目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.3.2.1 試験デザインの主な特徴 4
2.7.3.2.2 対象集団 4
2.7.3.2.3 有効性の評価項目の解析方法とデータの取扱い 4
2.7.3.2.4 FMU2019-01-NF2 試験の結果の要約 5
2.7.3.2.4.1 試験対象集団 5
2.7.3.2.4.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び疾患特性 5
2.7.3.2.4.3 有効性評価項目における結果の要約 5
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.3.3.1 試験対象集団 5
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 5
2.7.3.3.2.1 主要評価項目：24 週時の最高語音明瞭度（%）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 5
2.7.3.3.2.2 副次的評価項目 6
2.7.3.3.2.3 規制当局との相談結果に伴う有効性の追加解析項目 6
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 8
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 8
2.7.3.5 効果の持続性，耐薬性 8
2.7.3.6 参考文献 9
2.7.3.7 付録 10

表一覧

表 2.7.3.1.1-1 本剤の有効性評価に用いた試験の概要 4
表 2.7.3.7-1 人口統計学的及びベースラインの疾患特性データ（FMU2019-01-NF2試験，FAS） 11
表 2.7.3.7-2 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 12
表 2.7.3.7-3 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 13
表 2.7.3.7-4 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 13
表 2.7.3.7-5 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 14
表 2.7.3.7-6 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 14
表 2.7.3.7-7 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（FMU2019-01-

NF2試験，追加再解析，FAS） 15
表 2.7.3.7-8 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 15
表 2.7.3.7-9 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 16
表 2.7.3.7-10 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 16
表 2.7.3.7-11 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 17
表 2.7.3.7-12 ASSR による平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 17
表 2.7.3.7-13 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，追加再解析，FAS） 18
表 2.7.3.7-14 重症度スコアの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 19
表 2.7.3.7-15 最高語音明瞭度の48週時までのベースラインからの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 20
表 2.7.3.7-16 最高語音明瞭度の48週以降のベースラインからの変化量（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 21
表 2.7.3.7-17 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 22
表 2.7.3.7-18 ASSR によるスクリーニング時から48週時までの平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 23
表 2.7.3.7-19 純音聴力検査によるスクリーニング時から48週時までの平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS） 24

図一覧

図 2.7.3.7-1 被験者の内訳（FMU2019-01-NF2試験） 10

略語一覧

略号	英名	和名
ADC	apparent diffusion coefficient	みかけの拡散係数
ASSR	auditory steady-state response	聴性定常反応
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IV	intravenous	静脈内
NF2	neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 II 型
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
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

神経線維腫症 II 型（NF2）は，神経線維腫症 I 型及び神経鞘腫症と共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。

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 VEGF（vascular endothelial growth factor）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。海外においては，ベバシズマブは NF2を伴う進行性前庭神経鞘腫患者に既に使用されており，本剤の投与により聴力の改善及び NF2の腫瘍体積の縮小に対する有効性が期待されている。

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験の概要

本申請における臨床データパッケージを表 2.7.3.1.1-1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。本試験の患者は全例日本の医療機関で登録された。

表 2.7.3.1.1-1 本剤の有効性評価に用いた試験の概要

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

[表 2.5.1.3-1を再掲]

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 試験デザインの主な特徴

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。

2.7.3.2.2 対象集団

FMU2019-01-NF2試験の対象集団を2.5.4.1.2に，対象集団の詳細を5.3.5.1-1 9.3に示した。

2.7.3.2.3 有効性の評価項目の解析方法とデータの取扱い

FMU2019-01-NF2試験の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補足的解析，調整解析，及びバイオマーカー及び ADC 値によるレスポンダーの予測可能性の解析も実施した。

FMU2019-01-NF2試験の有効性に関する主要解析及び主な副次的解析の評価項目を2.5.4.1.1に，評価項目及び解析方法の詳細を5.3.5.1-1 9.5.3及び5.3.5.1-1 9.7に示した。

2.7.3.2.4 FMU2019-01-NF2試験の結果の要約

特に明記しない限り，FAS の有効性の結果を示した。

2.7.3.2.4.1 試験対象集団

FMU2019-01-NF2試験の患者の内訳及び患者背景を2.5.4.2に示した。

2.7.3.2.4.2 ベースライン時の人口統計学的患者背景及び疾患特性

FMU2019-01-NF2試験のベースライン時の人口統計学的患者背景及び疾患特性は2.5.4.2に示した。

2.7.3.2.4.3 有効性評価項目における結果の要約

FMU2019-01-NF2試験の有効性評価項目における結果の要約は2.5.4.6に示した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

NF2患者に対する本剤投与の有効性は FMU2019-01-NF2試験の成績を中心に評価した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

FMU2019-01-NF2試験の患者の内訳を2.5.4.2に，患者の内訳の詳細を5.3.5.1-1 10.1に，治験実施計画書からの逸脱を5.3.5.1-1 10.2に示した。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目：24週時の最高語音明瞭度（%）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

1) 主要解析

主要評価項目の主要解析の結果は2.5.4.3.1に示した。

2) 補足的解析：per protocol set（PPS）

主要評価項目について，FAS での主要解析と同様の解析を PPS で実施した結果を5.3.5.1-1 表 14-8に示した。

PPS においても FAS と概ね同様の結果であり，24週時のレスポンダーの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上回っていた。

3) 補足的解析：レスポンダーの定義変更

FAS において，レスポンダーの定義を以下に変更した場合の解析を実施した。

＜治験実施計画書で規定した定義＞

- 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。

＜変更した定義1＞

- 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10%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が 20%以上増悪していない。

