

審議結果報告書

令和 8 年 6 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アバスチン点滴静注用100mg/ 4 mL、同点滴静注用
400mg/16mL
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 5 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[一般名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申請者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和7年8月29日

令和8年5月20日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
別紙 24	13	再 <u>増悪</u> 時	再 <u>治療開始</u> 時
別紙 24	14	再 <u>増悪</u> 時	再 <u>治療開始</u> 時

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 8 年 5 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[一 般 名] ベバシズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル（4 mL 又は 16 mL）中にベバシズマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の神経線維腫症 2 型に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
手術不能又は再発乳癌
悪性神経膠腫
卵巣癌
進行又は再発の子宮頸癌
切除不能な肝細胞癌
神経線維腫症 2 型

(下線部追加)

[用法及び用量]

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[手術不能又は再発乳癌]

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[悪性神経膠腫]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[進行又は再発の子宮頸癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[切除不能な肝細胞癌]

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[神経線維腫症2型]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静脈内注射する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 4 月 17 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[一 般 名] ベバシズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 8 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル (4 mL 又は 16 mL) 中にベバシズマブ (遺伝子組換え) 100 mg 又は 400 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果] 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
手術不能又は再発乳癌
悪性神経膠腫
卵巣癌
進行又は再発の子宮頸癌
切除不能な肝細胞癌
神経線維腫症 2 型

(下線部追加)

[申請時の用法・用量] [治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]
• 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 5 mg/kg (体重) 又は 10 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。
• 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 7.5 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ (遺伝子組換え) として 1 回 15 mg/kg (体重) を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

[手術不能又は再発乳癌]

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

[悪性神経膠腫]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回 15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[進行又は再発の子宮頸癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[切除不能な肝細胞癌]

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

[神経線維腫症2型]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回 5 mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静脈内注射する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、米国 Genentech 社により創製された、ヒト VEGF に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、VEGF と結合し、VEGF の受容体への結合を阻害することにより、血管新生を抑制し、その結果、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本剤は、2007 年 4 月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」、2009 年 11 月に「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2011 年 9 月に「手術不能又は再発乳癌」、2013 年 6 月に「悪性神経膠腫」、2013 年 11 月に「卵巣癌」、2016 年 5 月に「進行又は再発の子宮頸癌」、2020 年 9 月に「切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として承認されている。

神経線維腫症 2 型（以下、NF2）は、両側性の前庭神経鞘腫を主徴とし、その他の神経系腫瘍（脳及び脊髄神経鞘腫、髄膜腫、上衣腫等）や眼病変（若年性白内障）等を呈する常染色体顕性遺伝疾患であり、神経系のシュワン細胞における細胞内情報伝達及び腫瘍抑制に関与するタンパク質である Merlin をコードする *NF2* 遺伝子の変異により腫瘍が発現すると考えられている（*Neuro Oncol* 2016;18:624-38、*Cell Commun Signal* 2020; 18: 63、<https://www.nanbyou.or.jp/entry/123>（最終確認日：2026 年 4 月 17 日））。NF2 患者の約 90～95%に、内耳神経の前庭部に発生する良性腫瘍である前庭神経鞘腫が両側性に認められる。一般に 20 歳前後で腫瘍関連症状が出現し、最も多い症状は、前庭神経鞘腫による難聴、ふらつきであり、その他に手足のしびれ、知覚低下、頭痛、顔面神経麻痺等を伴うこともある（<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470350/>（最終確認日：2026 年 4 月 17 日）、<https://www.nanbyou.or.jp/entry/123>（最終確認日：2026 年 4 月 17 日））。

本邦において、NF2 に対して承認された治療薬はなく、NF2 の腫瘍に対する治療には、手術による摘出又は定位放射線治療が行われている。両側前庭神経鞘腫等頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には、生命の危険も高いことから、NF2 における前庭神経鞘腫に対する治療として、一般に大きな腫瘍や経過観察中に増大を示す腫瘍には手術が選択される。しかしながら、手術及び放射線治療では聴力温存は困難であることが多く、手術では術後顔面神経麻痺やその他の神経障害を合併する可能性や、放射線治療では悪性化リスクを上昇させる可能性も報告されている（国内治療指針、<https://www.nanbyou.or.jp/entry/123>（最終確認日：2026 年 4 月 17 日）等）。また、NF2 の国内治療指針では、成長が明らかな前庭神経鞘腫に対する本薬使用も示されている。症候性の髄膜腫や脊髄上衣腫に対しても外科的切除が基本である（国内治療指針）。

本邦において神経線維腫症 2 型は指定難病（指定難病 34、平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号）であり、NF2 の臨床個人調査票が提出された患者数は、2009～2013 年では約 800 人であった（厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））平成 27 年度分担研究報告書「神経線維腫症 2 型に対する治療の最適化」）。

本邦では、2019 年 10 月より前庭神経鞘腫を有する NF2 患者を対象に本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、前庭神経鞘腫を有する NF2 患者に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、国内試験（CTD 5.3.5.1-1: FMU2019-01-NF2 試験）は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の事業¹⁾の支援により実施された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

1) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）臨床研究・治験推進研究事業

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、効力を裏付ける試験に関する公表文献が提出された。提出された公表文献の概要を以下に示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 神経鞘腫モデルマウスに対する本薬の作用 (Cancer Res 2010; 70: 3483-93)

NF2 患者のシュワン細胞腫由来のヒト HEI193 細胞株を、ヌードマウスの頭蓋内に移植した頭蓋内神経鞘腫モデルマウス又は坐骨神経に移植した坐骨神経鞘腫モデルマウスに、対照 (生理食塩液) 又は本薬 (10 mg/kg) を週 1 回 2 週間静脈内投与し、神経鞘腫に対する本薬の作用を検討した。その結果、頭蓋内神経鞘腫モデルにおいて、本薬投与群では神経鞘腫における血管数、血管密度及び血管透過性の減少、並びに生存期間の延長が認められた。また、坐骨神経鞘腫モデルにおいて、本薬投与群では神経鞘腫における血管数、血管密度の減少及び血管の周皮細胞被覆率の増加、並びに腫瘍増殖抑制作用及び神経鞘腫の細胞死 (ネクローシス) の増加が認められた。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、NF2 に対する本薬の作用について、以下のように説明した。

NF2 は、神経系のシュワン細胞における細胞内情報伝達及び腫瘍抑制に関与するタンパク質である Merlin をコードする NF2 遺伝子の変異により生じる、常染色体顕性遺伝性疾患である (Neuro Oncol 2016; 18: 624-38、Cell Commun Signal 2020; 18: 63)。

本薬は、VEGF に対するマウスモノクローナル抗体 A4.6.1 を遺伝子工学的にヒト化した組換え型モノクローナル抗体であり、VEGF に本薬が結合することにより、VEGF と VEGFR-1 及び VEGFR-2 との結合が阻害され、血管内皮細胞の増殖を抑制することが *in vitro* で示されている (Cancer Res 1997; 57: 4593-9、平成 19 年 2 月 14 日付け「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」審査報告書)。また、*in vivo* では、腫瘍組織における血管新生等の VEGF の生物活性を阻害し、腫瘍の増殖を抑制することが認められている (Cancer Res 2005; 65: 671-80)。

NF2 患者の前庭神経鞘腫では VEGF 及び VEGFR が発現しており (N Engl J Med 2009; 361: 358-67)、VEGF 及び VEGFR の発現量はシュワン細胞腫の増殖速度と正の相関を示すことが報告されている (Proc Natl Acad Sci USA 2015; 112: 14676-81)。以下の本薬の公表文献や、本薬と同様に VEGF の中和抗体である B20.4.4 に係る公表文献等も踏まえると、本薬は VEGF 阻害作用により腫瘍の血管構造を正常化させることで、NF2 患者における前庭神経鞘腫に対する増殖抑制効果が期待できると考える。

- ヒト HEI193 細胞株をマウスに移植した頭蓋内神経鞘腫モデル又は坐骨神経鞘腫モデルにおいて、本薬投与により、血管数、血管密度及び血管透過性の減少、細胞死 (ネクローシス) の増加、腫瘍増殖抑制作用、生存期間の延長が報告されている (3.1.1 参照)。
- ヒト HEI193 シュワン細胞又はマウス $Nf2^{-/-}$ シュワン細胞をマウスに移植した頭蓋内神経鞘腫モデル又は坐骨神経鞘腫モデルにおいて、ヒト及びマウス VEGF の中和抗体である B20.4.4 投与により、神経鞘腫における血管数、血管密度及び血管透過性の減少が報告されている (Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112: 14676-81)。

機構は、提示された公表文献等から、本薬の VEGF 阻害作用により NF2 患者における前庭神経鞘腫に対する増殖抑制効果は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

5.R 機構における審査の概略

既承認効能・効果は悪性腫瘍であったため、初回承認時には一般毒性及び胚・胎児発生毒性のみが評価されている。一方で、本申請の対象疾患は良性腫瘍であるため、ICH M3 ガイドライン及び ICH S6 ガイドラインに基づき、胚・胎児毒性以外の生殖発生毒性も評価された。

5.R.1 雌雄受胎能への影響について

申請者は、雌雄受胎能への影響について、以下のように説明した。

雄受胎能への影響について、セルトリ細胞及び精原細胞特異的に VEGF-A を欠損させた雄マウスでは、精子数の減少及び妊孕率低下が認められていること (Endocrinology 2013; 154: 4790-802) が報告されている。一方で、本薬のサルを用いた反復投与毒性試験 (「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」初回承認申請時添付資料) では、雄性生殖器に対する影響は認められておらず、安全域は 18.0 倍²⁾であることを踏まえると、本薬投与により雄受胎能に影響が生じる可能性は低いと考えられ、当該影響について添付文書上で注意喚起する必要性は低いと判断した。

雌受胎能への影響について、本薬のサルを用いた反復投与毒性試験において、卵巢・子宮重量の減少、黄体数の減少、月経の減少、子宮重量の減少等が認められ、これらの所見に対する安全域は 0.8 倍³⁾であること (「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」初回承認申請時添付資料)、本薬を投与されたヒトにおいて卵巢機能不全の報告があり妊孕率の低下が示唆されていること (「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」添付文書 第 6 版, 2025 年 4 月改訂)、卵巢顆粒膜細胞特異的に VEGF-A を欠損させた雌マウスにおいて卵胞の発育停止、排卵数減少、妊孕率低下が認められていること (PLoS One 2015; 10: e0116332) を踏まえると、本薬投与により雌受胎能に影響が生じる可能性がある。本薬の雌受胎能への影響については、既承認効能・効果に対する承認時に添付文書上での注意喚起を講じているため、既承認効能・効果で実施中の注意喚起から変更する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

-
- 2) サルに本薬 50 mg/kg を週 1 回静脈内投与時の投与 0~183 日までの AUC (325000 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) を 0~14 日までの AUC (25000 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) に換算し、結腸・直腸癌患者に本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与時の AUC_{inf} (1387.2 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) を投与 0~14 日までの AUC として当該 AUC で除して算出
 - 3) サルに本薬 2 mg/kg を週 1 回静脈内投与時の投与 0~183 日までの AUC (14900 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) を 0~14 日までの AUC (1146.2 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) に換算し、結腸・直腸癌患者に本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与時の AUC_{inf} (1387.2 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) を投与 0~14 日までの AUC として当該 AUC で除して算出

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、胚・胎児発生、分娩及び新生児への影響について、これまでに得られている情報から、以下のように考察した。

本薬は IgG1 抗体であり、胎児性 Fc 受容体を介した胎盤移行が想定される (Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2009; 86: 328-44)。本薬の胚・胎児発生への影響は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において評価済みであり、外形及び骨格異常等の本薬の胚・胎児に対する明らかな影響が認められ、NF2 に対する臨床推奨用量投与時の安全域は 10.8 倍⁴⁾である(「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」初回承認申請時添付資料)。VEGF は、胎盤の血管機能の発達と維持に重要な役割を果たすことが示されていることから (Reproduction 2009;138:895-902)、VEGF 阻害によって妊娠の維持や分娩に影響が生じる可能性が考えられる。さらに、経胎盤的に本薬が曝露された児においては、本薬のサルを用いた反復投与毒性試験で認められた所見 (骨端軟骨異形成、卵巣・子宮重量の減少、黄体数の減少等)、本薬の薬理作用を考慮した探索的毒性評価で認められた所見 (蛋白尿、血栓生成及び創傷治癒に対する影響) が生じる可能性も考えられる (「アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL」初回承認申請時添付資料)。

