目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 背景 6
2.5.1.1.1 病態，臨床症状及び疫学 6
2.5.1.1.2 診断及び治療 7
2.5.1.1.3 病態及び本剤による NF2 治療の科学的根拠 9
2.5.1.2 臨床開発計画 9
2.5.1.3 本申請における臨床データパッケージ 10
2.5.1.4 GCP 順守 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 11
2.5.4 有効性の概括評価 11
2.5.4.1 試験デザイン 11
2.5.4.1.1 評価項目 12
2.5.4.1.2 対象集団 13
2.5.4.2 患者の内訳及び患者背景 15
2.5.4.3 有効性の結果 16
2.5.4.3.1 主要評価項目：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（%）で評価したレスポンダーの割合 16
2.5.4.3.2 副次的評価項目 16
2.5.4.3.3 規制当局との相談結果に伴う有効性の追加解析項目 20
2.5.4.4 部分集団における各評価項目の結果の比較 38
2.5.4.5 効果の持続性，耐薬性 39
2.5.4.6 有効性成績のまとめ 39
2.5.5 安全性の概括評価 40
2.5.5.1 全般的な曝露状況 40
2.5.5.2 安全性の結果 40
2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象 41
2.5.5.2.2 死亡 41
2.5.5.2.3 その他の重篤な有害事象 41
2.5.5.2.4 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 41
2.5.5.2.5 治験薬の休薬に至った有害事象 43
2.5.5.2.6 特に注目すべき有害事象 44
2.5.5.2.7 規制当局との相談結果に伴う安全性の追加解析項目 44
2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性 45
2.5.5.4 日本部分集団における安全性 45

2.5.5.5 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響 45
2.5.5.6 薬物相互作用 45
2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用 45
2.5.5.8 過量投与 46
2.5.5.9 薬物乱用 46
2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象 46
2.5.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 46
2.5.5.12 市販後データ 46
2.5.5.13 安全性成績のまとめ及び結論 46
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1 治療の背景 47
2.5.6.1.1 疾患又は症状 47
2.5.6.1.2 現行の治療 47
2.5.6.2 ベネフィット 47
2.5.6.3 リスク 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 47
2.5.7 参考文献 51
2.5.8 付録 53

表一覧

表 2.5.1.3-1 本申請における臨床データパッケージ 10
表 2.5.4.3.1-1 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（%）で評価したレスポンダーの割合（FMU2019-01-NF2 試験，FAS） 16
表 2.5.4.3.1-2 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（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2 試験，FAS） 16
表 2.5.4.3.2-1 聴神経腫瘍体積：評価時点ごとの奏効割合－群間比較－（FMU2019-01-NF2 試験，FAS） 18
表 2.5.4.3.3-1 最高語音明瞭度 50%以上を有効聴力とした場合の，各群の有効聴力耳の割合（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS） 20
表 2.5.4.3.3-2 最高語音明瞭度が大幅に改善した 2 症例における純音聴力及び ASSR の改善（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，ベバシズマブ投与群） 22
表 2.5.4.3.3-3 ベースライン時点で最高語音明瞭度が 20%未満であったベバシズマブ投与群の 1 症例の詳細（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，ベバシズマブ投与群） 22
表 2.5.4.3.3-4 最高語音明瞭度の 48 週におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS） 23
表 2.5.4.3.3-5 最高語音明瞭度の 48 週以降におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS） 24
表 2.5.4.3.3-6 腫瘍体積の 48 週以降におけるベースラインからの縮小率（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS） 26
表 2.5.4.3.3-7 ベースラインからの各群の腫瘍体積の変化率ごとの例数及び割合の推移（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS） 27

表 2.5.4.3.3-8 Koos grade 3/4 相当の腫瘍（24 週時点）における腫瘍縮小効果（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS）.....28
表 2.5.4.3.3-9 Koos grade 4 相当の腫瘍（24 週時点）における腫瘍縮小効果（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS）.....28
表 2.5.4.3.3-10 ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS）.....29
表 2.5.4.3.3-11 純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS）.....30
表 2.5.4.3.3-12 純音聴力検査による平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....31
表 2.5.4.3.3-13 純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....31
表 2.5.4.3.3-14 ASSR による平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....32
表 2.5.4.3.3-15 ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....32
表 2.5.4.3.3-16 重症度スコアのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS）.....34
表 2.5.4.3.3-17 重症度スコアの測定値（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....35
表 2.5.4.3.3-18 重症度スコアのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....35
表 2.5.4.3.3-19 最高語音明瞭度の 48 週におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....36
表 2.5.4.3.3-20 聴神経腫瘍体積：評価時点ごとの奏効割合（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....36
表 2.5.4.3.3-21 聴神経腫瘍体積：評価時点ごとのベースラインからの縮小量（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）.....37
表 2.5.4.3.3-22 再治療第 1 症例の経過（FMU2019-01-NF2 試験）.....37
表 2.5.4.3.3-23 再治療第 2 症例の経過（FMU2019-01-NF2 試験）.....38
表 2.5.5.2.4-1 投与中止に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，24 週）.....42
表 2.5.5.2.4-2 投与中止に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）.....43
表 2.5.5.2.7-1 有害事象の要約（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）.....45
表 2.5.6.4-1 NF2 治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価.....49
表 2.5.8-1 有害事象及び副作用の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，24 週）.....53
表 2.5.8-2 有害事象－重症度別集計及び発現割合の群間比較－（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，24 週）.....55
表 2.5.8-3 有害事象－重症度別集計－（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）.....78
表 2.5.8-4 いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象及び副作用（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，安全性解析対象集団，全期間）.....106
表 2.5.8-5 いずれかの投与群で発現率が 10%以上の有害事象（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，安全性解析対象集団，全期間，全 Grade，Grade 3 以上別）.....107

表 2.5.8-6 重篤な有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，24 週）
..... 108
表 2.5.8-7 重篤な有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間） 111
表 2.5.8-8 投与中断（休薬）に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，24 週） 113
表 2.5.8-9 投与中断（休薬）に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間） 115
表 2.5.8-10 特に注目すべき有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，24 週） 119
表 2.5.8-11 特に注目すべき有害事象の集計（FMU2019-01-NF2 試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間） 120

図一覧

図 2.5.4.1-1 試験デザイン（FMU2019-01-NF2 試験） 12
図 2.5.4.3.3-1 最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化の推移（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS） 21
図 2.5.4.3.3-2 24 週時点の腫瘍体積の変化率（%）（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS） 25

略語一覧

略号	英名	和名
ASSR	auditory steady-state response	聴性定常反応
CHO	chinese hamster ovary	—
DLP	data lock point	データロックポイント
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
IV	intravenous	静脈内
KPS	Karnofsky Performance Status	—
LZTR1	leucine zipper like transcription regulator 1	—
MRI	magnetic resonance imaging	—
NF2	neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 II 型
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析集団
Q2W	every 2 weeks	2週間ごと
QOL	quality of life	—
REiNS	response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis	—
SAH	subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGF-R	vascular endothelial growth factor-receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL（以下，本剤）は，米国の Genentech 社により創製された遺伝子組換え抗ヒト血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）モノクローナル抗体のベバシズマブ（遺伝子組換え）を有効成分とする。

本剤は，従来の化学療法とは異なる新規作用機序を有する血管新生阻害剤として，世界で初めて臨床的に有用性が立証された。本邦では，既に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能・効果（5 mg/kg 又は10 mg/kg，2週間間隔投与の用法・用量）で，2007年4月に承認されている。更に，同効能の新用法・用量（7.5 mg/kg，3週間間隔投与）の追加承認を2009年9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」の新効能・効果（15 mg/kg，3週間間隔投与）の承認を2009年11月に，「手術不能又は再発乳癌」の新効能・効果（10 mg/kg，2週間間隔投与）の承認を2011年9月に，「悪性神経膠腫」の新効能・効果（10 mg/kg，2週間間隔投与又は15 mg/kg，3週間間隔投与）の承認を2013年6月に，「卵巣癌」の新効能・効果（15 mg/kg，3週間間隔投与）の承認を2013年11月に，「進行又は再発の子宮頸癌」の新効能・効果（15 mg/kg，3週間間隔投与）の承認を2016年5月に，「切除不能な肝細胞癌」の新効能・効果（15 mg/kg，3週間間隔投与）を2020年9月に，「卵巣癌」の新用法・用量（10 mg/kg，2週間間隔投与）の承認を2022年6月に，それぞれ取得している。

神経線維腫症 II 型（neurofibromatosis type 2，NF2）患者を対象とした第 II 相多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験（FMU2019-01-NF2試験［BeatNF2試験］）において，本剤の有効性及び安全性が確認された。

今般，FMU2019-01-NF2試験の24週時の主要解析時点で聴力及び腫瘍体積における有効性が示唆されるとともに本剤の安全性が確認されたことから，「神経線維腫症2型」の効能又は効果及び用法及び用量（5 mg/kg，2週間間隔投与）を追加するため，製造販売承認事項一部変更承認申請（本申請）を行うこととした。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 病態，臨床症状及び疫学

NF2は，神経線維腫症 I 型及び神経鞘腫症とともに神経線維腫症に含まれる，中枢神経系に浸潤する多発性神経鞘腫及び髄膜腫等の発現を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である[1)-3)]。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 Merlin をコードする NF2遺伝子変異により腫瘍が発現すると考えられており[4)-6)]，その変異遺伝子が遺伝するリスクは50%である一方で，一部の NF2患者では家族歴がなく，遺伝子の de novo 変異によっても引き起こされる[1),3)]。

NF2患者は一般に20歳前後で腫瘍関連症状を呈する。NF2の顕著な特徴である両側性前庭神経鞘腫は，内耳神経の前庭部に発生する良性腫瘍で，好発部位は下前庭神経であり，患者の約90～95%に存在する。髄膜腫は NF2患者の約50%に認められる[1)]。

NF2患者は通常，耳鳴，感音難聴，平衡障害を呈する。NF2患者は散発性髄膜腫患者よりも髄膜腫が早期に発現する傾向がある。髄膜腫の小児の約20%が NF2を有する。脊髄内腫瘍を有する患者は，疼痛，筋力低下及び錯感覚を呈する[1),3)-4)]。一方で，無症候性の患者も認められ[7)]，その症状の種類及び重症度，症状発現は一様ではない[2),4),7)-8)]。

腫瘍の発見が遅れると転帰が不良となり，生活の質が低下する[1)]。予後は発症時年齢の低さ，髄膜腫の数，切断型変異を有することにより悪影響を受ける[3)]。

米国の NF2の発現率は25,000人から40,000人に1人程度である[1)]。

NF2の発現率又は有病率を測定した2023年のシステマティックレビューにおいて，有病率に関する2報（いずれも英国）の報告では推定値は56,161人に1人及び216,110人に1人，出生時発

現率の4報（英国2報，フィンランド2報）の報告の統合推定値は出生5万件あたり1.08件と報告されている[9]。NF2の de novo 変異の割合は56%との報告がある[10]。

国内の NF2の発現率は同様と考えられ，NF2の臨床個人調査票を提出した患者は2009年～2013年では約800人であった[6]。

2.5.1.1.2 診断及び治療

米国における NF2の臨床診断は，以下の基準のいずれか1つの存在に基づいて行う[1),7)-8)]。

- 70 歳未満の両側性前庭神経鞘腫
- 一親等血縁者に NF2 罹患者がいる 70 歳未満の片側前庭神経鞘腫
- 髄膜腫，神経鞘腫（非前庭性），神経線維腫，神経膠腫，脳石灰化，白内障及び NF2 に対して第一度近親者，又は片側性前庭性神経鞘腫及び LZTR1 検査陰性のうち，いずれか 2 つ以上の該当
- 多発性髄膜腫及び片側性前庭神経鞘腫，又は次のいずれか 2 つの該当：神経鞘腫（前庭以外），神経線維腫，神経膠腫，脳石灰化，白内障
- 血液からの体質性又はモザイク型の病原性 NF2 遺伝子変異，又は同一被験者の 2 つの異なる腫瘍から同一の変異が同定された場合

英国における NF2の臨床診断である Manchester（modified NIH）診断[3)]では，以下の基準のいずれか1つの存在に基づいて行う。

- 臨床歴及び家族歴
- 皮膚検査及び眼科検査（細隙灯顕微鏡検査）を含む
- 頭蓋脊髄 MRI
- 分子解析

NF2が疑われる患者に対しては，詳細な病歴及び家族歴の調査が必要である。詳細な身体検査により皮膚神経鞘腫又は局面様病変，白内障及び視神経を確認する。神経鞘腫及び髄膜腫の評価には脳及び脊椎全体の造影 MRI が推奨される。

前庭神経鞘腫及び髄膜腫は，MRI により特徴的に認められる。大きな前庭神経鞘腫は小脳橋角部にも拡がり，典型的な「アイスクリームコーン」の外観が認められる。前庭神経鞘腫の病変は MRI では特徴的に T1強調画像では低信号，T2強調画像では高信号で認められる。また，大きな腫瘍では嚢胞性変化が認められる場合がある。腫瘍の大きさと難聴の程度との相関は低い。髄膜腫は，脳実質外腫瘍として最もよく認められる。NF2患者は若年で髄膜腫を発症し，多発性であることが多い。小児の年齢群で髄膜腫が認められた場合，NF2の診断を検討すべきである。髄膜腫は硬膜に基づく病変であり，MRI では特徴的に T1強調画像では等信号，T2強調画像では高信号で認められる[1)]。

NF2患者でよくみられる神経鞘腫，髄膜腫，上衣腫等の多発性脊髄腫瘍は，MRI で診断することが可能である。神経鞘腫は最も一般的であり，典型的には後根から発生し，神経孔の拡大と強い MRI 増強像を伴うダンベル型の外観である。髄膜腫は，通常頸部又は胸部に認められる髄外病変の造影を増強する。上衣腫は，出血，嚢胞性変化及び多様な造影増強を伴う脊髄の肥大を引き起こす髄内病変である[1)]。

国内における NF2の臨床診断は，以下の基準の両者の存在に基づいて行う[6)]。

- MRI 又は CT で両側聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）が存在する。
- （親・子ども・兄弟姉妹のいずれかが NF2 のとき）本人に 1)又は 2)が存在する。
  1) 片側性の聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）
  2) 神経鞘腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のうちいずれか 2 種類

NF2の治療及び管理は，早期診断と集学的管理が中心となる[3),8)]。

NF2患者では，腫瘍科医，神経科医，神経放射線科医，眼科医，遺伝学者，神経外科医等の集学的管理が必要である。腫瘍のサーベイランスのため，年1回の MRI 検査が推奨される。初回の画像検査で脳腫瘍が認められなかった場合は，2年ごとの脳 MRI 検査を実施する。腫瘍が認められた場合は，最初の1年間は2回の MRI 検査と，以降の年1回の追跡調査を実施する。

小さな無症候性の前庭神経鞘腫は，MRI 検査での経過観察により保存的に管理する。大きな症候性前庭神経鞘腫の一次治療は手術である。髄膜腫は外科的切除され，放射線療法は外科的切除不適応例にのみ行われる。脊髄上衣腫は通常，低悪性度の腫瘍であり，臨床的に経過観察することが可能であり，症候性患者においてのみ外科的手術を実施する。

VEGF に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブは，多くの腫瘍に対する新規の全身免疫療法であり，ベバシズマブを投与した NF2患者で腫瘍退縮と聴力の改善が報告されている[1),11)]。

国内の NF2の治療指針[12)]は以下である。

a. 聴神経鞘腫

聴神経鞘腫については左右の腫瘍サイズと残存聴力に応じて種々の病状が想定され，各病態に応じた治療方針が要求される。一般に，腫瘍が小さい内に手術すれば術後顔面神経麻痺の可能性は低く，聴力が温存できる可能性もあるが，大きな腫瘍の手術では聴力温存は困難で，術後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。治療時期を逸しないように治療を計画することが重要である。外科手術の他に，小さな腫瘍にはガンマーナイフなどの定位放射線治療も有効である。

- 治療原則；
  小さな腫瘍は経過観察も可能であるが，大きな腫瘍や経過観察中に増大を示す腫瘍には治療を行う。特に聴力損失を伴うなら積極的に治療する。手術による全摘出が望ましいが，小さな腫瘍には定位放射線治療も有効である。
- 一側目の治療方針；
  経過観察中に増大を示すまたは聴力損失を伴うなら積極的に治療する。早期治療が望ましい。手術による全摘出が望ましいが，小さな腫瘍には放射線手術も有効である。
- 二側目の治療方針；
  一側目の治療後に有効聴力が温存されれば，二側目にも手術または放射線手術を行う。一般に一側目は治療後に聴力損失となるため，二側目の治療は有効聴力がなくなってから行う。ただし，この間に二側目の腫瘍が増大して歩行障害などの強い脳幹症状や小脳症状を呈するなら，早めの治療が必要となる。

b. 脊髄神経鞘腫

MRI 検査をすると，多くの患者に多発性の脊髄神経鞘腫がみられる。症状がない限り，定期的な MRI 検査により経過を観察する。複数腫瘍が発現する場合の腫瘍成長速度は各々異なる。腫瘍が成長して脊髄を強く圧迫するか，脊髄症状が出現した時には手術で腫瘍を摘出する。通常全摘出が可能で，腫瘍の発生した脊髄知覚神経は切断することになるが，後遺症として問題になることは少ない。

c. 三叉神経鞘腫

小さな無症状の腫瘍は，MRI を半年ごとに繰り返し撮影し，腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍による症状（顔面知覚低下，咬筋麻痺，三叉神経痛など）があるときや，増大する腫瘍には定位放射線治療または摘出術を行う。外科的に全摘出すれば再発の可能性は低いが，術後には顔面の知覚低下や咬筋の麻痺が後遺症として残りやすく，両側が障害されると経

口摂取ができなくなる。腫瘍の成長が明らかであれば早めの治療がすすめられる。

d. 髄膜腫

MRI を半年ごとに繰り返し撮影し，腫瘍の成長を経過観察する。腫瘍に圧迫された脳に脳浮腫が見られる場合や腫瘍の成長が明らかな場合には，摘出手術を検討する。脳神経症状がみられれば，摘出手術が必要である。できれば腫瘍を全摘出するが，脳神経や脳血管を巻き込んでいる場合には亜全摘出にとどめ，神経機能の温存を優先する。残存腫瘍には定位放射線治療を検討する。なお，同一術野内に複数の腫瘍が存在する場合には，後遺症が予測されない限りできるだけ摘出する。

e. その他の腫瘍

聴神経や三叉神経以外の脳神経にも神経鞘腫が多発する。MRI で経過観察し，腫瘍の成長が明らかな場合には摘出手術を検討する。腫瘍を摘出すると，腫瘍の発生した神経は切断することになるので，神経機能が残っているときにはできれば経過観察する。顔面神経，舌咽神経，迷走神経など神経機能が障害されると日常生活に重大な障害が生じる神経の腫瘍には，定位放射線治療など早めの治療が必要である。

四肢など体の末梢神経にも神経鞘腫が多発する。かなり大きくなっても神経脱落症状はまれである。腫瘍の大きさのために四肢の運動制限や衣服の着脱制限があるときや，痛みなどにより日常生活に支障があるときには，腫瘍を摘出する。被膜下に摘出すれば，術後神経脱落症状は軽度のことが多い。

