Infusion Before Week 4	6	心停止	23 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (455 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0026, Subject ID=116188, Gender=M, Race=White, Age=63 Years										
116188	Post-Infusion Before Week 4	23	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (760 mg)
	Post-Infusion After Week 4	30	肺炎	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (760 mg)
		31	急性骨髄性白血病	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (760 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0026, Subject ID=116568, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
116568	Post-Infusion Before Week 4	26	尿路感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (771 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0027, Subject ID=116076, Gender=M, Race=White, Age=89 Years										
116076	Post-Infusion Before Week 4	19	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (638 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0027, Subject ID=116252, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
116252	Post-Infusion Before Week 4	12	ウイルス血症	1.29 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (928 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0027, Subject ID=116275, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										
116275	Post-Infusion Before Week 4	14	形質細胞性骨髄腫	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (590 mg)
		15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (590 mg)
		28	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (590 mg)
	Post-Infusion After Week 4	38	下痢	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (590 mg)
		84	形質細胞性骨髄腫	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (590 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0032, Subject ID=116089, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
116089	Post-Infusion Before Week 4	24	浮動性めまい	2.17 Months	Severe	N	N/A	Resolved		10.1 mg/kg (640 mg)
		25	貧血	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10.1 mg/kg (640 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0033, Subject ID=116260, Gender=M, Race=White, Age=64 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0033, Subject ID=116260, Gender=M, Race=White, Age=64 Years										
116260	Post-Infusion Before Week 4	22	下痢	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (897 mg)
	Post-Infusion After Week 4	66	食道癌	2.86 Months	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (897 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0034, Subject ID=116129, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
116129	Post-Infusion Before Week 4	14	尿路感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (690 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0036, Subject ID=116031, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=29 Years										
116031	Post-Infusion After Week 4	34	嘔吐	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (540 mg)
		43	貧血	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (540 mg)
		53	肺炎	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (540 mg)
		53	敗血症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (540 mg)
		71	嘔吐	Unknown	Moderate	N	N/A	Unknown		10 mg/kg (540 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0036, Subject ID=116102, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
116102	Post-Infusion Before Week 4	8	胃腸出血	5 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (834 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0037, Subject ID=116057, Gender=M, Race=White, Age=54 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0037, Subject ID=116057, Gender=M, Race=White, Age=54 Years										
116057	Post-Infusion After Week 4	74	嘔吐	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (709 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0037, Subject ID=116090, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
116090	Infusion	1	大腸炎	3.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (878 mg)
	Post-Infusion Before Week 4	2	呼吸窮迫	3.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (878 mg)
		24	脳血管発作	Continuing	Mild	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (878 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116226, Gender=M, Race=White, Age=80 Years										
116226	Post-Infusion Before Week 4	22	排尿困難	Unknown	Severe	N	N/A	Unknown		10 mg/kg (978 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116479, Gender=M, Race=White, Age=71 Years										
116479	Post-Infusion Before Week 4	22	基底細胞癌	3.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1040 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116872, Gender=F, Race=Asian, Age=44 Years										
116872	Post-Infusion After Week 4	58	サイトメガロウイルス血症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (468 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0039, Subject ID=116860, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0039, Subject ID=116860, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										
116860	Post-Infusion Before Week 4	23	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.91 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (467 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0047, Subject ID=117039, Gender=M, Race=White, Age=65 Years										
117039	Post-Infusion After Week 4	49	腹痛	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (1075 mg)
		63	胃腸炎	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1075 mg)
		69	慢性閉塞性肺疾患	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1075 mg)
		81	うっ血性心不全	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1075 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0048, Subject ID=116445, Gender=M, Race=White, Age=79 Years										
116445	Post-Infusion Before Week 4	13	うっ血性心不全	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (877 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0052, Subject ID=116306, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
116306	Post-Infusion Before Week 4	6	腹痛	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (900 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0060, Subject ID=116648, Gender=M, Race=White, Age=56 Years										
116648	Post-Infusion After Week 4	54	壊疽	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (470 mg)
		88	凍傷	5.59 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (470 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0060, Subject ID=116648, Gender=M, Race=White, Age=56 Years										
116648	Post-Infusion After Week 4	88	壊疽	5.59 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (470 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0065, Subject ID=116865, Gender=M, Race=Asian, Age=45 Years										
116865	Post-Infusion After Week 4	38	蜂巣炎	3.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (613 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0065, Subject ID=116979, Gender=M, Race=Asian, Age=33 Years										
116979	Post-Infusion After Week 4	41	薬剤離脱症候群	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (560 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0072, Subject ID=116559, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
116559	Post-Infusion Before Week 4	5	脳虚血	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116280, Gender=F, Race=White, Age=64 Years										
116280	Post-Infusion Before Week 4	11	皮膚潰瘍	2.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		9 mg/kg (585 mg)
	Post-Infusion After Week 4	60	皮膚潰瘍	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		9 mg/kg (585 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116305, Gender=M, Race=White, Age=52 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116305, Gender=M, Race=White, Age=52 Years										
116305	Post-Infusion Before Week 4	9	呼吸不全	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10.2 mg/kg (600 mg)
		25	呼吸不全	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		10.2 mg/kg (600 mg)
		28	敗血症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		10.2 mg/kg (600 mg)
	Post-Infusion After Week 4	58	多臓器不全	23.83 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10.2 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116676, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
116676	Post-Infusion Before Week 4	16	不安障害	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (740 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116801, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
116801	Post-Infusion Before Week 4	16	全身性浮腫	2.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (500 mg)
		23	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (500 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116806, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
116806	Post-Infusion After Week 4	80	慢性腎臓病	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (656 mg)
		80	大腿骨骨折	1.94 Months	Severe	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (656 mg)
		80	各種物質毒性	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (656 mg)
		80	尿路感染	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (656 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116826, Gender=M, Race=White, Age=93 Years										
116826	Post-Infusion Before Week 4	19	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116901, Gender=F, Race=White, Age=32 Years										
116901	Post-Infusion Before Week 4	10	胃腸炎	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10.2 mg/kg (600 mg)
		22	胃腸炎	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10.2 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116929, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
116929	Post-Infusion Before Week 4	3	国際標準比増加	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (900 mg)
		3	呼吸不全	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (900 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0076, Subject ID=116741, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
116741	Post-Infusion Before Week 4	27	心房粗動	3.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1150 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0082, Subject ID=116195, Gender=M, Race=White, Age=30 Years										
116195	Post-Infusion Before Week 4	15	イレウス	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (540 mg)
	Post-Infusion After Week 4	52	遠隔転移を伴う消化器癌	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (540 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0086, Subject ID=116153, Gender=F, Race=White, Age=34 Years										
116153	Post-Infusion After Week 4	41	痔瘻	3 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1080 mg)
		76	裂肛	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1080 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0086, Subject ID=116186, Gender=F, Race=White, Age=63 Years										
116186	Post-Infusion Before Week 4	7	胃腸出血	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (849 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0086, Subject ID=116573, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=26 Years										
116573	Post-Infusion After Week 4	39	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (883 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116082, Gender=M, Race=White, Age=59 Years										
116082	Infusion	1	下痢	1.68 Months	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (780 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116198, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										
116198	Post-Infusion Before Week 4	3	末梢性浮腫	Continuing	Mild	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (620 mg)
		24	心不全	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (620 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116295, Gender=M, Race=White, Age=79 Years										
116295	Post-Infusion After Week 4	52	急性冠動脈症候群	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (800 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116295, Gender=M, Race=White, Age=79 Years										
116295	Post-Infusion After Week 4	71	心不全	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (800 mg)
		79	敗血症性ショック	1.51 Months	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116337, Gender=M, Race=White, Age=88 Years										
116337	Post-Infusion Before Week 4	10	尿路感染	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (720 mg)
	Post-Infusion After Week 4	39	尿路感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (720 mg)
		64	尿路感染	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (720 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116046, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
116046	Post-Infusion Before Week 4	15	血尿	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (740 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116293, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										
116293	Post-Infusion After Week 4	32	細菌性腹膜炎	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (765 mg)
		41	細菌性腹膜炎	2.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (765 mg)
		58	出血性びらん性胃炎	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (765 mg)
		65	出血性びらん性胃炎	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (765 mg)
		90	全身健康状態低下	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (765 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116520, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116520	Post-Infusion After Week 4	75	平滑筋肉腫	5 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (570 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116791, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
116791	Post-Infusion After Week 4	39	十二指腸潰瘍	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		14.8 mg/kg (680 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=117043, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
117043	Post-Infusion Before Week 4	15	肺腺癌	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=117188, Gender=F, Race=White, Age=89 Years										
117188	Post-Infusion After Week 4	37	創傷感染	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (700 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0091, Subject ID=117022, Gender=M, Race=White, Age=57 Years										
117022	Post-Infusion Before Week 4	26	多臓器不全	1 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (808 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0094, Subject ID=116795, Gender=F, Race=Asian, Age=47 Years										
