

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 6月 28日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. 総括報告書 168 ページ「12.3.2 死亡, その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の叙述」における心筋炎の症例に関して、入院となった 2020 年 3 月 10 日の時点で CK 上昇に加えて CK-MB の上昇があったと記載されています。この時点で心筋炎の合併が疑われる所見と思われませんが、文中には重症筋無力症に関する経過のみが記載されており、心筋炎の診断に関する記載はされないまま突然循環不全から心停止に至ったとされています。死因となった心筋炎の根拠は病理所見に基づいており、最終的な診断としては異論はありませんが、経過の記載としては不十分な印象が否めません。心筋炎については irAE として既知であることや、重症筋無力症に心筋炎が合併すると予後不良であること、心筋炎例では高率に心電図異常とトロポニンの高値を認めることが示されていることを踏まえ、急変前の心筋炎の診断に関して心電図を含む検査所見等の加筆をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。総括報告書「12.3.2 死亡, その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の叙述」における心筋炎の症例に関して、トロポニン T および心電図を含む検査所見等を追記いたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 7月 5日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. 第Ⅱ相試験部分の安全性主要評価項目である「Grade 3以上肺臓炎発生割合」が両群とも6例(12.2%)と表 12.1.1.1-1 Grade 3以上肺臓炎発生割合(全治療例)に記載されています。一方で、表 12.1.1.2-1 有害事象発生割合(A群)(全治療例)および表 12.1.1.2-2 有害事象発生割合(B群)(全治療例)は全有害事象に関する詳細を提示するものの、Grade 3以上肺臓炎はA・B群共にゼロと記載されています。この不一致について、誤解を招かないような記載に修正してください。さらに、表 12.2.1-1 有害事象一覧(全治療例)によると、Grade 3以上肺臓炎は全症例を含めてもA群1例、B群2例であり、表 12.1.1.1-1に記載の6例にはなりません。9.2 デザインについての考察に、「ランダム化第Ⅱ相部分で組み入れられた被験者は、ランダム化第Ⅲ相部分の解析集団に含められる。」とあるため、こちらに整合性のある記載をして下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。総括報告書「12.1.1.1 主要評価項目 (Grade 3以上肺臓炎発生割合)」及び「12.1.1.2 副次評価項目(有害事象発生割合)」、「12.2.1 有害事象の簡潔な要約」、「12.6 安全性の結論」に Grade 3以上肺臓炎に関して追記ならびに記載修正をいたしました。

2. 全治療例において、Grade 3以上の好中球減少を来した症例、および発熱性好中球減少症(FN)を発現した症例の年齢分布(Mean, SD, Median, Min, Max, Q1, Q3)、肝機能(治療開始時の臨床検査値)並びにPSを教えてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

- ① Grade 3以上の好中球減少を来した症例
- ② 発熱性好中球減少症(FN)を発現した症例

上記、①、②に関して、年齢分布 (Mean, SD, Median, Min, Max, Q1, Q3)、肝機能 (治療開始時の臨床検査値) 並びに PS は別途資料を作成しました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答3

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 7月 5日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. 総括報告書付録 15. 5. 2 重篤な有害事象 (SAE) の一覧に掲載されている、「肺臓炎」のうち A 群 (対照群) の 1 例が (登録番号の末尾が 057 の患者。表の 1 ページ目、上から 5 行目の事象)、総括報告書 p143 の表 12. 2. 1-2 他の有害事象の一覧に掲載されていない (ただし、総括報告書 p160 の表 12. 3. 1. 2-1 には掲載されている)。その他、A 群では自己免疫性溶血性貧血、再発小細胞肺癌、眼内炎が、B 群では気胸、下肢筋力低下、腸炎、等、付録 15. 5. 2 重篤な有害事象 (SAE) の一覧に掲載されている一方で付録 15. 5. 1 有害事象の一覧に記載されていないものがある (ただし、総括報告書 p154~160 の表 12. 3. 1. 2-1 には掲載されている)。各コースにおいて観察することをプロトコルで規定している事象とそれ以外で扱いが異なることはあり得るが、同一事象名で扱いが異なるものがあるなど説明がつかないと考えられるものもあるため、不整合を列記し、各々理由を説明していただきたい。