また，脊髄には上衣腫が発生することがある。脊髄症状が明らかであれば，摘出手術を行う。

2.5.1.1.3 病態及び本剤による NF2治療の科学的根拠

海外では，ベバシズマブは NF2を伴う進行性前庭神経鞘腫患者に使用されている[1)，11)，13)-14)]。

米国の NF2を伴う進行性前庭神経鞘腫患者14例を対象とした前向き多施設共同非対照第 II 相試験において，ベバシズマブ7.5 mg/kg の3週間隔で投与した46週間の投与期間，及び24週間の経過観察期間の後，5例で持続的な聴力改善が認められ，聴力低下が認められた患者はいなかった。また，6例で X 線画像による20%以上の腫瘍体積縮小の部分奏効が認められた[15)]。米国の NF2患者31例に対する後ろ向き研究では，ベバシズマブ5 mg/kg，2週間隔の投与により，13例で聴力の改善，17例で腫瘍体積縮小が認められた[16)]。英国の NF2患者61例に対する前向き研究では，ベバシズマブ5 mg/kg，2週間隔の投与，又はベバシズマブ7.5 mg/kg，3週間隔で6カ月間の投与の後，画像検査にて病状が安定している患者に対して，ベバシズマブ2.5～5 mg/kg，4週間隔で投与した結果，39%の症例で腫瘍体積の20%以上の縮小，51%の症例で治療前に増大していた腫瘍体積の維持が認められた。また，聴力の評価が可能で投与開始時に聴覚障害を有していた11例のうち，5例で語音弁別能の改善が認められた[17)]。オランダの NF2患者17例に対する後ろ向き研究では，ベバシズマブ7.5 mg/kg，3週間隔で少なくとも6カ月間の投与により，15例中6例で聴力の改善，8例で聴力の安定，1例で聴力の低下が認められた。また，5例で腫瘍体積の20%以上の縮小，11例で腫瘍体積の維持が認められた[18)]。

国内の前庭神経鞘腫を伴う NF2患者10例17腫瘍を対象とした症例検討では，ベバシズマブ5 mg/kg，2週間隔で4回投与した結果，3カ月目に11個の腫瘍で，6カ月目に3個の腫瘍で，最大の腫瘍体積縮小が認められた[19)]。

2.5.1.2 臨床開発計画

海外では現在，NF2を対象とした本剤の臨床試験は実施されていない。

国内では福島県立医科大学において，NF2を対象とした本剤の医師主導ランダム化第 II 相試

験（FMU2019-01-NF2試験）が実施された。FMU2019-01-NF2試験の実施に先立ち，試験デザインを含めた実施の妥当性について，[redacted]相談にて機構に確認し，[redacted]との見解が示された（5.3.5.1-1 16.1.14）。相談結果を踏まえて，中外製薬株式会社は福島県立医科大学に本剤を提供し，福島県立医科大学は2019年10月から FMU2019-01-NF2試験を実施した。2022年6月の治験終了時までの最終解析の結果，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（%）で評価したプロトコール治療開始24週におけるレスポンダーの割合における本剤の優越性は検証されなかったものの，その他の副次的評価項目においてはベバシズマブの有効性が示唆され，また安全性の問題は認められなかった。本結果は「有効性，安全性及び治療薬が無く医療上のニーズが満たされていない指定難病であることを勘案すると，ベバシズマブの臨床的有用性はある」と本治験調整医師により判断された。20[redacted]年[redacted]月に，FMU2019-01-NF2試験を申請データパッケージとした NF2の効能又は効果の追加に関わる一変申請が受け入れ可能かを機構に事前相談した結果，[redacted]。20[redacted]年[redacted]月に実施した[redacted]相談[redacted]にて「BeatNF2試験成績を主要な臨床試験成績とし，NF2に係る効能・効果を追加することを目的とした本剤の一変申請における臨床データパッケージを構築することは可能」との見解が示された（[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付記録）。

2.5.1.3 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1に示した。

本申請では，NF2患者に対する本剤投与の有効性及び安全性は FMU2019-01-NF2試験の最終解析時（48週時，データカットオフ日：2022年6月28日）の成績及び追加解析結果で評価した。FMU2019-01-NF2試験の患者は全例日本の医療機関で登録された。

表 2.5.1.3-1 本申請における臨床データパッケージ

地域	試験番号 資料区分 資料番号	相 (依頼者)	試験デザイン	患者	試験の目的	投与量，投与方法，観察期間	登録・解析例数
日本	FMU2019-01-NF2 評価資料 5.3.5.1-1	II (福島県立医科大学)	多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較	NF2患者	有効性及び安全性	本剤5 mg/kg 又は生理食塩液を22週時まで Q2W で IV 投与。24週時以降は全例に本剤5 mg/kg を46週時まで Q2W で IV 投与。48週時以降は経過観察期間（最長96週時，48週間）として，48週時にレスポンダーと判定された患者において聴力が低下した場合に本剤5 mg/kg を Q2W で6回 IV 投与。	計62例 ベバシズマブ投与群：31例 ベバシズマブ初期非投与群：31例

NF2 = neurofibromatosis type 2; IV = intravenous; Q2W = every 2 weeks

2.5.1.4 GCP 順守

本申請に用いる臨床試験は，すべてヘルシンキ宣言及び医薬品規制調和国際会議の GCP 基準，国内の法律及び規制，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第14条第3項及び第80条の2に規定する基準を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

NF2に対する本剤の有効性は，NF2患者を対象とした FMU2019-01-NF2試験の成績を中心に評価した。

FMU2019-01-NF2試験の試験デザインを2.5.4.1に，患者背景を2.5.4.2に，有効性の結果を2.5.4.3に，規制当局との相談結果に伴う有効性の追加解析の結果を2.5.4.3.3に，有効性成績のまとめを2.5.4.6に示した。

2.5.4.1 試験デザイン

FMU2019-01-NF2試験は NF2患者における有効性及び安全性の評価を目的とした多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験であった。FMU2019-01-NF2試験の試験デザインを図 2.5.4.1-1に示した。

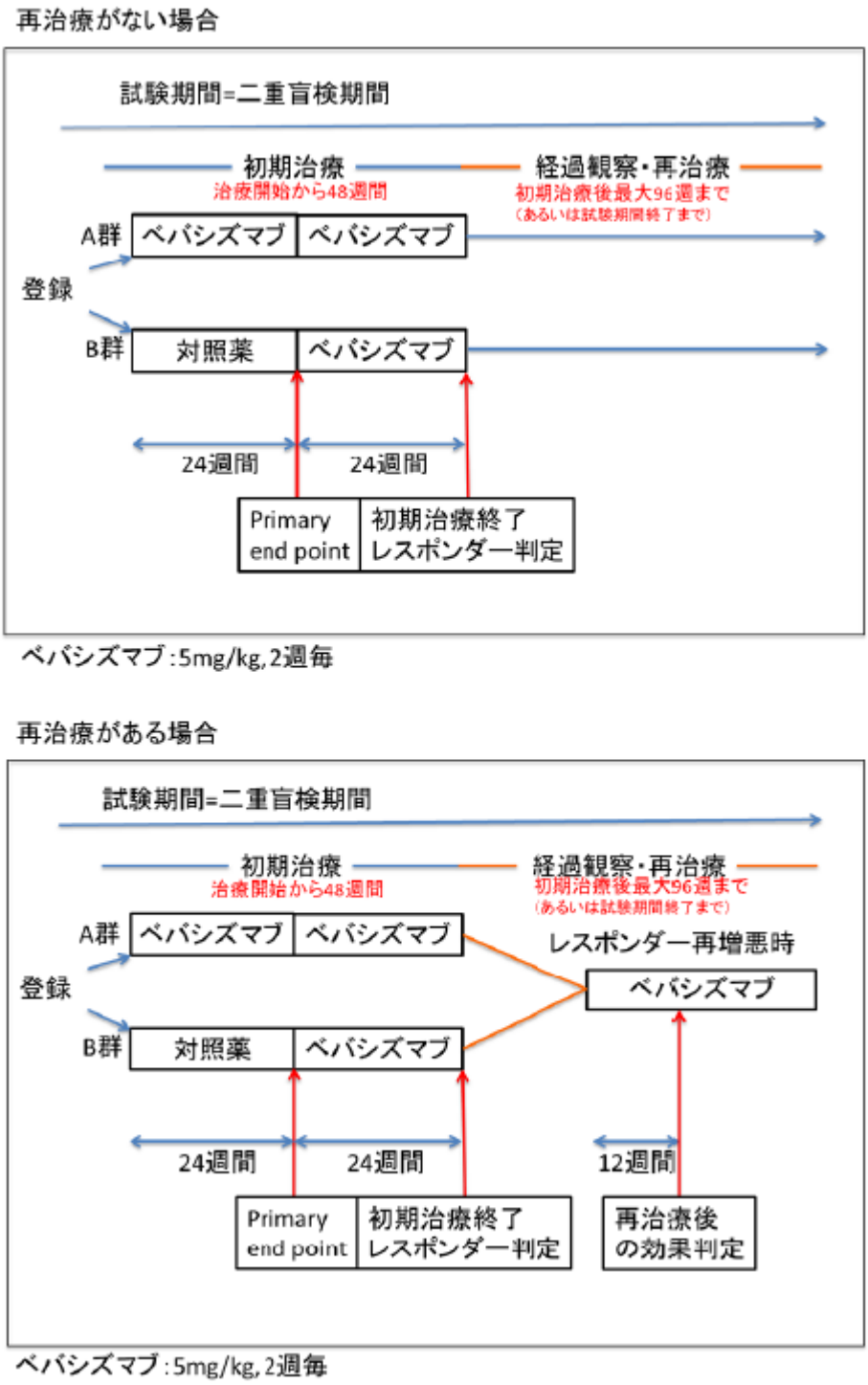
試験に登録された NF2患者をベバシズマブ投与群及びベバシズマブ初期非投与群の2群にランダムに割り付けた。割付因子は発症時年齢（25歳以上，25歳未満）と標的病変数（1個，2個）とした。ベバシズマブ投与群の患者には本剤5 mg/kg を，ベバシズマブ初期非投与群の患者には生理食塩液を，22週時まで2週間隔で静脈内投与した。24週時以降46週時までは両群の患者に本剤5 mg/kg を2週間隔で静脈内投与した。48週時にレスポンダー判定を実施した。レスポンダーの定義は以下とした。

- 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の値から20%以上改善し，かつ，その値が 50%以上である。
- 標的病変において最高語音明瞭度の値が 20%以上増悪していない。

48週時以降は経過観察期間（再治療開始可能期間）として経過を観察するとともに，レスポンダーと判定された患者の聴力低下が認められた場合は，本剤5 mg/kg の2週間隔，6回の静脈内投与による再治療を実施し，再治療開始から12週時点（最終投与から2週間）で再治療による効果判定を実施した。経過観察期間は最長48週間（96週時点まで）とした。

FMU2019-01-NF2試験に組み入れられた全体集団62例（ベバシズマブ投与群：31例，ベバシズマブ初期非投与群：31例）は全例日本の医療機関で登録された。

図 2.5.4.1-1 試験デザイン（FMU2019-01-NF2試験）



[5.3.5.1-1 図 9-2を再掲]

有効性に関する主要解析及び副次的解析は，特に規定しない限り，full analysis set（FAS）に基づいて実施した。主要評価項目については，per protocol set（PPS）に基づく解析も実施した。

2.5.4.1.1 評価項目

FMU2019-01-NF2試験の主要評価項目は，最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化

量（%）で評価したプロトコール治療開始24週におけるレスポンダーの割合とした。

最高語音明瞭度は，NF2患者に特徴的な後迷路性難聴の評価及びQOLにつながる指標である[20]。米国The Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis functional outcomes groupにおいて，NF2患者を対象とした臨床試験では主要評価項目を最高語音明瞭度とすることが推奨されており[20]，FMU2019-01-NF2試験における最高語音明瞭度の改善をベースラインの聴力レベルに依存しない20%以上の上昇とした。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[21]。また，最高語音明瞭度が両耳で50%以下に至ると身体障害者福祉法施行規則別表第5号において4級の障害判定となるため，FMU2019-01-NF2試験では最高語音明瞭度の達成基準を50%以上とした。聴力改善効果は，米国及び英国で実施したNF2患者を対象とした本剤の治療成績[16],[17]から遅くとも6カ月までに多くの症例で観察されると推定したため，FMU2019-01-NF2試験での本剤の投与期間を24週とした（5.3.5.1-1 9.5.3.1）。

主要評価項目の主要解析では，FASにおける各群のレスポンダーの割合を算出し，ベバシズマブ初期非投与群に対するベバシズマブ投与群の優越性を両側有意水準0.05，χ^2検定にて検証した。24週時点の聴力改善の有無の評価の欠測は，欠測前の最も直近の評価時の結果をもって補完した（5.3.5.1-1 9.7.1.3.2）。なお，主要評価項目以外の項目では，検定結果とP値を探索的な結果として示した。有効性評価項目の解析は発症時年齢（25歳以上，25歳未満），標的病変数（1個，2個）で層別化した。

FMU2019-01-NF2試験の主な副次的評価項目は以下とした（5.3.5.1-1 9.5.3.2）。

- 治療開始12，36及び48週時点でのベースラインとの比較による最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者（レスポンダー）の割合
- ベバシズマブ初期非投与群での治療開始36及び48週時点での24週時との比較による，最高語音明瞭度による評価に基づく聴力改善患者（レスポンダー）の割合
- 治療開始24週時点でのベースラインとの比較による最高語音明瞭度による評価に基づく非標的病変側聴力の20%以上の悪化割合
- 治療開始12週，24週，36週，48週でのMRIによるベースラインと比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合
- ベバシズマブ初期非投与群での治療開始36週，48週でのMRIによる24週時と比較した聴神経腫瘍の腫瘍体積の奏効割合
- 両側耳における治療開始12週，24週，48週での聴性定常反応（auditory steady-state response; ASSR）による推定平均聴力レベル（4分法）
- 両側耳における治療開始12週，24週，36週，48週での純音聴力検査による平均聴力レベル（4分法）
- 治療開始12週，24週，36週，48週でNF2の重症度スコア
- 再増悪患者に対する再治療開始12週時点での最高語音明瞭度
- 再増悪患者に対する再治療開始12週時点での再治療開始時と比較したMRIによる聴神経腫瘍の腫瘍体積の縮小率及び奏効割合

2.5.4.1.2 対象集団

FMU2019-01-NF2試験の患者の選択基準は5.3.5.1-1 9.3.1に，除外基準は5.3.5.1-1 9.3.2に示した。

以下のすべての基準を満たす患者をFMU2019-01-NF2試験の対象とした。

- 本人による文書同意が得られている。
- 患者が未成年の場合は，代諾者による文書同意が得られている。
- 18歳以上75歳未満（同意取得時）の男女
- 下記のいずれかの基準を満たすNF2患者
  - MRIで両側聴神経腫瘍（前庭神経鞘腫）が確認されている。

  - MRI で片側性の聴神経腫瘍（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。
- 日本語を母国語とし，日本語での語音明瞭度検査が可能である。
- 聴神経腫瘍を有する側の耳の少なくとも一方が以下の二つを満たす。
  - 放射線未治療である。
  - 聴力が最高語音明瞭度検査で 80%以下であり，かつ純音聴力検査による平均聴力レベル（4 分法）0～100 dB である。
- 登録時の KPS 60%以上で外来通院による治療が可能である。
- 初回投与開始前 35 日～7 日の主要臓器機能について以下の条件を満たす。なお，当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録前直近のものを採用し，測定にあたっては検査日前 2 週間以内に輸血，造血因子製剤の投与は行わないこと。ただし，下記の項目のうち，総ビリルビン値の項目のみ規定を超える場合であって，この原因が体質性黄疸によるものと診断され，かつ治験責任医師あるいは治験分担医師が適切な臓器機能を有すると判断される場合は，この限りでない。
  - 好中球数：1500/mm^3 以上
  - 血小板数：10.0×10^4/mm^3 以上
  - ヘモグロビン：10.0 g/dL 以上
  - 総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍以下
  - AST，ALT：施設基準値上限の 2.5 倍以下
  - APTT，PT-INR：施設基準値上限の 1.5 倍以下

以下のいずれかの基準に該当する患者を FMU2019-01-NF2試験の対象から除外した。

- 過去にベバシズマブ投与を受けたことがある患者
- 過去に VEGF-R に対するワクチン免疫治療を受けたことがある患者
- 外科治療の必要性がある患者（登録後 6 カ月以内の外科治療が見込まれる場合）
- 登録前 28 日以内の大きな手術を実施している，又は手術創が完治していない。
- 登録時に治癒が認められていない高度の創傷又は外傷性の骨折を有する。
- 登録時にコントロール不能（収縮期 150 mmHg 以下及び拡張期 100 mmHg 以下にコントロールできない）な高血圧を有する。
- 高血圧クリーゼ又は高血圧性脳症の合併，又は既往を有する。
- 登録時に New York Heart Association（NYHA）クラス II 以上のうっ血性心不全を有する。
- 不安定狭心症，心筋梗塞の合併，又は登録前 6 カ月以内の既往を有する。
- 症状を有する脳血管障害（くも膜下出血，脳梗塞，一過性虚血発作等）の合併，又は登録前 6 カ月以内の既往を有する。
- 処置を要する血管障害（静脈/動脈血栓・塞栓症，大動脈瘤等）の合併，又は登録前 6 カ月以内の既往を有する。
- 血小板凝集能抑制薬，治療用量でのビタミン K 拮抗薬，有効用量での抗凝固治療が必要あるいは投与中の患者
- Grade 2 以上の喀血の合併，又は登録前 1 カ月以内の既往を有する。
- 登録時に出血傾向（凝固障害等）が認められる。
- 消化管穿孔，瘻孔，腹部膿瘍の合併，又は登録前 6 カ月以内の既往を有する。登録時にコントロール不能な消化性潰瘍を有する。
- 登録時に無病期間が 5 年未満の悪性腫瘍（治癒した皮膚基底細胞癌，皮膚扁平上皮癌，子宮頸癌，もしくは内視鏡的粘膜切除により治癒が確認された消化器癌，WHO Grade 3 の原発性脳脊髄腫瘍・末梢神経腫瘍であって，すでに適切な治療がなされ，

病状が安定している場合は除く）を有する。なお，原発性脳脊髄腫瘍・末梢神経腫瘍については，WHO Grade 2 以下のものを悪性腫瘍に含めない。
- 登録時に抗生物質，抗ウイルス薬，抗真菌薬などの静脈内投与が必要な感染症を合併している。
- CHO 由来の薬剤又は他の遺伝子組換えヒト化抗体に対して過敏症の既往を有する。
- MRI 検査が不可能な患者
- 標的病変側の耳が，中耳炎など NF2 以外の原因により聴力低下を来している。
- 妊娠，授乳中の女性，閉経前で妊娠検査陽性の女性，又は治験期間中に避妊する意思のない女性。なお，最終月経から無月経状態が 2 年以上継続した場合は閉経後とみなす。
- 治験期間中を通じ避妊する意思のない男性
- その他，治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適切であると判断された場合

2.5.4.2 患者の内訳及び患者背景

被験者の内訳を図 2.7.3.7-1に，中止例の一覧を5.3.5.1-1 16.2.1に，FAS のベースライン時の人口統計学的背景を5.3.5.1-1 11.2に，PPS 及び安全性解析対象集団のベースライン時の人口統計学的背景を5.3.5.1-1 表 14-2及び5.3.5.1-1 表 14-3に示した。

FMU2019-01-NF2試験に62例が登録され，ベバシズマブ投与群及びベバシズマブ初期非投与群にそれぞれ31例が割り付けられ，プロトコール治療を開始した。24週時までにベバシズマブ初期非投与群の1例が「有害事象，検査値異常やその他の臨床症状や状況によって，治験継続が被験者の利益にならない場合」（5.3.5.1-1 9.3.3.1）に該当したために治験を中止した。24週時から48週時までにベバシズマブ初期非投与群の2例が休薬後の再開基準（5.3.5.1-1 9.4.1.3）を満たさなかったために治験を中止した。

48週時に，ベバシズマブ投与群の31例中10例，ベバシズマブ初期非投与群の28例中8例が治験を終了し，ベバシズマブ投与群の21例，ベバシズマブ初期非投与群の20例が経過観察期間に移行した。