＜変更した定義2＞

- 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10%以上改善している。
- 標的病変において最高語音明瞭度が 20%以上増悪していない。

主要解析と同様のレスポンダーの解析を，定義1で実施した結果を5.3.5.1-1 表 14-9，定義2で実施した結果を5.3.5.1-1 表 14-10に示した。

レスポンダーの定義を変更した場合の解析結果においても，レスポンダーの割合に両群間で差はなかった。

4) 調整解析

FAS において，最高語音明瞭度の24週時のベースラインからの変化量（%）のレスポンダーの有無に対するロジスティック回帰分析の結果を5.3.5.1-1 表 14-11に示した。

投与群（ベバシズマブ投与群，ベバシズマブ初期非投与群），発症時年齢（25歳以上，25歳未満），及び標的病変数（1個，2個）の調整オッズ比は，それぞれ5.853（95%信頼区間：0.633～54.139），0.416（0.067～2.571），及び0.757（0.075～7.622）であった。

5) バイオマーカー及び ADC 値によるレスポンダーの予測可能性の解析

ベースラインのバイオマーカー（plasma hepatocyte growth factor，stromal cell-derived factor-1α，VEGF-D，free VEGF）を共変量とし，最高語音明瞭度の24週時のベースラインからの変化量（%）を応答変数としたロジスティック回帰分析を行い，探索的に共変量を増加させながら ROC-AUC の増加を Delong らの方法で比較した結果を5.3.5.1-1 表 14-12に，ADC 値（平均）に対する ROC 曲線の解析結果を5.3.5.1-1 表 14-13に示した。また，単変量及び最良のモデルによる ROC 曲線及び Youden Index に基づいた感度と特異度を5.3.5.1-1 図 14-1（バイオマーカー）及び5.3.5.1-1 図 14-2（ADC 値）に示した。

バイオマーカーに関しては，いずれも最高語音明瞭度の24週時のレスポンダーの予測可能性は認められなかった。血管透過性の高値を示す ADC 値に関しては，最高語音明瞭度の24週時のレスポンダーについては弱い予測性を認めた。

2.7.3.3.2.2 副次的評価項目

副次的評価項目は，いずれも FAS の有効性の結果を示した。

副次的評価項目の結果は2.5.4.3.2に示した。

2.7.3.3.2.3 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。

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は2.5.4.3.3 1)に，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
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は2.5.4.3.3 2)に示した。

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（%）の記述統計量は2.5.4.3.3 3)に示した。

4) 24 週時の腫瘍体積の変化率（%）
24週時の腫瘍体積の変化率（%）は2.5.4.3.3 4)に示した。

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（%）の記述統計量は2.5.4.3.3 5)に示した。

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は2.5.4.3.3 6)に示した。

7) Koos grade 3/4 相当又は grade 4 相当の腫瘍（24 週時）における腫瘍縮小効果
Koos grade[1)] 3/4相当又は grade 4相当の腫瘍（24週時）における腫瘍縮小効果は2.5.4.3.3 7)に示した。

8) 聴性定常反応（auditory steady-state response，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及び測定値は2.5.4.3.3 8)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。

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及び測定値は2.5.4.3.3 9)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。

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
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は2.5.4.3.3 10)に示した。

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は2.5.4.3.3 11)に，重症度スコアの測定値を表 2.7.3.7-14に示した。

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
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は2.5.4.3.3 12)に示した。

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

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は2.5.4.3.3 13)に示した。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

主要評価項目である24週時の最高語音明瞭度（%）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2.5.4.4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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

NF2患者に対する本剤の用量反応性及び用法を検討した試験は実施していない。

NF2患者を対象としてベバシズマブを評価した米国の前向き多施設共同非対照第 II 相試験ではベバシズマブ7.5 mg/kg の3週間隔での報告[2)]，米国の後ろ向き研究ではベバシズマブ5 mg/kg の2週間隔での報告[3)]，及び英国の前向き研究ではベバシズマブ 5 mg/kg の2週間隔又は7.5 mg/kg の3週間隔での報告[4)]があり，いずれも聴力，腫瘍体積を含む臨床所見における有効性が示唆されている。これらの報告の用法・用量では安全性，忍容性には明らかな問題が認められなかったことから，NF2患者に対する7.5 mg/kg の3週間隔又は5 mg/kg，2週間隔の投与は比較的妥当な用法・用量と考えられた。米国の後ろ向き研究[3)]においては，高血圧の発現件数は5 mg/kg，2週間隔の投与時よりも7.5 mg/kg の3週間隔の投与時の方が多いことが示唆された。

これらの知見を基に，NF2患者を対象とした FMU2019-01-NF2試験において，本剤5 mg/kg，2週間隔の投与にて本剤を評価した結果，ベースライン時から24週時まで及び48週時までの良好な安全性プロファイルと有効性評価項目における改善を示唆する結果が得られ，選択した用法・用量が適切であったことが確認された。

2.7.3.5 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。

2.7.3.6 参考文献

1） Koos WT, Day JD, Matula C, Levy DI. Neurotopographic considerations in the microsurgical treatment of small acoustic neurinomas. J Neurosurg 1998;88:506-12.