いずれにせよ、結果の提示方法として不適切な部分は修正を行い、合理的理由があつて差異が生じてしまう部分については各々の集計方針を明示し差異の理由が把握できるよう、改訂をしていただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。総括報告書「12. 2. 1 有害事象の簡潔な要約」に有害事象一覧と重篤な有害事象一覧に関して、有害事象一覧は症例報告書から作成、重篤な有害事象一覧は緊急報告から作成し、それらは報告対象となる疾患、処置、期間等が異なることから、不一致が生じる可能性がある等を記載いたしました。

2. 総括報告書 12.3.2 死亡, その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の叙述 p169 には「免疫関連副作用については、B 群で A 群より多くの副作用がみられた」とあるが、有害事象・副作用共に B 群で多いことについては、要約部分にも記載されるべきである。また、その考察である 12.3.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察について「因果関係判定時には、有害事象をどちらか 1 剤のみに起因すると判断することが難しいことから、ドセタキセル、ニボルマブ良剤で因果関係ありと判定されることが多かったと考えられ、その結果、免疫関連副作用についても B 群で多く発生したと考えられた」とあるが、例えば倦怠感有害事象ベースでも B 群で多いことを踏まえると、この考察は妥当とは考えがたい。そもそも併用療法としての有効性、安全性を評価しているものであること、ニボルマブ単独投与、ドセタキセル単独投与よりも頻度は高くなっていることから、単にデータの取り扱い上の問題に帰することは不適切と考えられ、改めて考察の上、改訂をしていただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただいた点に関して考察を行い、総括報告書「12.2.1 有害事象の簡潔な要約」、「12.3.3 死亡, その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察」に、免疫関連副作用に関して追記ならびに記載修正をいたしました。

3. 中間解析に関して、

付録 15.2.1 「統計解析計画書第 1.0 版」(2017/2/16) では、「B 群において 50 番目の登録から 8 週後の時点までの全ての症例に対して Grade 3 以上の肺臓炎の発生割合を算出し、かつ Grade 3 以上の肺臓炎発生割合の点推定値が 10%以下であることを確認する」と定められていた。

一方、付録 15.2.2 「統計解析計画書 1 回目の中間解析 第 1.0 版」(2019/7/23) では、試験治療群 B 群の 50 例のデータが集積した時点で実施することについて「解析に用いるデータは 44 例目の被験者登録日より 12 週までのデータを用いる」となり、判断基準も「両側 80%信頼区間の下限值が閾値 7%を超えない場合」との記載に変わっている。これらについて、「44 例目の被験者登録日より 12 週までのデータを用いて 1 回目の中間解析を実施するに至った理由及び経緯」は別途議事録に記録されていると説明がなされているが (p3)、その検討内容について総括報告書においても具体的な説明を補っていただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。中間解析を実施して試験継続（第 III 相への移行）が可能と判断されるまでの間、一時的に症例登録を中断することを当初実施計画に規定しておりました。しかしながら、多施設共同臨床試験としての運用を考慮すれば、可能な限り中断期間を短くすることが望ましいと考え、中断期間を短縮し、且つ適切な評価を実施する目的で、研究代表医師、統計解析責任者、研究事務局ならびにデータセンター等による協議を行いました。その結果、試験開始時に作成をした中間解析計画書から、主に以下の点について変更を行いました。

- ・ B 群 50 例のデータが集積した時点で、1 回目の中間解析を実施する。解析に用いるデータは 44 例目の被験者登録時より 12 週までの時点のデータを用いる。
- ・ 「Grade3 以上の肺臓炎発生割合」に関して、登録より 12 週未達の症例の解析上のデータの取り扱いは「発生：有」とする。

なお、判断基準については、試験実施計画書 1.1 版 (2017. 6. 30 改訂) 以降は現基準「両側 80%信頼区間の下限值が閾値 7%を超えない」となっている。