NF2 患者を対象とした国内試験 (FMU2019-01-NF2 試験) では、本剤最終投与約 8 カ月後の本剤投与群 1 例で妊娠が判明したが、出生児に奇形等の異常は認められなかった。定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER: 2022 年 2 月 26 日～2025 年 2 月 25 日) において、本剤が投与された患者のうち、患者本人又はパートナーの妊娠が報告された ■ 例 (母体曝露 ■ 例、父体曝露 ■ 例) のうち ■ 例 (11.8%、母体曝露 ■ 例) で自然流産が認められたが、一般集団における自然流産の発現割合 10～15%の範囲内 (N Engl J Med 1988; 319: 189-94、<https://www.who.int/news-room/spotlight/why-we-need-to-talk-about-losing-a-baby> (最終確認日: 2026 年 4 月 17 日)) であった。また、2013 年 11 月 26 日までに収集された国内外における本剤の市販後安全性情報において、本剤が投与された患者のうち、患者本人又はパートナーの妊娠が報告された ■ 例のうち ■ 例 (5.1%、母体曝露 ■ 例、父体曝露 ■ 例) で出生児に奇形が認められたが、一般集団における発現割合 3～6% (BMJ Public Health 2025; 3: e001608) と比較して大きな差異は認められない。

以上より、本薬は、ヒトにおいては胚・胎児発生に対する明確に有害な影響は示唆されていないものの、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において外形及び骨格異常が認められているため、胚・胎児発生毒性の懸念を有する。一方で、NF2 は、手術の危険性が高い場合等の生命を脅かす状況も考えられ、代替薬物療法も存在しないことから、本剤の添付文書では、妊婦に対して治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において外形及び骨格異常が認められていること、VEGF 阻害によって妊娠の維持や分娩に影響が生じる可能性があること、妊娠転帰に関する市販後の安全性情報は曝露期間等が明確ではなく評価に限界があることを踏まえると、胚・胎児発生及び妊娠の維持への

4) ウサギに本薬 30 mg/kg を 3 日に 1 回静脈内投与時の投与 18～21 日までの推定 AUC (3232 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) を投与 0～42 日までの AUC (45248 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) に換算した。また、結腸・直腸癌患者に本薬 5 mg/kg を単回静脈内投与時の AUC_{inf} (1387.2 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) を投与 0～14 日までの AUC として当該 AUC を投与 0～42 日までの AUC (4161.6 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) に換算した。ウサギ及びヒトの曝露期間を 0～42 日までとして換算した AUC を除して (45248/4161.6) 算出した。

リスクは否定できないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与の可否は慎重に議論すべきと考える。妊婦又は妊娠している可能性のある NF2 患者に対する本剤の投与については、7.R.7 で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD jRCT 番号	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	FMU2019-01- NF2 試験 5.3.5.1-1 jRCT2080224914	II	前庭神経鞘腫を有する NF2 患者	62 例	本剤 5 mg/kg を 2 週に 1 回点滴静注投与	有効性 安全性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: FMU2019-01-NF2 試験<2019 年 10 月～2022 年 6 月>)

一つ以上の前庭神経鞘腫を有する NF2 患者⁵⁾ (目標症例数: 60 例⁶⁾、各群 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、二重盲検期 (24 週間) 及び継続投与期 (24 週間) からなる初期投与期、並びに再治療可能な経過観察期 (原則最長 48 週間⁷⁾) で構成された。用法・用量について、二重盲検期はプラセボ又は本剤 5 mg/kg を 2 週間間隔で 12 回二重盲検下で静脈内投与することとされ、継続投与期は本剤 5 mg/kg を 2 週間間隔で 12 回非盲検下で静脈内投与することとされた。初期投与期完了後 (治験薬投与開始 48 週後) に最高語音明瞭度 (%) の評価に基づきレスポnda⁸⁾と判定された被験者が経過観察期間中に再増悪⁹⁾した場合には、本剤 5 mg/kg を 2 週間間隔で 6 回再治療することが可能とされた。また、治験薬に不耐容の場合には休薬又は中止¹⁰⁾することとされた。

- 5) 主な選択基準: ①同意取得時に 18 歳以上 75 歳未満、②次のいずれかを満たす NF2 患者 (i)MRI で両側前庭神経鞘腫が確認されている、又は(ii)MRI で片側性の前庭神経鞘腫が確認されており、親、子、兄弟姉妹のいずれかが NF2 と診断されている)、③日本語を母語とし、日本語での語音明瞭度検査が可能である、④前庭神経鞘腫を有する側の耳の少なくとも一方が次の 2 つを満たす (i)放射線未治療である、(ii)最高語音明瞭度 80%以下かつ純音聴力検査による平均聴力レベル (4 分法) 0~100 dB)。
- 6) 主要評価項目である最高語音明瞭度のベースラインからの変化量が評価した 24 週時点のレスポndaの割合について、本剤群 50%、プラセボ群 16%と仮定し、有意水準両側 5%のもとで検出力 80%を達成するためには 58 例必要とされたことから、脱落例や中止例も考慮して目標症例数は 60 例と設定された。
- 7) 経過観察期の 36 週以降に再治療対象となった場合は、治験全体の終了期間内に 12 週間の再治療を完了できる場合に限り、その時点から 12 週間の再治療を可能とし、治験薬投与開始から 96 週を超えて本治験への参加を継続できることとした。
- 8) 少なくとも標的病変の一方において、最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量が+20%以上、かつ、その値が 50%以上。標的病変において最高語音明瞭度のベースラインからの変化量が-20%を超えない。なお、①放射線未治療、②最高語音明瞭度が 80%以下、③純音聴力検査による平均聴力レベル (4 分法) 0~100 dB のすべてを満たす病変が標的病変と定義された。
- 9) 最高語音明瞭度 (%) の値が治験薬投与開始 48 週時と比較して 20%以上悪化した。
- 10) CTCAE (version 4.0) Grade 2 以上の出血、蛋白尿、治験薬に起因する Grade 3 以上の肝機能障害が発現した場合は治験薬を休薬することとされ、休薬した投与の 2 週間後に休薬基準より改善した場合は投与再開し、改善していない場合は治験中止することとされた。CTCAE (version 4.0) Grade 4 以上の蛋白尿、出血、Grade 3 以上の静脈血栓/塞栓症、薬剤でコントロールできない Grade 3 以上の高血圧、Grade にかかわらず動脈血栓/塞栓症、消化管穿孔、脳梗塞、脳出血 (画像上の腫瘍内出血のみの場合を除く)、可逆性後白質脳症候群が発現した場合は、治験薬の投与を中止し、再投与は行わないこととされた。

無作為化¹¹⁾された62例(二重盲検期の本剤群31例、プラセボ群31例、以下同順)全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが有効性の主要解析対象集団とされた。初期投与期における中止例は3例(0例、3例)であり、中止理由は休薬基準への抵触(2例)及び有害事象(1例)であった。また、初期投与期を完了し経過観察期に移行した被験者は41例(21例、20例)で、経過観察期における中止例は7例(2例、5例)であり、主な中止理由は原疾患の悪化(0例、3例)等であった。経過観察期に再治療を実施した被験者は2例(0例、2例)であった。観察期間の中央値[範囲]はそれぞれ74.14週[48.6~98.7週]及び71.71週[21.0~98.1週]であり、16例(11例、5例)が経過観察期48週間を完了した。

主要評価項目である治験薬投与開始24週時点の最高語音明瞭度(%)のベースラインからの変化量に基づくレスポナー⁸⁾の割合は表2のとおりであり、点推定値の比較においては、プラセボ群と比較して本剤群でレスポナーの割合は上回ったものの、本剤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。

表2 治験薬投与開始24週時点の最高語音明瞭度(%)のベースラインからの変化量に基づくレスポナーの割合(%)
(国内試験、FAS)

投与群	評価例数	レスポナー ^{a)b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p値 ^{c)}
本剤群	31	5 (16.1) [5.5, 33.7]	12.9 [-1.5, 27.3]	0.0858
プラセボ群	31	1 (3.2) [0.1, 16.7]		

a) 例数(割合(%)) [95%信頼区間]

b) 信頼区間はClopper-Pearson法により算出。欠測値はLOCFで補完された。

c) χ^2 乗検定。有意水準両側5%。

安全性について、全ての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況は表3のとおりであった。

11) 二重盲検期において、被験者は発症年齢(25歳以上/25歳未満)及び標的病変(1個/2個)を層別割付因子として無作為化され、プラセボ群又は本剤群のいずれかに1:1で割り付けることとされた。

表3 全ての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況 (国内試験、安全性解析対象集団)

	二重盲検期		継続投与期及び経過観察期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ/本剤群	本剤/本剤群
評価例数	31	31	30	31
平均フォローアップ期間 (週) ^{a)}	23.9±0.7	24.1±0.2	46.2±20.7	49.0±20.5
曝露人年	14.1	14.3	13.8	13.1
全ての有害事象	26 (83.9) [184.3]	24 (77.4) [167.5]	28 (93.3) [202.5]	23 (74.2) [175.9]
因果関係が否定されない有害事象	12 (38.7) [85.1]	15 (48.4) [104.7]	18 (60.0) [130.2]	8 (25.8) [61.2]
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (12.9) [28.4]	0	1 (3.3) [7.2]	1 (3.2) [7.7]
CTCAE (version 4.0) Grade 3以上の有害事象	5 (16.1) [35.4]	1 (3.2) [7.0]	4 (13.3) [28.9]	3 (9.7) [22.9]
投与中止に至った有害事象	1 (3.2) [7.1]	0	2 (6.7) [14.5]	0
休薬に至った有害事象	3 (9.7) [21.3]	2 (6.5) [14.0]	3 (10.0) [21.7]	3 (9.7) [22.9]
いずれかの群で5%以上に認められた有害事象				
高血圧	5 (16.1)	9 (29.0)	3 (10.0)	1 (3.2)
口内炎	1 (3.2)	5 (16.1)	1 (3.3)	1 (3.2)
上咽頭炎	2 (6.5)	4 (12.9)	3 (10.0)	2 (6.5)
頭痛	3 (9.7)	3 (9.7)	3 (10.0)	4 (12.9)
関節痛	1 (3.2)	3 (9.7)	2 (6.7)	0
ALT 増加	1 (3.2)	2 (6.5)	3 (10.0)	0
肝機能異常	1 (3.2)	2 (6.5)	1 (3.3)	2 (6.5)
下痢	2 (6.5)	2 (6.5)	1 (3.3)	1 (3.2)
AST 増加	1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.7)	0
発熱	2 (6.5)	1 (3.2)	5 (16.7)	2 (6.5)
鼻出血	0	1 (3.2)	4 (13.3)	3 (9.7)
痔出血	0	1 (3.2)	3 (10.0)	0
不規則月経	0	1 (3.2)	3 (10.0)	0
齲歯	0	1 (3.2)	2 (6.7)	4 (12.9)
倦怠感	3 (9.7)	1 (3.2)	2 (6.7)	3 (9.7)
便秘	2 (6.5)	1 (3.2)	2 (6.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.7)	0
γ-GTP 増加	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (6.7)	0
感覚鈍麻	0	1 (3.2)	1 (3.3)	2 (6.5)
悪心	3 (9.7)	1 (3.2)	0	1 (3.2)
蛋白尿	4 (12.9)	0	5 (16.7)	1 (3.2)
耳鳴	2 (6.5)	0	1 (3.3)	2 (6.5)
聴力低下	0	0	1 (3.3)	2 (6.5)
三叉神経痛	2 (6.5)	0	2 (6.7)	0
咳嗽	0	0	2 (6.7)	0
感音性難聴	2 (6.5)	0	0	1 (3.2)
嘔吐	2 (6.5)	0	0	1 (3.2)
ドライアイ	2 (6.5)	0	0	0
浮動性めまい	2 (6.5)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%)) [100 人年あたりの発現率]

a) 平均値±標準偏差。二重盲検期は初回投与日を、継続投与及び経過観察期は24 週来院日を起点としてフォローアップ期間を算出。

二重盲検期、継続投与期及び経過観察期において、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群4例 (感音性難聴、硬膜外膿瘍・水頭症・誤嚥、三叉神経痛、皮膚潰瘍各1例)、継続投与期及び経過観察期では2例 (本剤/本剤群及びプラセボ/本剤群各1例、いずれもシュワン細胞腫 (鼠径部及び三叉神経各1例)) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、二重盲検期ではプラセボ群1例 (誤嚥)、継続投与期及び経過観察期では2例 (いずれも本剤/本剤群、蛋白尿) に認められ、蛋白尿2例は治験薬との因果関係はありと判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 有効性の評価方針