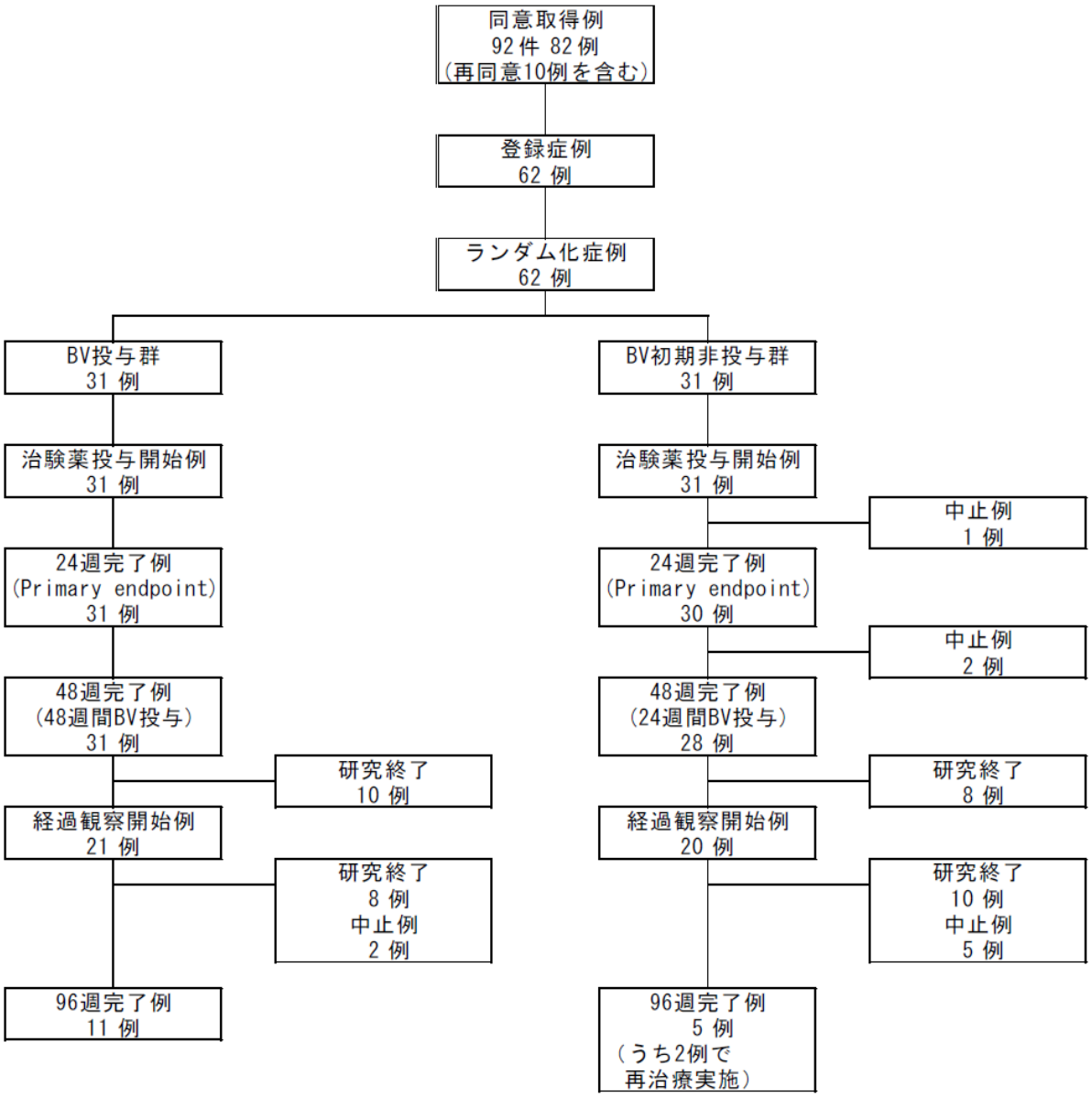
2） Blakeley JO, Ye X, Duda DG, Halpin CF, Bergner AL, Muzikansky A, et al. Efficacy and Biomarker Study of Bevacizumab for Hearing Loss Resulting From Neurofibromatosis Type 2-Associated Vestibular Schwannomas. J Clin Oncol 2016;34:1669-75.

3） 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.

4） 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.

2.7.3.7 付録

図 2.7.3.7-1 被験者の内訳（FMU2019-01-NF2試験）



[5.3.5.1-1 図 10-1を再掲]

表 2.7.3.7-1 人口統計学的及びベースラインの疾患特性データ（FMU2019-01-NF2試験，FAS）

因子	水準	BV 投与群	BV 初期非投与群
性別[a]	男性	20(64.5)	11(35.5)
	女性	11(35.5)	20(64.5)
年齢（同意取得時）	中央値	44.0	37.0
	Min-Max	20.0 - 70.0	18.0 - 71.0
	Q1-Q3	26 - 58	23 - 51
	平均	43.0	38.5
	標準偏差	15.73	14.68
年齢（同意取得時）[a]	25 歳以上	27(87.1)	23(74.2)
	24 歳以下	4(12.9)	8(25.8)
年齢（発症時）	中央値	24.0	23.0
	Min-Max	8.0 - 55.0	10.0 - 68.0
	Q1-Q3	20 - 35	15 - 33
	平均	27.6	26.8
	標準偏差	12.71	14.49
年齢（発症時）[a]	25 歳以上	15(48.4)	15(48.4)
	24 歳以下	16(51.6)	16(51.6)
身長	中央値	165.20	161.05
	Min-Max	145.40 - 181.70	150.30 - 176.50
	Q1-Q3	158.8 - 173.0	156.8 - 169.6
	平均	165.50	163.26
	標準偏差	9.595	7.889
体重	中央値	62.30	62.15
	Min-Max	33.50 - 94.60	40.60 - 132.40
	Q1-Q3	51.4 - 68.5	47.0 - 71.9
	平均	60.47	62.93
	標準偏差	12.344	19.994
放射線治療[a]	なし	21(67.7)	24(77.4)
	あり	10(32.3)	7(22.6)
手術[a]	なし	17(54.8)	17(54.8)
	あり	14(45.2)	14(45.2)
既往症[a]	0	4(12.9)	2(6.5)
	なし	18(58.1)	17(54.8)
	あり	9(29.0)	12(38.7)
合併症[a]	0	4(12.9)	2(6.5)
	あり	27(87.1)	29(93.5)
標的病変数[a]	1 つ	25(80.6)	23(74.2)
	2 つ	6(19.4)	8(25.8)
聴力検査[a]	あり	31(100.0)	31(100.0)
平均聴力レベル	中央値	63.800	57.500
	Min-Max	20.000 - 96.300	10.000 - 100.000
	Q1-Q3	41.30 - 81.30	45.00 - 68.80
	平均	61.008	58.899
	標準偏差	20.8695	19.4929
語音明瞭度検査[a]	あり	31(100.0)	31(100.0)
最高語音明瞭度	中央値	48.0	52.0