116795	Post-Infusion Before Week 4	6	ショック	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (550 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0095, Subject ID=116670, Gender=M, Race=Asian, Age=88 Years										
116670	Post-Infusion After Week 4	31	不整脈	1.37 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (466 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0101, Subject ID=116442, Gender=M, Race=American Indian Or Alaska Native, Age=33 Years										
116442	Post-Infusion Before Week 4	16	企図的過量投与	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (771 mg)
	Post-Infusion After Week 4	30	敗血症	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (771 mg)
		62	敗血症	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (771 mg)
		76	治癒不良	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (771 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0101, Subject ID=116503, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										
116503	Post-Infusion After Week 4	52	急性心筋梗塞	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (590 mg)
		52	誤嚥性肺炎	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (590 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116265, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
116265	Post-Infusion Before Week 4	21	下痢	2 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (820 mg)
	Post-Infusion After Week 4	63	無力症	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (820 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116311, Gender=F, Race=White, Age=53 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116311, Gender=F, Race=White, Age=53 Years										
116311	Post-Infusion After Week 4	81	誤嚥性肺炎	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (380 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116378, Gender=M, Race=White, Age=63 Years										
116378	Post-Infusion After Week 4	57	肺水腫	1.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (590 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116437, Gender=M, Race=White, Age=80 Years										
116437	Post-Infusion After Week 4	56	意識変容状態	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (581 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116483, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
116483	Post-Infusion Before Week 4	12	呼吸不全	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (770 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0106, Subject ID=116024, Gender=M, Race=White, Age=64 Years										
116024	Post-Infusion Before Week 4	10	ホジキン病	Unknown	Severe	N	N/A	Unknown		10 mg/kg (745 mg)
	Post-Infusion After Week 4	51	敗血症	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (745 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0111, Subject ID=116529, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0111, Subject ID=116529, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
116529	Post-Infusion After Week 4	49	胆管炎	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (730 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0111, Subject ID=117145, Gender=M, Race=White, Age=64 Years										
117145	Post-Infusion Before Week 4	19	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		8 mg/kg (544 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0119, Subject ID=116673, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
116673	Post-Infusion Before Week 4	20	敗血症	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (680 mg)
	Post-Infusion After Week 4	65	尿路感染	1.71 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (680 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=117002, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
117002	Post-Infusion Before Week 4	13	軟部組織壊死	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (710 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0122, Subject ID=116308, Gender=F, Race=White, Age=91 Years										
116308	Post-Infusion Before Week 4	13	急性肺水腫	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (476 mg)
		23	貧血	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (476 mg)
		25	急性肺水腫	1.57 Weeks		N	N/A	Resolved		10 mg/kg (476 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0127, Subject ID=116290, Gender=F, Race=Asian, Age=75 Years										
116290	Post-Infusion After Week 4	46	間質性肺疾患	2.33 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (332 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0135, Subject ID=116100, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years										
116100	Post-Infusion Before Week 4	15	胃出血	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (631 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0138, Subject ID=116900, Gender=F, Race=Asian, Age=83 Years										
116900	Post-Infusion After Week 4	72	急性胆管炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (580 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0146, Subject ID=116400, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years										
116400	Post-Infusion Before Week 4	9	胆管炎	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (386 mg)
	Post-Infusion After Week 4	48	胆管癌	2.56 Months	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (386 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0150, Subject ID=117034, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years										
117034	Post-Infusion Before Week 4	23	感染性脊椎炎	2.96 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (683 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0153, Subject ID=116170, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0153, Subject ID=116170, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years										
116170	Post-Infusion Before Week 4	7	うっ血性心不全	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	慢性腎臓病	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	心内膜炎	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	溶血性貧血	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	誤嚥性肺炎	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0162, Subject ID=116035, Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years										
116035	Post-Infusion Before Week 4	6	誤嚥性肺炎	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (573 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116527, Gender=M, Race=Asian, Age=83 Years										
116527	Post-Infusion Before Week 4	23	尿路感染	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (467 mg)
		26	心不全	1.74 Months	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (467 mg)
	Post-Infusion After Week 4	36	誤嚥性肺炎	1.41 Months	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (467 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116146, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
116146	Post-Infusion After Week 4	57	胃腸出血	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		8 mg/kg (836 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116346, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116346, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										
116346	Post-Infusion After Week 4	40	医療機器関連感染	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (991 mg)
		82	医療機器破損	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (991 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116362, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
116362	Post-Infusion After Week 4	32	うっ血性心不全	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (541 mg)
		78	急性呼吸不全	14.95 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (541 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116410, Gender=F, Race=White, Age=54 Years										
116410	Post-Infusion After Week 4	37	歯周炎	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (732 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116504, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=72 Years										
116504	Post-Infusion After Week 4	35	肺炎	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (595 mg)
		35	敗血症	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (595 mg)
		36	気胸	1 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (595 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116755, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
116755	Post-Infusion Before Week 4	9	骨盤膿瘍	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (750 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=117059, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
117059	Post-Infusion Before Week 4	16	うっ血性心不全	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1082 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=117177, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=77 Years										
117177	Post-Infusion After Week 4	76	遠隔転移を伴う乳癌	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (782 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0178, Subject ID=117225, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
117225	Post-Infusion Before Week 4	6	筋力低下	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10.1 mg/kg (475 mg)
		10	肺炎	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10.1 mg/kg (475 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0200, Subject ID=116651, Gender=M, Race=White, Age=40 Years										
116651	Pre-Infusion	1	痔核	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1940 mg)
	Post-Infusion Before Week 4	3	肛門膿瘍	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1940 mg)
		16	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1940 mg)
	Post-Infusion After Week 4	53	痔瘻	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1940 mg)
		59	裂肛	6 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1940 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0200, Subject ID=116740, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0200, Subject ID=116740, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
116740	Post-Infusion After Week 4	30	不安定狭心症	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1030 mg)
		53	慢性心不全	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (1030 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0201, Subject ID=116640, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
116640	Post-Infusion Before Week 4	23	甲状腺機能亢進症	3.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (880 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0208, Subject ID=116461, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
116461	Post-Infusion Before Week 4	28	循環虚脱	7 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (813 mg)
		28	胃腸出血	7 Hours	Severe	N	N/A	Unknown		10 mg/kg (813 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0208, Subject ID=116697, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116697	Post-Infusion After Week 4	81	心房粗動	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
		81	肺塞栓症	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (600 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116628, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
116628	Post-Infusion After Week 4	34	腎盂腎炎	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		10.5 mg/kg (1150 mg)
		36	下痢	1.48 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10.5 mg/kg (1150 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116703, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
116703	Post-Infusion Before Week 4	14	腎盂腎炎	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		9.9 mg/kg (752 mg)
		23	前立腺癌	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		9.9 mg/kg (752 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116780, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
116780	Post-Infusion Before Week 4	3	尿路感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		9.9 mg/kg (645 mg)
		15	腺癌	3.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		9.9 mg/kg (645 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=117074, Gender=F, Race=White, Age=22 Years										
117074	Post-Infusion Before Week 4	9	鼻炎	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (625 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0222, Subject ID=116789, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
116789	Post-Infusion After Week 4	76	末梢性浮腫	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (590 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0258, Subject ID=116746, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116746	Post-Infusion Before Week 4	21	不整脈	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (677 mg)
	Post-Infusion After Week 4	29	慢性心不全	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (677 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0258, Subject ID=116756, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
116756	Post-Infusion Before Week 4	17	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (670 mg)
		19	低カリウム血症	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (670 mg)
		19	低ナトリウム血症	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (670 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0258, Subject ID=116763, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
116763	Post-Infusion Before Week 4	15	肺炎	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (622 mg)
	Post-Infusion After Week 4	31	慢性心不全	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (622 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0258, Subject ID=117208, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
117208	Post-Infusion After Week 4	72	尿路感染	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (800 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0259, Subject ID=116837, Gender=F, Race=Asian, Age=73 Years										
116837	Post-Infusion After Week 4	34	脳梗塞	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (534 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0260, Subject ID=117050, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years										
117050	Post-Infusion After Week 4	41	低血糖ショック	3.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (420 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0260, Subject ID=117203, Gender=M, Race=Asian, Age=73 Years										
117203	Post-Infusion After Week 4	52	処置後炎症	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		10 mg/kg (620 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0264, Subject ID=117173, Gender=F, Race=Asian, Age=85 Years										