申請者は、本剤の有効性の評価方針及び国内試験計画について、以下のように説明した。

NF2 患者では半数以上が両側耳の高度難聴を呈する等、両側の前庭神経鞘腫による聴力の進行性悪化及び喪失が高頻度で認められ (World Neurosurg 2017; 106: 653-60)、NF2 患者の QOL を低下させる主要な臨床的課題となっていること等から、国内試験の主要評価項目としては聴力を評価することとした。

前庭神経鞘腫による聴力障害は後迷路性の難聴であり、蝸牛及び神経機能の障害のため、純音聴力よりも最高語音明瞭度でより悪化が明確であると報告されており (Neurology 2013; 81: S25-32)、また、純音聴力が単に音の聴取閾値を示す一方で、最高語音明瞭度は言葉の聞き取り能力に直接関係する指標であり、より実用上の聴力を反映する特徴があることから、NF2 患者の聴力評価では最高語音明瞭度を用いて評価することが米国 REiNS functional outcomes group により推奨されている (Neurology 2013; 81: S25-32)。加えて、最高語音明瞭度 (%) の 20%以上の改善は、QOL の改善が認められる可能性が高いこと (Otol Neurotol 2018; 39: 632-8)、及び両耳の普通話声の最高語音明瞭度 (%) が 50%以下に至ると身体障害者障害程度等級表において 4 級の障害と判定されること (身体障害者福祉法施行規則別表第 5 号) を踏まえ、国内試験における聴力に係る評価項目について、「少なくとも標的病変の一方において最高語音明瞭度 (%) の値がベースラインから 20%以上改善し、かつその値が 50%以上であり、標的病変において最高語音明瞭度 (%) の値が 20%以上悪化していない」をレスポonderと定義した上で、主要評価項目は、最高語音明瞭度 (%) に基づくレスポonderの割合とすることとした。また、その他の聴力に係る評価項目として、純音聴力検査や、純音聴力検査に準じた推定聴力指標であり電気生理学的なデータの解析に基づく客観的指標である ASSR 検査を副次評価項目として設定することとした。また、両側前庭神経鞘腫の成長の制御は生命予後に影響する可能性があり (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/123> (最終確認日: 2026 年 4 月 17 日))、腫瘍体積に係る評価についても本剤の有効性を評価する上で重要と考えられること等から、副次評価項目として腫瘍体積についても評価する方針とした。

主要評価項目の評価時期については、本薬を NF2 患者に投与した後ろ向き臨床研究の報告 (Otol Neurotol 2012; 33: 1046-52、Neurooncol Pract 2016; 3: 281-9) から、本薬投与による聴力改善効果は大半の症例で遅くとも 6 カ月までに観察されると推定されたことから、治験薬投与開始 24 週時点と設定することとした。国内試験の対象患者は、本剤の有効性を適切に評価する観点から、少なくとも片側の前庭神経鞘腫を有する NF2 患者を対象とすることとした。

機構は、以下のように考える。

NF2 は患者数が限られた極めて希少な疾患であり、試験計画時に本剤群やプラセボ群の疾患進行を予測することが困難であったことに一定の理解は可能である。NF2 患者では、多くの患者で前庭神経鞘腫を伴い、これによる聴力の進行性悪化と喪失が NF2 治療における主要な臨床的課題であること等を考慮すると、国内試験をプラセボ対照試験として実施し、主要評価項目として、治験薬投与開始 24 週時点の最高語音明瞭度 (%) を用いたレスポonderの割合と設定したことは妥当であったと判断する。一方で、腫瘍体積の増大による脳幹の圧排や頭蓋内圧亢進は生命予後に影響する可能性があること、及び NF2 における前庭神経鞘腫の大きさと聴力は必ずしも相関しないとされていること (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/275> (最終確認日: 2026 年 4 月 17 日)) から、腫瘍体積に係る評価についても本剤の有効性を評価する上で重要と考えられる。したがって、国内試験成績に基づく本剤の有効性は、主要評価項目である最高語音明瞭度 (%) に基づく聴力の評価に加えて、腫瘍体積に関する評価結果も踏まえて総合的に評価する方針とすることが適切と判断した。

7.R.1.2 有効性について

機構は、国内試験における本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、本剤の聴力に対する有効性について、以下のように説明した。

国内試験において、主要評価項目である治験薬投与開始 24 週時点の最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量に基づくレスポンドアの割合は表 2 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群でレスポンドアの割合の点推定値は上回ったものの、本剤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 (7.1.1 参照)。

その理由として、主要評価項目の結果について、本剤群及びプラセボ群のいずれにおいても試験開始前に想定していた値より小さかったことが考えられた。この原因として、本剤の効果の見積りの根拠として用いた研究報告は、観察研究や症例報告がほとんどであったこと、国内試験ではこれらの研究で設定されていたレスポンドアの定義より厳しい判定基準を設定したこと等から、国内試験における本剤の効果の想定が過大であった可能性がある。また、国内試験とこれらの報告の患者背景の比較結果から、国内試験では聴力悪化が進行した患者や聴力悪化の進行が比較的安定している患者が組み入れられた可能性が考えられ、患者背景の違いが治験薬に対する反応性に影響した可能性等も考えられる。

なお、治験薬投与開始 24 週時点の最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量は表 4 のとおりであり、点推定値での比較において、本剤群はプラセボ群よりもベースラインと比較した改善傾向が認められ、その群間差 (平均 [95%信頼区間]) は +11.6 [3.5, 19.7] であった。日本聴覚医学会による補聴器適合検査の指針 (2010) (Audiology Japan 2010; 53: 708-26) では、補聴器非装用時の明瞭度に対し装用時の語音明瞭度が +10% を超えていれば適合良好とされていることを踏まえると、本試験で得られた最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量の群間差は、患者が聴力の改善を実感することができる差であり、QOL の改善に寄与する可能性があることと推察できることから、臨床的意義があると考えられる。また、本剤群での標的病変のベースライン時点の最高語音明瞭度 (%) が 20% 未満であった 6 病変のうち 2 病変では、治験薬投与開始 12 週、24 週、36 週、48 週時点で最高語音明瞭度が 60% を超える水準まで顕著な改善が認められたことから、言葉の聞き取り能力が著しく低下した患者でも、本剤投与により聴力の改善が得られる可能性が期待できると考える。

治験薬投与開始 48 週時点までの最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量に基づくレスポンドアの割合の推移は表 5 のとおりであった。治験薬投与開始 48 週時点までのいずれの評価時点においても、本剤群の点推定値はプラセボ群を上回った。また、治験薬投与開始 48 週時点までの最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量の推移は表 4 のとおりであり、いずれの評価時点においても、本剤群の平均値の点推定値はプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。プラセボ群では、治験薬投与開始 12 週及び 24 週時点においてベースライン時点と比較して最高語音明瞭度が悪化する傾向が認められたが、本剤投与開始後である治験薬投与開始 36 週及び 48 週時点においては、ベースライン時点と比較して最高語音明瞭度の改善傾向が認められた。

表4 治験薬投与開始48週時点までの最高語音明瞭度(%)のベースラインからの変化量(国内試験、FAS)

	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
ベースライン値	41.5±26.61 (39)	46.7±23.07 (37)	—
ベースラインからの変化量			
12週時点	-1.4±15.3 (39)	8.6±16.5 (37)	10.0 [2.8, 17.3]
24週時点	-2.1±18.8 (39)	9.5±16.5 (37)	11.6 [3.5, 19.7]
36週時点	1.7±17.5 (39)	9.1±18.6 (37)	7.4 [-0.9, 15.7]
48週時点	2.6±18.6 (39)	8.1±19.6 (37)	5.5 [-3.2, 14.2]

単位：%

a) 平均値±標準偏差(評価病変数)

b) 群間差は平均値、信頼区間は正規近似に基づく方法により算出。

表5 治験薬投与開始48週時点までの最高語音明瞭度(%)のベースラインからの変化量に基づくレスポンドーの割合(%)
(国内試験、FAS)

	プラセボ群		本剤群		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
	例数	レスポンドー ^{a)b)}	例数	レスポンドー ^{a)b)}	
12週時点	31例	1(3.2)[0.1, 16.7]	31例	5(16.1)[5.5, 33.7]	12.9[-1.5, 27.3]
24週時点	31例	1(3.2)[0.1, 16.7]	31例	5(16.1)[5.5, 33.7]	12.9[-1.5, 27.3]
36週時点	31例	5(16.1)[5.5, 33.7]	31例	6(19.4)[7.5, 37.5]	3.2[-15.8, 22.2]
48週時点	31例	3(9.7)[2.0, 25.8]	31例	6(19.4)[7.5, 37.5]	9.7[-7.7, 27.0]

a) 例数(割合(%)) [95%信頼区間]

b) 信頼区間はClopper-Pearson法により算出。欠測値はLOCFで補完された。

国内試験における、最高語音明瞭度以外の結果は以下のとおりであった。

① 最高語音明瞭度以外の聴力に関する結果について

治験薬投与開始48週時点までのASSRによる推定平均聴力レベル(4分法)及び純音聴力検査による平均聴力レベル(4分法)の結果は表6及び表7のとおりであり、いずれの評価時点においても、本剤群の平均値の点推定値はプラセボ群を下回り、改善傾向が認められた。また、ASSR及び純音聴力検査による平均聴力レベルにおいて、プラセボ群では、治験薬投与開始12週及び24週時点においてベースライン時点と比較して悪化する傾向が認められたが、本剤投与開始後である治験薬投与開始36週及び48週時点においては、これらの数値の改善又は維持が認められた。治験薬投与開始48週時点までの純音聴力検査やASSRによる平均聴力レベルの結果は、本剤投与により最高語音明瞭度の改善傾向が認められたことと矛盾しない結果であった。

表6 治験薬投与開始48週時点までのASSRによる平均聴力レベルの測定値(国内試験、FAS)

評価時点	投与群	標的病変数	平均値±標準偏差	最小値	中央値	最大値
ベースライン値	本剤/本剤群	37	75.0±26.6	25.0	73.8	135.0
	プラセボ/本剤群	39	77.3±23.8	27.5	81.3	115.0
12週時点	本剤/本剤群	37	74.6±27.1	27.5	73.8	125.0
	プラセボ/本剤群	38	81.7±28.4	28.8	90.6	125.0
24週時点	本剤/本剤群	34	72.1±26.6	26.3	68.2	116.3
	プラセボ/本剤群	38	79.0±24.2	30.0	78.8	115.0
36週時点	本剤/本剤群	36	70.4±28.4	11.3	71.9	127.5
	プラセボ/本剤群	37	78.9±25.6	30.0	80.0	115.0
48週時点	本剤/本剤群	33	75.5±24.8	22.5	76.3	106.3
	プラセボ/本剤群	36	80.5±23.6	28.8	86.9	115.0