以上のことから、総括報告書 9.7.1 項の末尾 (p51) に、以下の記載を追加いたします。

なお、1 回目の中間解析の実施に先立ち、研究代表者、統計解析責任者、研究事務局ならびにデータセンター等による協議を行い、「統計解析計画書 (1 回目の中間解析) 第 1.0 版 2019. 7. 23」を作成した。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答4

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 6月 30日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. 「厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡 特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」（令和4年3月31日）に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」に関して、1の①～⑦の各項目を満たしているか否かについて、現時点での申請医療機関側の認識・見解を提示していただきたい。

なお、回答にあたって、②については、本試験は医師主導治験ではないものの、いわゆるGCPガイダンス（薬生薬審発0730第3号、令和3年7月30日）の第39条4で、治験使用薬に関して「治験薬以外の治験依頼者が交付しない治験使用薬であって、実施医療機関が在庫として保管するものの中から使用する治験使用薬については、治験依頼者は、実施医療機関において定められた取扱い、保管、管理、処方等に係る手順等に基づき対応すること。」と治験薬の管理と治験使用薬の管理とで要求内容が異なっていることを参照した上で、見解をご提示いただきたい。また、回答にあたっては、現時点での監査の実施状況をご提示いただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。①～⑦に関して、現時点での見解を下記に記載いたします。

- ① 研究責任医師が作成した症例報告書からデータセットの作成、集計解析及び解析報告書の作成までの過程の適切性を研究責任医師が適切に説明できること。また、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手順の適切性を確認できること。

【見解】上記適切に説明が行えると認識しております。

- ② 国内において製造販売承認を取得している医薬品を使用している場合は、当該医薬品について研究責任医師が承認事項に基づく適切な保管等の管理

を行うこと。有効性及び安全性評価、並びに対象者保護の観点から、適切な品質が保持された医薬品が用いられたことを研究責任医師が適切に説明できること（例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録）。

【見解】当該試験では、実施医療機関が試験薬（無償提供薬）を適切に取り扱うための手順及び注意点を記載した「TORG1630 試験薬（無償提供薬）に関する標準業務手順書」を作成し、実施医療機関においては、手順書に基づいた適切な保管および管理を実施いたしました。以上のことから、適切な説明が行えると認識しております。

- ③ モニタリングの方法は、リスクや実施可能性に応じて、オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ、又は中央モニタリングを選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

【見解】当該試験では、「TORG1630 モニタリングに関する標準業務手順書」を作成し、試験全体や施設別の傾向から試験が適切に実施されているかを確認しリスクを早期感知することを目的として、セントラルモニタリング（定期モニタリング）およびオフサイトモニタリングを実施いたしました。以上のことから、適切な説明が行えると認識しております。

- ④ 監査の実施の必要性及び方法は、リスクや実施可能性に応じて選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

【見解】当該試験では、「TORG1630 施設訪問監査に関する標準業務手順書」を作成し、手順書に基づき、現時点までに計2回の施設訪問監査を実施いたしました。

第1回：2021年5月20日、横浜市立市民病院にて実施

第2回：2021年5月21日、聖マリアンナ医科大学病院にて実施

- ⑤ モニタリングや監査において実施される原資料の直接閲覧は必ずしも全症例を対象とする必要はないものの、リスクや実施可能性に応じて、症例を抽出する場合の妥当性について研究責任医師が適切に説明できること。

【見解】原資料の直接閲覧に関しては、手順書に選定の優先順位等を設けております。以上のことから、適切な説明が行えると認識しております。

- ⑥ 監査を実施する場合は、研究責任医師とは独立した第三者であることを研究責任医師が適切に説明できること（例えば、当該特定臨床研究から独立していることが確認できる臨床研究中核病院の研究支援部門等が実施等）。

【見解】当該試験では、北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センターへ監査を委託いたしました。なお、当該監査機関は本試験データセンターから独立した監査部門となります。試験の実施、管理に直接携わらない者が監査担当者であることを確認した上で、監査を実施いたしました。以上のことから、適切な説明が行えると認識しております。