48週時から96週時までに，ベバシズマブ投与群の2例が「妊娠」又は「同意撤回」により，ベバシズマブ初期非投与群の3例が「原疾患の悪化」，2例が「合併症の悪化」又は「同意撤回」により，治験を中止した。残りのベバシズマブ投与群の19例及びベバシズマブ初期非投与群の15例のうち，ベバシズマブ投与群の11例及びベバシズマブ初期非投与群の5例が96週の治験期間を完遂し，ベバシズマブ投与群の8例及びベバシズマブ初期非投与群の10例が2022年6月28日の FMU2019-01-NF2試験終了時に治験を終了した。ベバシズマブ初期非投与群の2例で再治療を実施し，いずれも経過観察期間に完遂した。

FMU2019-01-NF2試験の FAS のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は，ベバシズマブ投与群における男性の割合及び放射線治療の既往歴を除き，投与群間で概して均衡がとれていた（表 2.7.3.7-1）。

ベースライン時のベバシズマブ投与群の年齢の中央値は44.0歳（範囲：20.0～70.0歳），ベバシズマブ初期非投与群は37.0歳（範囲：18.0～71.0歳）であった。ベバシズマブ投与群の標的病変数が1つだった患者は31例中25例（80.6%），ベバシズマブ初期非投与群は31例中23例（74.2%）であった。

ベバシズマブ投与群の最高語音明瞭度の中央値は48.0%（範囲：0.0～78.0%），ベバシズマブ初期非投与群は52.0%（範囲：0.0～78.0%），ベバシズマブ投与群の腫瘍体積の中央値は2.766 cm^3（範囲：0.015～17.744 cm^3），ベバシズマブ初期非投与群は4.090 cm^3（範囲：0.124～24.118 cm^3），ベバシズマブ投与群の ASSR の中央値は73.8 dB（範囲：25.0～135.0 dB），ベバ

シズマブ初期非投与群は81.3 dB（範囲：27.5～115.0 dB）であった。

2.5.4.3 有効性の結果

2.5.4.3.1 主要評価項目：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（%）で評価したレスポンダーの割合

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（%）で評価したプロトコール治療開始24週におけるレスポンダーの割合を表 2.5.4.3.1-1に示した。また，主要評価項目の評価指標である最高語音明瞭度（%）について，各標的病変におけるプロトコール治療開始24週のベースラインからの変化量（%）の記述統計量を表 2.5.4.3.1-2に示した。

24週におけるレスポンダーの割合は，ベバシズマブ投与群で16.1%，ベバシズマブ初期非投与群で3.2%であり，ベバシズマブ投与群がベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。

最高語音明瞭度（%）の24週における変化量（%）の平均値（±標準偏差）は，ベバシズマブ投与群で9.459% ± 16.46%，ベバシズマブ初期非投与群で−2.103% ± 18.79%であり，ベバシズマブ投与群がベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。

PPS 及びレスポンダーの定義変更による補足的解析の結果（2.7.3.3.2.1）も同様であった。

表 2.5.4.3.1-1 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（%）で評価したレスポンダーの割合（FMU2019-01-NF2試験，FAS）

群	例数	改善例数	割合（%）	95%信頼区間	P 値（χ^2 乗検定）
ベバシズマブ投与群	31	5	16.1	5.5－ 33.7	0.0858
ベバシズマブ初期非投与群	31	1	3.2	0.1－ 16.7	
差			12.9	-1.5－ 27.3	

[5.3.5.1-1 表 11-3を再掲]

表 2.5.4.3.1-2 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（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2試験，FAS）

	ベバシズマブ投与群	ベバシズマブ初期非投与群	差
標的病変数	37	39	
平均	9.459	-2.103	11.562
SD	16.46	18.79	
95%信頼区間	3.970～ 14.949	-8.193～ 3.988	3.470～ 19.654
最小値	-10	-62	
25%点	0	-8	
中央値	6	-2	
75%点	12	8	
最大値	66	48	
P 値（t 検定）			0.0057

単位：%

[5.3.5.1-1 表 11-4を再掲]

2.5.4.3.2 副次的評価項目

副次的評価項目の解析は，いずれも FAS を用いて実施した。

なお，本項で示す結果は，特に記載しない限り，解析計画書に基づき，症例検討会で検査実施時期の逸脱により評価から除外された3例のデータを含まない。

1) 最高語音明瞭度：ベースラインからの変化量で評価したプロトコール治療開始 12，36，48 週におけるレスポンダーの割合

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ダーの割合について，評価時点ごと（12週，36週，48週）の結果を5.3.5.1-1 表 14-14～表 14-16にそれぞれ示した。また，評価指標である最高語音明瞭度（%）の各標的病変におけるベースラインからの変化量（%）について，経時的な推移を5.3.5.1-1 図 14-3に，投与群別の評価時点ごとの箱ひげ図を5.3.5.1-1 図 14-4に，評価時点ごとの記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-17～表 14-19に，それぞれ示した。さらに，最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量（%）を応答変数とし，ベースライン値，投与群，それらの交互作用項を共変量とした共分散分析の結果を5.3.5.1-1 表 14-20に，同一被験者における反復測定を考慮し一般線形モデルに当てはめた解析結果を5.3.5.1-1 表-14-21に，それぞれ示した。

レスポンダーの割合（95%信頼区間）は，12週時のベバシズマブ投与群で16.1%（5.5～33.7%），ベバシズマブ初期非投与群で3.2%（0.1～16.7%），36週時のベバシズマブ投与群で19.4%（7.5～37.5%），ベバシズマブ初期非投与群で16.1%（5.5～33.7%），48週時のベバシズマブ投与群で19.4%（7.5～37.5%），ベバシズマブ初期非投与群で9.7%（2.0～25.8%）であった。

最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量（%）の平均値（95%信頼区間）は，12週時のベバシズマブ投与群で8.649%（3.161～14.136%），ベバシズマブ初期非投与群で–1.385%（–6.354～3.584%），36週時のベバシズマブ投与群で9.135%（2.930～15.340%），ベバシズマブ初期非投与群で1.744%（–3.938～7.425%），48週時のベバシズマブ投与群で8.838%（2.485～15.191%），ベバシズマブ初期非投与群で2.564%（–3.472～8.600%）であった。

なお，本項の48週時点における，最高語音明瞭度（%）の解析結果を示した5.3.5.1-1の図表は，症例検討会で評価から除外された3例のデータを含む。

2) 最高語音明瞭度：ベバシズマブ初期非投与群における 24 週からの変化量で評価したプロトコール治療開始 36，48 週におけるレスポンダーの割合

ベバシズマブ初期非投与群において，実薬治療が開始されたプロトコール治療開始24週を起点とした場合の，最高語音明瞭度（%）の24週からの変化量（%）で評価したレスポンダーの割合を5.3.5.1-1 表 14-22に示した。また，評価指標である最高語音明瞭度（%）の各標的病変における24週からの変化量（%）について，評価時点ごとの記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-23に示した。さらに，最高語音明瞭度（%）の24週からの変化量（%）を応答変数とし，24週時の値及び評価時点（連続値）を共変量とした一般線形モデルによる解析結果を5.3.5.1-1 表 14-24に示した。

レスポンダーの割合は，36週及び48週でいずれも6.5%であり，ベバシズマブ投与群の12週及び24週時の割合に比し低かった。最高語音明瞭度（%）の変化量（%）の平均値は，36週で3.846%，48週で4.667%であり，ベバシズマブ投与群の12週及び24週時の変化量（%）に比し低かった。

3) 最高語音明瞭度：ベースラインからの変化量で評価したプロトコール治療開始 24 週における非標的病変聴力の悪化割合

最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量（%）で評価したプロトコール治療開始24週における非標的病変聴力の悪化割合を5.3.5.1-1 表 14-25に示した。

非標的病変聴力の悪化は，最高語音明瞭度（%）による評価に基づく非標的病変側聴力のベースラインからの20%以上の悪化と定義した。

非標的病変側の観測がなされた被験者のうち悪化が見られた被験者は，ベバシズマブ投与群で24例中0例，ベバシズマブ初期非投与群で22例中1例（4.5%）であった。

4) 聴神経腫瘍体積：ベースラインからの縮小率で評価した奏効割合

聴神経腫瘍体積について，ベースラインからの縮小率で評価した奏効割合を表 2.5.4.3.2-1に示した。また，評価指標である聴神経腫瘍体積の各標的病変におけるベースラインからの縮小率について，経時的な推移を5.3.5.1-1 図 14-5に，投与群別の評価時点ごとの箱ひげ図を5.3.5.1-1 図 14-6に，評価時点ごとの記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-26～表 14-29に，それぞれ示した。さらに，聴神経腫瘍体積のベースラインからの縮小率を応答変数とし，ベースライン値，投与群，それらの交互作用項を共変量とした共分散分析の結果を5.3.5.1-1 表 14-34に，同一被験者における反復測定を考慮し一般線形モデルに当てはめた解析結果を5.3.5.1-1 表 14-35に，それぞれ示した。

奏効割合は，プロトコール治療開始12週，24週，及び36週では，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。（12週：20.0% vs 0%，24週：33.3% vs 3.2%，36週：36.7% vs 25.8%）。48週ではベバシズマブ初期非投与群での奏効割合（32.3%）がベバシズマブ投与群での奏効割合（30.0%）を上回った。

聴神経腫瘍体積のベースラインからの縮小率は，プロトコール治療開始12週で，ベバシズマブ投与群が13.268%，ベバシズマブ初期非投与群が−5.799%であった。24週においても，ベバシズマブ投与群の14.06%に対しベバシズマブ初期非投与群は−7.012%であった。36週及び48週では，縮小率の平均値は両時点ともベバシズマブ投与群がベバシズマブ初期非投与群を上回っていた（36週：14.267% vs 6.807%，48週：14.579% vs 8.668%）。

表 2.5.4.3.2-1 聴神経腫瘍体積：評価時点ごとの奏効割合－群間比較－（FMU2019-01-NF2試験，FAS）

		12 週	24 週	36 週	48 週
ベバシズマブ投与群	被験者数	30	30	30	30
	奏効例数	6	10	11	9
	奏効割合（%）	20.0	33.3	36.7	30.0
	95%信頼区間（%）	7.7～38.6	17.3～52.8	19.9～56.1	14.7～49.4
ベバシズマブ初期非投与群	被験者数	31	31	31	31
	奏効例数	0	1	8	10
	奏効割合（%）	0	3.2	25.8	32.3
	95%信頼区間（%）	0.0～11.2	0.1～16.7	11.9～44.6	16.7～51.4
差	奏効割合（%）	20.0	30.1	10.9	−2.3
	95%信頼区間（%）	5.7～34.3	12.1～48.1	−12.3～34.0	−25.5～21.0
P 値（χ^2 検定）		0.0087	0.0022	0.3598	0.8490

[5.3.5.1-1 表 11-5を再掲]

5) 聴神経腫瘍体積：ベバシズマブ初期非投与群における 24 週からの縮小率で評価したプロトコール治療開始 36，48 週における奏効割合

ベバシズマブ初期非投与群において，実薬治療が開始されたプロトコール治療開始24週を起点とした場合の，聴神経腫瘍体積の24週からの縮小率で評価した奏効割合を5.3.5.1-1 表 14-36に示した。また，評価指標である聴神経腫瘍体積の各標的病変における24週からの縮小率について，評価時点ごとの記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-37に示した。さらに，聴神経腫瘍体積の24週からの縮小率を応答変数とし，24週時の値及び評価時点（連続値）を共変量とした一般線形モデルによる解析結果を5.3.5.1-1 表 14-38に示した。

奏効割合は，36週で46.7%，48週で50.0%であり，ベバシズマブ投与群の12週及び24週時の奏

効割合を上回っていた。聴神経腫瘍体積の縮小率の平均値は，36週で12.397%，48週で13.7%であり，ベバシズマブ投与群の12週及び24週時の縮小率と同程度であった。

6) ASSR による推定平均聴力レベル

ASSR による推定平均聴力レベルについて，各標的病変における推移を5.3.5.1-1 図 14-7に，投与群別の評価時点ごとの箱ひげ図を5.3.5.1-1 図 14-8に，評価時点ごとの記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-39～表 14-42に，それぞれ示した。また，推定平均聴力レベルを応答変数とし，ベースライン値，投与群，それらの交互作用を共変量とした共分散分析の結果を5.3.5.1-1 表 14-43に，同一被験者における反復測定を考慮し一般線形モデルに当てはめた解析結果を5.3.5.1-1 表 14-44に，それぞれ示した。

ASSR による推定平均聴力レベル（平均値）は，いずれの評価時点においても，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を下回っていた。ベバシズマブ投与群ではスクリーニング時点から各評価時点で ASSR による聴力レベルの数値の改善が，ベバシズマブ初期非投与群ではスクリーニング時点から数値の悪化が認められた。また，ベバシズマブ初期非投与群において，ベバシズマブ投与が開始された後の36週時及び48週時で ASSR による聴力レベルの数値の改善又は維持が認められた。

なお，本項の48週時点における，ASSR による推定平均聴力レベルの解析結果を示した5.3.5.1-1の図表は，症例検討会で評価から除外された3例のデータを含む。

7) 純音聴力検査による平均聴力レベル

純音聴力検査による平均聴力レベルについて，各標的病変における推移を5.3.5.1-1 図 14-9に，投与群別の評価時点ごとの箱ひげ図を5.3.5.1-1 図 14-10に，評価時点ごとの記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-45～表 14-48に示した。また，平均聴力レベルを応答変数とし，ベースライン値，投与群，それらの交互作用を共変量とした共分散分析の結果を5.3.5.1-1 表 14-49に，同一被験者における反復測定を考慮し一般線形モデルに当てはめた解析結果を5.3.5.1-1 表 14-50に，それぞれ示した。

純音聴力検査による平均聴力レベル（平均値）は，いずれの評価時点においても，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を下回っていた。ベバシズマブ投与群ではスクリーニング時点から各評価時点で純音聴力検査による平均聴力レベルの数値の改善が，ベバシズマブ初期非投与群ではスクリーニング時点から数値の悪化が認められた。また，ベバシズマブ初期非投与群において，ベバシズマブ投与が開始された後の36週時及び48週時で純音聴力検査による平均聴力レベルの数値の改善又は維持が認められた。

なお，本項の48週時点における，純音聴力検査による平均聴力レベルの解析結果を示した5.3.5.1-1の図表は，症例検討会で評価から除外された3例のデータを含む。

8) NF2 の重症度スコア

NF2の重症度スコアについて，個々の被験者での推移を5.3.5.1-1 図 14-11に，投与群別の評価時点ごとの箱ひげ図を5.3.5.1-1 図 14-12に，評価時点ごとの記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-51～表 14-54に，それぞれ示した。また，重症度スコアを応答変数とし，ベースライン値，投与群，それらの交互作用を共変量とした共分散分析の結果を5.3.5.1-1 表 14-55に，同一被験者における反復測定を考慮し一般線形モデルに当てはめた解析結果を5.3.5.1-1 表 14-56に，それぞれ示した。

重症度スコア（平均値）は，いずれの評価時点においてもベバシズマブ投与群でベバシズマブ初期非投与群をわずかに上回っていた。

なお，本項の48週時点における，NF2の重症度スコアの解析結果を示した5.3.5.1-1の図表は，症例検討会で評価から除外された3例のデータを含む。

9) 再治療時の評価

再治療開始12週時点における各評価指標の記述統計量を5.3.5.1-1 表 14-57に，レスポンダーの割合及び奏効割合を5.3.5.1-1 表 14-58に，それぞれ示した。また，再治療が行われた個々の被験者における各評価指標の推移を5.3.5.1-1 表 11-6に示した。また，最高語音明瞭度の変化量（%）及び聴神経腫瘍体積の縮小率（%）について，再増悪確認時からの被験者別の推移を，5.3.5.1-1 図 14-13及び5.3.5.1-1 図 14-14にそれぞれ示した。

再治療時の評価を行った標的病変数は2～4であった。各評価指標の平均値（±標準偏差）は，最高語音明瞭度（%）の変化量（%）が3.333% ± 3.060%（標的病変数 = 3），聴神経腫瘍体積の縮小率が14.705% ± 10.710%（標的病変数 = 4）であった。

最高語音明瞭度を評価した2例では，レスポンダーはいなかった。ただし，1例（症例番号[redacted]）は，再増悪確認時の左の純音聴力が115 dB とスケールアウトしている状態であったが，再治療後は，61.3 dB，最高語音明瞭度48%と聴力の改善傾向がうかがわれた。聴神経腫瘍体積の縮小率に基づく奏効を示した被験者は，評価した2例中1例であった。

2.5.4.3.3 規制当局との相談結果に伴う有効性の追加解析項目

NF2に対する本剤の有効性の更なる評価のため，20[redacted]年[redacted]月及び20[redacted]年[redacted]月の規制当局との相談結果に基づき，FMU2019-01-NF2試験の追加解析を実施した。追加解析の詳細は2.7.3.3.2.3に示した。

なお，本項で示す結果は，特に記載しない限り，解析計画書に基づき，症例検討会で検査実施時期の逸脱により評価から除外された3例のデータを含まない。

1) 最高語音明瞭度 50%以上を有効聴力とした場合の，各群の有効聴力耳の割合

最高語音明瞭度50%以上を有効聴力とした場合の，各群の有効聴力耳の割合を表 2.5.4.3.3-1に示した。

最高語音明瞭度50%以上を有効聴力とした場合の，各群の有効聴力耳の割合は，24週時のベバシズマブ投与群では67.57%（37例中25例），ベバシズマブ初期非投与群は35.90%（39例中14例），48週時のベバシズマブ投与群では67.57%（37例中25例），ベバシズマブ初期非投与群は46.15%（39例中18例）であった。

表 2.5.4.3.3-1 最高語音明瞭度50%以上を有効聴力とした場合の，各群の有効聴力耳の割合（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

最高語音明瞭度50%以上を有効聴力とした場合の，各群の有効聴力耳の割合
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=37)		BV 初期非投与群 (N=39)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
SCR	18	48.65	20	51.28
12週	22	59.46	16	41.03
24週	25	67.57	14	35.90
36週	23	62.16	19	48.72
48週	25	67.57	18	46.15

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/hsi_inq.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/hsi_inq_FAS_ee.out
14MAY2025 9:50 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_ee を再掲]

最高語音明瞭度40%以上を有効聴力とした場合の，各群の有効聴力耳の割合を表 2.7.3.7-2に，

最高語音明瞭度0～39%の病変が40%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-3に，最高語音明瞭度40～49%の病変が50%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-4に，最高語音明瞭度50～59%の病変が60%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-5に，最高語音明瞭度60～69%の病変が70%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-6に，最高語音明瞭度70～79%の病変が80%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-7に，最高語音明瞭度0～19%の病変が20%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-8に，最高語音明瞭度20～39%の病変が40%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-9に，最高語音明瞭度40～59%の病変が60%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-10に，最高語音明瞭度60～79%の病変が80%以上となる例数及び割合を表 2.7.3.7-11に示した。