単位：dB

表7 治験薬投与開始48週時点までの純音聴力検査による平均聴力レベルの測定値（国内試験、FAS）

評価時点	投与群	標的 病変数	平均値±標準偏差	最小値	中央値	最大値
ベースライン値	本剤/本剤群	37	61.0±20.9	20.0	63.8	96.3
	プラセボ/本剤群	39	58.9±19.5	10.0	57.5	100.0
12週時点	本剤/本剤群	37	59.6±21.1	16.3	62.5	93.8
	プラセボ/本剤群	38	61.4±17.7	40.0	56.3	105.0
24週時点	本剤/本剤群	34	58.0±21.5	16.3	61.3	95.0
	プラセボ/本剤群	38	66.6±19.3	37.5	61.9	105.0
36週時点	本剤/本剤群	36	60.0±20.9	16.3	63.8	93.8
	プラセボ/本剤群	37	62.8±17.2	38.8	57.5	103.8
48週時点	本剤/本剤群	33	60.7±21.6	15.0	58.8	95.0
	プラセボ/本剤群	36	64.0±16.6	41.3	59.4	105.0

単位：dB

② 腫瘍体積に関する評価について

MRIによる治験薬投与開始24週時点での前庭神経鞘腫の腫瘍体積の変化率、治験薬投与開始48週時点までのベースラインからの前庭神経鞘腫の腫瘍体積の減少率、及び前庭神経鞘腫の腫瘍体積の奏効率¹²⁾は、それぞれ図1、表8及び表9のとおりであった。12週及び24週時点での腫瘍体積の減少率及び奏効率は本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、さらに、プラセボ群においても、本剤投与開始後である治験薬投与開始週36週及び48週後ではベースラインと比較して腫瘍体積が減少する傾向が認められ、奏効が認められた患者が増加した。

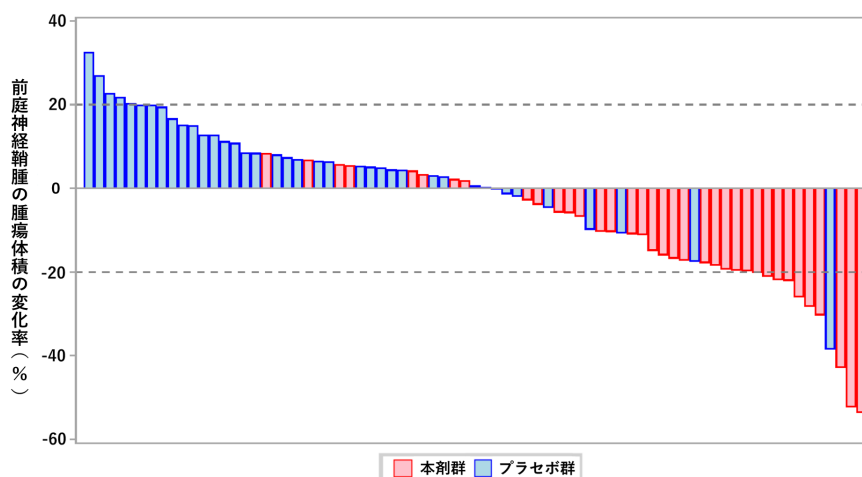


図1 治験薬投与開始24週時点における前庭神経鞘腫の腫瘍体積の変化率（%）（国内試験、FAS）

表8 治験薬投与開始48週時点までの前庭神経鞘腫の腫瘍体積のベースラインからの減少率（国内試験、FAS）

	本剤/本剤群 ^{a)}	プラセボ/本剤群 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
ベースライン時腫瘍体積 (cm ³)	4.4±4.7 (36)	5.9±5.9 (39)	—
ベースラインからの減少率 (%)			
12週	13.3±11.9 (36)	-5.8±8.2 (39)	19.1 [14.4, 23.7]
24週	14.1±15.2 (36)	-7.0±12.8 (39)	21.1 [14.6, 27.5]
36週	14.3±19.8 (36)	6.8±19.2 (39)	7.5 [-1.5, 16.4]
48週	14.6±17.0 (36)	8.7±19.9 (39)	5.9 [-2.6, 14.5]

a) 平均±標準偏差（評価病変数）

b) 群間差は平均値、信頼区間は正規近似に基づく方法により算出。

12) 少なくとも標的病変の一方において、腫瘍体積がベースラインから20%以上縮小し、標的病変において腫瘍体積が20%以上増大していない被験者の割合。

表9 治験薬投与開始48週時点までの前庭神経鞘腫の腫瘍体積の奏効率（国内試験、FAS）

	本剤/本剤群 ^{a)}	プラセボ/本剤群 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]
12週	20 (6/30) [7.7, 38.6]	0 (0/31) [0.0, 11.2]	20 [5.7, 34.3]
24週	33.3 (10/30) [17.3, 52.8]	3.2 (1/31) [0.1, 16.7]	30.1 [12.1, 48.1]
36週	36.7 (11/30) [19.9, 56.1]	25.8 (8/31) [11.9, 44.6]	10.9 [-12.3, 34.0]
48週	30 (9/30) [14.7, 49.4]	32.3 (10/31) [16.7, 51.4]	-2.3 [-25.5, 21.0]

a) 上段：奏効率（奏効例数/評価例数）、下段：95%信頼区間
信頼区間はClopper-Pearsonの方法により算出。

なお、本剤群において治験薬投与開始24週時点の奏効が認められた患者と認められなかった患者における最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ12.0及び2.0であり、奏効が認められた患者ではより聴力の改善傾向も認められた。

治験薬投与開始24週時点で前庭神経鞘腫の奏効が認められた本剤群10例について、Kaplan-Meier法により推定された奏効までの期間及び奏効期間の中央値（範囲）は、それぞれ13.4週（11.3～26.3週）及び71.1週（12.1～73.3週）であった。

現在標準的に実施されている前庭神経鞘腫に対する手術や放射線治療では、聴力の温存を目指すことは難しい。本剤により腫瘍体積が減少することで、手術や放射線治療実施までの期間を遅らせることができること、ひいては聴力改善若しくは温存が期待できる可能性があることを踏まえると、本剤投与により臨床的意義のある改善が認められたと考える。

これらの検討に加えて、NF2の国内治療指針では、NF2患者の前庭神経鞘腫に対して、MRIで腫瘍の成長が明らかな場合には時期を逸しないよう本薬による治療を開始することが示されている。また、海外NCCNガイドライン（v.3.2025）においては、難聴を伴うNF2の前庭神経鞘腫に対して、EANOガイドライン（Neuro Oncol 2020;22:31-45）ではNF2に関連する神経鞘腫に対して、本薬の投与が推奨されている。

以上より、国内試験の主要評価項目では統計学的な有意差は認められなかったものの、得られた最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量の群間差に加え、主要評価項目以外の各評価項目の成績を踏まえると、本剤のNF2に対する有効性は示されたと考える。また、海外ガイドラインにおいて前庭神経鞘腫を有するNF2に対する本薬投与が推奨され、国内治療指針においても本薬の使用が示されている。なお、最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量で評価したレスポンドアの割合等の有効性評価項目について、年齢や標的病変数に基づく患者背景因子別での有効性を検討した結果、一部の部分集団では被験者数が非常に限られ評価に限界はあるものの、本剤の有効性に明らかに影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内試験において、主要評価項目である治験薬投与開始24週時点の最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量に基づくレスポンドアの割合について、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められていない。しかしながら、治験薬投与開始24週時点のレスポンドアの割合及び最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量について、点推定値ではあるものの本剤群でプラセボ群を上回

る改善傾向が認められ、投与期間を通じて維持される傾向が示された。治験薬投与開始 24 週時点で得られた最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量の群間差は、補聴器の適合性の判断に用いられている +10% を超えていること等を踏まえると、本剤投与により臨床的意義のある聴力改善傾向が認められたとする申請者の説明について、一定の理解は可能である。また、治験薬投与開始 24 週時点における奏効率は本剤群でプラセボ群を上回り、本剤投与時には投与期間を通じて前庭神経鞘腫の体積の縮小又は維持が認められた。前庭神経鞘腫は手術によりほとんどの症例で手術側の聴力が失われ、また、脳幹や各種脳神経等の生命維持に重要な器官の近傍又は内部に位置し、手術難易度が高い。これらを踏まえると、手術までの期間を延長させることにつながる可能性のある腫瘍体積の縮小又は増大抑制が認められたことには、一定の臨床的意義があると考えられる。また、その他の有効性評価項目についても、本剤の有効性を否定するような結果は得られていない。これらの国内試験成績を踏まえると、本剤の NF2 に対する有効性は示されたと判断する。海外ガイドラインにおいて前庭神経鞘腫を有する NF2 に対する本剤投与が推奨され、国内治療指針において本剤の使用が示されていることも踏まえると、本剤を医療現場に提供する意義はあると判断する。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。

国内試験における有害事象の発現状況は表 3 のとおりであった (7.1.1 参照)。二重盲検期における全ての有害事象及び休薬又は投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で明らかな違いは認められず、重篤な有害事象の発現割合は本剤群よりもプラセボ群で高かった。継続投与期及び経過観察期においては、治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は認められず、治験薬との因果関係ありと判断された投与中止又は休薬に至った有害事象について、蛋白尿を除き、複数の被験者で発現した事象は認められなかった。

機構は、既承認効能・効果での使用時と比較して、NF2 に対する本剤投与時に臨床上問題となる有害事象が認められていないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

患者背景や併用薬、用法・用量等が異なることから厳密な比較は困難であるものの、NF2 で認められる前庭神経鞘腫と同じく頭蓋内の腫瘍である膠芽腫患者を対象とした臨床試験成績と国内試験成績を比較した。既承認効能・効果での使用において得られている安全性プロファイルに基づいて注目すべき有害事象に分類されている事象 (高血圧関連¹³⁾、蛋白尿関連¹⁴⁾、静脈血栓塞栓症関連¹⁵⁾、創傷治癒合併症

13) MedDRA SMQ 「高血圧」 (狭域) に含まれる PT

14) MedDRA SMQ 「蛋白尿」 (広域) に含まれる PT

15) MedDRA SMQ 「動脈の塞栓および血栓」 (狭域) 及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」 (狭域) に含まれる PT

関連¹⁶⁾、出血関連¹⁷⁾、咯血関連¹⁸⁾、動脈血栓塞栓症関連¹⁹⁾、消化管の瘻孔/膿瘍を含む消化管穿孔関連²⁰⁾、消化管以外の瘻孔/膿瘍関連²¹⁾、可逆性後白質脳症症候群関連²²⁾、ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST の上昇関連²³⁾ 及び感染症²⁴⁾について、国内試験及び膠芽腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BO21990 試験)²⁵⁾における発現状況は表 10 のとおりであった。併用薬、試験期間、用法・用量等が異なるため比較に限界はあるが、膠芽腫患者に対する本剤使用時と比較して、NF2 患者に対する本剤使用時に特定の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、NF2 患者における本剤投与時に新たな安全性上の懸念は認められなかった。さらに、BO21990 試験以外の既承認効能・効果における本剤の国内臨床試験、国際共同試験、製造販売後の特定使用成績調査等の情報との比較においても、NF2 患者に対する本剤投与にあたって、臨床問題となる新たな安全性の懸念は認められなかった。