- ⑦ 対象者保護の観点から副作用情報の収集状況及びその妥当性を、研究責任医師が適切に説明できること。

【見解】上記適切に説明が行えると認識しております。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答5

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 7月 8日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. 照会事項 3-2 の回答に関して、以下の不備があり、受け入れられない。

・総括報告書 p7 の結果の要約部分に「重篤な有害事象のうち、Grade3 以上の肺臓炎は、A 群では1例 (1.5%)、B 群では2例 (3.1%) に発生した。」との事実が追記されていない。

・総括報告書 12.2.1 有害事象の簡潔な要約、12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察 に「全有害事象のうち、免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用 (irAE) として集計したため、B 群において発生件数が多く認められたが、群間比較等の統計学的検討は行っていない。」との追記がなされているが、この追記内容は考察として不適切である。前回照会時にも記したが、本試験の試験治療は併用療法として提案されたものであり、同一事象を2重カウントしている訳ではない以上、集計方法によって見かけ上件数が増えているのではなく、単剤療法よりも併用療法で実際にリスクが増加している。その点について明確に記した上で、併用療法の安全性に関する考察がなされるべきである。

安全性に関する情報が提示されている全ての節において、試験治療群で有害事象・副作用が(統計学的検定の有無にかかわらず)増加している箇所は、まず当該事実を明示すること。その上で、それに対する医学的考察を記すこと(本件に関して、データの収集方法やカウント方法は考察の対象としての外れであり、不適切である)。

なお、中間解析に関する経緯については、回答書に記載されている内容を総括報告書にも記すこと。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

1点目のご指摘に関しまして、前回、照会事項 2-1 の回答にて総括報告書に追記

いたしました「Grade3以上の肺臓炎は、A群では1例(1.5%)、B群では(3.1%)」については、A群にて発生したGrade5肺臓炎1例を別に記載していたため件数として含めておらず、誤解を招く記載となっておりましたため、下記の訂正にて総括報告書 12.2.1 有害事象の簡潔な要約の記載を修正いたしました。併せて、総括報告書 2. 概要 結果の一覧 結果の要約へ追記をいたしました。

訂正前) 重篤な有害事象のうち、Grade3以上の肺臓炎は、A群では1例(1.5%)、B群では2例(3.1%)に発生した。

訂正後) 重篤な有害事象のうち、Grade3以上の肺臓炎は、A群では2例(3.1%)、B群では2例(3.1%)に発生した。

2点目のご指摘に関しましては、前回、照会事項3-2ではご指摘の意図から外れた回答内容となっており誠に申し訳ございませんでした。群間比較等の統計学的検証は行っていない事実を前置きとさせていただいた上で、下記の併用療法の安全性に関する考察および引用文献を総括報告書へ追記いたしました。

B群ではA群に比較して血球減少をはじめとする有害事象の件数は多かったが、日本人に対するDTX単剤投与のデータ¹⁹と比較した場合には白血球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症の増加は認められない。また、肺臓炎を筆頭とする免疫関連副作用(irAE)に関してもB群ではA群に比較して多く認められたが、B群で多く認められた事象についても、既に各単剤治療で報告されている内容(種類、頻度、重篤度)を超えるものではなかった。したがって、試験治療B群の安全性は認容できる範囲内と考える。

14. 引用文献の一覧表

19. Yoh K, Hosomi Y, Kasahara K, et al. A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy. Lung Cancer. 2016;99:186-93.