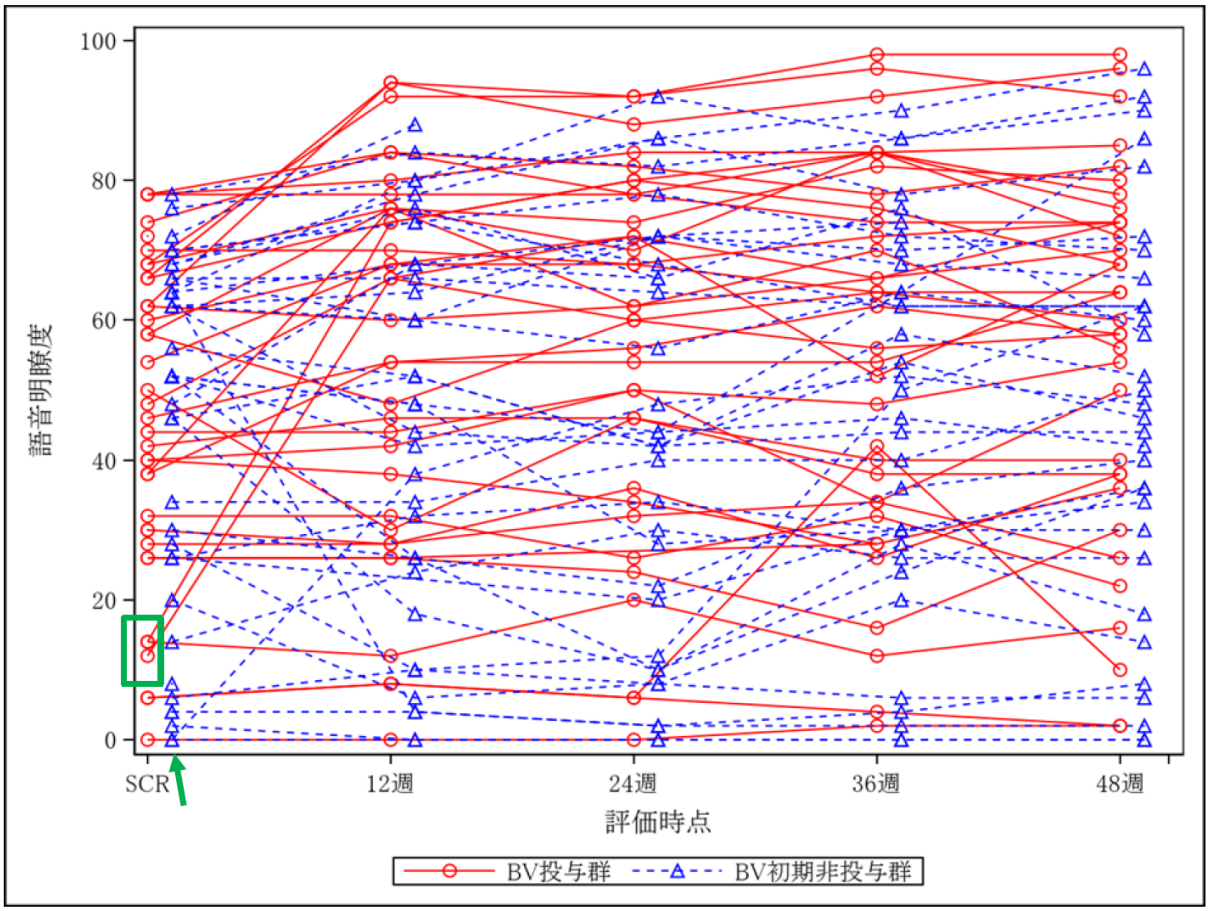
2) 最高語音明瞭度のベースラインから 48 週までの変化の推移

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-2 検討3回答]

標的病変ごとのベースラインから経時的な最高語音明瞭度の絶対値の変化を図 2.5.4.3.3-1に示した。

ベースラインの聴力レベルによらず有効性を示す標的病変があることが示された。特に，ベバシズマブ投与群のベースライン時点で最高語音明瞭度が20%未満の2つの病変（図 2.5.4.3.3-1中緑枠）の症例で，本剤投与後に最高語音明瞭度が70%を超え，聴力及び QOL の大幅な改善が推測された。これら症例では純音聴力及び ASSR の改善も認められた（表 2.5.4.3.3-2）。

図 2.5.4.3.3-1 最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化の推移（FMU2019-01-NF2 試験，追加解析，FAS）



[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-2 検討3 図 1-(1)-2-1を再掲]

表 2.5.4.3.3-2　最高語音明瞭度が大幅に改善した2症例における純音聴力及び ASSR の改善（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，ベバシズマブ投与群）

症例番号	年齢	性別	投与群	採否 FAS	採否 PPS	標的病変	VISIT	純音聴力検査 測定日	左	変化量	右	変化量	最高語音明瞭度 測定日	左	変化量	効果判定	右	変化量	効果判定	総合効果	ASSR 測定日	左	変化量	右	変化量
[redacted]	2[redacted]	女性	BV投与群	Y	Y	左	SCR	20[redacted]	68.8	.	115.00*	.	20[redacted]	14	0	.	0	0	.	.	20[redacted]	82.5	.	101.30*	.
							12週	20[redacted]	42.5	-26.3	115.00*	.	20[redacted]	74	60	有効	0	0	.	有効	20[redacted]	83.8	1.3	100	.
							24週	20[redacted]	36	-33.8	115.00*	.	20[redacted]	80	66	有効	0	0	.	有効	20[redacted]	68.8	-13.7	101.30*	.
							36週	20[redacted]	40	-28.8	115.00*	.	20[redacted]	76	62	有効	0	0	.	有効	20[redacted]	92.5	10	105.00*	.
							48週	20[redacted]	36	-33.8	115.00*	.	20[redacted]	68	54	有効	.	0	.	有効	20[redacted]	100	17.5	105.00*	.
[redacted]	3[redacted]	男性	BV投与群	Y	Y	右	SCR	20[redacted]	12.5	.	41.3	.	20[redacted]	94	0	.	12	0	.	.	20[redacted]	65	.	108.75	.
							12週	20[redacted]	15	.	30	-11.3	20[redacted]	90	-4	.	66	54	有効	有効	20[redacted]	63.75	.	101.25*	-7.5
							24週	20[redacted]	17.5	.	28.8	-12.5	20[redacted]	94	0	.	72	60	有効	有効	20[redacted]	57.5	.	96.25*	-12.5
							36週	20[redacted]	16.3	.	32.5	-8.8	20[redacted]	94	0	.	66	54	有効	有効	20[redacted]	63.75	.	96.75*	-10
							48週	20[redacted]	13.8	.	31.3	-10	20[redacted]	90	-4	.	74	62	有効	有効	20[redacted]	55	.	86.25	-22.5

[令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付照会事項1-(1)-2 検討3の表を再掲]

なお，参考として，ベースライン時点で最高語音明瞭度が20%未満と非常に低いベバシズマブ初期非投与群の1病変が，12週以降では40～50%と顕著に自然回復がみられており（図 2.5.4.3.3-1中緑矢印），当該病変の詳細情報を示す。

表 2.5.4.3.3-3　ベースライン時点で最高語音明瞭度が20%未満であったベバシズマブ投与群の1症例の詳細（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，ベバシズマブ投与群）

症例番号	年齢	性別	投与群	採否 FAS	採否 PPS	標的病変	VISIT	純音聴力検査 測定日	左	変化量	右	変化量	最高語音明瞭度 測定日	左	変化量	効果判定	右	変化量	効果判定	総合効果	ASSR 測定日	左	変化量	右	変化量
[redacted]	2[redacted]	女性	BV初期非投与群	Y	Y	左	SCR	20[redacted]	45	.	105.00*	.	20[redacted]	0	0	.	0	0	.	.	20[redacted]	58.75	.	95.00*	.
							12週	20[redacted]	43.8	-1.2	105.00*	.	20[redacted]	38	38	無効	0	0	.	無効	20[redacted]	58.75	0	102.50*	.
							24週	20[redacted]	47.5	2.5	105.00*	.	20[redacted]	48	48	無効	0	0	.	無効	20[redacted]	53.75	-5	105.00*	.
							36週	20[redacted]	41.3	-3.7	105.00*	.	20[redacted]	52	52	有効	0	0	.	有効	20[redacted]	53.75	-5	105.00*	.
							48週	20[redacted]	46.3	1.3	105.00*	.	20[redacted]	48	48	無効	0	0	.	無効	20[redacted]	67.5	8.75	82.50*	.

[令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付照会事項1-(1)-2 検討3の表を再掲]

本病変は，最高語音明瞭度は大幅な改善が見られているものの，純音聴力検査の平均聴力レベルはベースライン時点から一貫して40 dB 台と大きな変動はなく，ASSR 検査においても50～60台で安定している。ベースライン時点の最高語音明瞭度0%は，純音聴力レベルから通常期待される語音の聞き取りを考えた場合には際立って低いと考えられる。さらに，12週以降で大幅な最高語音明瞭度の改善が認められる一方で，純音聴力検査，ASSR 検査ともに大きな変動がないことは不自然である。検査所見自体の記録に間違いがないことを確認済みであるため，初回に実施した語音明瞭度検査で何らかのバイアスが混入した可能性が高いと考えられる。

3)　最高語音明瞭度の 48 週又は 48 週以降におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量

最高語音明瞭度の48週におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量を表 2.5.4.3.3-4に，最高語音明瞭度の48週以降におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量を表 2.5.4.3.3-5に，検査実施時期の逸脱による不採用データ（5.3.5.1-1 11.1）を除外していない最高語音明瞭度の48週におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量を表 2.5.4.3.3-19及び5.3.5.1-1 表 14-19に示した。

最高語音明瞭度の48週以降におけるベースラインからの変化量（%）は概してベバシズマブ投与群で高かった。

表 2.5.4.3.3-4 最高語音明瞭度の48週におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

最高語音明瞭度の48週におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群
48週	
標的病変数	37
平均	8.081
95%信頼区間	(1.553, 14.609)
中央値	4.00
最小値 - 最大値	-40.00 - 62.00

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/hsi_chg_48.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/hsi_chg_48_FAS.out
25APR2025 16:46 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_chg_48_FAS を再掲]

表 2.5.4.3.3-5 最高語音明瞭度の48週以降におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

最高語音明瞭度の48週以後におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
60週		
標的病変数	23	25
平均	7.30	0.48
中央値	2.00	2.00
最小値 - 最大値	-10.00 - 56.00	-58.00 - 50.00
72週		
標的病変数	21	20
平均	2.29	-6.50
中央値	0.00	-2.00
最小値 - 最大値	-20.00 - 44.00	-64.00 - 24.00
84週		
標的病変数	13	12
平均	-0.62	-13.17
中央値	0.00	-11.00
最小値 - 最大値	-28.00 - 34.00	-46.00 - 24.00
96週		
標的病変数	13	8
平均	-1.38	-16.50
中央値	0.00	-19.00
最小値 - 最大値	-34.00 - 34.00	-48.00 - 16.00

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/hsi_chg_48ov.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/hsi_chg_48ov_FAS.out
25APR2025 16:47 Page 1 of 1

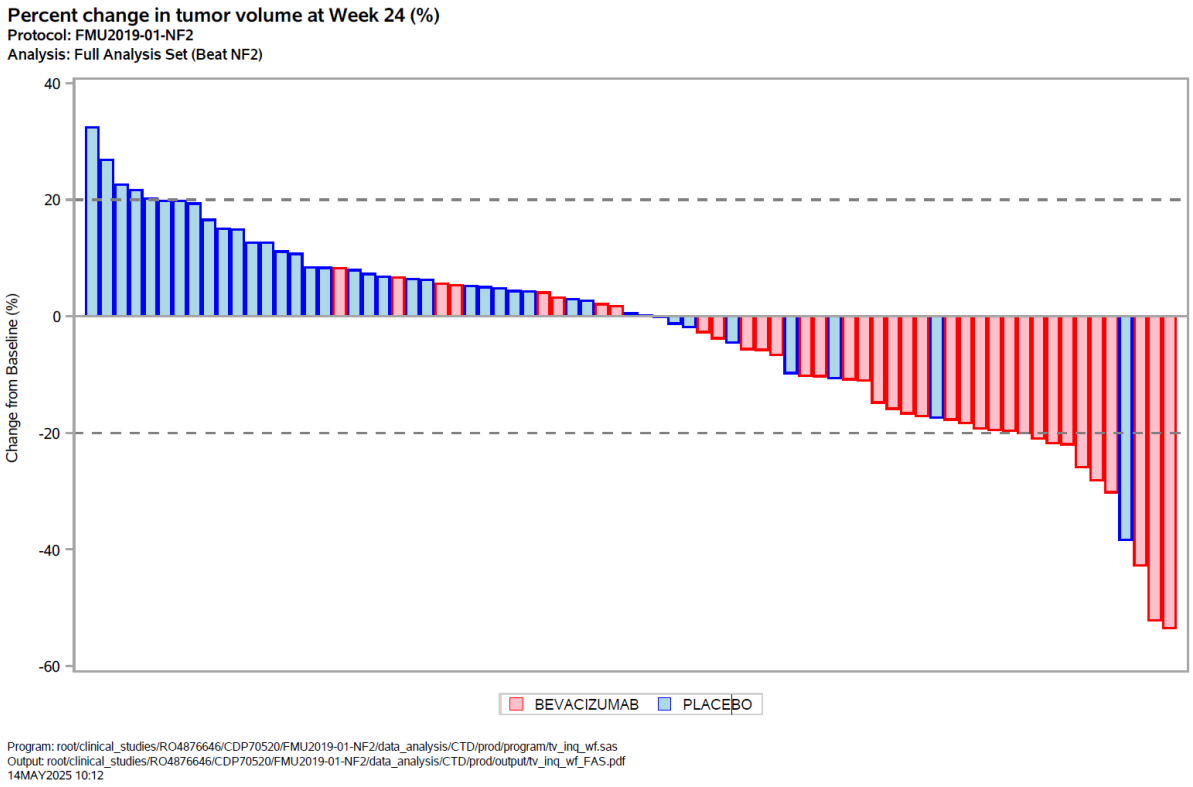
[5.3.5.3-1 hsi_chg_48ov_FAS を再掲]

4) 24 週時点の腫瘍体積の変化率（%）

24週時点の腫瘍体積の変化率（%）を図 2.5.4.3.3-2に示した。

24週時点で腫瘍体積の縮小が認められた患者は，ベバシズマブ投与群で多かった。

図 2.5.4.3.3-2 24週時点の腫瘍体積の変化率（%）（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）



[5.3.5.3-1 tv_inq_wf_FAS を再掲]

5) 腫瘍体積の 48 週以降におけるベースラインからの縮小率（%）の記述統計量

腫瘍体積の48週以降におけるベースラインからの縮小率（%）の記述統計量を表 2.5.4.3.3-6 に示した。

表 2.5.4.3.3-6 腫瘍体積の48週以降におけるベースラインからの縮小率（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

腫瘍体積の48 週以降におけるベースラインから縮小率（%）の記述統計量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
60週		
標的病変数	36	39
平均	12.81	9.77
中央値	10.64	6.23
最小値 - 最大値	-22.22 - 59.26	-40.18 - 69.91
72週		
標的病変数	36	39
平均	11.56	6.56
中央値	10.13	3.49
最小値 - 最大値	-27.10 - 59.26	-40.18 - 68.46
84週		
標的病変数	36	39
平均	6.55	4.45
中央値	7.06	4.49
最小値 - 最大値	-33.33 - 59.26	-57.76 - 69.30
96週		
標的病変数	36	39
平均	6.51	4.41
中央値	7.54	4.49
最小値 - 最大値	-50.58 - 59.26	-57.76 - 63.33

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/tv_inq_ds.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/tv_inq_ds_FAS.out
14MAY2025 10:16 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 tv_inq_ds_FAS を改変]

6) ベースラインからの各群の腫瘍体積の変化率ごとの例数及び割合の推移

ベースラインからの各群の腫瘍体積の変化率ごとの例数及び割合の推移を表 2.5.4.3.3-7に示した。

表 2.5.4.3.3-7 ベースラインからの各群の腫瘍体積の変化率ごとの例数及び割合の推移（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

ベースライン時からの各群の腫瘍体積の変化率ごとの例数及び割合の推移
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
12週		
n	30	31
20%以上増大していない	30 (100%)	30 (96.77%)
少なくとも標的病変の一方で20%以上増悪した	0	1 (3.23%)
24週		
n	30	31
20%以上増大していない	30 (100%)	26 (83.87%)
少なくとも標的病変の一方で20%以上増悪した	0	5 (16.13%)
36週		
n	30	31
20%以上増大していない	28 (93.33%)	29 (93.55%)
少なくとも標的病変の一方で20%以上増悪した	2 (6.67%)	2 (6.45%)
48週		
n	30	31
20%以上増大していない	29 (96.67%)	29 (93.55%)
少なくとも標的病変の一方で20%以上増悪した	1 (3.33%)	2 (6.45%)

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/tv_inq_chg.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/tv_inq_chg_FAS.out
14MAY2025 10:13 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 tv_inq_chg_FAS を再掲]

7) Koos grade 3/4 相当又は grade 4 相当の腫瘍（24 週時点）における腫瘍縮小効果

既存の治療介入の必要に迫られる脳幹部に接する又は脳幹部を圧迫する腫瘍である Koos grade[22] 3/4相当の腫瘍（24週時点）における腫瘍縮小効果を表 2.5.4.3.3-8に，Koos grade 4相当の腫瘍（24週時点）における腫瘍縮小効果を表 2.5.4.3.3-9に示した。

Koos grade 3/4相当の腫瘍の24週時点の腫瘍縮小効果は，ベバシズマブ投与群では PR が27例中10例，SD が27例中17例，ベバシズマブ初期非投与群では SD が31例中27例，PD が31例中4例であった。

聴力温存が困難な可能性がある手術及び定位放射線治療の介入が，本剤投与により延期又は回避できる可能性が示された。

表 2.5.4.3.3-8 Koos grade 3/4相当の腫瘍（24週時点）における腫瘍縮小効果（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

Koos grade 3/4 相当の腫瘍（24 週時点）における腫瘍縮小効果
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=27)	BV 初期非投与群 (N=31)
PR	10	0
SD	17	27
PD	0	4

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/kg34_inq.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/kg34_inq_FAS.out
15MAY2025 8:43 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 kg34_inq_FAS を再掲]

表 2.5.4.3.3-9 Koos grade 4相当の腫瘍（24週時点）における腫瘍縮小効果（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

Koos grade 4 相当の腫瘍（24 週時点）における腫瘍縮小効果
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=22)	BV 初期非投与群 (N=25)
PR	8	0
SD	14	21
PD	0	4

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/kg4_inq.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/kg4_inq_FAS.out
25APR2025 16:46 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 kg4_inq_FAS を再掲]

8) ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量及び測定値

ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-10に，検査実施時期の逸脱による不採用データ（5.3.5.1-1 11.1）を除外していない ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-15に，ASSR による平均聴力レベルの測定値を表 2.7.3.7-12に示した。

表 2.5.4.3.3-10 ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
12週		
標的病変数	36	39
平均	-1.11	4.52
中央値	0.00	1.30
最小値 - 最大値	-28.75 - 41.25	-52.50 - 55.00
24週		
標的病変数	36	39
平均	-5.87	0.89
中央値	-3.75	1.25
最小値 - 最大値	-55.00 - 13.75	-28.75 - 55.00
36週		
標的病変数	36	39
平均	-5.94	0.09
中央値	-3.13	-1.20
最小値 - 最大値	-48.70 - 15.00	-28.80 - 53.75
48週		
標的病変数	36	39
平均	-4.41	1.51
中央値	0.00	1.30
最小値 - 最大値	-48.70 - 17.50	-25.00 - 53.75

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/assr_inq.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/assr_inq_FAS.out
14MAY2025 10:07 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 assr_inq_FAS を再掲]

9) 純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量及び測定値

純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-11に，検査実施時期の逸脱による不採用データ（5.3.5.1-1 11.1）を除外していない純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-13に，純音聴力検査による平均聴力レベルの測定値を表 2.7.3.7-13に示した。

表 2.5.4.3.3-11 純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
12週		
標的病変数	37	39
平均	-1.39	3.43
中央値	0.00	1.20
最小値 - 最大値	-26.30 - 10.00	-15.00 - 80.00
24週		
標的病変数	37	39
平均	-3.14	7.02
中央値	-2.50	3.70
最小値 - 最大値	-33.80 - 10.00	-28.80 - 86.25
36週		
標的病変数	37	39
平均	-1.49	3.05
中央値	-1.30	1.30
最小値 - 最大値	-28.80 - 22.50	-15.00 - 47.50
48週		
標的病変数	37	39
平均	-1.76	3.95
中央値	0.00	3.70
最小値 - 最大値	-33.80 - 22.50	-15.00 - 42.50