因子	水準	BV 投与群	BV 初期非投与群
	Min-Max	0.0 - 78.0	0.0 - 78.0
	Q1-Q3	30 - 66	14 - 64
	平均	46.7	41.5
	標準偏差	23.07	26.61
ASSR 検査 [a]	あり	31(100.0)	31(100.0)
ASSR	中央値	73.8	81.3
	Min-Max	25.0 - 135.0	27.5 - 115.0
	Q1-Q3	60 - 93	60 - 96
	平均	75.0	77.3
	標準偏差	26.56	23.76
重症度スコア [a]	0	4(12.9)	5(16.1)
	1	3(9.7)	7(22.6)
	2	6(19.4)	5(16.1)
	3	5(16.1)	6(19.4)
	4	4(12.9)	3(9.7)
	5	4(12.9)	1(3.2)
	6	3(9.7)	
	7	1(3.2)	3(9.7)
	8		1(3.2)
	9	1(3.2)	
腫瘍体積	中央値	2.766	4.090
	Min-Max	0.015 - 17.744	0.124 - 24.118
	Q1-Q3	0.79 - 6.80	1.00 - 8.15
	平均	4.439	5.872
	標準偏差	4.7127	5.9168

a: n (%)

[5.3.5.1-1 表 11-2を再掲]

表 2.7.3.7-2 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
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	24	64.86	23	58.97
12週	26	70.27	20	51.28
24週	27	72.97	21	53.85
36週	26	70.27	22	56.41
48週	26	70.27	23	58.97

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_ee40.out
25APR2025 16:43

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_ee40を再掲]

表 2.7.3.7-3 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=13)		BV 初期非投与群 (N=16)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	4	30.77	0	0
24週	4	30.77	2	12.50
36週	5	38.46	3	18.75
48週	4	30.77	4	25.00

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_40.out
14MAY2025 9:49 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_40を再掲]

表 2.7.3.7-4 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=6)		BV 初期非投与群 (N=3)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	2	33.33	2	66.67
24週	4	66.67	1	33.33
36週	2	33.33	2	66.67
48週	4	66.67	1	33.33

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_50.out
25APR2025 16:40 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_50を再掲]

表 2.7.3.7-5 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=4)		BV 初期非投与群 (N=5)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	2	50.00	0	0
24週	3	75.00	0	0
36週	1	25.00	1	20.00
48週	1	25.00	1	20.00

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_60.out
25APR2025 16:40 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_60を再掲]

表 2.7.3.7-6 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=7)		BV 初期非投与群 (N=10)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	5	71.43	3	30.00
24週	4	57.14	5	50.00
36週	6	85.71	4	40.00
48週	6	85.71	4	40.00

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_70.out
25APR2025 16:41 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_70を再掲]

表 2.7.3.7-7 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=7)		BV 初期非投与群 (N=5)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	3	42.86	3	60.00
24週	2	28.57	3	60.00
36週	2	28.57	2	40.00
48週	1	14.29	3	60.00

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_80.out
25APR2025 16:41 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_80を再掲]

表 2.7.3.7-8 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=6)		BV 初期非投与群 (N=10)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	2	33.33	2	20.00
24週	3	50.00	2	20.00
36週	3	50.00	2	20.00
48週	2	33.33	2	20.00

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_2019.out
14MAY2025 9:50 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_2019を再掲]

表 2.7.3.7-9 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=7)		BV 初期非投与群 (N=6)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	2	28.57	0	0
24週	2	28.57	1	16.67
36週	2	28.57	2	33.33
48週	2	28.57	3	50.00

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_4039.out
25APR2025 16:42 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_4039を再掲]

表 2.7.3.7-10 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=10)		BV 初期非投与群 (N=8)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	3	30.00	1	12.50
24週	4	40.00	1	12.50
36週	3	30.00	2	25.00
48週	2	20.00	1	12.50

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_6059.out
25APR2025 16:42 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_6059を再掲]

表 2.7.3.7-11 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（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

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
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

	BV 投与群 (N=14)		BV 初期非投与群 (N=15)	
	改善例	割合(%)	改善例	割合(%)
12週	6	42.86	4	26.67
24週	6	42.86	5	33.33
36週	6	42.86	4	26.67
48週	5	35.71	5	33.33

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_8079.out
25APR2025 16:43

[5.3.5.3-1 hsi_inq_FAS_8079を再掲]

表 2.7.3.7-12 ASSR による平均聴力レベルの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