- 16) MedDRA PT 「穿孔性吻合部潰瘍」、「結腸瘻閉鎖」、「創傷培養陽性」、「吻合不全」、「治癒不良」、「注射部位肉芽腫」、「注射部位潰瘍」、「術後創感染」、「植皮感染」、「創離開」、「創傷感染」、「縫合部離開」、「創部分泌」、「気脳体」、「脳圧低下」、「創部ドレナージ」、「吻合部漏出」、「創傷」、「創腐敗」、「植皮生着不全」、「創合併症」、「創壊死」、「頭蓋縫合部閉鎖遅延」、「創部内臓脱出」、「創部炎症」、「カテーテル留置部位壊死」、「移植片感染」、「術後胸部処置合併症」、「内臓ヘルニア」、「膿創」、「創部膿瘍」、「処置後合併症」、「吻合合併症」、「切開部位合併症」、「縫合関連合併症」、「ブドウ球菌性創感染」、「術後創合併症」、「創傷治療」、「過剰肉芽組織」、「埋込み部位膿瘍」、「切開部位蜂巣炎」、「細菌性創感染」、「真菌性創感染」、「蠕虫性創感染」、「注入部位肉芽腫」、「消化管ストーマ合併症」、「生殖器吻合部漏出」、「腹部創離開」、「処置後感染」、「腸管吻合合併症」、「創傷汚染」、「創傷血腫」、「皮膚創傷」、「処置後ドレーン排液持続」、「切開部位発疹」、「切開部位潰瘍」、「植皮剥離」、「植皮癒痕拘縮」、「植皮癒痕」、「植皮拘縮」、「皮膚癒痕拘縮」、「胃腸吻合合併症」、「切開部位腫脹」、「埋込み部位離開」、「吻合部感染」、「腔断端離開」、「呼吸器系処置合併症」、「脾臓処置合併症」、「耳部処置合併症」、「内分泌系処置合併症」、「腎処置合併症」、「生殖器系処置合併症」、「胃腸処置合併症」、「肝胆道系処置合併症」、「筋骨格系処置合併症」、「頭頸部処置合併症」、「皮膚処置合併症」、「乳房処置合併症」、「尿路系処置合併症」、「神経学的処置合併症」、「切開部位線維症」、「穿刺部位血腫」、「切開部位治癒不良」、「穿刺部位内出血」、「腹膜透析液漏出」、「医療機器使用部位瘻孔」、「切開部位分泌」、「注入部位焼痂」、「動静脈グラフト部位壊死」、「血管確保部位紅斑」、「血管吻合部出血」、「血管確保部位蜂巣炎」、「血管確保部位壊死」、「血管確保部位膿瘍」、「血管確保部位潰瘍」、「処置による生殖器感染」、「植皮壊死」及び「皮膚充填剤注入部位感染」
- 17) MedDRA SMQ 「消化管の出血」(狭域)、「出血性中枢神経系血管障害」(狭域)及び「出血関連用語(臨床検査用語を除く)」(狭域)に含まれる PT
- 18) MedDRA PT 「咯血」
- 19) MedDRA SMQ 「動脈の塞栓および血栓」(狭域)及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」(狭域)に含まれる PT
- 20) MedDRA PT 「穿孔性吻合部潰瘍」、「穿孔性虫垂炎」、「十二指腸穿孔」、「穿孔性十二指腸潰瘍」、「閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍」、「胃穿孔」、「穿孔性胃潰瘍」、「閉塞性穿孔性胃潰瘍」、「消化管穿孔」、「回腸穿孔」、「回腸潰瘍穿孔」、「腸管穿孔」、「空腸穿孔」、「穿孔性空腸潰瘍」、「大腸穿孔」、「食道穿孔」、「穿孔性消化性潰瘍」、「閉塞性穿孔性消化性潰瘍」、「直腸穿孔」、「小腸穿孔」、「穿孔性食道潰瘍」、「穿孔性大腸潰瘍」、「穿孔性小腸潰瘍」、「憩室穿孔」、「穿孔性胃腸潰瘍」、「穿孔性潰瘍」、「膈ヘルニア穿孔」、「処置による腸管穿孔」、「新生児腸管穿孔」、「腹部ヘルニア穿孔」、「鼠径ヘルニア穿孔」、「上部消化管穿孔」、「下部消化管穿孔」、「穿孔性腸憩室炎」、「癒痕ヘルニア穿孔」、「十二指腸断端瘻」、「後天性気管食道瘻」、「結腸瘻」、「憩室瘻」、「胃腸管瘻」、「腸管瘻」、「腸管瘻感染」、「腸管皮膚瘻」、「結腸瘻修復」、「腸管瘻修復」、「直腸瘻修復」、「小腸結腸瘻」、「食道気管支瘻」、「食道瘻修復」、「腸膀胱瘻」、「胃瘻」、「喉頭瘻」、「食道瘻」、「小腸瘻」、「大動脈食道瘻」、「直腸尿道瘻」、「胃胸腔瘻」、「胃脾瘻」、「吻合部瘻孔」、「動脈腸管瘻」、「胃腸管瘻修復」、「胃瘻修復」、「咽頭瘻修復」、「直腸前立腺瘻」、「左房食道瘻」、「食道胸腔瘻」、「食道肺瘻」、「食道縦隔瘻」、「結腸尿道瘻」及び「口腔咽頭瘻」
- 21) MedDRA PT 「痔瘻」、「胆管瘻」、「気管支瘻」、「瘻孔」、「胆嚢瘻」、「迷路瘻」、「涙腺瘻」、「耳後部瘻」、「肺動脈瘻」、「甲状舌管瘻孔切除」、「気管食道瘻」、「尿管瘻」、「尿道瘻」、「尿生殖器瘻」、「腔瘻修復」、「膀胱瘻」、「腓瘻」、「肛門外陰部瘻」、「痔瘻感染」、「骨瘻孔」、「脳脊髄瘻」、「腎盂瘻」、「気管瘻修復」、「気管支胸膜瘻」、「瘻修復」、「胆管瘻修復」、「胆嚢瘻修復」、「腓瘻修復」、「尿生殖器瘻修復」、「女性生殖器瘻」、「処置後瘻孔」、「甲状舌管瘻」、「気管支瘻修復」、「尿瘻」、「気管瘻」、「子宮瘻」、「腔瘻」、「胸膜瘻」、「肺瘻」、「瘻孔分泌物」、「乳管瘻」、「膀胱皮膚瘻」、「男性生殖器瘻」、「感染性瘻孔」、「肝内門脈肝静脈瘻」、「腫瘍瘻」、「硬膜動静脈瘻」、「腹膜皮膚瘻」、「顎下瘻」、「瘻孔切開」、「大動脈腸管瘻」、「医療機器使用部位瘻孔」、「痔瘻修復」、「膀胱尿道瘻」、「大動脈心瘻」及び「尿道陰囊瘻」
- 22) MedDRA PT 「白質脳症」及び「可逆性後白質脳症症候群」
- 23) MedDRA PT 「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「高トランスアミナーゼ血症」及び「トランスアミナーゼ上昇」
- 24) MedDRA SOC 「感染症及び寄生虫症」を Primary SOC とする PT
- 25) 初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法 (RT/T 療法) に本剤 10 mg/kg 又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験

表 10 NF2 患者及び膠芽腫患者を対象とした本剤の臨床試験における有害事象の発現状況

	国内試験				BO21990 試験	
	二重盲検期		継続投与及び経過観察期		本剤群	プラセボ群
	本剤群	プラセボ群	本剤/本剤群	プラセボ/本剤群		
評価例数	31	31	31	30	464	447
曝露人年	14.3	14.1	13.1	13.4	384.7	279.1
感染症関連 (Grade を問わない)	6 (19.4)	5 (16.1)	5 (16.1)	8 (26.7)	250 (53.9)	182 (40.7)
Grade 3 以上の事象	0	1 (3.2)	0	0	59 (12.7)	37 (8.3)
個別の事象 (Grade を問わない) (いずれかの群で 3%以上認められた事象)						
上咽頭炎	4 (12.9)	2 (6.5)	2 (6.5)	3 (10.0)	59 (12.7)	28 (6.3)
尿路感染	0	0	0	0	45 (9.7)	27 (6.0)
上気道感染	0	0	0	1 (3.3)	30 (6.5)	12 (2.7)
肺炎	0	0	0	0	18 (3.9)	14 (3.1)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	17 (3.7)	16 (3.6)
副鼻腔炎	1 (3.2)	0	0	0	15 (3.2)	9 (2.0)
鼻炎	0	0	0	0	14 (3.0)	7 (1.6)
結膜炎	1 (3.2)	0	0	0	12 (2.6)	13 (2.9)
带状疱疹	0	1 (3.2)	0	1 (3.3)	11 (2.4)	10 (2.2)
気管支炎	0	0	0	0	8 (1.7)	16 (3.6)
胃腸炎	0	0	0	1 (3.3)	7 (1.5)	6 (1.3)
咽頭炎	1 (3.2)	0	0	0	5 (1.1)	5 (1.1)
インフルエンザ	0	0	0	1 (3.3)	4 (0.9)	6 (1.3)
麦粒腫	0	1 (3.2)	0	1 (3.3)	2 (0.4)	0
皮下組織膿瘍	0	0	1 (3.2)	0	2 (0.4)	0
白癬感染	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
虫垂炎	0	0	1 (3.2)	0	1 (0.2)	0
慢性中耳炎	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (0.2)
COVID-19	0	0	1 (3.2)	0	0	0
硬膜外膿瘍	0	1 (3.2)	0	0	0	0
高血圧関連 (Grade を問わない)	9 (29.0)	5 (16.1)	1 (3.2)	3 (10.0)	174 (37.5)	58 (13.0)
Grade3 以上の事象	0	2 (6.5)	0	2 (6.7)	51 (11.0)	11 (2.5)
個別の事象 (Grade を問わない) (いずれかの群で 3%以上認められた事象)						
高血圧	9 (29.0)	5 (16.1)	1 (3.2)	3 (10.0)	171 (36.9)	54 (12.1)
蛋白尿関連 (Grade を問わない)	0	4 (12.9)	2 (6.5)	5 (16.7)	65 (14.0)	18 (4.0)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	20 (4.3)	0
個別の事象 (Grade を問わない) (いずれかの群で 3%以上に認められた事象)						
蛋白尿	0	4 (12.9)	1 (3.2)	5 (16.7)	65 (14.0)	18 (4.0)
尿蛋白	0	0	1 (3.2)	0	0	0
静脈血栓塞栓症関連 (Grade を問わない)	0	0	0	0	35 (7.5)	39 (8.7)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	33 (7.1)	33 (7.4)
個別の事象 (Grade を問わない) (いずれかの群で 3%以上認められた事象)						
肺塞栓症	0	0	0	0	17 (3.7)	15 (3.4)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	15 (3.2)	23 (5.1)
創傷治癒合併症関連 (Grade を問わない)	0	0	1 (3.2)	0	26 (5.6)	14 (3.1)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	10 (2.2)	3 (0.7)
個別の事象 (Grade を問わない) (いずれかの群で 3%以上認められた事象)						
縫合部離開	0	0	1 (3.2)	0	0	0
出血関連 (Grade を問わない)	5 (16.1)	2 (6.5)	5 (16.1)	7 (23.3)	168 (36.2)	85 (19.0)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	22 (4.7)	5 (1.1)
個別の事象 (Grade を問わない) (いずれかの群で 3%以上認められた事象)						
鼻出血	1 (3.2)	0	3 (9.7)	4 (13.3)	95 (20.5)	21 (4.7)
歯肉出血	1 (3.2)	0	0	1 (3.3)	32 (6.9)	6 (1.3)
挫傷	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	19 (4.1)	13 (2.9)
痔出血	1 (3.2)	0	0	3 (10.0)	4 (0.9)	1 (0.2)
結膜出血	0	0	1 (3.2)	0	4 (0.9)	2 (0.4)
血尿	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	2 (0.4)	6 (1.3)
重度月経出血	1 (3.2)	0	0	1 (3.3)	2 (0.4)	0
性器出血	1 (3.2)	0	1 (3.2)	0	1 (0.2)	2 (0.4)
咯血関連 (Grade を問わない) ^{a)}	0	0	0	0	4 (0.9)	3 (0.7)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	0	0

動脈血栓塞症関連 (Grade を問わない) ^{a)}	0	0	0	0	28 (6.0)	27 (6.0)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	23 (5.0)	15 (3.4)
消化管の瘻孔/膿瘍を含む消化管穿孔関連 (Grade を問わない) ^{a)}	0	0	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	4 (0.9)	1 (0.2)
消化管以外の瘻孔/膿瘍関連 (Grade を問わない) ^{a)}	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	1 (0.2)	0
可逆性後白質脳症候群関連 (Grade を問わない) ^{a)}	0	0	0	0	2 (0.4)	0
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	1 (0.2)	0
ビリルビンの上昇又は臨床的黄疸を伴う ALT 又は AST の上昇関連 (Grade を問わない)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	3 (10.0)	31 (6.7)	34 (7.6)
Grade 3 以上の事象	0	0	0	0	6 (1.3)	11 (2.5)
個別の事象 (Grade を問わない) (いずれかの群で 3%以上に認められた事象)						
ALT 増加	2 (6.5)	1 (3.2)	0	3 (10.0)	24 (5.2)	27 (6.0)
AST 増加	2 (6.5)	1 (3.2)	0	2 (6.7)	14 (3.0)	14 (3.1)