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/ahl_chg.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/ahl_chg_FAS.out
25APR2025 16:44 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 ahl_chg_FAS を改変]

10) スクリーニング時から 48 週時までの各評価時点の純音聴力検査及び ASSR による平均聴力レベルの測定値及びスクリーニング時からの変化量

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-4回答]

各投与群におけるスクリーニング時から48週時までの各評価時点の純音聴力検査及び ASSR による平均聴力レベルの測定値及びスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-12～表 2.5.4.3.3-15に示した。なお，各指標の変化量は投与後の各評価時点の測定値からスクリーニング時点の測定値を差し引いて求めており，正の数が悪化を，負の数が改善を表している。

両群間で顕著な差異は見られないが，ベバシズマブ投与群ではスクリーニング時点から各評価時点で純音聴力検査及び ASSR による聴力レベルが改善する傾向が認められた。一方で，ベバシズマブ初期非投与群では24週時点までの純音聴力検査及び ASSR による平均聴力レベルがスクリーニング時点と比べて悪化する傾向が認められた。また，ベバシズマブ初期非投与群においてもベバシズマブ投与が開始される24週以降では，36週及び48週時点で24週時点よりも純音聴力検査及び ASSR による平均聴力レベルが改善もしくは維持する傾向が認められた。

表 2.5.4.3.3-12 純音聴力検査による平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

時点	群	標的病変数	平均	最小値	中央値	最大値
SCR	BV投与群	37	61.01	20.00	63.80	96.30
	BV初期非投与群	39	58.90	10.00	57.50	100.00
12週	BV投与群	37	59.62	16.30	62.50	93.80
	BV初期非投与群	38	61.43	40.00	56.25	105.00
24週	BV投与群	34	58.00	16.30	61.25	95.00
	BV初期非投与群	38	66.56	37.50	61.90	105.00
36週	BV投与群	36	59.99	16.30	63.80	93.80
	BV初期非投与群	37	62.77	38.80	57.50	103.80
48週	BV投与群	37	58.77	15.00	58.80	95.00
	BV初期非投与群	36	63.99	41.30	59.40	105.00

SCR：スクリーニング

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-4 表 1-(1)-4)-1を再掲]

表 2.5.4.3.3-13 純音聴力検査による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

時点	群	標的病変数 *	平均	最小値	中央値	最大値
12週	BV投与群	37	-1.39	-26.30	0	10.00
	BV初期非投与群	39	3.43	-15.00	1.20	80.00
24週	BV投与群	37	-3.14	-33.80	-2.50	10.00
	BV初期非投与群	39	7.02	-28.80	3.70	86.25
36週	BV投与群	37	-1.49	-28.80	-1.30	22.50
	BV初期非投与群	39	3.05	-15.00	1.30	47.50
48週	BV投与群	37	-2.24	-33.80	0	18.70
	BV初期非投与群	39	3.95	-15.00	3.70	42.50

* 変化量については各評価時点での欠測値を直前の観察時のデータで補完して算出している。

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-4 表 1-(1)-4)-2を再掲]

表 2.5.4.3.3-14 ASSR による平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

時点	群	標的病変数	平均	最小値	中央値	最大値
SCR	BV投与群	37	75.0	25.0	73.8	135.0
	BV初期非投与群	39	77.3	27.5	81.3	115.0
12週	BV投与群	37	74.64	27.50	73.75	125.00
	BV初期非投与群	38	81.65	28.75	90.63	125.00
24週	BV投与群	34	72.10	26.25	68.15	116.25
	BV初期非投与群	38	78.95	30.00	78.75	115.00
36週	BV投与群	36	70.35	11.30	71.88	127.50
	BV初期非投与群	37	78.92	30.00	80.00	115.00
48週	BV投与群	37	71.90	22.50	76.25	106.25
	BV初期非投与群	36	80.53	28.80	86.88	115.00

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-4 表 1-(1)-4)-3を再掲]

表 2.5.4.3.3-15 ASSR による平均聴力レベルのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

時点	群	標的病変数 **	平均	最小値	中央値	最大値
12週	BV投与群	36	-1.11	-28.75	0	41.25
	BV初期非投与群	39	4.52	-52.50	1.30	55.00
24週	BV投与群	36	-5.87	-55.00	-3.75	13.75
	BV初期非投与群	39	0.89	-28.75	1.25	55.00
36週	BV投与群	36	-5.94	-48.70	-3.13	15.00
	BV初期非投与群	39	0.09	-28.80	-1.20	53.75
48週	BV投与群	36	-3.86	-38.75	0	17.50
	BV初期非投与群	39	1.51	-25.00	1.30	53.75

** 変化量については各評価時点での欠測値を直前の観察時のデータで補完して算出している。

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-4 表 1-(1)-4)-4を再掲]

NF2の聴神経腫瘍では，多数の患者で聴力障害が進行性に悪化し，純音聴力検査において70 dB 以上の高度難聴症例が約半数の患者にみられる[23)]。病状の進行に伴って純音聴力検査指標が悪化することは明らかであるが，聴神経腫瘍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明瞭な形で悪化することが

知られている[20)]。さらに，純音聴力が単に音の聴取閾値を示すのに対して，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。このことは，難聴一般に対する補聴器の装用について判断する場面で，仮に純音聴力が同じレベルであっても，最高語音明瞭度の違いによって，実用聴力が異なるため，最高語音明瞭度に基づいて補聴器の装用を検討する必要があるとされていることからもわかる[24)]。実際の臨床場面では，聴神経腫瘍患者において，言葉を聞き取る際には適切な音圧で与える必要があり，必ずしも適切な音圧以上の大きな音を与えることで聴力レベルの向上に繋がるとは限らないことがしばしば経験され，単に純音聴力で表される音圧のみで言葉の聞き取り能力を測ることができないことがある（例えば，大きな音では音が割れてしまい，聞き取りができなくなってしまう等）。以上，NF2の聴力の評価においては，純音聴力検査に代表される平均聴力レベルではなく，最高語音明瞭度で聴力を測定することが推奨されている[20)]。

FMU2019-01-NF2試験では，最高語音明瞭度を主な評価項目として採用したが，試験における聴力評価の信頼性を高めることを意図して，純音聴力検査・ASSR 検査も併用することとした。ここで，ASSR 検査は，電気生理学的なデータの解析に基づく「純音聴力検査」に準じた推定聴力指標であり，最高語音明瞭度・純音聴力検査が測定法の性質から患者の主観に影響される可能性を排除できないため，機構との [redacted] 相談の[redacted]（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）で助言いただいた結果，これを加えた経緯がある。試験の結果として，ベバシズマブ初期非投与群に比べてベバシズマブ投与群で最高語音明瞭度の変化量の平均値において統計学的に有意な改善が認められた（両側有意水準 ＝0.05，多重性の調整はしていない）。加えて，純音聴力検査及び ASSR による平均聴力レベルの変化量ともに一貫して改善する傾向がみられている。ここで，二者の評価については共分散分析の結果（5.3.5.1-1 11.4.1.2.7，5.3.5.1-1 表14-49），スクリーニング時点の値の影響が強いことが示されていることから，結果の解釈については慎重であるべきである。以上より，聴神経腫瘍による聴力障害が後迷路性の難聴であることを考えると，FMU2019-01-NF2試験において最高語音明瞭度の改善効果が認められたことには大きな臨床的意義があるとともに，純音聴力検査や ASSR による平均聴力レベルの結果は，本剤投与による聴力改善効果に矛盾しない。

11) 重症度スコアのスクリーニング時からの変化量及び測定値

重症度スコアのスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-16に，検査実施時期の逸脱による不採用データ（5.3.5.1-1 11.1）を除外していない重症度スコアのスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-18に，重症度スコアの測定値を表 2.7.3.7-14に示した。

表 2.5.4.3.3-16 重症度スコアのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

重症度スコアのスクリーニング時からの変化量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
12週		
標的病変数	31	31
平均	0.03	0.16
中央値	0.00	0.00
最小値 - 最大値	-2.00 - 4.00	-1.00 - 2.00
24週		
標的病変数	31	31
平均	-0.19	0.35
中央値	0.00	0.00
最小値 - 最大値	-3.00 - 0.00	-2.00 - 3.00
36週		
標的病変数	31	31
平均	-0.16	0.26
中央値	0.00	0.00
最小値 - 最大値	-3.00 - 2.00	-2.00 - 2.00
48週		
標的病変数	31	31
平均	-0.16	0.32
中央値	0.00	0.00
最小値 - 最大値	-3.00 - 2.00	-2.00 - 2.00

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/msc_chg.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/msc_chg_FAS.out
25APR2025 16:45 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 msc_chg_FAS を再掲]

12) スクリーニング時から 48 週時までの各評価時点の重症度スコアの測定値及びスクリーニング時からの変化量

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-5回答]

各投与群におけるスクリーニング時から48週時までの各評価時点の重症度スコアの測定値及びスクリーニング時からの変化量を表 2.5.4.3.3-17及び表 2.5.4.3.3-18に示した。なお，各指標の変化量は投与後の各評価時点の測定値からスクリーニング時点の測定値を差し引いて求めており，正の数が悪化を，負の数が改善を表している。

この結果から，ベバシズマブ初期非投与群では一貫してスクリーニング時点より若干悪化した状態で推移しているのに対して，ベバシズマブ投与群は，スクリーニング時点に比して24週時点以降，改善傾向を示している。ただし，これに関して，共分散分析の結果ではベースライン時点の値の影響が強いことが示されており（5.3.5.1-1 表14-55），この結果を直ちに薬効に結びつけて考えることはできない。

NF2は聴神経腫瘍に代表される神経鞘腫を主徴とする疾患であるが，髄膜腫や脊髄上衣腫など複数の腫瘍型が多発性に生じ，複合的な症状を呈する疾患でもある。重症度スコアは NF2の病状全体を包括して評価する指標であり，聴力改善効果が認められることだけでは重症度スコアに与える影響は小さいと考えられる。さらに，重症度スコアのうち神経症状の評価項目では，聴力レベルを「70 dB 以上」と「100 dB 以上」で区切ってスコアリングされており，聴力レベルを細やかに評価するような指標とはなっていない。そのため，本剤投与による重症度スコアの有効性を評価することはそもそも難しいと考えられるものの，本剤投与によって少なくとも重症度スコアが悪化する傾向は認められていない。

表 2.5.4.3.3-17　重症度スコアの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

時点	群	例数*	平均	最小値	中央値	最大値
SCR	BV投与群	31	3.23	0	3.00	9.00
	BV初期非投与群	31	2.61	0	2.00	8.00
12週	BV投与群	31	3.26	0	3.00	9.00
	BV初期非投与群	31	2.77	0	2.00	9.00
24週	BV投与群	31	3.03	0	3.00	9.00
	BV初期非投与群	31	2.97	0	2.00	9.00
36週	BV投与群	31	3.07	0	3.00	9.00
	BV初期非投与群	31	2.87	0	2.00	9.00
48週	BV投与群	31	3.10	0	3.00	9.00
	BV初期非投与群	31	2.94	0	2.00	8.00

SCR：スクリーニング

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-5 表 1-(1)-5)-1を再掲]

表 2.5.4.3.3-18　重症度スコアのスクリーニング時からの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

時点	群	例数*	平均	最小値	中央値	最大値
12週	BV投与群	31	0.03	-2.00	0	4.00
	BV初期非投与群	31	0.16	-1.00	0	2.00
24週	BV投与群	31	-0.19	-3.00	0	0
	BV初期非投与群	31	0.35	-2.00	0	3.00
36週	BV投与群	31	-0.16	-3.00	0	2.00
	BV初期非投与群	31	0.26	-2.00	0	2.00
48週	BV投与群	31	-0.13	-3.00	0	2.00
	BV初期非投与群	31	0.32	-2.00	0	2.00

* 変化量については各評価時点での欠測値を直前の観察時のデータで補完して算出している。

[令和■年■月■日付照会事項1-(1)-5 表 1-(1)-5)-2を再掲]

13) 本剤長期投与時の有効性及び本剤投与中止後の聴力及び腫瘍体積の経過
[令和■年■月■日付照会事項4-(1)回答]

a. FMU2019-01-NF2 試験から得られた長期投与時の有効性

再治療期間を除く FMU2019-01-NF2試験での投与期間の最大値は，本剤投与群における48週間である。表 2.5.4.3.3-19の通り，本剤投与群の48週時点で見られた最高語音明瞭度に対する有効性は，24週時点から一貫しており維持されたと考えられる。加えて，表 2.5.4.3.3-20及び表 2.5.4.3.3-21に示した通り，腫瘍体積についても48週の投与期間を通じて腫瘍縮小，増悪抑制は持続しており，聴力及び腫瘍体積に対して長期間の有効性を示唆する結果であった。

表 2.5.4.3.3-19 最高語音明瞭度の48週におけるベースラインからの変化量（%）の記述統計量（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

項目	BV 投与群 (N = 37)
平均	8.838
95%信頼区間	2.485 – 15.191
最小値	-40
中央値	6
最大値	62

[令和■年■月■日付照会事項4-(1) 表 4-(1)-1を再掲]

表 2.5.4.3.3-20 聴神経腫瘍体積：評価時点ごとの奏効割合（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

		12 週	24 週	36 週	48 週
本剤投与群	被験者数	30	30	30	30
	奏効例数	6	10	11	9
	奏効割合（%）	20.0	33.3	36.7	30.0
	95%信頼区間（%）	7.7 – 38.6	17.3 – 52.8	19.9 – 56.1	14.7 – 49.4
対照群	被験者数	31	31	31	31
	奏効例数	0	1	8	10
	奏効割合（%）	0	3.2	25.8	32.3
	95%信頼区間（%）	0.0 – 11.2	0.1 – 16.7	11.9 – 44.6	16.7 – 51.4
差	奏効割合（%）	20.0	30.1	10.9	-2.3
	95%信頼区間（%）	5.7 – 34.3	12.1 – 48.1	-12.3 – 34.0	-25.5 – 21.0
P 値（χ^2 検定）		0.0087	0.0022	0.3598	0.8490

※本検定の多重性は調整されていない。

[令和■年■月■■日付機構相談資料 表 3.1.6-5を再掲]

表 2.5.4.3.3-21　聴神経腫瘍体積：評価時点ごとのベースラインからの縮小量（FMU2019-01-NF2試験，追加解析，FAS）

		12 週	24 週	36 週	48 週
本剤投与群	標的病変数	36	36	36	36
	縮小量（%）	13.268	14.06	14.267	14.579
	95%信頼区間（%）	9.231 – 17.306	8.918 – 19.202	7.570 – 20.964	8.814 – 20.344
対照群	標的病変数	39	39	39	39
	縮小量（%）	-5.799	-7.012	6.807	8.668
	95%信頼区間（%）	-8.449 – 3.149	-11.149 – 2.875	0.581 – 13.032	2.218 – 15.118

[令和■年■月■日付機構相談資料 表 3.1.6-6を再掲]

48週の初期治療の後，経過観察期間中に聴力の再増悪を認めて再治療を行った被験者2例の経過を表 2.5.4.3.3-22及び表 2.5.4.3.3-23に示す（それぞれ再治療第1症例及び第2症例）。いずれもベバシズマブ初期非投与群の30代男性症例であり，48週の初期治療を完了している。

第1症例は，48週時点で最高語音明瞭度が86%と，スクリーニング時点の52%と比べて大幅な聴力改善があり，レスポンダーと判定された。その後の経過観察期間中，約6カ月経過時点で聴力の著明な悪化がみられた。その際の純音聴力検査では，115 dB とスケールアウトし聴力を喪失した状態にあったため，最高語音明瞭度検査は測定不能として実施されなかった（0%に相当すると考えられる）。並びに，腫瘍も48週時点と比べて増大が認められた。12週間の再治療を実施した結果，純音聴力は61.3 dB，最高語音明瞭度は48%と著明な回復が得られたものの，FMU2019-01-NF2試験のレスポンダー判定の基準である最高語音明瞭度50%以上とならなかったため無効と判定された。腫瘍体積についても，再治療開始時点を基準として18.9%の縮小がみられたが，これ同様に20%を下回っており無効と判定された。すなわち，第1症例は試験で設定した基準を満たしていないものの，臨床的には聴力，腫瘍体積ともに一定の改善がみられた症例と考えられた。

表 2.5.4.3.3-22　再治療第1症例の経過（FMU2019-01-NF2試験）

症例番号	年齢	性別	投与群
■	3■	男性	BV初期非投与群

	純音聴力検査			最高語音明瞭度			ASSR			腫瘍体積		
VISIT	測定日	左	変化量	測定日	左	変化量	測定日	左	変化量	測定日	左	変化率
SCR	20■	68.8	.	20■	52	0	20■	78.8	.	20■	11.998	0
12週	20■	58.8	−10	20■	48	−4	20■	87.5	8.7	20■	12.091	−0.8
24週	20■	60	−8.8	20■	44	−8	20■	77.5	−1.3	20■	12.626	−5.2
36週	20■	53.8	−15	20■	64	12	20■	61.3	−17.5	20■	10.439	13
48週	20■	53.8	−15	20■	86	34	20■	63.8	−15	20■	10.363	13.6
VISIT	測定日	左		測定日	左	変化量	測定日	左		測定日	左	変化率
再増悪確認時	20■	115.00*		20■	.	.	20■	91.25		20■	13.217	0
再治療12週	20■	61.3		20■	48	.	20■	90		20■	10.718	18.9

[令和■年■月■日付照会事項4-(1) 表 4-(1)-2を再掲]

第2症例は，48週時点で最高語音明瞭度が62%と，スクリーニング時点の28%と比べて大幅な聴力改善があり，レスポンダーと判定された。その後の経過観察期間中，約8カ月経過時点で聴力の明らかな悪化がみられた。その際の純音聴力検査では68.8 dB と48週時点に比べてむし

ろ良い結果であったが，最高語音明瞭度は42%と，20%の低下が認められたことに加え，腫瘍体積も48週時点と比べて増大していた。12週間の再治療を実施した結果，純音聴力は71.3 dB，最高語音明瞭度は46%と回復を認めなかったが，増悪も認めなかった。一方，腫瘍体積は26.8%の体積縮小が得られ奏効と判定された。すなわち，第2症例の再治療では聴力の改善を認めなかったが，腫瘍体積の明らかな縮小がみられた。

表 2.5.4.3.3-23 再治療第2症例の経過（FMU2019-01-NF2試験）

症例番号	年齢	性別	投与群
[redacted]	3[redacted]	男性	BV初期非投与群

	純音聴力検査			最高語音明瞭度			ASSR			腫瘍体積		
VISIT	測定日	右	変化量	測定日	右	変化量	測定日	右	変化量	測定日	右	変化率
SCR	20[redacted]	70	.	20[redacted]	28	0	20[redacted]	101.25*	.	20[redacted]	24.118	0
12週	20[redacted]	77.5	7.5	20[redacted]	10	-18	20[redacted]	112.50*	11.25	20[redacted]	24.704	-2.4
24週	20[redacted]	78.8	8.8	20[redacted]	12	-16	20[redacted]	105.00*	3.75	20[redacted]	21.763	9.8
36週	20[redacted]	76.3	6.3	20[redacted]	50	22	20[redacted]	115.00*	13.75	20[redacted]	15.058	37.6
48週	20[redacted]	77.5	7.5	20[redacted]	62	34	20[redacted]	100.00*	-1.25	20[redacted]	14.929	38.1
VISIT	測定日	右		測定日	右	変化量	測定日	右		測定日	右	変化率
再増悪確認時	20[redacted]	68.8		20[redacted]	42	0	20[redacted]	112.50*		20[redacted]	21.603	0
再治療12週	20[redacted]	71.3		20[redacted]	46	4	20[redacted]	115.00*		20[redacted]	15.82	26.8

[令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日付照会事項4-(1) 表 4-(1)-3を再掲]