ASSR による平均聴力レベルの測定値
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
SCR		
標的病変数	36	39
平均	75.01	77.28
中央値	73.80	81.25
最小値 - 最大値	25.00 - 135.00	27.50 - 115.00
12週		
標的病変数	37	38
平均	74.64	81.65
中央値	73.75	90.63
最小値 - 最大値	27.50 - 125.00	28.75 - 125.00
24週		
標的病変数	34	38
平均	72.10	78.95
中央値	68.15	78.75
最小値 - 最大値	26.25 - 116.25	30.00 - 115.00
36週		
標的病変数	36	37
平均	70.35	78.92
中央値	71.88	80.00
最小値 - 最大値	11.30 - 127.50	30.00 - 115.00
48週		
標的病変数	33	36
平均	75.46	80.53
中央値	77.50	86.88
最小値 - 最大値	26.30 - 106.25	28.80 - 115.00

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/ahl_assr.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/ahl_assr_FAS.out
25APR2025 16:45

[5.3.5.3-1 ahl_assr_FAS を改変]

表 2.7.3.7-13 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，追加再解析，FAS）

純音聴力検査による平均聴力レベルの測定値
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
SCR		
標的病変数	37	39
平均	61.01	58.90
中央値	63.80	57.50
最小値 - 最大値	20.00 - 96.30	10.00 - 100.00
12週		
標的病変数	37	38
平均	59.62	61.43
中央値	62.50	56.25
最小値 - 最大値	16.30 - 93.80	40.00 - 105.00
24週		
標的病変数	34	38
平均	58.00	66.56
中央値	61.25	61.90
最小値 - 最大値	16.30 - 95.00	37.50 - 105.00
36週		
標的病変数	36	37
平均	59.99	62.77
中央値	63.80	57.50
最小値 - 最大値	16.30 - 93.80	38.80 - 103.80
48週		
標的病変数	33	36
平均	60.66	63.99
中央値	62.50	59.40
最小値 - 最大値	16.30 - 95.00	41.30 - 105.00

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

[5.3.5.3-1 ahl_mv_FAS を改変]

表 2.7.3.7-14　重症度スコアの測定値（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

重症度スコアの測定値
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: Full Analysis Set (Beat NF2)

時点	BV 投与群	BV 初期非投与群
SCR		
標的病変数	31	31
平均	3.23	2.61
中央値	3.00	2.00
最小値 - 最大値	0.00 - 9.00	0.00 - 8.00
12週		
標的病変数	31	31
平均	3.26	2.77
中央値	3.00	2.00
最小値 - 最大値	0.00 - 9.00	0.00 - 9.00
24週		
標的病変数	31	31
平均	3.03	2.97
中央値	3.00	2.00
最小値 - 最大値	0.00 - 9.00	0.00 - 9.00
36週		
標的病変数	31	31
平均	3.06	2.87
中央値	3.00	2.00
最小値 - 最大値	0.00 - 9.00	0.00 - 9.00
48週		
標的病変数	31	31
平均	3.06	2.94
中央値	3.00	2.00
最小値 - 最大値	0.00 - 9.00	0.00 - 8.00

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/program/msc_inq.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/CTD/prod/output/msc_inq_FAS.out
14MAY2025 10:09 Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 msc_inq_FAS を再掲]

表 2.7.3.7-15　最高語音明瞭度の48週時までのベースラインからの変化量（FMU2019-01-NF2 試験，追加再解析，FAS）

最高語音明瞭度の48週までのベースラインからの変化量（%）の記述統計量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: FAS

時点	BV投与群	BV初期非投与群	差
24週			
標的病変数	37	39	
平均	9.459	-2.103	11.562
標準偏差	16.463	18.789	
95%信頼区間	(3.970, 14.949)	(-8.193, 3.988)	(3.470, 19.654)
中央値	6.00	-2.00	
最小値 - 最大値	-10.00 - 66.00	-62.00 - 48.00	
36週			
標的病変数	37	39	
平均	9.135	1.744	7.392
標準偏差	18.610	17.527	
95%信頼区間	(2.930, 15.340)	(-3.938, 7.425)	(-0.868, 15.651)
中央値	2.00	2.00	
最小値 - 最大値	-12.00 - 62.00	-62.00 - 52.00	
48週			
標的病変数	37	39	
平均	8.081	2.564	5.517
標準偏差	19.579	18.621	
95%信頼区間	(1.553, 14.609)	(-3.472, 8.600)	(-3.214, 14.248)
中央値	4.00	0.00	
最小値 - 最大値	-40.00 - 62.00	-62.00 - 48.00	

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/program/hsi_chg_upto48_sd.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/output/hsi_chg_upto48_sd_FAS.out
08MAY2026 17:24 Page 1 of 1

表 2.7.3.7-16　最高語音明瞭度の48週以降のベースラインからの変化量（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: FAS

時点	BV投与群	BV初期非投与群
60週		
標的病変数	23	25
平均（標準偏差）	7.30 (17.03)	0.48 (21.98)
中央値	2.00	2.00
最小値 - 最大値	-10.0 - 56.0	-58.0 - 50.0
72週		
標的病変数	21	20
平均（標準偏差）	2.29 (13.89)	-6.50 (19.29)
中央値	0.00	-2.00
最小値 - 最大値	-20.0 - 44.0	-64.0 - 24.0
84週		
標的病変数	13	12
平均（標準偏差）	-0.62 (15.86)	-13.17 (20.33)
中央値	0.00	-11.00
最小値 - 最大値	-28.0 - 34.0	-46.0 - 24.0
96週		
標的病変数	13	8
平均（標準偏差）	-1.38 (17.97)	-16.50 (20.30)
中央値	0.00	-19.00
最小値 - 最大値	-34.0 - 34.0	-48.0 - 16.0