また、中間解析に関する経緯に関しましては、照会事項3-3の回答書にて記載をいたしました内容を総括報告書9.7.1統計及び解析計画に追記いたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答6

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 7月 12日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. 照会事項回答5では、
訂正前) 重篤な有害事象のうち、Grade3以上の肺臓炎は、A群では1例(1.5%)、B群では2例(3.1%)に発生した。
訂正後) 重篤な有害事象のうち、Grade3以上の肺臓炎は、A群では2例(3.1%)、B群では2例(3.1%)に発生した。
とあり、A群でのグレード3以上の肺臓炎発現件数は2例に修正されました。しかしながら、同時に再提出された総括報告書135頁、表12.2.1-1有害事象一覧(全治療例) 肺臓炎では依然としてA群のグレード3以上は1例、グレード5はゼロとなっていて矛盾しています。加えて、この死亡例1例を加えて表を修正するならば、Total(全グレード)件数は9例になるはずです。確認、修正をお願いします。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

ご指摘をいただいた点に関して、補足にて説明をさせていただきます。総括報告書にも記載(124頁)させていただいておりますように、本試験では、有害事象一覧(表12.2.1-1)は症例報告書のデータから作成、重篤な有害事象一覧(表12.3.1.2-1)は緊急報告されたデータから作成されており、それらは報告対象となる疾患、処置、期間等が異なることから、不一致が生じる可能性があることを予め記載しております。

重篤な有害事象のうち、Grade3以上の肺臓炎に関しては、表12.3.1.2-1重篤な有害事象一覧(全治療例)(160頁)を元に記載を行っており、A群では2例(3.1%)、B群では2例(3.1%)となります。よって、ご指摘をいただいた点に関して、修正は不要であると考えております。照会事項5にて訂正をさせていただいた際の説明が不足しておりましたこと申し訳ございません。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答7

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 7月 12日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. データを取りまとめる際には、最低限、CRF で収集されたものと、自発報告で収集されたものがあることの明示がまず必要です。今回はCRFの定型項目と同一事象もあり、混ぜて提示する方が良いと考えますが、その際、混ぜたことが判るように事象に注釈を付け、表のフッタにCRFの定型項目外で収集した事象であることを追記して下さい。

【回答】

ご指摘をいただきありがとうございます。

本試験では、統計解析計画書_最終解析（第1.0版）を作成した上で、その記載に則り解析およびデータ作成をいたしました。有害事象と重篤な有害事象に関しては、統計解析計画書にて分けて集計することとしており、今回、有害事象（症例報告書のデータより集計）と重篤な有害事象（緊急報告されたデータより集計）を混合させたデータ等の作成をしておりません。したがって、ご助言をいただきました、有害事象および重篤な有害事象を混ぜての提示が難しい状況となっております。

しかしながら、CRFで収集されたものと、自発報告で収集されたものがあることの明示が必要であるというご指摘はごもっともであると考えますので、収集したデータ元がわかるよう、表12.2.1-1 有害事象一覧（全治療例）、表12.2.1-2 ニボルマブとの因果関係があると判断された有害事象一覧（全治療例）、表12.2.1-3 ドセタキセルとの因果関係があると判断された有害事象一覧（全治療例）、表12.3.1.2-1 重篤な有害事象一覧（全治療例）、及び、表12.3.1.3-1 免疫関連副作用一覧（全治療例）の表のタイトルに集計したデータ元を明示するよう総括報告書に追記をいたしました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 8