以上，2症例ではあるが，48週時点で有効な症例に（2症例とも実際の治療期間は24週）再治療を行うことで，聴力ならびに腫瘍体積が一定の改善又は維持する効果が期待できることが示唆される。

b. 長期投与に関する文献報告

これまでに報告されている本剤を長期投与した臨床試験として，本剤10 mg/kg を6カ月間2週間隔投与した後に，維持療法として，5 mg/kg を18カ月間3週間隔投与した試験が報告されている[25)]。この試験の聴覚機能の指標は，FMU2019-01-NF2試験と同様に最高語音明瞭度を用いており，難聴は REiNS に則って統計学的に有意な最高語音明瞭度の低下と定義された。維持療法中の標的耳における難聴の無発生率は，48週間後で95%，72週間後で89%，98週間後で70%であり，疾患の無進行は，48週間後で94%，72週間後で89%，98週間後で89%と，多くの症例で本剤による治療効果が長期間継続していたと考えられる。

また，61例に本剤5 mg/kg を2週間隔投与又は7.5 mg/kg を3週間隔投与し，腫瘍縮小が見られなくなるまで投与した試験では[17)]，32%の患者で部分奏効，51%の患者で安定が認められた。部分奏効の持続期間の中央値は15カ月（範囲：3～33カ月）であり，本剤投与の追跡期間と同等であったことが示されている。

2.5.4.4 部分集団における各評価項目の結果の比較

主要評価項目である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（%）で評価した24週におけるレスポンダーの割合（%）及び24週時点の各副次的評価項目のそれぞれについて，発症時年齢（25歳以上，25歳未満）及び標的病変数（1個，2個）に基づく部分集団解析を実施し，結果を以下に示した。

いずれの評価項目においても，発症時年齢及び標的病変数の水準間で差は認められなかった。

- 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 24 週におけるレスポンダーの割合（%）
  - 5.3.5.1-1 表 14-59

- 聴神経腫瘍体積のベースラインからの縮小率（%）で評価した 24 週における奏効割合（%）
  - 5.3.5.1-1 表 14-60

- 最高語音明瞭度（%）の 24 週におけるベースラインからの変化量（%）
  - 5.3.5.1-1 表 14-61

- 聴神経腫瘍体積の 24 週におけるベースラインからの縮小率（%）
  - 5.3.5.1-1 表 14-62

- ASSR による推定平均聴力レベル（24 週）
  - 5.3.5.1-1 表 14-63

- 純音聴力検査による平均聴力レベル（24 週）
  - 5.3.5.1-1 表 14-64

- NF2 の重症度スコア（24 週）
  - 5.3.5.1-1 表 14-65

2.5.4.5 効果の持続性，耐薬性

NF2患者を対象とした FMU2019-01-NF2試験48週時までの有効性の結果は2.5.4.3に示した。

2.5.4.6 有効性成績のまとめ

有効性評価項目の結果の詳細は2.5.4.3に示した。

- 最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量（%）で評価したプロトコール治療開始24週におけるレスポンダーの割合は，本剤の優越性は検証されなかったものの，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。
- 主要評価項目の追加解析では，最高語音明瞭度（%）の 24 週における変化量（%）の平均値は，ベバシズマブ投与群がベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。
- 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ダーの割合は，いずれの評価時点でもベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。
- 最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量（%）の平均値は，いずれの評価時点でもベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。
- 最高語音明瞭度（%）について，ベバシズマブ初期非投与群で実薬投与開始時点の 24 週をベースラインとして解析した結果，レスポンダーの割合及び変化量のいずれも，ベバシズマブ投与群の同等の時期と比較して低かった。
- 最高語音明瞭度（%）のベースラインからの変化量（%）で評価したプロトコール治療開始24週における非標的病変聴力の悪化割合は，ベバシズマブ投与群では24例中0例，ベバシズマブ初期非投与群で 22 例中 1 例（4.5%）であった。
- 聴神経腫瘍体積について，ベースラインからの縮小率で評価した奏効割合は，プロトコール治療開始12，24，36週のいずれの時点でも，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズ

マブ初期非投与群を上回っていた。48 週ではベバシズマブ初期非投与群での奏効割合（32.3%）がベバシズマブ投与群での奏効割合（30.0%）を上回った。

- 聴神経腫瘍体積のベースラインからの縮小率の平均値は，プロトコール治療開始 12，24，36 週及び 48 週のいずれの時点でも，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。
- 聴神経腫瘍体積について，ベバシズマブ初期非投与群で実薬投与開始時点の 24 週をベースラインとして解析した結果，24 週からの縮小率に基づく奏効割合は，ベバシズマブ投与群の同等の時期の奏効割合を上回っていた。聴神経腫瘍体積の縮小率の平均値は，ベバシズマブ投与群の同等の時期の縮小率と同程度であった。
- ASSR による推定平均聴力レベルは，いずれの評価時点においても，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を下回っていた。ベバシズマブ投与群ではスクリーニング時点から各評価時点で ASSR による聴力レベルの数値の改善が認められた。一方で，ベバシズマブ初期非投与群では 24 週時点までの ASSR による平均聴力レベルがスクリーニング時点と比べて悪化する傾向が認められた。また，ベバシズマブ初期非投与群においてもベバシズマブ投与が開始された 24 週以降では，36 週及び 48 週時点で 24 週時点よりも ASSR による平均聴力レベルが改善又は維持する傾向が認められた。
- 純音聴力検査による平均聴力レベルの平均値は，いずれの評価時点においても，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を下回っていた。
- NF2 の重症度スコアは，いずれの評価時点においてもベバシズマブ投与群でベバシズマブ初期非投与群をわずかに上回っていた。
- 再治療を実施した被験者は 2 例であり，うち 1 例で聴神経腫瘍体積の縮小率に基づく奏効と判定された。
- 部分集団解析において，いずれの評価項目でも，発症時年齢及び標的病変数の層間で差は認められなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

NF2患者に対する本剤の安全性は，FMU2019-01-NF2試験の最終解析時（48週時，データカットオフ日：2022年6月28日）の安全性解析対象集団の成績及び追加解析で評価した。

安全性解析対象集団は，本剤の投与を1回以上受けた全患者と定義した。治験薬の投与期間は最初の本剤投与から，本剤投与中止日又は本剤投与終了日のいずれか早い日までの期間とした。本申請の解析対象期間は，有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，投与中断（休薬）に至った有害事象，特に注目すべき有害事象の集計について，「24週まで」と「本剤投与期間及び経過観察期間（ベバシズマブ初期非投与群の生理食塩液投与期間を除く全被験者の全期間）」に分けて集計した。有害事象，一般臨床検査，バイタルサインを安全性の評価項目とした。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

FMU2019-01-NF2試験に62例が登録され，22週までは，ランダム割付に基づき，盲検下で本剤（ベバシズマブ投与群）又は生理食塩液（ベバシズマブ初期非投与群）を2週間に1回，計12回投与し，24週から46週までは，いずれの群も本剤を2週間に1回，計12回投与した。全例に治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した。

2.5.5.2 安全性の結果

FMU2019-01-NF2試験のデータカットオフ日までの重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現状況から，忍容性は概ね良好であった。本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた。

データカットオフ日までの主要な安全性の結果を以下に示した。

2.5.5.2.1 比較的よく見られる有害事象

投与開始日から24週までの有害事象の発現率はベバシズマブ投与群では77.4%（24/31例）であり，ベバシズマブ初期非投与群では83.9%（26/31例）であった。発現率が10%以上であった有害事象は，ベバシズマブ投与群では高血圧が9/31例（29.0%），口内炎が5/31例（16.1%），上咽頭炎が4/31例（12.9%）であり，ベバシズマブ初期非投与群では高血圧が5/31例（16.1%），蛋白尿が4/31例（12.9%）であった。Grade 3の有害事象の発現割合は，ベバシズマブ投与群では齲歯が1/31例（3.2%）であり，ベバシズマブ初期非投与群では高血圧が2/31例（6.5%），感音性難聴，帯状疱疹，硬膜外膿瘍，水頭症及び誤嚥がそれぞれ1/31例（3.2%）であった。Grade 4の有害事象の発現割合は，ベバシズマブ投与群では0/31例（0%）であり，ベバシズマブ初期非投与群では皮膚潰瘍が1/31例（3.2%）であった。Grade 3～5の有害事象はベバシズマブ投与群では3.2%，ベバシズマブ初期非投与群では16.1%であった（表 2.5.8-1，表 2.5.8-2，5.3.5.1-1 表 12-1）。

本剤投与期間（ベバシズマブ初期非投与群の生理食塩液投与期間を除く全被験者の全期間）及び経過観察期間の有害事象の発現率は，88.5%（54/61例）であった。発現率が10%以上であった有害事象は高血圧が13/61例（21.3%），頭痛が10/61例（16.4%），発熱，上咽頭炎及び鼻出血がそれぞれ8/61例（13.1%），齲歯及び口内炎がそれぞれ7/61例（11.5%）であった。Grade 3の有害事象の発現割合は，シュワン細胞腫及び高血圧がそれぞれ2/61例（3.3%），貧血，齲歯，高カリウム血症及び皮膚嚢腫がそれぞれ1/61例（1.6%）であった。Grade 4の有害事象の発現割合は，皮膚潰瘍が1/61例（1.6%）であり，初回の本剤の投与開始前に発現した事象であった（表 2.5.8-3，表 2.5.8-4，表 2.5.8-5）。

2.5.5.2.2 死亡

投与開始日からデータカットオフ日までに死亡は認められなかった。

2.5.5.2.3 その他の重篤な有害事象

投与開始日から24週までの重篤な有害事象の発現率は，ベバシズマブ投与群では0%（0/31例）であった。ベバシズマブ初期非投与群では12.9%（4/31例）であり，その内訳は感音性難聴，硬膜外膿瘍，水頭症，三叉神経痛，誤嚥及び皮膚潰瘍がそれぞれ1/31例（3.2%）であった。Grade 3の有害事象の発現割合は，感音性難聴，硬膜外膿瘍，水頭症及び誤嚥がそれぞれ1/31例（3.2%）であり，Grade 4の有害事象の発現割合は，皮膚潰瘍が1/31例（3.2%）であった。治験薬との因果関係は，硬膜外膿瘍のみについて治験薬との因果関係が「あり」と判断され，それ以外ではすべて否定された（表 2.5.8-6，5.3.5.1-1 表 14-74）。

本剤投与期間及び経過観察期間の重篤な有害事象の発現率は，4.9%（3/61例）であり，その内訳はシュワン細胞腫が2/61例（3.3%），皮膚潰瘍が1/61例（1.6%）であり，皮膚潰瘍は初回の本剤投与前に発現した。Grade 3の有害事象の発現割合は，シュワン細胞腫が2/61例（3.3%）であり，Grade 4の有害事象の発現割合は，皮膚潰瘍が1/61例（1.6%）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された（表 2.5.8-7，5.3.5.1-1 表 14-74）。

2.5.5.2.4 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

投与開始日から24週までに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はベバシズマブ投与群では0%（0/31例），ベバシズマブ初期非投与群では3.2%（1/31例）であり，その内訳は誤嚥が1/31例（3.2%）であった。Grade 3の有害事象の発現割合は，誤嚥が1/31例（3.2%）であり，治験薬との因果関係は否定された（表 2.5.5.2.4-1，5.3.5.1-1 表 14-78）。

本剤投与期間及び経過観察期間の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は3.3%（2/61

例）であり，その内訳は蛋白尿が2/61例（3.3%）であった。いずれも治験薬との因果関係は「あり」と判定された（表 2.5.5.2.4-2，5.3.5.1-1 表 14-81）。

表 2.5.5.2.4-1　投与中止に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，24週）

		BV 投与群	BV 初期非投与群	差(95%CI)
		31	31	
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	
Overall total number of events		0	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
誤嚥				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)

[5.3.5.1-1 表 14-79を再掲]

表 2.5.5.2.4-2 投与中止に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）

		BV 投与群	cdum2	cdum3
		61	.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
腎および尿路障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.

		BV 投与群	cdum2	cdum3
Overall total number of events		2	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
蛋白尿			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

[5.3.5.1-1 表 14-80を再掲]

2.5.5.2.5 治験薬の休薬に至った有害事象

投与開始日から24週までに投与中断（休薬）に至った有害事象の発現率は，ベバシズマブ投与群では6.5%（2/31例）であり，その内訳は好中球減少症，性器出血がそれぞれ1/31例（3.2%）であった。ベバシズマブ初期非投与群では9.7%（3/31例）であり，その内訳はC-反応性蛋白増加，血尿及び皮膚潰瘍がそれぞれ1/31例（3.2%）であった。Grade 4の有害事象の発現割合は，ベバシズマブ初期非投与群の皮膚潰瘍が1/31例（3.2%）であり，治験薬との因果関係は否定された（表 2.5.8-8，5.3.5.1-1 表 14-84）。

本剤投与期間及び経過観察期間に投与中断（休薬）に至った有害事象の発現率は13.1%（8/61例）であり，その内訳は蛋白尿が2/61例（3.3%），好中球減少症，悪心，嘔吐，痔出血，インフルエンザ，性器出血及び皮膚潰瘍がそれぞれ1/61例（1.6%）であった。Grade 4の有害事象は皮膚潰瘍が1/61例（1.6%）であり，治験薬との因果関係は否定された（表 2.5.8-9，5.3.5.1-1 表 14-86）。

2.5.5.2.6 特に注目すべき有害事象

投与開始日から24週までの特に注目すべき有害事象の発現率は，ベバシズマブ投与群では0%（0/31例），ベバシズマブ初期非投与群では9.7%（3/31例）であった。その内訳は高血圧が2/31例（6.5%），硬膜外膿瘍が1/31例（3.2%）であり，いずれの有害事象もGrade 3であった。この内，高血圧1例及び硬膜外膿瘍1例は，治験薬との因果関係が「あり」と判断された（表 2.5.8-10，5.3.5.1-1 表 14-89）。

本剤投与期間及び経過観察期間の特に注目すべき有害事象の発現率は，4.9%（3/61例）であり，その内訳は高血圧が2/61例（3.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1/31例（1.6%）であった。Grade 3の有害事象は，高血圧の2/61例（3.3%）であり，1例は治験薬との因果関係が「あり」と判断された（表 2.5.8-11，5.3.5.1-1 表 14-91）。

2.5.5.2.7 規制当局との相談結果に伴う安全性の追加解析項目

1) FMU2019-01-NF2 試験における本剤投与期間及び経過観察期間における有害事象

[令和■年■月■日付照会事項4-(1)回答]

FMU2019-01-NF2試験における本剤投与期間（本剤初期非投与群の治療開始24週間を除いた全被験者での本剤投与期間）及び経過観察期間における有害事象の要約を表 2.5.5.2.7-1に示した。

本集計においては，本剤初期非投与群で本剤の初回投与日であるプロトコル治療開始24週の投与がスキップされた場合に，生理食塩液投与中に発現した有害事象が含まれている。

本剤投与期間及び経過観察期間における有害事象は88.5%であり，このうちGrade 3以上の有害事象は14.8%であった。主な有害事象は高血圧21.3%，発熱，上咽頭炎及び鼻出血各13.1%等であった。重篤な有害事象のうち，本剤との因果関係の否定できない有害事象の報告はなく，投与中止・休薬を要した副作用について蛋白尿を除き複数の被験者で発現した事象はなかった。本剤の48週までに発現した副作用については概ね管理可能であると考えた。

これまでに報告されている NF2に対する本剤の長期投与時のデータとして，本剤を6カ月間 10 mg/kg を2週間隔投与した後に，維持療法として18カ月間，本剤5 mg/kg を3週間隔投与した試験（20例，小児含む）では治療関連有害事象が95%，Grade 3以上の治療関連有害事象が35%に認められた。主な有害事象は高血圧65%，不規則月経46%，疲労30%であり，蛋白尿は15%であった。Grade 3の有害事象1例による投与中止，Grade 1又は2の有害事象による2例の患者希望による投与中止が報告された。維持療法期間に新たな安全性シグナルは検出されなかった[25)]。

また，61例に本剤5 mg/kg を2週間隔投与又は7.5 mg/kg を3週間隔投与し，腫瘍縮小が見られなくなるまで投与した試験では，82%（50例）に有害事象（主な副作用：疲労，頻発過多月経，高血圧）を認め，Grade 3以上の有害事象は13%（8例）であった。本剤に関連する死亡の報告はなかった[17)]。

また，本剤の NF2に対する適応外使用として報告された情報を確認した結果，長期投与に関連する国内副作用報告として本剤投与（10 mg/kg 2週間隔投与にて開始）中に腎機能悪化，腫瘍内出血，SAH をきたし，休薬・投与間隔の延長（2カ月間隔にて投与）を要したが7年以上投与継続中の症例（識別番号：AB-24025689）や，COVID-19感染，鎖骨骨折手術による休薬以外は本剤投与を10 mg/kg 2週間隔投与で4年間継続した症例（識別番号：AB-24025696）が報告されていた。

表 2.5.5.2.7-1 有害事象の要約（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）

	症例数
対象例数	61
全有害事象	54 (88.5%)
Gr3 以上の有害事象	9 (14.8%)
死亡に至った有害事象	0 (0.0%)
重篤な有害事象	3 (4.9%)
投与中止に至った有害事象	2 (3.3%)
投与中断（休薬）に至った有害事象	8 (13.1%)
その他の特に注目すべき有害事象	3 (4.9%)

[令和■年■月■日付照会事項4-(1)回答表を再掲]

2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団及び状況下における安全性は2.7.4.5に示した。

2.5.5.4 日本部分集団における安全性

NF2患者に対する本剤の安全性は FMU2019-01-NF2試験のみで評価した。FMU2019-01-NF2試験に登録された全症例は日本国内の医療機関で登録され，全例を日本部分集団と定義した。（5.3.5.1-1 2）。

2.5.5.5 抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響

抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響は評価しなかった。

2.5.5.6 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施されていない。

2.5.5.7 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした試験は実施されていない。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，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投与すべきである。なお，本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ，胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。

本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが，ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。母乳の生成又は母乳中への分泌に対する本剤の影響を評価する試験は実施されていない。多くの薬は母乳中に分泌されるため，乳児において吸収され，乳児の成長と発達に対する影響が否定できないことから，授乳婦においては，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すべきである。

NF2患者を対象とした FMU2019-01-NF2試験では，経過観察期間中にベバシズマブ投与群に

おいて妊娠が1例報告された。

2.5.5.8 過量投与

推奨される用法及び用量を超える投与量の評価は行われていない。

2.5.5.9 薬物乱用

本剤が薬物乱用及び依存を起こす可能性を示すエビデンスはない。

2.5.5.10 離脱症状及び反跳現象

現時点では情報は得られていない。本剤による離脱症状及び反跳現象を起こす可能性を示すエビデンスはない。

2.5.5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

NF2患者に対する本剤使用に伴う副作用について，Moriis K によるイギリスの80例の毒性に関する報告において，精神異常が観察されたとしている。

2.5.5.12 市販後データ

本剤は2004年2月26日に米国で最初に承認された。また，欧州連合では2005年1月12日に承認された。定期的安全性最新報告のデータロックポイント（DLP）である2025年2月25日時点で，本剤は約140の国で承認されている。

最新の DLP である2025年2月25日時点の本剤の推定使用患者数は[redacted]人であった。

世界における2004年2月26日から2025年2月25日までの市販後情報源からの累積の有害事象の入手状況を表 2.7.4.6.3-1に示した。報告件数の多かった器官別大分類（SOC）は，傷害、中毒および処置合併症，一般・全身障害および投与部位の状態，胃腸障害等であった。これらのデータから新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report に記載したデータを分析，検討した結果，安全性上の懸念を示す知見は適切に医薬品リスク管理計画書に反映されており，医薬品リスク管理計画書に基づき実施される安全性監視計画及びリスク最小化計画により，本剤の市販後の安全性は確保されると考える。