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/program/hsi_chg_48ov_sd.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/output/hsi_chg_48ov_sd_FAS.out
22APR2026 14:10 Page 1 of 1

表 2.7.3.7-17　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（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減少率（%）の記述統計量
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: FAS

時点	BV投与群	BV初期非投与群
60週		
標的病変数	36	39
平均（標準偏差）	12.81 (16.49)	9.77 (22.44)
中央値	10.64	6.23
最小値 - 最大値	-22.2 - 59.3	-40.2 - 69.9
72週		
標的病変数	36	39
平均（標準偏差）	11.56 (15.01)	6.56 (22.78)
中央値	10.13	3.49
最小値 - 最大値	-27.1 - 59.3	-40.2 - 68.5
84週		
標的病変数	36	39
平均（標準偏差）	6.55 (17.66)	4.45 (25.66)
中央値	7.06	4.49
最小値 - 最大値	-33.3 - 59.3	-57.8 - 69.3
96週		
標的病変数	36	39
平均（標準偏差）	6.51 (19.64)	4.41 (25.39)
中央値	7.54	4.49
最小値 - 最大値	-50.6 - 59.3	-57.8 - 63.3

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/program/tv_inq_ds_sd.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/output/tv_inq_ds_sd_FAS.out
22APR2026 14:10 Page 1 of 1

表 2.7.3.7-18　ASSR によるスクリーニング時から48週時までの平均聴力レベルの測定値
（FMU2019-01-NF2試験，追加再解析，FAS）

ASSRによる平均聴力レベルの測定値
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: FAS

時点	BV投与群	BV初期非投与群
SCR		
標的病変数	36	39
平均（標準偏差）	75.01 (26.56)	77.28 (23.76)
中央値	73.80	81.25
最小値 - 最大値	25.0 - 135.0	27.5 - 115.0
12週		
標的病変数	37	38
平均（標準偏差）	74.64 (27.09)	81.65 (28.37)
中央値	73.75	90.63
最小値 - 最大値	27.5 - 125.0	28.8 - 125.0
24週		
標的病変数	34	38
平均（標準偏差）	72.10 (26.55)	78.95 (24.23)
中央値	68.15	78.75
最小値 - 最大値	26.3 - 116.3	30.0 - 115.0
36週		
標的病変数	36	37
平均（標準偏差）	70.35 (28.35)	78.92 (25.56)
中央値	71.88	80.00
最小値 - 最大値	11.3 - 127.5	30.0 - 115.0
48週		
標的病変数	33	36
平均（標準偏差）	75.46 (24.82)	80.53 (23.64)
中央値	77.50	86.88
最小値 - 最大値	26.3 - 106.3	28.8 - 115.0

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/program/ahl_assr_sd.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/output/ahl_assr_sd_FAS.out
22APR2026 14:30 Page 1 of 1

表 2.7.3.7-19　純音聴力検査によるスクリーニング時から48週時までの平均聴力レベルの測定値（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測定値
Protocol: FMU2019-01-NF2
Analysis: FAS

時点	BV投与群	BV初期非投与群
SCR		
標的病変数	37	39
平均（標準偏差）	61.01 (20.87)	58.90 (19.49)
中央値	63.80	57.50
最小値 - 最大値	20.0 - 96.3	10.0 - 100.0
12週		
標的病変数	37	38
平均（標準偏差）	59.62 (21.10)	61.43 (17.74)
中央値	62.50	56.25
最小値 - 最大値	16.3 - 93.8	40.0 - 105.0
24週		
標的病変数	34	38
平均（標準偏差）	58.00 (21.53)	66.56 (19.34)
中央値	61.25	61.90
最小値 - 最大値	16.3 - 95.0	37.5 - 105.0
36週		
標的病変数	36	37
平均（標準偏差）	59.99 (20.94)	62.77 (17.24)
中央値	63.80	57.50
最小値 - 最大値	16.3 - 93.8	38.8 - 103.8
48週		
標的病変数	33	36
平均（標準偏差）	60.66 (21.57)	63.99 (16.63)
中央値	62.50	59.40
最小値 - 最大値	16.3 - 95.0	41.3 - 105.0

Program: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/program/ahl_mv_sd.sas
Output: root/clinical_studies/RO4876646/CDP70520/FMU2019-01-NF2/data_analysis/Inquiry_202512/prod/output/ahl_mv_sd_FAS.out
23APR2026 9:51 Page 1 of 1

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要 4
2.7.4.1.1.2 試験デザイン 4
2.7.4.1.1.3 対象集団 4
2.7.4.1.1.4 安全性の評価方法 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 5
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 5
2.7.4.2 有害事象 5
2.7.4.2.1 有害事象の解析 5
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 5
2.7.4.2.1.2 死亡 5
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 5
2.7.4.2.1.4 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象 5
2.7.4.2.1.5 治験薬の休薬に至った有害事象 6
2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象 6
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 6
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 6
2.7.4.3 臨床検査値の評価 6
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 6
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 6
2.7.4.5.1 内因性要因 6
2.7.4.5.2 外因性要因 6
2.7.4.5.3 薬物相互作用 6
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 7
2.7.4.5.5 過量投与 7
2.7.4.5.6 薬物乱用 7
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 7
2.7.4.5.8 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 7
2.7.4.6 市販後データ 7
2.7.4.6.1 海外における市販後の使用経験 7
2.7.4.6.2 推定使用患者数 7
2.7.4.6.3 有害事象 9
2.7.4.6.4 市販後データの結論 10
2.7.4.7 付録 10