117173	Post-Infusion Before Week 4	3	脳梗塞	Unknown	Moderate	N	N/A	Unknown		10 mg/kg (835 mg)
		18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (835 mg)
		22	錯乱状態	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		10 mg/kg (835 mg)
		22	低血糖症	12.03 Hours	Mild	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (835 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0268, Subject ID=117027, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
117027	Post-Infusion Before Week 4	26	下痢	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (450 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0283, Subject ID=117121, Gender=F, Race=White, Age=31 Years										
117121	Post-Infusion After Week 4	54	発熱	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (625 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0284, Subject ID=117077, Gender=M, Race=White, Age=27 Years										
117077	Post-Infusion Before Week 4	15	播種性血管内凝固	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		10 mg/kg (600 mg)
		26	呼吸停止	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (600 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=9259, Subject ID=117060, Gender=M, Race=White, Age=52 Years										
117060	Post-Infusion Before Week 4	10	腹部膿瘍	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (610 mg)
	Post-Infusion After Week 4	38	菌血症	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (610 mg)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0001, Subject ID=116067, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=65 Years										
116067	Post-Infusion Before Week 4	11	高カリウム血症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116029, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=42 Years										
116029	Post-Infusion Before Week 4	12	反応性関節炎	2 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116050, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=69 Years										
116050	Post-Infusion After Week 4	77	感染性関節炎	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0003, Subject ID=116091, Gender=F, Race=White, Age=50 Years										
116091	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0006, Subject ID=116248, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
116248	Post-Infusion Before Week 4	5	股関節部骨折	1.41 Months	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0006, Subject ID=117101, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
117101	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0013, Subject ID=116341, Gender=F, Race=White, Age=70 Years										
116341	Post-Infusion Before Week 4	26	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0013, Subject ID=116357, Gender=F, Race=White, Age=35 Years										
116357	Post-Infusion Before Week 4	12	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0016, Subject ID=116468, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
116468	Post-Infusion Before Week 4	14	嘔吐	14 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0017, Subject ID=116344, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
116344	Post-Infusion Before Week 4	14	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0019, Subject ID=116825, Gender=F, Race=White, Age=65 Years										
116825	Post-Infusion Before Week 4	28	腎炎症候群	4.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	63	高クレアチニン血症	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0021, Subject ID=116742, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
116742	Post-Infusion Before Week 4	11	心停止	1 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0021, Subject ID=117182, Gender=F, Race=White, Age=83 Years										
117182	Post-Infusion Before Week 4	18	心肺停止	1 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0022, Subject ID=116197, Gender=F, Race=White, Age=69 Years										
116197	Post-Infusion Before Week 4	4	敗血症	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0022, Subject ID=116288, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
116288	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	40	失語症	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		40	不全片麻痺	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0022, Subject ID=116288, Gender=M, Race=White, Age=73 Years										
116288	Post-Infusion After Week 4	40	虚血性脳卒中	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		42	敗血症	2.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		78	徐脈	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0022, Subject ID=116477, Gender=M, Race=White, Age=78 Years										
116477	Post-Infusion Before Week 4	7	敗血症	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		11	慢性腎臓病	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0022, Subject ID=116661, Gender=F, Race=White, Age=63 Years										
116661	Post-Infusion Before Week 4	5	尿管結石	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0026, Subject ID=116262, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
116262	Post-Infusion Before Week 4	4	前立腺癌	1 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0029, Subject ID=116792, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
116792	Post-Infusion Before Week 4	23	尿路性敗血症	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	34	発熱	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0029, Subject ID=116792, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
116792	Post-Infusion After Week 4	38	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		62	上気道感染	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0030, Subject ID=116012, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
116012	Post-Infusion After Week 4	47	胃腸出血	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
		87	胃腸出血	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0030, Subject ID=116077, Gender=F, Race=White, Age=53 Years										
116077	Post-Infusion Before Week 4	14	クロストリジウム・ディフィシレ感染	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0030, Subject ID=116158, Gender=F, Race=White, Age=67 Years										
116158	Post-Infusion After Week 4	30	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0030, Subject ID=116561, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
116561	Post-Infusion Before Week 4	12	クロストリジウム・ディフィシレ感染	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	70	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0031, Subject ID=117056, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
117056	Post-Infusion Before Week 4	8	下痢	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0034, Subject ID=116132, Gender=F, Race=White, Age=79 Years										
116132	Post-Infusion Before Week 4	9	低血糖症	1 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0034, Subject ID=116258, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
116258	Post-Infusion After Week 4	60	遠隔転移を伴う乳癌	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0034, Subject ID=116532, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
116532	Post-Infusion After Week 4	86	肺炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0037, Subject ID=116037, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
116037	Post-Infusion After Week 4	37	心房細動	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	慢性閉塞性肺疾患	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		68	貧血	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116526, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0038, Subject ID=116526, Gender=F, Race=White, Age=72 Years										
116526	Post-Infusion Before Week 4	15	肺炎	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		
		27	骨髄性白血病	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0039, Subject ID=116106, Gender=F, Race=White, Age=47 Years										
116106	Post-Infusion After Week 4	67	下痢	12 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0046, Subject ID=116001, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
116001	Post-Infusion After Week 4	39	慢性閉塞性肺疾患	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		79	悪性黒色腫	1 Hours	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0046, Subject ID=116731, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
116731	Post-Infusion Before Week 4	5	糖尿病性ケトアシドーシス	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0048, Subject ID=116542, Gender=F, Race=Black Or African American, Age=69 Years										
116542	Post-Infusion After Week 4	54	急性腎不全	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		54	脱水	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		64	食道潰瘍	2.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		
		68	胃排出不全	2.71 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0048, Subject ID=116781, Gender=F, Race=White, Age=38 Years										
116781	Post-Infusion Before Week 4	17	腹痛	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		17	非心臓性胸痛	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	75	蜂巣炎	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		77	急性腎不全	4.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0049, Subject ID=116232, Gender=M, Race=White, Age=56 Years										
116232	Post-Infusion Before Week 4	8	アレルギー性皮膚炎	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		10	敗血症	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0051, Subject ID=116821, Gender=M, Race=White, Age=33 Years										
116821	Post-Infusion Before Week 4	2	胸痛	2.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	50	尿路感染	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0052, Subject ID=116304, Gender=F, Race=White, Age=94 Years										
116304	Post-Infusion After Week 4	66	深部静脈血栓症	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		81	深部静脈血栓症	4 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0052, Subject ID=116393, Gender=F, Race=White, Age=60 Years										
116393	Post-Infusion Before Week 4	19	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	40	慢性腎臓病	1 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0055, Subject ID=116537, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=54 Years										
116537	Post-Infusion Before Week 4	11	急性腎不全	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0055, Subject ID=116646, Gender=M, Race=White, Age=60 Years										
116646	Post-Infusion Before Week 4	28	心房細動	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	54	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0057, Subject ID=116543, Gender=F, Race=White, Age=58 Years										
116543	Post-Infusion Before Week 4	22	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0060, Subject ID=116565, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
116565	Post-Infusion Before Week 4	16	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0060, Subject ID=116565, Gender=M, Race=White, Age=67 Years										
116565	Post-Infusion After Week 4	37	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0066, Subject ID=116866, Gender=M, Race=Asian, Age=70 Years										
116866	Post-Infusion Before Week 4	20	無力症	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
		20	小脳出血	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0068, Subject ID=117169, Gender=F, Race=Asian, Age=70 Years										
117169	Post-Infusion Before Week 4	20	冠動脈硬化症	3 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
		20	敗血症	3 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0071, Subject ID=116401, Gender=M, Race=White, Age=74 Years										
116401	Post-Infusion Before Week 4	4	白血球減少症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		5	深部静脈血栓症	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		
		18	痙攣発作	3.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		27	白血球減少症	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	50	痙攣発作	2.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0072, Subject ID=116499, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0072, Subject ID=116499, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
116499	Post-Infusion After Week 4	71	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0072, Subject ID=117076, Gender=M, Race=White, Age=76 Years										
117076	Post-Infusion Before Week 4	3	悪心	4.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116666, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
116666	Post-Infusion Before Week 4	22	末梢性虚血	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116800, Gender=M, Race=White, Age=85 Years										
116800	Post-Infusion Before Week 4	15	下痢	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=116897, Gender=M, Race=White, Age=58 Years										
116897	Post-Infusion Before Week 4	25	扁平上皮癌	1.41 Months	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0074, Subject ID=117190, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
117190	Post-Infusion After Week 4	70	肺炎	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0076, Subject ID=116285, Gender=M, Race=White, Age=51 Years										
116285	Post-Infusion Before Week 4	11	尿閉	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0078, Subject ID=116590, Gender=F, Race=White, Age=59 Years										
116590	Post-Infusion After Week 4	33	好中球減少症	2 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0078, Subject ID=116600, Gender=M, Race=White, Age=64 Years										
116600	Post-Infusion After Week 4	36	骨髄炎	1.18 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	末梢動脈閉塞性疾患	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0083, Subject ID=116563, Gender=F, Race=White, Age=60 Years										
116563	Post-Infusion After Week 4	33	高クレアチニン血症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		
		33	呼吸抑制	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving		
		39	死亡	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0083, Subject ID=116668, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
116668	Post-Infusion Before Week 4	15	肺炎	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	34	貧血	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0083, Subject ID=116668, Gender=M, Race=White, Age=77 Years										
116668	Post-Infusion After Week 4	34	慢性腎臓病	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
		34	慢性閉塞性肺疾患	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		34	高血圧	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
		54	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0083, Subject ID=117044, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