2.5.5.13 安全性成績のまとめ及び結論

全般的な安全性で投与群間に大きな差は見られなかった。初期治療24週までの期間において，有害事象，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は，いずれについてもむしろベバシズマブ初期非投与群に多く見られており，このことは，進行性増悪傾向と病状の不安定さを特徴とする NF2の疾患そのものの経過を反映しているものと考えられ，本剤が少なくとも，この経過を悪化・増幅するものでないと考えられた。ベバシズマブ投与期間から経過観察期間にかけた有害事象の集計においても，高血圧の副作用の頻度が高かったものの，重篤な副作用はなく，投与中止・休薬を要した副作用について蛋白尿を除き複数の被験者で発現した事象はなかった。特に注目すべき有害事象についても，ベバシズマブ投与群の24週までは発現はなく，ベバシズマブ投与期間から経過観察期間にかけた有害事象の集計においても，発現した副作用は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧（各1例）と限定されていた。臨床検査値及びバイタルサインにおいても，安全性上の懸念となる事項はなかった。以上より，NF2患者における本剤の48週までの投与の安全性が確認されたと考えられた。

本剤投与時と生理食塩液投与時の有害事象及び副作用発現の発現率に差はなく，他に臨床的に重要な安全性上の懸念事項は見いだされなかったことから，NF2患者における本剤の投与に関する新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

FMU2019-01-NF2試験のデータカットオフ日までの重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現状況から，忍容性は概ね良好であった。本剤の全体的な安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

NF2治療に対する本剤使用による主要なベネフィット・リスク評価の総合的な結論を表2.5.6.4-1に示した。

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

NF2における疾患又は症状は2.5.1.1.1に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

NF2における現行の治療は2.5.1.1.2に示した。

NF2は病変が進むと転帰が不良となり，生活の質が低下するため，早期の治療介入が重要である。国内ではNF2に対する既承認の医薬品はなく，アンメットメディカルニーズは高い。

2.5.6.2 ベネフィット

NF2治療に対する本剤使用による主要なベネフィットを表 2.5.6.4-1に示した。

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（%）で評価したレスポンダーの割合は，ベバシズマブ投与群で16.1%，ベバシズマブ初期非投与群で3.2%であり，統計学的に有意な差ではなかったものの，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。

本疾患では両側の聴神経腫瘍により聴力障害をきたす例が多く，聴力の維持・回復は極めて重要な意義を持つ。NF2に対する既承認の医薬品はなく，本剤使用による聴力維持・改善は極めて重要な意義を持つと考えられた。

2.5.6.3 リスク

NF2治療に対する本剤使用による主要なリスクを表 2.5.6.4-1に示した。

FMU2019-01-NF2試験で発現した有害事象は，概してベバシズマブ投与群とベバシズマブ初期非投与群の間に明らかな差は認められず，本剤の忍容性は良好で，新たな安全性シグナルは確認されなかった。安全性プロファイルは，本剤の既承認の適応症で得られている安全性プロファイルと一致しており，リスクは適切に管理可能と考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

NF2治療に対する本剤使用による主要なベネフィット・リスク評価の総合的な結論を表2.5.6.4-1に示した。

NF2における臨床的に重要な課題として，聴神経腫瘍の病勢進行に伴う聴力障害と，手術や放射線療法に伴う聴力低下がある。FMU2019-01-NF2試験においても，ベバシズマブ初期非投与群の24週時点で，最高語音明瞭度の悪化及び聴神経腫瘍体積のベースラインからの縮小率の悪化が認められている。NF2の病態進展に伴い中枢神経系に多数発生する神経鞘腫は，脳幹等の重要構造を圧迫することで生命の維持，重篤な神経障害に至るが，手術療法は一般に難易度が高く，複数回の手術が必要であり，後遺症のリスクも高い。また，NF2の小型の病変に対する定位放射線治療は，20年間の悪性化リスクの上昇を示唆する報告がある[26)]。

FMU2019-01-NF2試験では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（%）で評価したプロトコール治療開始24週におけるレスポンダーの割合における本剤

の優越性は検証されなかったものの，ベバシズマブ投与群の数値はベバシズマブ初期非投与群を上回っていた。FMU2019-01-NF2試験では臨床上の意義が十分である主要評価項目を設定しており，すべての聴力レベルの患者に対して最高語音明瞭度の一律20%以上の改善及び絶対値50%以上の改善を求めていることから，保守的な指標であった。一方で，補聴器適合検査の指針では最高語音明瞭度の10%を超える改善は補聴器の適合良好の基準となっている点[24)]を踏まえると，ベバシズマブ初期非投与群と比較して，ベバシズマブ投与群で認められた最高語音明瞭度の約10%の改善傾向は臨床的意義がある。更に，ベバシズマブ初期非投与群で本剤の投与を開始した24週以降でも聴力改善傾向が認められている。これらの FMU2019-01-NF2試験の結果は，NF2に対する本剤使用による聴力の進行性悪化の抑制及び日常生活の改善を示唆している。加えて，聴神経腫瘍体積のベースラインからの縮小率で評価した奏効割合の数値は，ベバシズマブ投与群がベバシズマブ初期非投与群を概ね上回っていた。NF2の自然歴では聴力低下及び腫瘍増大が観察される一方で，本剤の投与により最高語音明瞭度の改善及び腫瘍縮小が観察された。一方で本剤投与による新たな安全性上の懸念は認められず，重要な特定されたリスクである蛋白尿の発現も限定的であった。

これらのことから，治療法が限定的である NF2に対し，本剤の薬物療法を治療選択肢とすることは，臨床的意義が大きい。NF2患者に対する本剤の静脈内投与のベネフィットは，リスクを上回ると考えられ，これらの結果を基に「神経線維腫症2型」の効能又は効果及び用法及び用量を追加するため，本申請を行うこととした。

表 2.5.6.4-1 NF2治療に対する本剤のベネフィット・リスクの概要と評価

解析因子	根拠と不確実性	結論
状況分析	NF2は中枢神経系に浸潤する多発性神経鞘腫及び髄膜腫等の発現を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。 腫瘍の発見及び治療介入が遅れると転帰が不良となり，耳鳴，感音難聴，平衡障害による生活の質が低下するため，早期診断と集中管理が必要である。	NF2は聴力の喪失に至る可能性があり，患者のQOLに負の影響を及ぼす。 更に，病態の進展に伴う患者及びその家族，医療従事者，医療制度への負荷は社会全体に悪影響を及ぼす。
現行の治療選択肢とアンメットメディカルニーズ	現在，NF2の適応を持つ既承認の医薬品はない。 米国及び欧州では，抗VEGF薬であるベバシズマブ（アバスチン）がNF2に対する治療薬として，ガイドラインで使用が推奨されている。 NF2に対するアンメットメディカルニーズ：NF2に対しては，神経鞘腫，髄膜腫等の中枢神経腫瘍に対する手術療法，定位放射線治療が用いられているものの，聴力喪失を伴う進行性の悪化を回避できていない。また，多数の神経鞘腫が発生すると脳幹等の重要構造が圧迫され，生命維持，重篤な神経障害の回避のため，複数回の手術が必要になりうる。外科的手術は一般に難易度が高く，後遺症のリスクもある。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。また国内ではNF2に対する治療薬がなく，新たな治療選択肢が必要である。	NF2において，アンメットメディカルニーズを満たす治療法はなく，新たな治療法が必要である。
ベネフィット	FMU2019-01-NF2試験の最高語音明瞭度のベースラインからの変化量における24週時点のレスポンダーの割合は，ベバシズマブ投与群で16.1%，ベバシズマブ初期非投与群で3.2%であり，主要評価項目の優越性は示されなかったが，ベバシズマブ投与群のレスポンダー割合の数値は高かった。最高語音明瞭度のベースラインからの変化量におけるレスポンダーの割合，及び24週時点からの変化量におけるレスポンダーの割合も，ベバシズマブ投与群の数値の方が高かった。また，24週時の最高語音明瞭度の変化量の平均値はベバシズマブ投与群で9.459%，ベバシズマブ初期非投与群で−2.103%であり，ベバシズマブ投与群で聴力がより改善した。この最高語音明瞭度の変化量における10%の改善は，NF2患者が聴力の改善を実感しうる臨床的に意義のある聴力改善である。 その他のベバシズマブ初期非投与群と比べたベバシズマブ投与群の24週時までの主要な副次的評価項目の結果は以下である； 聴神経腫瘍体積における12週時点，24週時点の奏効割合の数値はベバシズマブ投与群で上回っていた。 聴神経腫瘍体積における12週時点，24週時点の縮小率の数値はベバシズマブ投与群で改善が認められた。 ASSRによる推定平均聴力レベルの数値はベバシズマブ投与群で下回っていた。 純音聴力検査による平均聴力レベルの数値はベバシズマブ投与群で下回っていた。 重症度スコアの数値はベバシズマブ投与群で上回っていた。	NF2の臨床試験において，ベバシズマブ投与群ではベバシズマブ初期非投与群と比べて，聴力及び聴神経腫瘍の奏効割合における数値の改善が認められた。その他の副次的評価項目及び追加解析の結果を併せると，NF2患者に対する本剤投与は聴力の維持・改善及び腫瘍縮小を十分に期待しうる治療法である。

リスク及びリスク管理	全体として，NF2患者に対する本剤の安全性プロファイルは許容可能であった。 FMU2019-01-NF2試験の投与開始日から24週時までにベバシズマブ投与群及びベバシズマブ初期非投与群で発現した有害事象は77.4%，83.9%であり，そのうち Grade 3～5の有害事象は3.2%，16.1%であった。 本剤の忍容性は概ね良好であった。既知の予測されるリスクに対し，追加管理すべき重要な特定されたリスク，重要な潜在的リスク，リスク管理方法は認められなかった。	本剤の忍容性は概ね良好であった。 副作用は添付文書により情報提供し，関連するリスクは適切に管理可能である。 新たな安全性シグナルは確認されなかった。安全性プロファイルは本剤の既承認の適応症と同様であった。
総合的ベネフィット・リスク評価	本剤の NF2治療に対するベネフィット・リスクの総合的な評価は肯定的であり，本剤は VEGF の作用を阻害することで，NF2患者に対する有効且つ忍容性の高い新たな治療選択肢を提供する。	

ASSR = auditory steady-state response; NF2 = neurofibromatosis type 2; QOL = quality of life; VEGF = vascular endothelial growth factor.

2.5.7 参考文献

1) Tiwari R, Singh AK. Neurofibromatosis Type 2. NIH National library of medicine. Last Update: October 3, 2022. website. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470350/ [Accessed April 22, 2025]
2) Dhaenens BAE, Ferner RE, Evans DG, Heimann G, Potratz C, van de Ketterij E, et al. Lessons learned from drug trials in neurofibromatosis: A systematic review. Eur J Med Genet 2021;64:104281.
3) Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. Orphanet J Rare Dis 2009;4:16.
4) Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. Neuro Oncol 2016;18:624-38.
5) Mota M, Shevde LA. Merlin regulates signaling events at the nexus of development and cancer. Cell Commun Signal 2020;18:63.
6) 難病情報センター. 神経線維腫症 II 型（指定難病 34）. website. https://www.nanbyou.or.jp/entry/123 [Accessed May 14, 2025]
7) Evans DG, Huson SM, Donnai D, Neary W, Blair V, Newton V, et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis. Q J Med 1992;84:603-18.
8) Korf BR. Neurofibromatosis. Handb Clin Neurol 2013;111:333-40.
9) Lee TJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis 2023;18:292.
10) Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. Am J Med Genet A 2010;152A:327-32.
11) Goldbrunner R, Weller M, Regis J, Lund-Johansen M, Stavrinou P, Reuss D, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. Neuro Oncol 2020;22:31-45.
12) 神経皮膚症候群に関する研究班. 神経線維腫症2型（NF2）治療指針. website. https://plaza.umin.ac.jp/nf2guideline/shishin.html [Accessed May 14, 2025]
13) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 5.2024.-March 18, 2025. website. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425 [Accessed May 14, 2025]
14) Olson JJ, Kalkanis SN, Ryken TC. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Adults With Vestibular Schwannomas: Executive Summary. Neurosurgery 2018;82:129-34.
15) Blakeley JO, Ye X, Duda DG, Halpin CF, Bergner AL, Muzikansky A, et al. Efficacy and Biomarker Study of Bevacizumab for Hearing Loss Resulting From Neurofibromatosis Type 2-Associated Vestibular Schwannomas. J Clin Oncol 2016;34:1669-75.
16) Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, Jennings D, McKenna MJ, Harris GJ, et al. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. Otol Neurotol 2012;33:1046-52.
17) Morris KA, Golding JF, Axon PR, Afridi S, Blesing C, Ferner RE, et al. Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and prospective evaluation. Neurooncol Pract 2016;3:281-9.
18) Douwes JPJ, Hensen EF, Jansen JC, Gelderblom H, Schopman JE. Bevacizumab Treatment for Patients with NF2-Related Schwannomatosis: A Single Center Experience. Cancers (Basel) 2024;16:1479.
19) Fujii M, Ichikawa M, Iwatate K, Bakhit M, Yamada M, Kuromi Y, et al. Bevacizumab Therapy of Neurofibromatosis Type 2 Associated Vestibular Schwannoma in Japanese Patients. Neurol Med Chir (Tokyo) 2020;60:75-82.

20）Plotkin SR, Ardern-Holmes SL, Barker FG 2nd, Blakeley JO, Evans DG, Ferner RE, et al. Hearing and facial function outcomes for neurofibromatosis 2 clinical trials. Neurology 2013;81(21 Suppl 1):S25-32.
21）Huang V, Bergner AL, Halpin C, Merker VL, Sheridan MR, Widemann BC, et al. Improvement in Patient-reported Hearing After Treatment With Bevacizumab in People With Neurofibromatosis Type 2. Otol Neurotol 2018;39:632-8.
22）Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. J Neurosurg 1998;88:506-12.
23）Iwatate K, Yokoo T, Iwatate E, Ichikawa M, Sato T, Fujii M, et al. Population Characteristics and Progressive Disability in Neurofibromatosis Type 2. World Neurosurg 2017;106:653-60.
24）小寺一興．A-2 語音明瞭度と補聴器の効果と適応．補聴器フィッティングの考え方　改訂第3版．東京：診断と治療社；2010年．4-5ページ.
25）Plotkin SR, Allen J, Dhall G, Campian JL, Clapp DW, Fisher MJ, et al. Multicenter, prospective, phase II study of maintenance bevacizumab for children and adults with NF2-related schwannomatosis and progressive vestibular schwannoma. Neuro Oncol 2023;25:1498-506.
26）Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, Pancza P, Avery RA, Blakeley JO, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. Genet Med 2022;24:1967-77.

2.5.8 付録

表 2.5.8-1 有害事象及び副作用の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，24週）

	有害事象		副作用	
	BV 投与群 N=31	BV 初期非投与群 N=31	BV 投与群 N=31	BV 初期非投与群 N=31
1 つ以上の有害事象／副作用が発現した被験者数：n (%)	24(77.4)	26(83.9)	15(48.4)	12(38.7)
総件数	70	87	30	21
血液およびリンパ系障害	1(3.2)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
貧血	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
好中球減少症	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
徐脈	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(3.2)	5(16.1)	0(0.0)	1(3.2)
感音性難聴	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
耳鳴	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	1(3.2)
回転性めまい	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
突発性難聴	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
ドライアイ	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
視野欠損	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	11(35.5)	9(29.0)	6(19.4)	1(3.2)
口唇炎	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
便秘	1(3.2)	2(6.5)	1(3.2)	0(0.0)
齲歯	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	2(6.5)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
鼓腸	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃炎	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉出血	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
悪心	1(3.2)	3(9.7)	1(3.2)	1(3.2)
口内炎	5(16.1)	1(3.2)	2(6.5)	0(0.0)
嘔吐	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
痔出血	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
歯周の炎症	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5(16.1)	7(22.6)	2(6.5)	2(6.5)
胸部不快感	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
疲労	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
注射部位疼痛	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位反応	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
倦怠感	1(3.2)	3(9.7)	1(3.2)	1(3.2)
疼痛	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	1(3.2)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
末梢腫脹	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
滴下投与部位紅斑	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害	2(6.5)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能異常	2(6.5)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
免疫系障害	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
免疫反応	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	6(19.4)	5(16.1)	2(6.5)	1(3.2)
結膜炎	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
帯状疱疹	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
麦粒腫	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
上咽頭炎	4(12.9)	2(6.5)	1(3.2)	0(0.0)

	有害事象		副作用	
	BV 投与群 N=31	BV 初期非投与群 N=31	BV 投与群 N=31	BV 初期非投与群 N=31
慢性中耳炎	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭炎	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
副鼻腔炎	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
硬膜外膿瘍	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
傷害、中毒および処置合併症	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
挫傷	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	3(9.7)	5(16.1)	3(9.7)	2(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(6.5)	1(3.2)	2(6.5)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(6.5)	1(3.2)	2(6.5)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
C-反応性蛋白増加	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(3.2)	1(3.2)	1(3.2)	0(0.0)
体重減少	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
尿潜血陽性	1(3.2)	1(3.2)	1(3.2)	1(3.2)
筋骨格系および結合組織障害	4(12.9)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
関節痛	3(9.7)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
関節可動域低下	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	5(16.1)	8(25.8)	1(3.2)	2(6.5)
浮動性めまい	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
顔面麻痺	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	3(9.7)	3(9.7)	1(3.2)	1(3.2)
水頭症	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
感覚鈍麻	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
片頭痛	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
反回神経麻痺	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘルペス後神経痛	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
傾眠	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
三叉神経痛	0(0.0)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(3.2)	5(16.1)	0(0.0)	3(9.7)
血尿	1(3.2)	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)
蛋白尿	0(0.0)	4(12.9)	0(0.0)	2(6.5)
生殖系および乳房障害	3(9.7)	1(3.2)	3(9.7)	0(0.0)
無月経	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
月経困難症	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
不規則月経	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
性器出血	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
重度月経出血	1(3.2)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(9.7)	2(6.5)	0(0.0)	0(0.0)
誤嚥	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
鼻出血	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	1(3.2)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
咽頭の炎症	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	2(6.5)	5(16.1)	0(0.0)	0(0.0)
接触皮膚炎	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
紅斑	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

	有害事象		副作用	
	BV 投与群 N=31	BV 初期非投与群 N=31	BV 投与群 N=31	BV 初期非投与群 N=31
皮膚潰瘍	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
色素沈着障害	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	9(29.0)	5(16.1)	8(25.8)	4(12.9)
高血圧	9(29.0)	5(16.1)	8(25.8)	4(12.9)

n (%) （総件数を除く）

[5.3.5.1-1 表 12-3を再掲]

表 2.5.8-2 有害事象－重症度別集計及び発現割合の群間比較－（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，24週）

		BV 投与群	BV 初期非投与群	差(95%CI)
		31	31	
Total number of patients with at least one adverse event		24(77.4)	26(83.9)	
Overall total number of events		70	87	
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	1(3.2)	0.0(-8.8～ 8.8)
Overall total number of events		1	1	
	G2	1(3.2)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
貧血				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	