先進医療技術名：ニボルマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法

2022年 7月 14日

所属・氏名：横浜市立市民病院・岡本浩明、下川恒生、谷口友理

1. 「B 群では A 群に比較して血球減少をはじめとする有害事象の件数は多かったが、日本人に対する DTX 単剤投与のデータ¹⁹と比較した場合には白血球減少、血小板減少、発熱性好中球減少症の増加は認められない。また、肺臓炎を筆頭とする免疫関連副作用（irAE）に関しても B 群では A 群に比較して多く認められたが、B 群で多く認められた事象についても、既に各単剤治療で報告されている内容^{6, 19}（種類、頻度、重篤度）を超えるものではなかった。したがって、試験治療 B 群の安全性は認容できる範囲内と考える。」との考察については受け入れることは不可能であり、p8 の「試験治療 B の安全性は添付文書等の安全性情報から想定される範囲内であったことから」と共に削除の上、再度改訂すること（本文中の該当部分も改訂すること）。本試験はランダム化比較試験であり、ランダム化された群間比較結果として、ニボルマブ単剤療法群に対してニボルマブ＋ドセタキセル併用療法群で一部の有害事象・副作用、免疫関連副作用が確実に増加していることから、併用療法に伴いリスクが増加することは事実である（単剤治療で報告されている内容を超えるものではなかったとの解釈は誤りである）。本試験の併用療法群での値が、本試験外で得られたニボルマブ、ドセタキセル各々の単剤療法の値と同程度であることは、ランダム化した同時対照間で単剤療法よりも併用療法でリスクが増加している事実を無かったことにする根拠にはならない（仮に本試験の単剤投与群の発現率が引用されている文献の単剤での発現率と同程度であった場合、本試験の併用療法群の発現率は引用されている文献の値を上回ることになる）。まず、併用療法によって確実にリスクが増加していることは明記し、そのことに対する考察を提示すること。この考察は、概要部分にも記載すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘を受けまして、12.2.1 有害事象の簡潔な要約（125 頁）の記載を変更いたしました。また、上記安全性部分の考察を変更させていただくことに伴い、結果の要約（7 頁）、結論（9 頁）、12.2.3 有害事象の分析（154 頁）、12.6 安全性の結

論（172 頁）、13.考察と全般的結論（173 頁）に関しましても一部考察を加筆修正いたしました。

2. 「全有害事象のうち、免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用（irAE）として集計したため、B 群において発生件数が多く認められたが、群間比較等の統計学的検討は行っていない。」との記載、特に「免疫チェックポイント阻害剤でも殺細胞性抗癌剤でも起こりうる副作用を免疫関連副作用（irAE）として集計したため、B 群において発生件数が多く認められたが、」の部分は不適切であるので削除すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

12.2.1 有害事象の簡潔な要約（125 頁）、12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び免疫関連副作用の分析及び考察（171 頁）の記載を修正いたしました。

3. 既に改訂を求めた内容について、総括報告書の結果の要約欄（p7）には現在の版でも以下のように記されている。

「・主要評価項目である Grade 3 以上肺臓炎発生割合（12 週以内）とその 80% 信頼区間（CI）は、標準治療 A 群（以下、A 群とする）で 12.2%[6.6, 20.5]、試験治療 B 群（以下、B 群とする）で 12.2%[6.6, 20.5]であった。」

本文中には、12.1.1.1 主要評価項目（Grade 3 以上肺臓炎発生割合）（p116）にあるように、中間解析時には A 群の Grade 3 以上肺臓炎発生例は 1 例、登録から 12 週未達のため発生「有」と取り扱った症例が 5 例、B 群の Grade 3 以上肺臓炎発生例は 0 例、登録から 12 週未達のため発生「有」と取り扱った症例が 6 例であった。とあり、要約部分にはこの説明が反映されていないため、修正が必要。併せて、解析対象集団の例数（割合の分母になる数）を追記すること。

また、症例報告書で得られたデータと、緊急報告で得られたデータがあることは要約欄には明示されていない。また、付録の重篤な有害事象（SAE）の一覧の中に盛り込まれている事象のうち、いずれが緊急報告のみで得られたデータなのか（症例報告書で得られたデータとして集計表にカウントされていないデータ）の区別がなされていない。このようなデータの提示方法を行うのであれば、総計を提示する際には、症例報告書で得られたデータと緊急報告で得られたデータの件数の内訳をつけなければ、適切に総計されているか否かの確認が取れない。適宜追記すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

結果の一覧 安全性の評価結果：第II相部分（7頁）に中間解析時の Grade 3 以上肺臓炎発生割合の数字的根拠となる記載を追記いたしました。また、症例報告書で得られたデータと、緊急報告で得られたデータがある旨を結果の要約（7頁）に追記いたしました。

なお、有害事象は症例報告書のデータより集計、重篤な有害事象は緊急報告されたデータよりそれぞれ集計しており、混ぜての集計は実施しておりません。そのため、付録 15.5.1 有害事象一覧及び付録 15.5.2 重篤な有害事象（SAE）一覧にも表のタイトルに集計したデータ元を明示するよういたしました。

以上