117044	Post-Infusion Before Week 4	10	敗血症	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		
		21	敗血症性ショック	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0084, Subject ID=117117, Gender=M, Race=White, Age=18 Years										
117117	Post-Infusion After Week 4	53	てんかん	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		53	尿路感染	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0086, Subject ID=116059, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										
116059	Post-Infusion After Week 4	48	腹痛	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		69	上気道感染	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116048, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116048, Gender=F, Race=White, Age=82 Years										
116048	Post-Infusion After Week 4	58	肺塞栓症	1.48 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0088, Subject ID=116488, Gender=M, Race=White, Age=44 Years										
116488	Post-Infusion Before Week 4	5	リンパ性白血病	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		
		5	敗血症性ショック	1 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116030, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
116030	Post-Infusion After Week 4	43	慢性腎臓病	Continuing	Moderate	N	N/A	Not Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0089, Subject ID=116487, Gender=M, Race=White, Age=33 Years										
116487	Post-Infusion After Week 4	68	神経膠芽細胞腫	10 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0091, Subject ID=116118, Gender=F, Race=White, Age=75 Years										
116118	Post-Infusion Before Week 4	3	心筋梗塞	1 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0093, Subject ID=116744, Gender=F, Race=White, Age=57 Years										
116744	Post-Infusion After Week 4	53	胸痛	23 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0093, Subject ID=117063, Gender=F, Race=White, Age=51 Years										
117063	Post-Infusion Before Week 4	22	悪性疾患下の貧血	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0096, Subject ID=116480, Gender=M, Race=Asian, Age=58 Years										
116480	Post-Infusion Before Week 4	2	サイトメガロウイルス血症	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		
		28	遠隔転移を伴う扁平上皮癌	1 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0097, Subject ID=116932, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years										
116932	Post-Infusion Before Week 4	9	死亡	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116466, Gender=F, Race=White, Age=48 Years										
116466	Post-Infusion Before Week 4	4	肺塞栓症	3 Weeks	Moderate	Y	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116484, Gender=M, Race=White, Age=88 Years										
116484	Post-Infusion Before Week 4	9	心障害	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116521, Gender=M, Race=White, Age=66 Years										
116521	Post-Infusion After Week 4	41	脳振盪	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0102, Subject ID=116720, Gender=M, Race=Asian, Age=57 Years										
116720	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0103, Subject ID=116368, Gender=F, Race=White, Age=78 Years										
116368	Post-Infusion Before Week 4	18	下痢	3.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0111, Subject ID=116309, Gender=F, Race=White, Age=89 Years										
116309	Post-Infusion After Week 4	35	腎感染	3.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0111, Subject ID=116412, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
116412	Post-Infusion After Week 4	74	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0111, Subject ID=116762, Gender=M, Race=White, Age=75 Years										
116762	Post-Infusion Before Week 4	21	クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=116238, Gender=F, Race=White, Age=86 Years										
116238	Post-Infusion Before Week 4	12	敗血症	5 Days	Severe	N	N/A	Fatal		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=116289, Gender=F, Race=White, Age=58 Years										
116289	Post-Infusion Before Week 4	4	呼吸不全	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=116359, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
116359	Post-Infusion After Week 4	36	心不全	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0120, Subject ID=116955, Gender=M, Race=White, Age=72 Years										
116955	Post-Infusion After Week 4	77	喉頭狭窄	5 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0122, Subject ID=116221, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
116221	Post-Infusion After Week 4	29	皮膚潰瘍	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0126, Subject ID=116218, Gender=M, Race=Asian, Age=81 Years										
116218	Post-Infusion After Week 4	57	肺炎	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0126, Subject ID=116713, Gender=F, Race=Asian, Age=88 Years										
116713	Post-Infusion After Week 4	51	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.12 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0128, Subject ID=116137, Gender=M, Race=Asian, Age=86 Years										
116137	Post-Infusion Before Week 4	22	廃用症候群	1.18 Months	Severe	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0139, Subject ID=116291, Gender=M, Race=White, Age=53 Years										
116291	Post-Infusion Before Week 4	17	敗血症性ショック	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0145, Subject ID=116759, Gender=F, Race=Asian, Age=78 Years										
116759	Post-Infusion Before Week 4	19	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0147, Subject ID=116179, Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years										
116179	Post-Infusion Before Week 4	28	急性腎盂腎炎	2 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0147, Subject ID=117047, Gender=F, Race=Asian, Age=78 Years										
117047	Post-Infusion Before Week 4	8	上気道の炎症	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0149, Subject ID=116356, Gender=M, Race=Asian, Age=82 Years										
116356	Post-Infusion After Week 4	64	肺炎	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0159, Subject ID=116190, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116190	Post-Infusion After Week 4	46	急性胆嚢炎	2.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	敗血症	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		81	血圧低下	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0160, Subject ID=116261, Gender=M, Race=Asian, Age=80 Years										
116261	Post-Infusion After Week 4	39	肺炎	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0164, Subject ID=116122, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years										
116122	Post-Infusion Before Week 4	26	大腿骨骨折	2.04 Months	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116609, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years										
116609	Post-Infusion Before Week 4	9	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	32	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116139, Gender=F, Race=White, Age=40 Years										
116139	Post-Infusion After Week 4	59	非心臓性胸痛	5 Days	Mild	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116530, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
116530	Post-Infusion Before Week 4	18	精神状態変化	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		27	遠隔転移を伴う腎癌	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116641, Gender=M, Race=White, Age=47 Years										
116641	Post-Infusion Before Week 4	26	敗血症	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116674, Gender=F, Race=White, Age=88 Years										
116674	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116700, Gender=F, Race=White, Age=62 Years										
116700	Post-Infusion Before Week 4	18	憩室炎	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=116862, Gender=M, Race=Black Or African American, Age=61 Years										
116862	Post-Infusion After Week 4	68	急性腎不全	3.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		68	心房粗動	3.29 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=117006, Gender=M, Race=White, Age=61 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=117006, Gender=M, Race=White, Age=61 Years										
117006	Post-Infusion After Week 4	61	動静脈瘻部位血腫	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0167, Subject ID=117038, Gender=F, Race=White, Age=85 Years										
117038	Post-Infusion Before Week 4	9	起立性低血圧	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		11	心房細動	2.3 Hours	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0170, Subject ID=117097, Gender=M, Race=White, Age=70 Years										
117097	Post-Infusion Before Week 4	10	上室性頻脈	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0175, Subject ID=116879, Gender=F, Race=White, Age=68 Years										
116879	Post-Infusion After Week 4	66	敗血症	4 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0176, Subject ID=117154, Gender=M, Race=White, Age=52 Years										
117154	Post-Infusion Before Week 4	6	腸管穿孔	1.08 Months	Severe	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0177, Subject ID=117116, Gender=F, Race=White, Age=62 Years										
117116	Post-Infusion Before Week 4	4	呼吸不全	3 Hours	Moderate	N	N/A	Fatal		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0177, Subject ID=117157, Gender=F, Race=White, Age=71 Years										
117157	Post-Infusion Before Week 4	16	股関節部骨折	3.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	37	敗血症	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Fatal		
		44	循環虚脱	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
		44	呼吸停止	3 Minutes	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0200, Subject ID=116517, Gender=F, Race=White, Age=61 Years										
116517	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	35	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		43	肺塞栓症	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		57	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.57 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0200, Subject ID=117051, Gender=F, Race=White, Age=81 Years										
117051	Post-Infusion Before Week 4	16	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	37	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0201, Subject ID=117069, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0201, Subject ID=117069, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
117069	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.43 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0201, Subject ID=117207, Gender=M, Race=White, Age=81 Years										
117207	Post-Infusion Before Week 4	9	亜イレウス	1.22 Months	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0208, Subject ID=116420, Gender=M, Race=White, Age=43 Years										
116420	Post-Infusion Before Week 4	8	乾性壊疽	4 Days	Severe	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0208, Subject ID=116702, Gender=F, Race=White, Age=66 Years										
116702	Post-Infusion After Week 4	54	肺新生物	3 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0208, Subject ID=116871, Gender=F, Race=White, Age=38 Years										
116871	Post-Infusion Before Week 4	12	HIV感染	1.41 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	77	結核性髄膜炎	8 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116439, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116439, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
116439	Post-Infusion After Week 4	56	遠隔転移を伴う腎細胞癌	Continuing	Severe	N	N/A	Not Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0216, Subject ID=116738, Gender=M, Race=White, Age=37 Years										
116738	Post-Infusion Before Week 4	15	敗血症	2 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		16	ウイルス性下気道感染	1.86 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	49	敗血症	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		81	腎感染	6 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0222, Subject ID=117146, Gender=M, Race=White, Age=83 Years										
117146	Post-Infusion Before Week 4	21	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0227, Subject ID=116571, Gender=F, Race=White, Age=89 Years										
116571	Post-Infusion Before Week 4	2	肺障害	1.12 Months	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0249, Subject ID=116854, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
116854	Post-Infusion Before Week 4	23	敗血症	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0249, Subject ID=116854, Gender=F, Race=White, Age=74 Years										
116854	Post-Infusion After Week 4	53	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0258, Subject ID=116747, Gender=F, Race=White, Age=80 Years										
116747	Post-Infusion Before Week 4	15	クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0258, Subject ID=116748, Gender=F, Race=White, Age=70 Years										
116748	Post-Infusion Before Week 4	23	下痢	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	73	胃腸出血	2 Days	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0258, Subject ID=116814, Gender=M, Race=White, Age=69 Years										
116814	Post-Infusion Before Week 4	20	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.14 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0260, Subject ID=117062, Gender=F, Race=Asian, Age=81 Years										
117062	Post-Infusion Before Week 4	9	不安定狭心症	1.02 Months	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0260, Subject ID=117110, Gender=F, Race=Asian, Age=60 Years										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0260, Subject ID=117110, Gender=F, Race=Asian, Age=60 Years										
117110	Post-Infusion After Week 4	53	高カリウム血症	4 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0263, Subject ID=116784, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116784	Post-Infusion After Week 4	49	肺炎	6 Days	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0264, Subject ID=117124, Gender=M, Race=Asian, Age=64 Years										
117124	Post-Infusion After Week 4	30	下痢	3 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0266, Subject ID=117143, Gender=M, Race=White, Age=82 Years										
117143	Post-Infusion Before Week 4	21	痙攣発作	3 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
		25	肺炎	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		
	Post-Infusion After Week 4	32	尿路感染	1.86 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0267, Subject ID=116998, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
116998	Post-Infusion Before Week 4	4	胃腸炎	1.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		19	腎盂腎炎	4 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		