発現例数 (発現割合 (%))

CTCAE (version 4.0) Grade

a) いずれの群でも個別の事象で 3%以上に認められた事象はなかった。

また、本剤投与時の安全性プロファイルに影響しうる要因として、前治療 (放射線照射、手術)、合併症、既往歴、年齢等についても検討したが、有害事象の発現状況に明らかに影響を与える背景因子は認められなかった。

以上より、NF2 における本剤投与時の安全性について、既承認効能・効果で確認されている本剤の安全性リスクを上回る新たな懸念は現時点で認められていない。既承認効能・効果に対して現在実施されている安全対策の下で、NF2 に対する本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された国内試験成績を踏まえると、本剤投与時に高血圧、蛋白尿等の発現が認められているものの、現時点で既承認効能・効果に対する使用時に確認されている本剤の安全性リスクを明らかに上回る新たな安全性上の懸念は認められていない。NF2 患者に対する本剤の使用にあたっては、既承認効能・効果に対する使用時と同様の事象の発現に注意を要するものの、既承認効能・効果と同様の安全対策の下で使用されることで、NF2 患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

既承認効能・効果での使用に対して添付文書や RMP 等で注意喚起されている事象のうち、NF2 患者において特に検討が必要と考えられる脳腫瘍部位からの出血、創傷治癒遅延については、7.R.2.2 以降で引き続き検討する。

7.R.2.2 脳腫瘍部位からの出血について

本邦における本剤の添付文書では、脳腫瘍 (脳転移を含む) を有する患者に本剤を投与した場合に脳出血があらわれるおそれがある旨が注意喚起されている。機構は、NF2 患者に本剤を投与したときの脳腫瘍部位からの出血リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内試験において、脳腫瘍部位からの出血を来した症例は認められなかった。

NF2 に対する本剤の国内適応外使用例（本剤 10 mg/kg 2 週間間隔投与にて開始）では、腫瘍内出血、くも膜下出血、腎機能悪化を来し本剤の休薬・投与間隔の延長を要したものの、7 年以上投与継続中である症例が報告されている。文献報告においては、NF2 患者への本薬投与中にくも膜下出血及び脳内出血を来し死亡に至った 1 例²⁶⁾が報告されている（Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 272: 3627-33）が、当該症例は腫瘍内出血ではなく感染性動脈瘤の破裂によるものであり、本薬との因果関係も不明であった。NF2 患者への本薬の有効性及び安全性をシステマティックレビュー及びメタアナリシスで評価した文献では、評価対象とした 161 例の報告において脳腫瘍部位を含めた脳出血についてのリスクが高まることは示唆されていない（J Neurooncol 2019; 144: 239-248）。NF2 患者に本剤を長期投与したときのレトロスペクティブレビューでは、合計 7 例（治療期間中央値 [範囲] : 33 カ月 [12~74 カ月]）のうち 1 例で MRI スクリーニングにて脳血管障害が特定されたものの、症状や神経学的後遺症は認められなかった旨が報告されている（J Neurol Surg B Skull Base 2019; 80: 540-6）。

また、本剤長期投与時の脳腫瘍部位からの出血リスクについても検討した。本剤の用法・用量や患者背景は異なるが、悪性神経膠腫における本剤の使用成績調査（最終報告書）において、安全性解析対象症例 258 例（本剤総投与期間中央値 [範囲] : 141 日 [1 日~783 日]）のうち 66 例で 360 日以上総投与期間が報告され、脳出血（腫瘍関連）の重篤副作用が 12 例に確認された。これらの投与開始から発現までの期間は 2 日から 324 日であり、投与開始 4 カ月までに 9 件が発現していたものの、累積投与による発現リスクの増加は示唆されていない。また、既承認効能・効果での投与を含む █████ 社の海外市販後安全性データベース（カットオフ日：2025 年 6 月 13 日）において、48 週間以上投与時の有害事象は国内外で █████ 件（うち国内 █████ 件）報告されているが、脳腫瘍部位からの出血をはじめとした脳血管イベントについて、これまでに新たな安全性の情報は得られていない。

以上より、公表文献において NF2 患者で脳血管イベントに関連する死亡例が報告されているものの、国内試験では脳腫瘍部位からの出血は認められておらず、既承認の効能・効果での使用時と比較して NF2 患者において脳腫瘍部位からの出血リスクが明らかに高まることを示唆する報告や、本剤長期投与に伴い脳腫瘍部位からの出血リスクが明らかに高まることを示す報告は得られていない。脳腫瘍部位からの出血を含む脳出血は、致死的な転帰をたどる可能性のある事象であることから、既承認効能・効果での使用時と同様に、添付文書等でその発現リスクについて引き続き注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

公表文献において、本剤が投与された NF2 患者において脳出血が認められて死亡に至った症例が報告されているものの、現時点において提出された資料からは、既承認効能・効果での使用時と比較して NF2 患者への本剤投与時に脳腫瘍部位からの出血リスクが明らかに高まることを示す結果は得られていない。脳腫瘍部位からの出血を含む脳出血は、致死的な転帰をたどる可能性のある事象であることから、既承認効能・効果での使用時と同様に、添付文書等で引き続きその発現リスクについて注意喚起することが適切であると判断する。

26) 23 歳女性。既往歴として、本薬投与開始 2 年前に右前庭神経鞘腫に対する放射線治療歴、後頭部の髄膜腫に対する切除術、及び水頭症に対する脳内シャント術を受けており、てんかんと診断されていた。本薬 10 mg/kg を 2 週間間隔で 6 カ月間投与後、本薬 15 mg/kg を 3 週間間隔で投与された。本薬投与開始 20 カ月後に反復性てんかん発作により入院し、CT で大きな脳実質内出血を伴うくも膜下出血が認められたため、血腫除去及び動脈瘤根治術が行われたが、大規模な脳卒中により手術が難航し、致命的な頭蓋内圧上昇を来して死亡に至った。

7.R.2.3 創傷治癒遅延について

本邦における本剤の添付文書では、本剤投与時に創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある旨が注意喚起されている。機構は、NF2 患者ではいずれは手術が必要となる場合が多いと想定されることから、手術前又は後の NF2 患者に本剤を投与したときの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内試験では、登録後 6 カ月以内の外科治療が想定される患者、登録 28 日以前に大きな手術を実施した又は手術創が完治していない患者等、創傷治癒遅延による合併症のリスクが考えられる患者は除外された。その結果、創傷治癒遅延に関連する事象は縫合部離開（右手掌）が 1 例 1 件（1.6%）に認められたのみであり、本剤との因果関係はなしと判断され、転帰は回復であった。

文献報告では、本薬が投与された NF2 患者を前向きに追跡した研究²⁷⁾において、61 例中 5 例に創傷治癒遅延が認められ、2 例が創傷治癒遅延を理由に治療を中止したが、いずれも Grade 3 未満であった。また、3 例の患者で本薬治療後に増大した腫瘍の切除が行われたが、いずれの症例も手術前に少なくとも 4 週間本薬を休薬し計画的に手術が行われた（*Neurooncol Pract* 2016; 3: 281-9）。

本薬治療後の NF2 患者 21 例の術後を評価した多施設共同研究においては、術前の本薬総治療期間（平均値±標準偏差）は 33.7±20.7 カ月、術前の本薬休薬期間（平均値±標準偏差）は 5.8±4.0 カ月であり、全患者で術後の創傷開裂は認められなかったと報告されている（*Neurosurgery*. 2025 Sep 16）。

以上より、国内試験結果や文献報告を踏まえると、既承認効能・効果での本剤使用時と比較して、現時点において NF2 患者での本剤使用時に明らかに創傷治癒遅延による合併症のリスクが高まることを示す報告は得られていない。手術後の患者に本剤を投与する場合には術創の状態を確認して投与可否を検討することや、本剤投与終了後に手術を行う場合は、本剤投与終了後から手術まで十分な期間をおくこと等、既承認効能・効果での使用時と同様に、添付文書等で引き続き注意喚起する。

機構は以下のように考える。

現時点において提出された資料からは、既承認効能・効果での本剤使用時と比較して、NF2 患者での本剤使用時に明らかに創傷治癒遅延による合併症のリスクが高まることを示す報告は得られていない。既承認効能・効果での使用時と同様に、手術後の患者に本剤を投与する場合には、術創の状態を確認して投与可否を検討することや、本剤投与終了後に手術を行う場合は本剤投与終了後から手術まで十分な期間をおくこと等について添付文書等で注意喚起することが適切と判断する。

7.R.3 長期にわたる有効性及び安全性について

7.R.3.1 48 週以降の有効性及び安全性について

申請者は、治験薬投与開始 48 週以降の長期にわたる有効性及び安全性について、以下のように説明した。

国内試験では、治験薬投与開始 48 週時点でレスポnda⁸⁾と判定された患者は、再治療規定⁹⁾を満たすまで本剤投与は行われないこととされた。

27) 本薬の用法・用量は、少なくとも 6 カ月又は 3 カ月間隔で行う画像検査で腫瘍縮小が見られなくなるまで、本薬 5 mg/kg を 2 週間間隔又は 7.5 mg/kg を 3 週間間隔で投与することとし、画像で腫瘍状態が安定している場合には、維持療法として本薬 2.5~5 mg/kg を 4 週間間隔で投与することとされた。

国内試験において、治験薬投与開始 48 週以降本剤を休薬した患者の最高語音明瞭度及び前庭神経鞘腫の腫瘍体積の推移はそれぞれ表 11 及び表 12 のとおりであり、休薬により最高語音明瞭度の悪化及び腫瘍体積の増大傾向が示された。また、本試験終了後の経過をフォローアップできた 6 例中 4 例が、前庭神経鞘腫の増大を理由に手術を行い、そのうち 3 例が手術側を失聴した。手術を要した 4 例のうち 2 例は、48 週時点で前庭神経鞘腫の腫瘍体積の奏効¹²⁾を認めていた。

以上より、本剤の休薬により病状の再増悪が生じる可能性はある。

表 11 治験薬投与開始 48 週以降の最高語音明瞭度 (%) のベースラインからの変化量

評価時点	投与群	標的 病変数	平均値±標準偏差	最小値	中央値	最大値
60 週	本剤/本剤群	23	7.3±17.0	-10.0	2.0	56.0
	プラセボ/本剤群	25	0.5±22.0	-58.0	2.0	50.0
72 週	本剤/本剤群	21	2.3±13.9	-20.0	0	44.0
	プラセボ/本剤群	20	-6.5±19.3	-64.0	-2.0	24.0
84 週	本剤/本剤群	13	-0.6±15.9	-28.0	0	34.0
	プラセボ/本剤群	12	-13.2±20.3	-46.0	-11.0	24.0
96 週	本剤/本剤群	13	-1.4±18.0	-34.0	0	34.0
	プラセボ/本剤群	8	-16.5±20.3	-48.0	-19.0	16.0

単位：%

表 12 治験薬投与開始 48 週以降の前庭神経鞘腫の腫瘍体積のベースラインからの減少率 (%)