		BV 投与群	BV 初期 非投与群	差(95%CI)
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
好中球減少症				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
心臓障害				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
徐脈				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	5(16.1)	-12.9(-27.3～ 1.5)
Overall total number of events		1	5	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G2	1(3.2)	3(9.7)	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
感音性難聴				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
耳鳴				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
回転性めまい				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
突発性難聴				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
眼障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
Overall total number of events		0	3	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
ドライアイ				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1~ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
視野欠損				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
胃腸障害				
Total number of patients with at least one adverse event		11(35.5)	9(29.0)	6.5(-16.8~ 29.7)
Overall total number of events		16	15	
	G1	5(16.1)	6(19.4)	
	G2	5(16.1)	3(9.7)	
	G3	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
口唇炎				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
便秘				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	2(6.5)	-3.2(-13.9～ 7.4)
Overall total number of events		1	2	
	G1	1(3.2)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
齲歯				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G3	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
下痢				
Total number of patients with at least one adverse event		2(6.5)	2(6.5)	0.0(-12.2～ 12.2)
Overall total number of events		2	3	
	G1	2(6.5)	2(6.5)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
鼓腸				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
胃炎				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
胃食道逆流性疾患				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
歯肉出血				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
悪心				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	3(9.7)	-6.5(-18.6～ 5.7)
Overall total number of events		1	4	
	G1	1(3.2)	2(6.5)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
口内炎				
Total number of patients with at least one adverse event		5(16.1)	1(3.2)	12.9(-1.5～ 27.3)
Overall total number of events		7	1	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G1	4(12.9)	1(3.2)	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
嘔吐				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
痔出血				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
歯周の炎症				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態				
Total number of patients with at least one adverse event		5(16.1)	7(22.6)	-6.5(-26.1～ 13.2)
Overall total number of events		5	11	
	G1	5(16.1)	5(16.1)	
	G2	0(0.0)	2(6.5)	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
胸部不快感				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
疲労				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
注射部位疼痛				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
注射部位反応				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	2	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
倦怠感				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	3(9.7)	-6.5(-18.6～ 5.7)
Overall total number of events		1	3	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G1	1(3.2)	3(9.7)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
疼痛				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
発熱				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	2(6.5)	-3.2(-13.9～ 7.4)
Overall total number of events		1	3	
	G1	1(3.2)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
末梢腫脹				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
滴下投与部位紅斑				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
肝胆道系障害				

		BV 投与群	BV 初期 非投与群	差(95%CI)
Total number of patients with at least one adverse event		2(6.5)	1(3.2)	3.2(-7.4~ 13.9)
Overall total number of events		2	1	
	G1	2(6.5)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
肝機能異常				
Total number of patients with at least one adverse event		2(6.5)	1(3.2)	3.2(-7.4~ 13.9)
Overall total number of events		2	1	
	G1	2(6.5)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
免疫系障害				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
免疫反応				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event		6(19.4)	5(16.1)	3.2(-15.8~ 22.2)
Overall total number of events		9	6	
	G1	1(3.2)	1(3.2)	
	G2	5(16.1)	3(9.7)	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
結膜炎				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
帯状疱疹				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
麦粒腫				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
上咽頭炎				
Total number of patients with at least one adverse event		4(12.9)	2(6.5)	6.5(-8.2~ 21.1)
Overall total number of events		5	2	
	G1	1(3.2)	1(3.2)	
	G2	3(9.7)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
慢性中耳炎				

		BV 投与群	BV 初期 非投与群	差(95%CI)
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
咽頭炎				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
副鼻腔炎				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		2	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
硬膜外膿瘍				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
傷害、中毒および処置合併症				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	2	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
挫傷				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	2	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event		3(9.7)	5(16.1)	-6.5(-23.1~ 10.2)
Overall total number of events		6	10	
	G1	2(6.5)	1(3.2)	
	G2	1(3.2)	4(12.9)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				
Total number of patients with at least one adverse event		2(6.5)	1(3.2)	3.2(-7.4~ 13.9)
Overall total number of events		2	1	
	G1	2(6.5)	0(0.0)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				
Total number of patients with at least one adverse event		2(6.5)	1(3.2)	3.2(-7.4~ 13.9)
Overall total number of events		2	1	
	G1	2(6.5)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
血中ビリルビン増加				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
C－反応性蛋白増加				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	1(3.2)	0.0(-8.8～ 8.8)
Overall total number of events		1	1	
	G2	1(3.2)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
体重減少				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
尿潜血陽性				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	1(3.2)	0.0(-8.8～ 8.8)
Overall total number of events		1	4	
	G1	1(3.2)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
筋骨格系および結合組織障害				

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
Total number of patients with at least one adverse event		4(12.9)	1(3.2)	9.7(-3.7~ 23.0)
Overall total number of events		4	1	
	G1	3(9.7)	1(3.2)	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
関節痛				
Total number of patients with at least one adverse event		3(9.7)	1(3.2)	6.5(-5.7~ 18.6)
Overall total number of events		3	1	
	G1	2(6.5)	1(3.2)	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
関節可動域低下				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event		5(16.1)	8(25.8)	-9.7(-29.8~ 10.4)
Overall total number of events		5	13	
	G1	3(9.7)	4(12.9)	
	G2	2(6.5)	3(9.7)	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
浮動性めまい				

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
顔面麻痺				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
頭痛				
Total number of patients with at least one adverse event		3(9.7)	3(9.7)	0.0(-14.7～ 14.7)
Overall total number of events		3	3	
	G1	2(6.5)	3(9.7)	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
水頭症				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
感覚鈍麻				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
片頭痛				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
反回神経麻痺				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
ヘルペス後神経痛				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
傾眠				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
三叉神経痛				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
Overall total number of events		0	3	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
精神障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
不眠症				
Total number of patients with at lesst one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	5(16.1)	-12.9(-27.3~ 1.5)
Overall total number of events		1	5	
	G1	1(3.2)	4(12.9)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
血尿				
Total number of patients with at lesst one adverse event		1(3.2)	1(3.2)	0.0(-8.8~ 8.8)
Overall total number of events		1	1	
	G1	1(3.2)	1(3.2)	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
蛋白尿				
Total number of patients with at lesst one adverse event		0(0.0)	4(12.9)	-12.9(-24.7～ -1.1)
Overall total number of events		0	4	
	G1	0(0.0)	3(9.7)	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event		3(9.7)	1(3.2)	6.5(-5.7～ 18.6)
Overall total number of events		4	1	
	G1	1(3.2)	1(3.2)	
	G2	2(6.5)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
無月経				
Total number of patients with at lesst one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
月経困難症				
Total number of patients with at lesst one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
不規則月経				

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
性器出血				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
重度月経出血				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0~ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event		3(9.7)	2(6.5)	3.2(-10.3~ 16.8)
Overall total number of events		3	2	
	G1	2(6.5)	0(0.0)	
	G2	1(3.2)	1(3.2)	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
鼻咽頭炎				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
鼻出血				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
アレルギー性鼻炎				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	1(3.2)	0.0(-8.8～ 8.8)
Overall total number of events		1	1	
	G2	1(3.2)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
咽頭の炎症				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event		2(6.5)	5(16.1)	-9.7(-25.2～ 5.9)
Overall total number of events		2	5	
	G1	1(3.2)	2(6.5)	
	G2	1(3.2)	2(6.5)	
	G4	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
接触皮膚炎				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
皮膚乾燥				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G1	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
湿疹				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
紅斑				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
発疹				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
皮膚潰瘍				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G4	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
色素沈着障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4~ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event		9(29.0)	5(16.1)	12.9(-7.7~ 33.5)
Overall total number of events		9	5	
	G2	9(29.0)	3(9.7)	
	G3	0(0.0)	2(6.5)	
	G3-5	0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1~ 2.2)
高血圧				
Total number of patients with at least one adverse event		9(29.0)	5(16.1)	12.9(-7.7~ 33.5)
Overall total number of events		9	5	
	G2	9(29.0)	3(9.7)	
	G3	0(0.0)	2(6.5)	
	G3-5	0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1~ 2.2)

[5.3.5.1-1 表 14-70を再掲]

表 2.5.8-3　有害事象－重症度別集計－（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）

		BV投与群	cdun2	cdun3
		61	.	.
Total number of patients with at least one adverse event		54(88.5)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Overall total number of events		253	.	.
血液およびリンパ系障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
貧血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
好中球減少症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
心臓障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		4	.	.
	G1	2(3.3)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
徐脈			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
動悸			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
耳および迷路障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		7(11.5)	.	.
Overall total number of events		10	.	.
	G1	3(4.9)	.	.
	G2	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
感音性難聴			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
耳鳴			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		1	.	.

		BV投与群	cdum2	cdum3
	G1	2(3.3)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
聴力低下			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	3(4.9)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
耳不快感			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
突発性難聴			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
外耳の炎症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
眼障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.

		BV投与群	cdun2	cdun3
Overall total number of events		3	.	.
	G1	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
結膜出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
霧視			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
胃腸障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		26(42.6)	.	.
Overall total number of events		45	.	.
	G1	12(19.7)	.	.
	G2	13(21.3)	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
腹部不快感			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
腹痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
下腹部痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
口唇炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
便秘			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	2(3.3)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
鼻出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		7(11.5)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	2(3.3)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
	G2	4(6.6)	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
下痢			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		4(6.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
胃潰瘍			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
胃炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
歯肉出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
鼠径ヘルニア			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
過敏性腸症候群			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
悪心			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
口内炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		7(11.5)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	5(8.2)	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
嘔吐			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
痔出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		4(6.6)	.	.
Overall total number of events		6	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	3(4.9)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
口の感覚鈍麻			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
歯周の炎症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
一般・全身障害および投与部位の状態			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		18(29.5)	.	.
Overall total number of events		26	.	.
	G1	14(23.0)	.	.
	G2	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
胸部不快感			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
注射部位疼痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
倦怠感			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		6(9.8)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G1	6(9.8)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
末梢性浮腫			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
疼痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
発熱			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		8(13.1)	.	.
Overall total number of events		5	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
	G1	5(8.2)	.	.
	G2	3(4.9)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
硬結			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
滴下投与部位紅斑			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
注入部位溢出			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
肝胆道系障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		4(6.6)	.	.
Overall total number of events		10	.	.
	G1	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
肝機能異常			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		4(6.6)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Overall total number of events		1	.	.
	G1	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
免疫系障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G1	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
免疫反応			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
季節性アレルギー			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
感染症および寄生虫症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		17(27.9)	.	.
Overall total number of events		26	.	.
	G1	5(8.2)	.	.
	G2	12(19.7)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
虫垂炎			.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
結膜炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
胃腸炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
帯状疱疹			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
麦粒腫			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
インフルエンザ			.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
上咽頭炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		8(13.1)	.	.
Overall total number of events		6	.	.
	G1	4(6.6)	.	.
	G2	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
咽頭炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
副鼻腔炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
皮下組織膿瘍			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
上気道感染			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
白癬感染			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
ＣＯＶＩＤ－１９			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
傷害、中毒および処置合併症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
縫合部離開			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.

		BV投与群	cdun2	cdun3
	G3-5	0(0.0)	.	.
検査			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
臨床検査			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		8(13.1)	.	.
Overall total number of events		20	.	.
	G1	5(8.2)	.	.
	G2	3(4.9)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		5(8.2)	.	.
Overall total number of events		4	.	.
	G1	3(4.9)	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		4(6.6)	.	.
Overall total number of events		4	.	.
	G1	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
尿蛋白			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
尿潜血陽性			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G1	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
代謝および栄養障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
高カリウム血症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
食欲減退			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
筋骨格系および結合組織障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		13(21.3)	.	.
Overall total number of events		13	.	.
	G1	12(19.7)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
関節痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		5(8.2)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	4(6.6)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
背部痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
筋痙縮			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.

		BV投与群	cdun2	cdun3
	G1	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
筋力低下			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
頭部痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
関節可動域低下			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
筋骨格硬直			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
血清反応陰性関節炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	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）			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.
シュワン細胞腫			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.
上皮内癌			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
神経系障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		16(26.2)	.	.
Overall total number of events		20	.	.
	G1	9(14.8)	.	.
	G2	7(11.5)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
頭痛			.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Total number of patients with at least one adverse event		10(16.4)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G1	7(11.5)	.	.
	G2	3(4.9)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
感覚鈍麻			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		4(6.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	3(4.9)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
反回神経麻痺			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
痙攣発作			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
三叉神経痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G2	2(3.3)	.	.

		BV投与群	cdun2	cdun3
	G3-5	0(0.0)	.	.
肋間神経痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
精神障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
不眠症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
腎および尿路障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		7(11.5)	.	.
Overall total number of events		10	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	6(9.8)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
血尿			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
緊張性膀胱			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
蛋白尿			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		6(9.8)	.	.
Overall total number of events		6	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	5(8.2)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
生殖系および乳房障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		8(13.1)	.	.
Overall total number of events		11	.	.
	G1	4(6.6)	.	.
	G2	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
無月経			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
月経困難症			.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
月経遅延			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
不規則月経			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		4(6.6)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G1	3(4.9)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
性器出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
重度月経出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
呼吸器、胸郭および縦隔障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		15(24.6)	.	.
Overall total number of events		17	.	.
	G1	11(18.0)	.	.
	G2	4(6.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
咳嗽			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
発声障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
鼻出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		8(13.1)	.	.
Overall total number of events		4	.	.
	G1	8(13.1)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
鼻乾燥			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
アレルギー性鼻炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G2	3(4.9)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
咽頭の炎症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
口腔咽頭痛			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
皮膚および皮下組織障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		8(13.1)	.	.
Overall total number of events		9	.	.
	G1	3(4.9)	.	.
	G2	3(4.9)	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G4	1(1.6)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
皮膚潰瘍			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G3	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
皮膚乾燥			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
過角化			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
そう痒症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
発疹			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
皮膚色素過剰			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
皮膚潰瘍			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G4	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
日光皮膚炎			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
血管障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		14(23.0)	.	.
Overall total number of events		15	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G2	11(18.0)	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.
高血圧			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		13(21.3)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
Overall total number of events		4	.	.
	G2	11(18.0)	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.
起立性低血圧			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

[5.3.5.1-1 表 14-72を再掲]

表 2.5.8-4 いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象及び副作用（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，安全性解析対象集団，全期間）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Safety Population (Beat NF2)

	Adverse Events		Related Adverse Events	
MedDRA Preferred Term	BV 投与群 (N=31)	BV 初期非投与群 (N=31)	BV 投与群 (N=31)	BV 初期非投与群 (N=31)
Total number of patients with at least one adverse event	26 (83.9%)	31 (100%)	17 (54.8%)	23 (74.2%)
高血圧	10 (32.3%)	7 (22.6%)	9 (29.0%)	5 (16.1%)
頭痛	7 (22.6%)	6 (19.4%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
倦怠感	4 (12.9%)	5 (16.1%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)
上咽頭炎	5 (16.1%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	0
蛋白尿	1 (3.2%)	8 (25.8%)	1 (3.2%)	6 (19.4%)
口内炎	6 (19.4%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
発熱	3 (9.7%)	5 (16.1%)	0	0
鼻出血	4 (12.9%)	4 (12.9%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
齲歯	5 (16.1%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
便秘	1 (3.2%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
三叉神経痛	0	4 (12.9%)	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SP_P10.out
25APR2025 16:39 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 aerel_SP_P10を再掲]

表 2.5.8-5 いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，安全性解析対象集団，全期間，全 Grade，Grade 3以上別）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Safety Population (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=31)		BV 初期非投与群 (N=31)	
MedDRA Preferred Term	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
Total number of patients with at least one adverse event	26 (83.9%)	4 (12.9%)	31 (100%)	9 (29.0%)
高血圧	10 (32.3%)	0	7 (22.6%)	4 (12.9%)
頭痛	7 (22.6%)	0	6 (19.4%)	0
倦怠感	4 (12.9%)	0	5 (16.1%)	0
上咽頭炎	5 (16.1%)	0	4 (12.9%)	0
蛋白尿	1 (3.2%)	0	8 (25.8%)	0
口内炎	6 (19.4%)	0	2 (6.5%)	0
発熱	3 (9.7%)	0	5 (16.1%)	0
鼻出血	4 (12.9%)	0	4 (12.9%)	0
齲歯	5 (16.1%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	0
便秘	1 (3.2%)	0	4 (12.9%)	0
三叉神経痛	0	0	4 (12.9%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 25.1.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_SP_P10.out
25APR2025 16:38 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 aegrd_SP_P10を改変]

表 2.5.8-6　重篤な有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，24週）

		BV 投与群	BV 初期非投与群	差(95%CI)
		31	31	
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	4(12.9)	
Overall total number of events		0	6	
耳および迷路障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
感音性難聴				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
硬膜外膿瘍				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)

		BV 投与群	BV 初期非投与群	差(95%CI)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
神経系障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
水頭症				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
三叉神経痛				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	

		BV 投与群	BV 初期非投与群	差(95%CI)
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
誤嚥				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G4	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
皮膚潰瘍				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G4	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)

[5.3.5.1-1 表 14-75を再掲]

表 2.5.8-7　重篤な有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）

		BV投与群	colum2	colum3
		61	.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
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）			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.
シュワン細胞腫			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.

		BV投与群	cdum2	cdum3
Overall total number of events		1	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.
皮膚および皮下組織障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G4	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
皮膚潰瘍			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G4	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.

[5.3.5.1-1 表 14-77を再掲]

表 2.5.8-8 投与中断（休薬）に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，24週）

		BV投与群	BV初期非投与群	差(95%CI)
		31	31	
Total number of patients with at least one adverse event		2(6.5)	3(9.7)	
Overall total number of events		2	3	
血液およびリンパ系障害				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
好中球減少症				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
臨床検査				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
C－反応性蛋白増加				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G2	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	

		BV 投与群	BV 初期 非投与群	差(95%CI)
腎および尿路障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
血尿				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G1	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
生殖系および乳房障害				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
性器出血				
Total number of patients with at least one adverse event		1(3.2)	0(0.0)	3.2(-3.0～ 9.4)
Overall total number of events		1	0	
	G2	1(3.2)	0(0.0)	
	G3-5	0(0.0)	0(0.0)	
皮膚および皮下組織障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G4	0(0.0)	1(3.2)	

		BV 投与群	BV 初期 非投与群	差(95%CI)
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
皮膚潰瘍				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G4	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)

[5.3.5.1-1 表 14-83を再掲]

表 2.5.8-9 投与中断（休薬）に至った有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）

		BV 投与群	cdum2	cdum3
		61	.	.
Total number of patients with at least one adverse event		8(13.1)	.	.
Overall total number of events		11	.	.
血液およびリンパ系障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
好中球減少症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV投与群	colum2	colum3
胃腸障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
悪心			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
嘔吐			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G1	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
痔出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
感染症および寄生虫症			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV 投与群	cdum2	cdum3
インフルエンザ			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
腎および尿路障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
蛋白尿			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	2(3.3)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
生殖系および乳房障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
性器出血			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.

		BV 投与群	cdum2	cdum3
皮膚および皮下組織障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G4	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.
皮膚潰瘍			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G4	1(1.6)	.	.
	G3-5	1(1.6)	.	.

[5.3.5.1-1 表 14-85を再掲]

表 2.5.8-10 特に注目すべき有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，24週）

		BV 投与群	BV 初期非投与群	差(95%CI)
		31	31	
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	3(9.7)	
Overall total number of events		0	3	
感染症および寄生虫症				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
硬膜外膿瘍				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
Overall total number of events		0	1	
	G3	0(0.0)	1(3.2)	
	G3-5	0(0.0)	1(3.2)	-3.2(-9.4～ 3.0)
血管障害				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G3	0(0.0)	2(6.5)	
	G3-5	0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
高血圧				
Total number of patients with at least one adverse event		0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)
Overall total number of events		0	2	
	G3	0(0.0)	2(6.5)	
	G3-5	0(0.0)	2(6.5)	-6.5(-15.1～ 2.2)

[5.3.5.1-1 表 14-88を再掲]

表 2.5.8-11 特に注目すべき有害事象の集計（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団，本剤投与期間及び経過観察期間）

		BV投与群	cdum2	cdum3
		61	.	.
Total number of patients with at least one adverse event		3(4.9)	.	.
Overall total number of events		3	.	.
臨床検査			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		1(1.6)	.	.
Overall total number of events		1	.	.
	G2	1(1.6)	.	.
	G3-5	0(0.0)	.	.
血管障害			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.
高血圧			.	.
Total number of patients with at least one adverse event		2(3.3)	.	.
Overall total number of events		2	.	.
	G3	2(3.3)	.	.
	G3-5	2(3.3)	.	.

[5.3.5.1-1 表 14-90を再掲]