Confidential

付録 2.7.6.3.4-4　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0267, Subject ID=116998, Gender=F, Race=White, Age=77 Years										
116998	Post-Infusion After Week 4	36	急性膵炎	2.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		53	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=9259, Subject ID=116957, Gender=F, Race=White, Age=76 Years										
116957	Post-Infusion Before Week 4	17	髄芽腫	23 Hours	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=9259, Subject ID=117033, Gender=M, Race=White, Age=62 Years										
117033	Post-Infusion After Week 4	29	尿路感染	2.14 Weeks	Moderate	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.

Subject experienced a Haemorrhoids at Pre-Infusion Day 1; however, it worsen after Infusion on Day 1.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-5　有害事象の要約（延長期）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	112		100		83		295	
with one or more adverse events	7	(6.3)	11	(11.0)	6	(7.2)	24	(8.1)
with no adverse event	105	(93.8)	89	(89.0)	77	(92.8)	271	(91.9)
with drug-related[†] adverse events	0	(0.0)	2	(2.0)	1	(1.2)	3	(1.0)
with serious adverse events	6	(5.4)	7	(7.0)	3	(3.6)	16	(5.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
who died	2	(1.8)	5	(5.0)	2	(2.4)	9	(3.1)
discontinued[‡] due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

[‡] Study medication withdrawn.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-6　有害事象及び副作用発現例数（%）（延長期）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	112		112		100		100		83		83		295		295	
with one or more adverse events	7	(6.3)	0	(0.0)	11	(11.0)	2	(2.0)	6	(7.2)	1	(1.2)	24	(8.1)	3	(1.0)
with no adverse events	105	(93.8)	112	(100.0)	89	(89.0)	98	(98.0)	77	(92.8)	82	(98.8)	271	(91.9)	292	(99.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
心肺停止	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
下痢	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
胃腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(3.0)	1	(1.0)	3	(3.6)	1	(1.2)	9	(3.1)	2	(0.7)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-6　有害事象及び副作用発現例数（%）（延長期）

（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	3	(2.7)	0	(0.0)	3	(3.0)	1	(1.0)	3	(3.6)	1	(1.2)	9	(3.1)	2	(0.7)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
気腫性胆嚢炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)
細菌性腹膜炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	3	(1.0)	1	(0.3)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	1	(1.2)	2	(0.7)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脂質異常症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.3)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
骨粗鬆症性骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-6　有害事象及び副作用発現例数（%）（延長期）

（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(2.7)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)
膀胱癌	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
慢性リンパ性白血病	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
ホジキン病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
リンパ腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う膵癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
神経系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	0	(0.0)	4	(1.4)	0	(0.0)
脳血管発作	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
頭蓋内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
半盲	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-6　有害事象及び副作用発現例数（%）（延長期）

（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.8)	0	(0.0)	3	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)
急性呼吸不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
肺塞栓症	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)

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

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

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

MedDRA.ver. 18.0

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-7　注入特有反応の解析（Tier 2）（全集団）（APaT）（002 試験）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)[†]
Subjects in population			
MK-3415A	390		
MK-6072	396		
Placebo	381		
with one or more infusion-specific adverse events			
MK-3415A	28	(7.2)	-0.4 (-4.2, 3.3)
MK-6072	35	(8.8)	1.2 (-2.7, 5.2)
Placebo	29	(7.6)	

[†] Based on Miettinen & Nurminen method.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-8　注入特有反応の発現例数（%）（Tier 2）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	390		396		381		1,167	
with one or more infusion specific adverse events	28	(7.2)	35	(8.8)	29	(7.6)	92	(7.9)
with no infusion specific adverse events	362	(92.8)	361	(91.2)	352	(92.4)	1,075	(92.1)
胃腸障害	4	(1.0)	12	(3.0)	6	(1.6)	22	(1.9)
悪心	3	(0.8)	10	(2.5)	4	(1.0)	17	(1.5)
嘔吐	2	(0.5)	3	(0.8)	2	(0.5)	7	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(3.8)	10	(2.5)	10	(2.6)	35	(3.0)
悪寒	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.4)
疲労	6	(1.5)	4	(1.0)	3	(0.8)	13	(1.1)
冷感	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
熱感	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)
注入部位紅斑	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注入部位血管外漏出	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.3)
注入部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
注入部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
発熱	5	(1.3)	2	(0.5)	2	(0.5)	9	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	3	(0.3)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	9	(2.3)	12	(3.0)	9	(2.4)	30	(2.6)
浮動性めまい	5	(1.3)	4	(1.0)	4	(1.0)	13	(1.1)
頭痛	5	(1.3)	8	(2.0)	5	(1.3)	18	(1.5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-8　注入特有反応の発現例数（%）（Tier 2）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
呼吸困難	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
皮膚および皮下組織障害	6	(1.5)	2	(0.5)	2	(0.5)	10	(0.9)
そう痒症	5	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	6	(0.5)
アレルギー性そう痒症	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)
紅斑性皮疹	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血管障害	2	(0.5)	3	(0.8)	2	(0.5)	7	(0.6)
潮紅	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
高血圧	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.3)
低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.2)

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.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-9　注入特有反応の程度別の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）

	Intensity Grading	MK-3415A n	MK-3415A (%)	MK-6072 n	MK-6072 (%)	Placebo n	Placebo (%)	Total n	Total (%)
Subjects in population		390		396		381		1,167	
With one or more infusion specific adverse events	Total	28	(7.2)	35	(8.8)	29	(7.6)	92	(7.9)
	Mild	20	(5.1)	28	(7.1)	23	(6.0)	71	(6.1)
	Moderate	8	(2.1)	7	(1.8)	6	(1.6)	21	(1.8)
胃腸障害									
悪心	Total	3	(0.8)	10	(2.5)	4	(1.0)	17	(1.5)
	Mild	3	(0.8)	8	(2.0)	4	(1.0)	15	(1.3)
	Moderate	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)
嘔吐	Total	2	(0.5)	3	(0.8)	2	(0.5)	7	(0.6)
	Mild	2	(0.5)	2	(0.5)	1	(0.3)	5	(0.4)
	Moderate	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態									
悪寒	Total	3	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.4)
	Mild	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.3)
	Moderate	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	Total	6	(1.5)	4	(1.0)	3	(0.8)	13	(1.1)
	Mild	3	(0.8)	4	(1.0)	2	(0.5)	9	(0.8)
	Moderate	3	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(0.3)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-9　注入特有反応の程度別の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	Intensity Grading	MK-3415A n	MK-3415A (%)	MK-6072 n	MK-6072 (%)	Placebo n	Placebo (%)	Total n	Total (%)
冷感	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Mild	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
熱感	Total	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)
	Mild	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.3)
注入部位紅斑	Total	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Mild	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
注入部位血管外漏出	Total	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.5)	3	(0.3)
	Mild	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
注入部位疼痛	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
	Mild	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
注入部位そう痒感	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Mild	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
発熱	Total	5	(1.3)	2	(0.5)	2	(0.5)	9	(0.8)
	Mild	3	(0.8)	1	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.3)
	Moderate	2	(0.5)	1	(0.3)	2	(0.5)	5	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
	Mild	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-9　注入特有反応の程度別の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	Intensity Grading	MK-3415A n	MK-3415A (%)	MK-6072 n	MK-6072 (%)	Placebo n	Placebo (%)	Total n	Total (%)
筋肉痛	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Mild	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害									
浮動性めまい	Total	5	(1.3)	4	(1.0)	4	(1.0)	13	(1.1)
	Mild	5	(1.3)	4	(1.0)	4	(1.0)	13	(1.1)
頭痛	Total	5	(1.3)	8	(2.0)	5	(1.3)	18	(1.5)
	Mild	3	(0.8)	6	(1.5)	5	(1.3)	14	(1.2)
	Moderate	2	(0.5)	2	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
呼吸困難	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
	Mild	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.2)
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	Total	5	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	6	(0.5)
	Mild	5	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	6	(0.5)
アレルギー性そう痒症	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Mild	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	Total	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.2)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-9　注入特有反応の程度別の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（全集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	Intensity Grading	MK-3415A n	MK-3415A (%)	MK-6072 n	MK-6072 (%)	Placebo n	Placebo (%)	Total n	Total (%)
発疹	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
	Moderate	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
紅斑性皮疹	Total	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
	Moderate	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
血管障害									
潮紅	Total	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Mild	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
高血圧	Total	0	(0.0)	3	(0.8)	0	(0.0)	3	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)
	Moderate	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.1)
低血圧	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.2)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.1)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.1.4: P002]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-10　ベースライン時のリボタイプの要約