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要 4
表 2.7.4.6.2-1 本剤の推定使用患者数 8
表 2.7.4.6.3-1 市販後情報源からの本剤の累積有害事象報告 9
表 2.7.4.7-1 プロトコール治療の投与状況（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団） 11

略語一覧

略号	英名	和名
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLP	data lock point	データロックポイント
IV	intravenous	静脈内
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	—
Q2W	every 2 weeks	2週間ごと
NF2	neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 II 型
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL，同400 mg/16 mL（以下，本剤）はベバシズマブ（遺伝子組換え）を有効成分として含有する点滴静脈内注射剤である。神経線維腫症 II 型（NF2）患者に対する本剤投与の安全性は FMU2019-01-NF2試験（国内第 II 相臨床試験）に基づき評価した。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概要

本剤の NF2患者における安全性評価に用いた試験の概要を表 2.7.4.1.1.1-1に示した。

NF2患者に対する本剤投与の安全性は，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）の成績及び追加解析結果で評価した。本試験の患者は全例日本の医療機関で登録された。

表 2.7.4.1.1.1-1 本剤の安全性評価に用いた試験の概要

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

[表 2.5.1.3-1を再掲]

2.7.4.1.1.2 試験デザイン

FMU2019-01-NF2試験の試験デザインを2.5.4.1に示した。

2.7.4.1.1.3 対象集団

FMU2019-01-NF2試験の対象集団を2.5.4.1.2に，対象集団の詳細を5.3.5.1-1 9.3に示した。

2.7.4.1.1.4 安全性の評価方法

FMU2019-01-NF2試験の安全性解析対象集団及び安全性の評価項目を2.5.5に示した。

1. 有害事象の定義

FMU2019-01-NF2試験の有害事象を，治験薬との因果関係を問わず，患者に生じたあらゆる好ましくないあるいは意図しない症状，徴候，疾患，臨床検査値の異常と定義し，投与開始日を基点として，有害事象を記録した。

治験薬との因果関係を治験責任医師又は分担医師が判断した。判断には治療開始との時間的関係だけでなく，基礎疾患の経過，合併症，併用薬，治験手順，事故及びその他の外的因子などに起因することも考慮して判断した。因果関係は以下の基準に従って判断し，記録した。

- 因果関係有り - 治験薬によって発現することが既知で，介入治療に起因することが合理的な可能性がある，又は治験との間に時間的関係がある場合。

・ 因果関係無し - 治験薬に起因することが合理的でない，時間的関係が示せない，又はその他の原因が示せる場合。

2. 重篤な有害事象

FMU2019-01-NF2試験の有害事象の内，治験責任医師等が有害事象を以下の基準に該当すると判断した場合，重篤な有害事象とした。

・ 死亡に至るもの
・ 生命を脅かすもの
・ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
・ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
・ 子孫に先天異常を来すもの
・ その他の医学的に重度な状態，すなわち，即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも，患者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象

3. 有害事象の評価基準

FMU2019-01-NF2試験の有害事象の評価基準は，CTCAE version 4.0を用いた。なお，有害事象の重症度の判定（grading）に際しては，それぞれ Grade の定義内容にもっとも近いものに grading した。

4. 有害事象の収集

FMU2019-01-NF2試験の有害事象の収集範囲は，投与開始日を基点として，有害事象を記録した。投与開始日に存在する臨床所見は基礎疾患とし，有害事象とはしなかった。ただし，疾患の増悪は有害事象として記録した。全ての有害事象を回復又は軽快まで追跡した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

全体的な曝露状況を表 2.7.4.7-1に示した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

full analysis set（FAS）のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を2.5.4.2に示した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象を2.5.5.2.1に示した。

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡を2.5.5.2.2に示した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を2.5.5.2.3に示した。

2.7.4.2.1.4 治験薬の投与中止又は治験中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を2.5.5.2.4に示した。

2.7.4.2.1.5 治験薬の休薬に至った有害事象

投与中断（休薬）に至った有害事象を2.5.5.2.5に示した。

2.7.4.2.1.6 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を2.5.5.2.6に示した。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

FMU2019-01-NF2試験の24週時までの発現割合が20%以上であった有害事象の器官別大分類（SOC）は，ベバシズマブ投与群では胃腸障害が11/31例（35.5%），血管障害が9/31例（29.0%）であった。ベバシズマブ初期非投与群では胃腸障害が9/31例（29.0%），神経系障害が8/31例（25.8%），一般・全身障害および投与部位の状態が7/31例（22.6%）であった。ベバシズマブ投与期間及び経過観察期間では，胃腸障害が26/61例（42.6%），一般・全身障害および投与部位の状態が18/61例（29.5%），感染症および寄生虫症が17/61例（27.9%），神経系障害が16/61例（26.2%），呼吸器、胸郭および縦隔障害が15/61例（24.6%），血管障害が14/61例（23.0%），筋骨格系および結合組織障害が13/61例（21.3%）であった（5.3.5.1-1 12.2.3.1.1, 5.3.5.1-1 12.2.3.2.1）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

FMU2019-01-NF2試験でデータカットオフ日までに発現した重篤な有害事象の叙述は5.3.5.1-1 14.3.5に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査で，治験薬投与期間を通じ全体として一定の悪化傾向を示した項目はなかった。