評価時点	投与群	標的 病変数 ^{a)}	平均値±標準偏差	最小値	中央値	最大値
60 週	本剤/本剤群	36	12.8±16.5	-22.2	10.6	59.3
	プラセボ/本剤群	39	9.8±22.4	-40.2	6.2	69.9
72 週	本剤/本剤群	36	11.6±15.0	-27.1	10.1	59.3
	プラセボ/本剤群	39	6.6±22.8	-40.2	3.5	68.5
84 週	本剤/本剤群	36	6.6±17.7	-33.3	7.1	59.3
	プラセボ/本剤群	39	4.5±25.7	-57.8	4.5	69.3
96 週	本剤/本剤群	36	6.5±19.6	-50.6	7.5	59.3
	プラセボ/本剤群	39	4.4±25.4	-57.8	4.5	63.3

a) 欠測値は最終観察時の測定値で補完した。

国内試験では、48 週間以上連続して本剤を投与された患者は認められていない。報告によって一部用法・用量等が異なるものの、NF2 患者等に対する本剤の長期投与に関する公表文献として、以下が報告されている。

- NF2 患者 20 例に本薬 10 mg/kg を 2 週間間隔で 6 カ月間投与後、聴力が改善又は安定した患者に維持療法として本薬 5 mg/kg を 3 週間間隔で 18 カ月間投与した報告において、最大 78 週間の投与により、腫瘍増大の抑制、聴力の安定化や改善が認められた。維持療法中の治療に関連する有害事象は全例に認められ、主な事象は高血圧、月経不順、疲労等であり、CTCAE Grade 3 の事象は 7 例 (35%) に認められ、Grade 4 又は 5 の事象は認められなかったと報告されている (Neuro Oncol 2023; 25: 1498-506)。
- NF2 患者 33 例に本薬 5 mg/kg を 2 週間間隔で投与 (その後の用量は臨床判断に基づき調整) された報告において、治療期間中央値 [範囲] は 34.1 カ月 [6~41 カ月] であり、55% (17/31 例) の患者で腫瘍体積が 20%以上縮小し、本剤投与中の主な有害事象として高血圧 (58%) や蛋白尿 (62%) が認められたと報告されている (Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73: 1197-204)。
- NF2 患者 61 例に本薬 5 mg/kg を 2 週間間隔、又は 7.5 mg/kg を 3 週間間隔で 6 カ月以上投与し、腫瘍縮小安定後に本薬 2.5~5 mg/kg を 4 週間間隔で投与したとき、本薬投与期間の中央値 [範囲] は 23 カ月 [3~53 カ月] であり、腫瘍体積の部分的縮小又は増大抑制、聴力の維持又は改善が認めら

れた。副作用として高血圧、蛋白尿等が認められたものの、全体として忍容性は良好であったことが報告されている (Neuro-Oncology Practice 2016; 3: 281-9)。

- 複数の固形腫瘍患者 95 例を対象に、本薬を単剤又は他の抗がん剤と併用した臨床試験の終了後に、本薬治療を継続投与可能とした長期延長試験に関する文献報告において、最長 10 年以上本薬が投与され (投与期間中央値 57.5 カ月)、全体の 17.9%が重篤な有害事象を経験し、22.1%に本薬に関連する CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (主に蛋白尿と高血圧) が認められたが、長期投与時の忍容性を支持する結果であったと報告されている (Oncologist 2021; 26: e2254-e2264)。

以上を踏まえると、国内試験において 48 週間以上本剤を継続投与したときの成績は得られていないものの、公表文献等も踏まえると、本剤の長期投与による有効性は期待でき、本剤投与中の有害事象の定期的なモニタリングや有害事象発現時に適切な対応を行うこと等、既承認効能・効果での使用時と同様の安全対策を行うことを前提に、安全性は管理可能であると考えます。

国内試験で得られた結果や上述の公表文献の結果を踏まえると、本剤の有効性は概ね投与開始後 6 カ月までに認められると想定される。効果が認められる患者に対する 6 カ月以降の本剤の投与継続又は休薬の判断については、医師が各患者の症状・状態を確認し、本剤投与により期待されるベネフィットと想定される副作用のリスクを考慮した上で、個別に本剤の投与継続又は休薬について検討することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験において、本剤を休薬した治験薬投与開始 48 週以降 96 週までの経過において、本剤休薬後に聴力悪化や腫瘍体積が増大した患者が認められている (表 11 及び表 12)。国内試験では 48 週間以上本剤を継続投与したときの成績は得られていないものの、NF2 患者に対する本薬長期投与に関する文献報告等を踏まえると、48 週以降本剤の投与を継続した場合においても、本剤の有効性は期待できる可能性がある。また、48 週以降本剤を継続投与したときの安全性については、既承認効能・効果での使用時と同様の安全対策を行うことを前提に許容可能と考えるが、欧州添付文書においては本剤の治療に伴う高血圧及び蛋白尿の発現は用量依存的である可能性が高い旨が記載されていることも踏まえると、長期継続投与時の安全性には注意する必要がある。

本剤投与時の有効性は、概ね投与開始後 6 カ月までに認められると想定され、有効性が認められている患者に対するその後の投与継続又は休薬については、医師が各患者の症状・状態を確認し、本剤投与により期待されるベネフィットと想定される副作用のリスクを考慮した上で、患者ごとに判断することが適切である。NF2 治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ本剤が投与されるよう、添付文書等で注意喚起することが適切である。

7.R.3.2 再治療について

申請者は、本剤による再治療について以下のように説明した。

国内試験では、治験薬投与開始 48 週時点でレスポonder[®])と判断された後、治験薬投与開始 48 週時の最高語音明瞭度と比較して 20%以上悪化した患者は、本剤の再治療として、本剤 5 mg/kg を 2 週間間隔で 6 回投与可能とされた。

国内試験において再治療は 2 例に実施され、再治療期間中の休薬又は中止はなかった。

再治療が実施された1症例目は、二重盲検期はプラセボ群に割り付けられ、ベースライン時の最高語音明瞭度、純音聴力検査による平均聴力レベル、標的病変の腫瘍体積はそれぞれ52%、68.8 dB、12.0 cm³（以下同順）であり、治験薬投与開始48週時点ではそれぞれ86%、53.8 dB、10.4 cm³であった。本剤の休薬開始後約6カ月経過時点で顕著な聴力悪化²⁸⁾及び腫瘍体積の増大（治験薬投与開始48週時点と比較して約28%増大（13.2 cm³））が認められたことから再治療が実施された。12週間の再治療実施後の最高語音明瞭度は48%、純音聴力検査による平均聴力レベルは61.3 dB、腫瘍体積は治験薬投与開始48週時点とほぼ同程度（10.7 cm³）であり、臨床的に聴力、腫瘍体積ともに一定の改善が認められた。また、臨床上問題となる安全性上の問題は認められなかった。

再治療が実施された2症例目は、二重盲検期はプラセボ群に割り付けられ、ベースライン時の最高語音明瞭度、標的病変の腫瘍体積はそれぞれ28%及び24.1 cm³であり、治験薬投与開始48週時点ではそれぞれ62%及び14.9 cm³であった。本剤の休薬開始後約8カ月経過時点で最高語音明瞭度が42%に悪化し、腫瘍体積の増大（治験薬投与開始48週時点と比較して約45%増大（21.6 cm³））が認められたことから再治療が実施された。12週間の再治療実施後の最高語音明瞭度は46%であり、再増悪時と比較した改善は認められなかったが、腫瘍体積は再増悪時よりも26.8%減少（15.8 cm³）した。また、臨床上問題となる安全性上の問題は認められなかった。

7.R.3のとおり、国内試験では本剤の休薬後に腫瘍の増大又は聴力の悪化傾向が認められている。国内試験において再治療が実施された例数は限られているものの、再治療を行うことで聴力の改善又は腫瘍体積の縮小が認められ、臨床上問題となる安全性上の問題は認められなかった。休薬により病状が悪化した場合には、本剤による再治療を行うことで一定の有効性が期待でき、聴力や腫瘍体積を改善又は維持することによって、聴力を喪失する可能性のある侵襲性の高い治療介入を延期することも期待できると考える。以上より、休薬により明らかな聴力悪化や腫瘍の増大等の病状悪化が認められ、再治療による副作用のリスクと期待されるベネフィットを考慮した上で、医師により再治療が必要と判断された患者に対しては、時期を逸さないように再治療を行うことが望ましいと考える。

機構は以下のように考える。

国内試験において本剤による再治療が実施された例数は非常に限られているものの、再治療を行うことで聴力の改善又は腫瘍体積の縮小が認められ、臨床上問題となる安全性上の問題は認められなかった。有効性が認められた患者の休薬後の再治療については、医師が各患者の症状・状態を確認した上で、本剤投与により期待されるベネフィットと想定される副作用のリスクを考慮して実施を検討することが重要である。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

本邦でNF2に対して承認された薬物治療はなく、NF2の神経鞘腫や髄膜腫等の腫瘍に対しては、画像診断で腫瘍の成長が明らかな場合又は腫瘍による症状が出現した場合に、手術による摘出又は定位放射線治療が推奨されている。両側前庭神経鞘腫等頭蓋内腫瘍の成長を制御できない場合には、QOLが悪化し、生命の危険も高い。NF2患者の約9割が有する前庭神経鞘腫に対しては、腫瘍の進行による聴力低

28) 純音聴力検査による平均聴力レベルの測定では、115.00 dBとスケールアウトし聴力を喪失した状態であったため、最高語音明瞭度は測定不能（0%に相当）として実施されなかった。

下だけでなく、手術による聴力損失も課題となっており、術後に顔面神経麻痺やその他の神経障害を合併することもある (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/123> (最終確認日: 2026年4月17日)、国内治療指針)。定位放射線治療は小型の病変に対して有効とされているが、NF2への放射線治療に関する近年の報告では、20年間の悪性化リスクを上昇させる可能性が示されている (Genet Med 2022; 24: 1967-77)。これらのことから、前庭神経鞘腫を有するNF2患者に対しては、手術又は放射線療法以外の新たな治療選択肢が望まれている。なお、NF2の国内治療指針においては、MRIで腫瘍の成長が明らかな場合には時期を逸しないように本薬を用いることが示されている。

前庭神経鞘腫を有するNF2患者を対象とした国内試験において、本剤投与時の有効性が示され (7.R.1参照)、安全性上の重大な懸念は認められなかった (7.R.2参照)。以上より、本剤は、前庭神経鞘腫を有するNF2患者に対して、聴力の維持又は改善、腫瘍の縮小又は増大の抑制を目的とした新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。

提示された試験成績等を踏まえると、本剤は、前庭神経鞘腫を有するNF2患者に対する新たな治療選択肢の一つになり得る。

ただし、本剤のNF2患者への投与にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の背景等も含めた臨床試験成績を医師が理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断することが重要である。加えて、緊急時に十分対応できる医療施設において、NF2の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること等、既存効能・効果に対して添付文書等で実施されている注意喚起及び安全対策を引き続き実施することが必要と判断する。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。

NF2は、両側性に発生する前庭神経鞘腫を主徴とする、極めて患者数の限られた疾患である。実施した国内試験の成績等から、前庭神経鞘腫を有するNF2患者に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能であったと考えることから、申請効能・効果は「神経線維腫症2型」とすることとした。

機構は以下のように考える。

7.R.1～7.R.3のとおり、前庭神経鞘腫を有するNF2患者に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能であった。7.R.4のとおり、本剤は前庭神経鞘腫を有するNF2患者に対して、聴力の維持又は改善、腫瘍の縮小又は増大抑制を期待して投与される位置付けの薬剤になると想定される。したがって、本剤の効能・効果は申請のとおり「神経線維腫症2型」とした上で、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験では前庭神経鞘腫以外の病変に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない旨を注意喚起する必要があると考える。加えて、本剤の投与対象となる患者の適切な選択及び適正使用の遵守がなされるよう、NF2に関する十分な知識・経験を有する医師が、臨床試験の内容を熟知した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用するよう注意喚起することが重要と考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本剤 7.5 mg/kg の 3 週間間隔投与、又は本剤 5 mg/kg の 2 週間間隔投与が検討された NF2 患者を対象とした本剤の海外臨床試験又は海外臨床研究において、いずれの用法・用量でも有効性が示唆され、安全性に明らかな問題は認められなかった (J Clin Oncol 2016; 34: 1669-75、Otol Neurotol 2012; 33: 1046-52、Neurooncol Pract 2016; 3: 281-9) が、本剤 7.5 mg/kg の 3 週間間隔投与と比較して本剤 5 mg/kg の 2 週間間隔投与でより忍容性が良好と考えられた。これらのこと等から、国内試験では、本剤 5 mg/kg を 2 週間間隔で投与することとし、当該試験で本剤の有効性及び安全性が確認された (7.R.1 及び 7.R.2 参照)。