（FAS のうちベースライン時の検体が陽性であった被験者）（日本人集団）（002 試験）

	Total	
	n	(%)
Subjects in population	54	
Baseline Ribotype		
052	15	(27.8)
018	10	(18.5)
002	8	(14.8)
369	5	(9.3)
159	3	(5.6)
005	2	(3.7)
173	2	(3.7)
012	1	(1.9)
014	1	(1.9)
043	1	(1.9)
056	1	(1.9)
103	1	(1.9)
212	1	(1.9)
235	1	(1.9)
254	1	(1.9)
632	1	(1.9)

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-11　CDI 再発率の部分集団解析（日本人集団）（FAS）（002 試験）

	MK-3415A N=39	MK-6072 N=28	Placebo N=26
Hospitalization Status Strata			
Inpatient	29.7 (11/ 37)	23.1 (6/ 26)	47.8 (11/ 23)
Outpatient	0.0 (0/ 2)	0.0 (0/ 2)	33.3 (1/ 3)
SoC Therapy Strata			
Metronidazole	31.0 (9/ 29)	22.2 (4/ 18)	60.0 (6/ 10)
Vancomycin	20.0 (2/ 10)	20.0 (2/ 10)	37.5 (6/ 16)
Age at Study Entry			
< 65 years		42.9 (3/ 7)	100.0 (1/ 1)
≥ 65 years	28.2 (11/ 39)	14.3 (3/ 21)	44.0 (11/ 25)
Age at Study Entry			
< 75 years	11.1 (1/ 9)	25.0 (3/ 12)	12.5 (1/ 8)
≥ 75 years	33.3 (10/ 30)	18.8 (3/ 16)	61.1 (11/ 18)
Enrollment in US vs. ex-US			
Ex-US	28.2 (11/ 39)	21.4 (6/ 28)	46.2 (12/ 26)
Enrollment by Region			
Asia-Pacific	28.2 (11/ 39)	21.4 (6/ 28)	46.2 (12/ 26)
History of CDI in past 6 months			
Yes	50.0 (2/ 4)	25.0 (1/ 4)	54.5 (6/ 11)
No	28.1 (9/ 32)	21.7 (5/ 23)	35.7 (5/ 14)
Unknown	0.0 (0/ 3)	0.0 (0/ 1)	100.0 (1/ 1)
History of CDI (Ever)			
Yes	50.0 (2/ 4)	25.0 (1/ 4)	54.5 (6/ 11)
No	28.1 (9/ 32)	21.7 (5/ 23)	35.7 (5/ 14)
Unknown	0.0 (0/ 3)	0.0 (0/ 1)	100.0 (1/ 1)
Number of Episodes in the Past (Ever)			
0	28.1 (9/ 32)	21.7 (5/ 23)	35.7 (5/ 14)
1	0.0 (0/ 2)	33.3 (1/ 3)	57.1 (4/ 7)
2	100.0 (2/ 2)		33.3 (1/ 3)
≥ 3		0.0 (0/ 1)	100.0 (1/ 1)
Unknown	0.0 (0/ 3)	0.0 (0/ 1)	100.0 (1/ 1)
Clinically Severe CDI			
Yes (Zar Score ≥ 2)	20.0 (2/ 10)	33.3 (2/ 6)	16.7 (1/ 6)
No (Zar Score < 2)	31.0 (9/ 29)	18.2 (4/ 22)	55.0 (11/ 20)
027 Ribotype			
No	26.9 (7/ 26)	28.6 (4/ 14)	64.3 (9/ 14)
Unknown	30.8 (4/ 13)	14.3 (2/ 14)	25.0 (3/ 12)
Epidemic‡ Strain			
Yes	33.3 (1/ 3)	33.3 (1/ 3)	66.7 (2/ 3)
No	26.1 (6/ 23)	27.3 (3/ 11)	63.6 (7/ 11)
Unknown	30.8 (4/ 13)	14.3 (2/ 14)	25.0 (3/ 12)
Hypervirulent¦ Strain			
No	26.9 (7/ 26)	28.6 (4/ 14)	64.3 (9/ 14)
Unknown	30.8 (4/ 13)	14.3 (2/ 14)	25.0 (3/ 12)
Compromised Immunity			
Yes	25.0 (2/ 8)	33.3 (1/ 3)	33.3 (2/ 6)
No	29.0 (9/ 31)	20.0 (5/ 25)	50.0 (10/ 20)
Horn's Index			

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-11　CDI 再発率の部分集団解析（日本人集団）（FAS）（002 試験）（続き）

	MK-3415A N=39	MK-6072 N=28	Placebo N=26
Low or Moderate	30.8 (8/ 26)	20.0 (4/ 20)	47.4 (9/ 19)
Major or Extreme	23.1 (3/ 13)	25.0 (2/ 8)	42.9 (3/ 7)
Charlson Comorbidity Index			
< 3	33.3 (7/ 21)	30.8 (4/ 13)	35.7 (5/ 14)
≥ 3	22.2 (4/ 18)	13.3 (2/ 15)	58.3 (7/ 12)
Renal Impairment			
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	33.3 (1/ 3)	40.0 (2/ 5)	25.0 (1/ 4)
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)	27.8 (10/ 36)	17.4 (4/ 23)	50.0 (11/ 22)
Hepatic Impairment¥			
Yes	0.0 (0/ 3)	0.0 (0/ 4)	40.0 (2/ 5)
No	30.6 (11/ 36)	25.0 (6/ 24)	47.6 (10/ 21)
Weight			
≤ 70 kg	28.2 (11/ 39)	23.1 (6/ 26)	48.0 (12/ 25)
> 70 kg		0.0 (0/ 2)	0.0 (0/ 1)
Gender			
Male	30.4 (7/ 23)	26.3 (5/ 19)	45.5 (5/ 11)
Female	25.0 (4/ 16)	11.1 (1/ 9)	46.7 (7/ 15)
Race			
All Other Races	28.2 (11/ 39)	21.4 (6/ 28)	46.2 (12/ 26)

Data in cells:　% (n/m) where m = Number of subjects within subgroup and n = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.

‡　Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes

¦　Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes

¥　Hepatic Impairment defined by having two or more of the following at baseline: (a) albumin = 3.1 g/dL, (b) ALT = 2X ULN, (c) total bilirubin = 1.3X ULN,　or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		39		29		29		26		26		94		94	
with one or more adverse events	24	(61.5)	5	(12.8)	27	(93.1)	6	(20.7)	20	(76.9)	6	(23.1)	71	(75.5)	17	(18.1)
with no adverse events	15	(38.5)	34	(87.2)	2	(6.9)	23	(79.3)	6	(23.1)	20	(76.9)	23	(24.5)	77	(81.9)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(10.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
好中球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
心臓障害	2	(5.1)	1	(2.6)	3	(10.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	6	(6.4)	1	(1.1)
心房細動	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
心不全	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	2	(5.1)	1	(2.6)	3	(10.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	6	(6.4)	1	(1.1)
頻脈	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃腸障害	12	(30.8)	3	(7.7)	9	(31.0)	2	(6.9)	6	(23.1)	1	(3.8)	27	(28.7)	6	(6.4)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
口唇炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
下痢	3	(7.7)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	4	(15.4)	1	(3.8)	9	(9.6)	1	(1.1)
出血性腸憩室	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
消化不良	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
心窩部不快感	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
消化管運動低下	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	12	(30.8)	3	(7.7)	9	(31.0)	2	(6.9)	6	(23.1)	1	(3.8)	27	(28.7)	6	(6.4)
痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
痔核	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
悪心	3	(7.7)	2	(5.1)	3	(10.3)	1	(3.4)	2	(7.7)	1	(3.8)	8	(8.5)	4	(4.3)
肛門周囲紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
嘔吐	2	(5.1)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(3.2)	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(20.5)	1	(2.6)	8	(27.6)	2	(6.9)	9	(34.6)	3	(11.5)	25	(26.6)	6	(6.4)
胸部不快感	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胸痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(1.1)	1	(1.1)
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
疲労	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(3.4)	1	(3.4)	1	(3.8)	1	(3.8)	3	(3.2)	3	(3.2)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
全身性浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
注入部位紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(20.5)	1	(2.6)	8	(27.6)	2	(6.9)	9	(34.6)	3	(11.5)	25	(26.6)	6	(6.4)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
発熱	5	(12.8)	0	(0.0)	4	(13.8)	1	(3.4)	5	(19.2)	1	(3.8)	14	(14.9)	2	(2.1)
口渇	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
肝胆道系障害	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(7.7)	1	(3.8)	4	(4.3)	2	(2.1)
胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
肝機能異常	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	1	(3.8)	3	(3.2)	2	(2.1)
感染症および寄生虫症	7	(17.9)	0	(0.0)	6	(20.7)	1	(3.4)	6	(23.1)	0	(0.0)	19	(20.2)	1	(1.1)
菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
気管支炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	7	(17.9)	0	(0.0)	6	(20.7)	1	(3.4)	6	(23.1)	0	(0.0)	19	(20.2)	1	(1.1)
心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
感染性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
肺炎	4	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	6	(6.4)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
敗血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
上気道感染	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
尿路感染	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
転倒	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
皮下血腫	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
尿道損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
臨床検査	4	(10.3)	0	(0.0)	4	(13.8)	3	(10.3)	2	(7.7)	1	(3.8)	10	(10.6)	4	(4.3)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	4	(10.3)	0	(0.0)	4	(13.8)	3	(10.3)	2	(7.7)	1	(3.8)	10	(10.6)	4	(4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	1	(3.8)	1	(3.8)	2	(2.1)	2	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.9)	2	(6.9)	1	(3.8)	1	(3.8)	3	(3.2)	3	(3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(1.1)	1	(1.1)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
ヘモグロビン減少	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	5	(12.8)	1	(2.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	5	(19.2)	0	(0.0)	12	(12.8)	1	(1.1)
食欲減退	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.2)	1	(1.1)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
高血糖	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
低血糖症	3	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
骨関節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	5	(12.8)	2	(5.1)	4	(13.8)	1	(3.4)	1	(3.8)	1	(3.8)	10	(10.6)	4	(4.3)
脳出血	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
脳梗塞	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
脳血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(6.9)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	2	(2.1)
頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(1.1)	1	(1.1)
振戦	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
精神障害	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	6	(6.4)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
不眠症	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
排尿困難	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
性器紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(7.7)	0	(0.0)	4	(13.8)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	8	(8.5)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	3	(7.7)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(5.3)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-12　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 4 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	6	(15.4)	0	(0.0)	6	(20.7)	0	(0.0)	5	(19.2)	0	(0.0)	17	(18.1)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
おむつ皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
そう痒症	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
発疹	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	3	(11.5)	0	(0.0)	6	(6.4)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
中毒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血管障害	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
高血圧	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
低血圧	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

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

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

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

MedDRA.ver. 18.0

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		39		29		29		26		26		94		94	
with one or more adverse events	29	(74.4)	6	(15.4)	27	(93.1)	6	(20.7)	22	(84.6)	6	(23.1)	78	(83.0)	18	(19.1)
with no adverse events	10	(25.6)	33	(84.6)	2	(6.9)	23	(79.3)	4	(15.4)	20	(76.9)	16	(17.0)	76	(80.9)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(10.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
播種性血管内凝固	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
溶血性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
好中球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
心臓障害	3	(7.7)	1	(2.6)	3	(10.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	7	(7.4)	1	(1.1)
心房細動	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
心不全	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
うっ血性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
心臓障害	3	(7.7)	1	(2.6)	3	(10.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	7	(7.4)	1	(1.1)
プリンツメタル狭心症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
頻脈	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃腸障害	15	(38.5)	4	(10.3)	10	(34.5)	2	(6.9)	8	(30.8)	1	(3.8)	33	(35.1)	7	(7.4)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
腹部圧痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
口唇炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
大腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
下痢	4	(10.3)	1	(2.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	5	(19.2)	1	(3.8)	11	(11.7)	2	(2.1)
出血性腸憩室	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
消化不良	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
心窩部不快感	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胃出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
消化管運動低下	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	15	(38.5)	4	(10.3)	10	(34.5)	2	(6.9)	8	(30.8)	1	(3.8)	33	(35.1)	7	(7.4)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血便排泄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
痔核	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
イレウス	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
麻痺性イレウス	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
腸間膜動脈血栓症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
悪心	3	(7.7)	2	(5.1)	3	(10.3)	1	(3.4)	2	(7.7)	1	(3.8)	8	(8.5)	4	(4.3)
肛門周囲紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
嘔吐	2	(5.1)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(3.2)	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(23.1)	1	(2.6)	8	(27.6)	2	(6.9)	9	(34.6)	3	(11.5)	26	(27.7)	6	(6.4)
無力症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胸部不快感	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
胸痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(1.1)	1	(1.1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(23.1)	1	(2.6)	8	(27.6)	2	(6.9)	9	(34.6)	3	(11.5)	26	(27.7)	6	(6.4)
廃用症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
疲労	1	(2.6)	1	(2.6)	1	(3.4)	1	(3.4)	1	(3.8)	1	(3.8)	3	(3.2)	3	(3.2)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
歩行障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
全身性浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
注入部位紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
末梢腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
発熱	5	(12.8)	0	(0.0)	4	(13.8)	1	(3.4)	5	(19.2)	1	(3.8)	14	(14.9)	2	(2.1)
口渇	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
肝胆道系障害	2	(5.1)	1	(2.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	3	(11.5)	1	(3.8)	7	(7.4)	2	(2.1)
胆管炎	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
急性胆管炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
急性胆嚢炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	2	(5.1)	1	(2.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	3	(11.5)	1	(3.8)	7	(7.4)	2	(2.1)
肝機能異常	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	1	(3.8)	3	(3.2)	2	(2.1)
感染症および寄生虫症	11	(28.2)	0	(0.0)	7	(24.1)	1	(3.4)	10	(38.5)	0	(0.0)	28	(29.8)	1	(1.1)
菌血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
細菌尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
気管支炎	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(11.5)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
心内膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
感染性脊椎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
肺炎	4	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(19.2)	0	(0.0)	9	(9.6)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
敗血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
上気道感染	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
尿路感染	2	(5.1)	0	(0.0)	3	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(5.3)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	11	(28.2)	0	(0.0)	7	(24.1)	1	(3.4)	10	(38.5)	0	(0.0)	28	(29.8)	1	(1.1)
尿路性敗血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	5	(5.3)	0	(0.0)
転倒	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
多発骨折	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
皮下血腫	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
尿道損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
臨床検査	4	(10.3)	0	(0.0)	4	(13.8)	3	(10.3)	2	(7.7)	1	(3.8)	10	(10.6)	4	(4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	1	(3.8)	1	(3.8)	2	(2.1)	2	(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.9)	2	(6.9)	1	(3.8)	1	(3.8)	3	(3.2)	3	(3.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(1.1)	1	(1.1)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	4	(10.3)	0	(0.0)	4	(13.8)	3	(10.3)	2	(7.7)	1	(3.8)	10	(10.6)	4	(4.3)
血中カリウム減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
ヘモグロビン減少	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
肝酵素上昇	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	5	(12.8)	1	(2.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	6	(23.1)	0	(0.0)	13	(13.8)	1	(1.1)
食欲減退	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.2)	1	(1.1)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
体液貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	5	(12.8)	1	(2.6)	2	(6.9)	0	(0.0)	6	(23.1)	0	(0.0)	13	(13.8)	1	(1.1)
高血糖	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
低血糖症	3	(7.7)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	5	(5.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
側腹部痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
骨関節障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
変形性脊椎症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	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)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
胆管癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
肝細胞癌	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	7	(17.9)	2	(5.1)	4	(13.8)	1	(3.4)	1	(3.8)	1	(3.8)	12	(12.8)	4	(4.3)
脳出血	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
脳梗塞	2	(5.1)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	1	(1.1)
脳血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(2.6)	1	(2.6)	2	(6.9)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	2	(2.1)
頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
低酸素性虚血性脳症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
ラクナ梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(3.8)	1	(1.1)	1	(1.1)
振戦	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	1	(1.1)
精神障害	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	4	(15.4)	0	(0.0)	8	(8.5)	0	(0.0)
激越	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
不眠症	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
統合失調症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
排尿困難	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
腎障害	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
尿閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
性器紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(12.8)	0	(0.0)	6	(20.7)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	12	(12.8)	0	(0.0)
鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
低酸素症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
間質性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	5	(12.8)	0	(0.0)	3	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(8.5)	0	(0.0)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(12.8)	0	(0.0)	6	(20.7)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	12	(12.8)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	8	(20.5)	0	(0.0)	6	(20.7)	0	(0.0)	6	(23.1)	0	(0.0)	20	(21.3)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
おむつ皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)	4	(4.3)	0	(0.0)
湿疹	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
そう痒症	2	(5.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.1)	0	(0.0)
発疹	2	(5.1)	0	(0.0)	2	(6.9)	0	(0.0)	3	(11.5)	0	(0.0)	7	(7.4)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
皮膚潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
中毒性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
血管障害	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
高血圧	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-13　有害事象及び副作用発現例数（%）（治験薬投与後 12 週間）（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	2	(5.1)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.2)	0	(0.0)
低血圧	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)	0	(0.0)