また国内試験では、既承認効能・効果に対する使用時と同様に、本剤投与中の定期的な血液検査、尿検査、血圧の確認等が実施され、有害事象の発現状況に応じて本剤を休薬又は中止¹⁰⁾することとされた。

国内試験において投与中断 (休薬) に至った有害事象は、二重盲検期において本剤群 31 例中 2 例 (好中球減少症、性器出血各 1 例)、プラセボ群 31 例中 3 例 (C-反応性蛋白増加、血尿、皮膚潰瘍各 1 例) に認められ、本剤投与期間²⁹⁾及び経過観察期において 61 例中 7 例 (蛋白尿 2 例、好中球減少症、悪心/嘔吐、痔出血、インフルエンザ、性器出血各 1 例) に認められた。投与中止に至った有害事象は、二重盲検期において誤嚥 1 例 (プラセボ群)、本剤投与期間及び経過観察期において蛋白尿 2 例 (いずれも本剤群) であり、蛋白尿の 2 例は本剤との因果関係はありとされた。なお、CTCAE Grade 3 以上の事象は、二重盲検期のプラセボ群で投与中断 (休薬) に至った皮膚潰瘍 (CTCAE Grade 4) のみであり、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

以上より、国内試験においては休薬、中止基準を設定することにより、多くの被験者で治験の中止に至らずに本剤の投与継続が可能であった。本剤の臨床的なベネフィットが期待される患者に対しては、休薬により忍容可能な場合には本剤の投与を継続することが望ましく、本剤投与時に有害事象等が発現した場合には適切な処置を行い、必要に応じて休薬、投与中止を行うことによって本剤の安全性のリスクは管理可能と考える。国内試験における休薬、中止の判断基準については、既承認効能・効果に対する対応と同様に、資材等で臨床現場に情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。

国内試験では、本剤の用法・用量は本剤 5 mg/kg の 2 週間間隔投与とした上で、既承認効能・効果に対する本剤使用時と同様に、定期的な血液検査、尿検査、血圧の確認等が実施され、有害事象の発現状況に基づく本剤の休薬・中止基準が設けられた。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。以上を踏まえると、本剤の用法・用量は申請のとおり 5 mg/kg の 2 週間間隔とした上で、国内試験及び既承認効能・効果に対する使用時と同様に、本剤投与時には定期的に血液検査、尿検査及び血圧の確認等を行った上で本剤投与の可否について確認する必要がある、国内試験で設定した本剤の休薬、中止基準については、資材等で医療現場に適切に情報提供される必要があると判断する。

7.R.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

機構は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で外形及び骨格異常等の胚・胎児発生毒性が認められていること等を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある NF2 患者に対する本剤投与にあたっての注意喚起の適切性について、申請者に説明を求めた。

29) プラセボ/本剤群の治験薬投与開始から 22 週時点までのプラセボ投与期間を除いた全被験者での投与期間

申請者は以下のように説明した。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で外形及び骨格異常等の胚・胎児発生毒性が認められていること、妊婦への本薬曝露に関するデータは限定的であることを踏まえると（5.R.2 参照）、妊娠中に本薬が投与された場合の胎児への影響は否定できない。したがって、妊娠している NF2 患者に対しては、原則として本剤の投与を回避することを基本方針とすべきである。しかしながら、ごく少数の患者ではあるものの、複数の腫瘍が脳幹を圧迫している場合や、手術の危険性が高い場合等、生命を脅かす状況であり、かつ、外科的な切除等のリスクが相当に高い又は困難な場合も想定される。NF2 に対して承認された薬物治療の選択肢は存在しないことを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、既承認効能・効果に対する本剤使用時と同様に、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう、添付文書等で注意喚起することが適切と考える。なお、NF2 は妊娠可能な年齢に好発することから、NF2 患者向け資材及び医療従事者向け資材において、本薬の胚胎児毒性及び催奇形性に係る試験成績を情報提供するとともに、妊娠する可能性のある女性に対する避妊の必要性について十分に情報提供する予定である。また、主治医に対しては医療従事者向け資材や医療機関へのレター送付等を通じて、妊娠可能な NF2 患者に対しては妊娠計画を含めて治療方針を検討するよう、情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

7.R.2 のとおり、NF2 患者に対する本剤の投与について、現時点で得られている臨床試験成績等からは、既承認効能・効果での本剤使用時の安全性リスクを上回る新たな懸念は認められていない。したがって、日本人 NF2 患者に対する本剤投与時の安全性等は、通常の医薬品安全性監視活動において収集することで管理可能であり、新たなリスクが認められた場合に追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討することとする。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 のとおり、既承認の効能・効果に対する本剤投与時と同様の事象の発現に注意を要するものの、現時点で得られている臨床試験成績等からは、NF2 患者に対する本剤の臨床使用において、既存の効能・効果に対する本剤投与時の安全性リスクを上回る新たな懸念となる事象は認められていない。日本人 NF2 患者に対する本剤の安全性等については、通常の医薬品安全性監視活動下で収集することとし、当該活動において新たなリスクが認められた場合に、必要に応じて製造販売後の調査等の実施を検討する方針に特段の問題はないと判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関、又は自ら治験を実施する者において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関、又は自ら治験を実施する者に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

自ら治験を実施する者

- 自ら治験を実施する者が保存すべき記録の一部の保存不備が認められた。
- 監査報告書及び監査証明書が実施医療機関の長に提出されていなかった。

治験実施医療機関

- 実施医療機関において保存すべき記録の一部の保存不備が認められた。
- 実施医療機関の長は、GCP 第 26 条の 9 第 3 項に規定される監査報告書を受け取ったが、実施医療機関において治験が適切に行われているかどうか又は適切に行われたかどうかについて、治験審査委員会の意見を聴いていなかった。
- 一部の被験者において、症例報告書の記載が原資料と矛盾している事例が認められた。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の神経線維腫症 2 型に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は神経線維腫症 2 型に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 19 日

申請品目

[販 売 名]	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
[一 般 名]	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 8 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」及び「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の開発計画及び有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- NF2 は、聴力の進行性悪化と喪失が主要な臨床的課題であり、また、腫瘍体積の増大による脳幹の圧排や頭蓋内圧亢進は生命予後に影響する可能性があることから、国内試験では主要評価項目である最高語音明瞭度によるレスポンドの割合とともに腫瘍体積に関する結果を総合的に評価することとした機構の判断は適切である。
- 国内試験において、主要評価項目である最高語音明瞭度に基づくレスポンドの割合について本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかったものの、最高語音明瞭度のベースラインからの変化量(点推定値)について本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められたこと(表 4)、また、NF2 では多発する脳腫瘍により生命予後に影響を及ぼす症例が存在する中で前庭神経鞘腫の腫瘍体積の減少が認められたこと(図 1、表 8 及び表 9)は重要であり、本剤の有効性は示されていると考える。

1.2 長期にわたる有効性及び安全性、臨床的位置付け並びに効能・効果について

本剤の長期にわたる有効性及び安全性、臨床的位置付け並びに効能・効果について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.3 長期にわたる有効性及び安全性について」、「7.R.4 臨床的

位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤は、手術、放射線療法と並び、第一選択の一つになると想定されるが、NF2 の前庭神経鞘腫に対する手術及び放射線療法は聴力温存率及び腫瘍制御率が悪いことが知られており、特に手術後の聴力温存は困難であることから、手術、放射線療法よりも先んじて本剤が使用される可能性も想定される。
- NF2 は、手術による根治が困難な進行性の疾患であり、既存の治療を行っても、患者は将来的にはほぼ確実に両側の聴力を失うことから、NF2 の治療は、いかに両側失聴までの時間を延ばすことができるかが重要である。本剤による腫瘍体積の縮小又は増大抑制により、患者が失聴するまでの時間を延ばすことができる可能性があることは臨床的意義が高いと考える。
- NF2 は進行性の疾患であるため、本剤投与により有効性が認められ安全性に問題がない場合には、その後も長期にわたって本剤が使用されることが想定される。本剤の使用にあたっては、漫然と投与するのではなく、医師が臨床試験に組み入れられた患者の背景等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断することが重要であるとの機構の意見に賛成する。また、緊急時に十分対応できる医療施設において、NF2 の治療に十分な知識を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与することや、既存効能・効果に対して実施中の注意喚起及び安全対策を引き続き実施することは重要である。
- NF2 は希少な疾患であり、NF2 の治療に十分な経験をもつ医師は限られることから、主治医が治療方針を適切に選択できるよう、NF2 の治療における他の治療選択肢（手術、放射線療法）も踏まえた本剤の位置付け等について、今後学会等で検討が行われ、医療現場に情報提供されることが望まれる。
- 本剤の投与対象となる患者の適切な選択及び適正使用の遵守がなされるよう、効能・効果は「神経線維腫症 2 型」とした上で、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験において前庭神経鞘腫以外の病変に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない旨、並びに、主治医が実施された臨床試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起するとの機構の判断は適切である。

1.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 本剤の投与可否は、胎児へのリスクと妊婦である患者の病状進行のリスクを勘案して判断されるべきであり、妊娠中又は妊娠している可能性のある NF2 患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与するよう、添付文書等で注意喚起するとの機構の判断を支持する。また、妊娠中又は妊娠している可能性のある NF2 患者に対しては、原則として本剤の投与を回避することを基本方針とすべきであるとの考え方は適切であり、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供されることが重要である。

以上の点について、機構は申請者に対応を指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.4 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 13 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 14 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 出血 動脈血栓塞栓症 高血圧・高血圧性クレーゼ うっ血性心不全 尿蛋白・ネフローゼ症候群 創傷治癒遅延 消化管穿孔 可逆性後白質脳症症候群（RPES） 骨髄抑制 静脈血栓塞栓症 瘻孔 ショック・アナフィラキシー・過敏症反応・Infusion reaction 間質性肺炎 血栓性微小血管症（TMA） 壊死性筋膜炎 動脈乖離 胚・胎児発生に対する影響 小児等における骨壊死（顎以外の部位） 適応外疾患に対する硝子体内投与後に発現する有害事象 	<ul style="list-style-type: none"> 肺高血圧症 顎骨壊死 心障害（うっ血性心不全、動脈血栓塞栓症を除く） 胆嚢穿孔 感染症 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(既承認時から変更なし)

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

(本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

手術不能又は再発乳癌

悪性神経膠腫

卵巣癌

進行又は再発の子宮頸癌

切除不能な肝細胞癌

神経線維腫症 2 型

(下線部追加)

[用法及び用量]

[治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌]

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5 mg/kg（体重）又は 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

[扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

[手術不能又は再発乳癌]

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

[悪性神経膠腫]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[卵巣癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15 mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

[進行又は再発の子宮頸癌]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

[切除不能な肝細胞癌]

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

(修正反映版)

[神経線維腫症2型]

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静脈内注射する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASSR	Auditory steady-state response	聴性定常反応
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
EANO	European Association of Neuro-Oncology	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HEI193	House Ear Institute 193	－
ICH M3 ガイドライン	－	「「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について」（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）
ICH S6 ガイドライン	－	「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
LOCF	Last observation carried forward	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	－
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology , Central Nervous System Cancers	－
NF2	Neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 2 型
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	－
REiNS	The Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis	－
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardized MedDRA Query	標準検索式
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内試験	FMU2019-01-NF2 試験	－
国内治療指針		厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）“神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診

		療体制の確立” 研究班 神経線維腫症 2 型 (NF2) 治療指針 (2016 年 10 月改訂)
本剤	—	アバスチン点滴静注用 100 mg/4 mL、同点滴静注用 400 mg/16 mL
本薬	—	ベバシズマブ (遺伝子組換え)