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

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0128, Subject ID=116489, Gender=F, Race=Asian, Age=91 Years										
116489	Post-Infusion Before Week 4	8	脳梗塞	1.84 Months	Severe	Y	N/A	Sequelae	10 mg/kg (420 mg)	10 mg/kg (420 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0130, Subject ID=116229, Gender=M, Race=Asian, Age=83 Years										
116229	Post-Infusion Before Week 4	27	肺炎	2.6 Months	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (568 mg)	10 mg/kg (568 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0130, Subject ID=116443, Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years										
116443	Post-Infusion After Week 4	48	脳梗塞	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (524 mg)	10 mg/kg (524 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0130, Subject ID=116560, Gender=F, Race=Asian, Age=84 Years										
116560	Post-Infusion After Week 4	37	胆管炎	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (391 mg)	10 mg/kg (391 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0132, Subject ID=116278, Gender=M, Race=Asian, Age=69 Years										
116278	Post-Infusion After Week 4	71	イレウス	3.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (503 mg)	10 mg/kg (503 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0132, Subject ID=116734, Gender=M, Race=Asian, Age=84 Years										
116734	Post-Infusion After Week 4	34	下痢	3 Days	Mild	Y	N/A	Resolved	10 mg/kg (562 mg)	10 mg/kg (562 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0136, Subject ID=116779, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116779	Post-Infusion Before Week 4	14	誤嚥性肺炎	1 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (392 mg)	10 mg/kg (392 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0137, Subject ID=116204, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years										
116204	Post-Infusion After Week 4	75	肝細胞癌	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (486 mg)	10 mg/kg (486 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0138, Subject ID=116525, Gender=M, Race=Asian, Age=87 Years										
116525	Post-Infusion After Week 4	48	尿路性敗血症	1.29 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (490 mg)	10 mg/kg (490 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0145, Subject ID=116605, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116605	Post-Infusion Before Week 4	7	敗血症	6 Days	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (527 mg)	10 mg/kg (527 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0146, Subject ID=116121, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116121	Post-Infusion Before Week 4	18	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (560 mg)	10 mg/kg (560 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0146, Subject ID=116535, Gender=M, Race=Asian, Age=82 Years										
116535	Post-Infusion After Week 4	61	無力症	Continuing	Severe	N	N/A	Resolving	10 mg/kg (406 mg)	10 mg/kg (406 mg)
		77	腸間膜動脈血栓症	14.08 Hours	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (406 mg)	10 mg/kg (406 mg)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0149, Subject ID=116598, Gender=M, Race=Asian, Age=80 Years										
116598	Post-Infusion Before Week 4	25	誤嚥性肺炎	1.31 Months	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (470 mg)	10 mg/kg (470 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0149, Subject ID=117005, Gender=F, Race=Asian, Age=75 Years										
117005	Post-Infusion Before Week 4	15	脳出血	2 Days	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (680 mg)	10 mg/kg (680 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0153, Subject ID=116181, Gender=M, Race=Asian, Age=82 Years										
116181	Post-Infusion After Week 4	42	誤嚥性肺炎	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (650 mg)	10 mg/kg (650 mg)
		42	尿路感染	1.43 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (650 mg)	10 mg/kg (650 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0153, Subject ID=116350, Gender=F, Race=Asian, Age=83 Years										
116350	Post-Infusion Before Week 4	5	心不全	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (375 mg)	10 mg/kg (375 mg)
		5	肺炎	2.86 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal	10 mg/kg (375 mg)	10 mg/kg (375 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0162, Subject ID=117004, Gender=M, Race=Asian, Age=83 Years										
117004	Post-Infusion Before Week 4	17	出血性腸憩室	1 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (568 mg)	10 mg/kg (568 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116920, Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years										

Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-3415A										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116920, Gender=M, Race=Asian, Age=79 Years										
116920	Post-Infusion After Week 4	62	低酸素性虚血性脳症	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Sequelae	10 mg/kg (558 mg)	10 mg/kg (558 mg)
		62	プリンツメタル狭心症	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved	10 mg/kg (558 mg)	10 mg/kg (558 mg)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0127, Subject ID=116290, Gender=F, Race=Asian, Age=75 Years										
116290	Post-Infusion After Week 4	46	間質性肺疾患	2.33 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (332 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0135, Subject ID=116100, Gender=M, Race=Asian, Age=67 Years										
116100	Post-Infusion Before Week 4	15	胃出血	5 Days	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (631 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0138, Subject ID=116900, Gender=F, Race=Asian, Age=83 Years										
116900	Post-Infusion After Week 4	72	急性胆管炎	1.57 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (580 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0146, Subject ID=116400, Gender=F, Race=Asian, Age=71 Years										
116400	Post-Infusion Before Week 4	9	胆管炎	1 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (386 mg)
	Post-Infusion After Week 4	48	胆管癌	2.56 Months	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (386 mg)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
MK-6072										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0150, Subject ID=117034, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years										
117034	Post-Infusion Before Week 4	23	感染性脊椎炎	2.96 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (683 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0153, Subject ID=116170, Gender=M, Race=Asian, Age=74 Years										
116170	Post-Infusion Before Week 4	7	うっ血性心不全	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	慢性腎臓病	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	心内膜炎	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	溶血性貧血	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
		7	誤嚥性肺炎	2.71 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (439 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0162, Subject ID=116035, Gender=M, Race=Asian, Age=78 Years										
116035	Post-Infusion Before Week 4	6	誤嚥性肺炎	1.43 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (573 mg)
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116527, Gender=M, Race=Asian, Age=83 Years										
116527	Post-Infusion Before Week 4	23	尿路感染	2.14 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		10 mg/kg (467 mg)
		26	心不全	1.74 Months	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (467 mg)
	Post-Infusion After Week 4	36	誤嚥性肺炎	1.41 Months	Severe	N	N/A	Fatal		10 mg/kg (467 mg)
Placebo										

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0126, Subject ID=116218, Gender=M, Race=Asian, Age=81 Years										
116218	Post-Infusion After Week 4	57	肺炎	3 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0126, Subject ID=116713, Gender=F, Race=Asian, Age=88 Years										
116713	Post-Infusion After Week 4	51	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1.12 Months	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0128, Subject ID=116137, Gender=M, Race=Asian, Age=86 Years										
116137	Post-Infusion Before Week 4	22	廃用症候群	1.18 Months	Severe	N	N/A	Sequelae		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0145, Subject ID=116759, Gender=F, Race=Asian, Age=78 Years										
116759	Post-Infusion Before Week 4	19	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0147, Subject ID=116179, Gender=F, Race=Asian, Age=82 Years										
116179	Post-Infusion Before Week 4	28	急性腎盂腎炎	2 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0147, Subject ID=117047, Gender=F, Race=Asian, Age=78 Years										
117047	Post-Infusion Before Week 4	8	上気道の炎症	1.57 Weeks	Mild	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0149, Subject ID=116356, Gender=M, Race=Asian, Age=82 Years										
116356	Post-Infusion After Week 4	64	肺炎	1.14 Weeks	Severe	N	N/A	Fatal		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0159, Subject ID=116190, Gender=M, Race=Asian, Age=76 Years										
116190	Post-Infusion After Week 4	46	急性胆嚢炎	2.86 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
		67	敗血症	1.71 Weeks	Severe	N	N/A	Resolved		
		81	血圧低下	2 Days	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0160, Subject ID=116261, Gender=M, Race=Asian, Age=80 Years										
116261	Post-Infusion After Week 4	39	肺炎	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0164, Subject ID=116122, Gender=F, Race=Asian, Age=80 Years										
116122	Post-Infusion Before Week 4	26	大腿骨骨折	2.04 Months	Severe	N	N/A	Resolved		
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116609, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years										
116609	Post-Infusion Before Week 4	9	クロストリジウム・ディフィシレ感染	2.14 Weeks	Moderate	N	N/A	Resolved		

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-14　重篤な有害事象発現症例一覧（治験薬投与後 12 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）（続き）

Subject ID	Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Related	Action Taken	Outcome	MK-3415 mg/kg Dose (Total mg dose)	MK-6072 mg/kg Dose (Total mg dose)
Placebo										
Trial Number=3415A-002, Site Number=0165, Subject ID=116609, Gender=F, Race=Asian, Age=76 Years										
116609	Post-Infusion After Week 4	32	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Continuing	Moderate	N	N/A	Resolving		

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.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-15　有害事象の要約（延長期）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	11		8		7		26	
with one or more adverse events	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(14.3)	2	(7.7)
with no adverse event	11	(100.0)	7	(87.5)	6	(85.7)	24	(92.3)
with drug-related[†] adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(14.3)	2	(7.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(14.3)	2	(7.7)
discontinued[‡] due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

[‡] Study medication withdrawn.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-16　有害事象及び副作用発現例数（%）（延長期）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A				MK-6072				Placebo				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	11		11		8		8		7		7		26		26	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(7.7)	0	(0.0)
with no adverse events	11	(100.0)	11	(100.0)	7	(87.5)	8	(100.0)	6	(85.7)	7	(100.0)	24	(92.3)	26	(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)

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

MedDRA.ver. 18.0
Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-17　注入特有反応の解析（Tier 2）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

Treatment	n	(%)	Difference in % vs Placebo Estimate (95% CI)†
Subjects in population			
MK-3415A	39		
MK-6072	29		
Placebo	26		
with one or more infusion-specific adverse events			
MK-3415A	0	(0.0)	0.0 (-13.0, 9.1)
MK-6072	0	(0.0)	0.0 (-13.1, 11.9)
Placebo	0	(0.0)	

† Based on Miettinen & Nurminen method.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential

付録 2.7.6.3.4-18　注入特有反応の発現例数（%）（Tier 2）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		29		26		94	
with one or more infusion specific adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no infusion specific adverse events	39	(100.0)	29	(100.0)	26	(100.0)	94	(100.0)

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.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

付録 2.7.6.3.4-19　注入特有反応の程度別の発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現率 0%超）（日本人集団）（APaT）（002 試験）

	Intensity Grading	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		39		29		26		94	
With one or more infusion specific adverse events	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source:　[資料5.3.5.4.1: P002J]

Confidential