個々の患者における臨床的に重要な臨床検査値の異常は，有害事象として報告された。臨床検査値に関連する有害事象で多く報告されたものは，肝機能に関する項目（肝機能異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）及び蛋白尿（蛋白尿，尿蛋白）であった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治験期間を通じ，全体としてバイタルサインの悪化傾向は認められず，複数の患者においてGrade 3の高血圧が有害事象として報告された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

FMU2019-01-NF2試験では，特別な患者集団及び状況下における安全性，及び抗薬物抗体が安全性に及ぼす影響は，評価しなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

FMU2019-01-NF2試験では NF2患者における外因性要因に関する安全性の解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用を2.5.5.6に示した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用を2.5.5.7に示した。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与を2.5.5.8に示した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物乱用を2.5.5.9に示した。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を2.5.5.10に示した。

2.7.4.5.8 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

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を2.5.5.11に示した。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 海外における市販後の使用経験

世界における本剤の市販後データを最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）を元に記載した。

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。

2.7.4.6.2 推定使用患者数

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。内訳を表 2.7.4.6.2-1に示す。

表 2.7.4.6.2-1　本剤の推定使用患者数



[5.3.6-1 Table 9を再掲]

2.7.4.6.3 有害事象

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に示す。報告件数の多かった 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。

表 2.7.4.6.3-1 市販後情報源からの本剤の累積有害事象報告

SOC	**Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature**			**Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources***
	Serious	Non-serious	Total	serious
Infections and infestations	7471	1937	9408	5504
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4485	602	5087	5521
Blood and lymphatic system disorders	10472	3744	14216	2957
Immune system disorders	745	587	1332	283
Endocrine disorders	504	917	1421	126
Metabolism and nutrition disorders	2224	2284	4508	1433
Psychiatric disorders	608	821	1429	436
Nervous system disorders	7818	6173	13991	4036
Eye disorders	5823	3337	9160	2680
Ear and labyrinth disorders	142	205	347	185
Cardiac disorders	3492	534	4026	1789
Vascular disorders	8328	6662	14990	4015
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6762	5317	12079	3927
Gastrointestinal disorders	16029	12555	28584	9052
Hepatobiliary disorders	2648	1324	3972	1442
Skin and subcutaneous tissue disorders	2766	7554	10320	547
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2047	3308	5355	927
Renal and urinary disorders	4556	5567	10123	1838

SOC	**Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature**			**Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources***
	Serious	Non-serious	Total	serious
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	18	76	94	5
Reproductive system and breast disorders	514	504	1018	238
Congenital, familial and genetic disorders	74	69	143	21
General disorders and administration site conditions	9750	58968	68718	23463
Investigations	6177	9415	15592	2998
Injury, poisoning and procedural complications	4568	90912	95480	2177
Surgical and medical procedures	287	208	495	454
Social circumstances	35	40	75	85
Product issues	259	461	720	32
(empty)	2	0	2	0
Total	108604	224081	332685	76171

* This does not include interventional clinical trials.

[5.3.6-1 Appendix 2B を改変]

2.7.4.6.4 市販後データの結論

最新の PBRER 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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1　プロトコール治療の投与状況（FMU2019-01-NF2試験，安全性解析対象集団）

	BV 投与群																	BV 初期非投与群															
			休薬					中止												休薬					中止								
				理由					理由											理由					理由								
Visit	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他
Visit 1 (0週)	31	0	0					0											31	0	0					0									
Visit 2 (2週)	31	0	0					0											31	0	0					0									
Visit 3 (4週)	31	0	1	1				0											31	0	0					0									
Visit 4 (6週)	31	0	0					0											31	0	1				1	0									
Visit 5 (8週)	31	0	0					0											31	0	0					0									
Visit 6 (10週)	31	0	1				1	0											31	0	2				2	0									
Visit 7 (12週)	31	0	0					0											31	0	3		1		2	0									
Visit 8 (14週)	31	0	0					0											31	0	1				1	0									
Visit 9 (16週)	31	0	0					0											31	0	1				1	0									

	BV 投与群																	BV 初期非投与群															
			休薬					中止												休薬					中止								
				理由					理由												理由					理由							
Visit	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他
Visit 10 (18 週)	31	0	0					0											31	0	2				2	1						1				
Visit 11 (20 週)	31	0	1				1	0											30	0	1				1	0										
Visit 12 (22 週)	31	0	0					0											30	0	2				2	0										
Visit 13 (24 週)	61	0	2				2	0													0					0										
Visit 14 (26 週)	61	0	1				1	0													0					0										
Visit 15 (28 週)	61	0	4	1	1		2	0													0					0										
Visit 16 (30 週)	61	0	3		1		2	1	1												0					.										
Visit 17 (32 週)	60	0	0					0													0					0										
Visit 18 (34 週)	60	0	2		1		1	0													0					0										

	BV 投与群																	BV 初期非投与群																
			休薬					中止												休薬					中止									
				理由					理由												理由					理由								
Visit	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他
Visit 19 (36 週)	60	0	0					0													0					0									
Visit 20 (38 週)	60	0	1				1	0													0					0									
Visit 21 (40 週)	60	0	0					0													0					0									
Visit 22 (42 週)	60	0	3		2		1	1	1												0					.									
Visit 23 (44 週)	59	0	1	1				0													0					0									
Visit 24 (46 週)	59	0	1		1																0					.									
R-Visit 1 (再治療 0 週)	2	0	0					0													0					0									
R-Visit 2 (再治療 2 週)	2	0	0					0													0					0									
R-Visit 3 (再治療 4 週)	2	0	0					0													0					0									

	BV 投与群																	BV 初期非投与群															
			休薬					中止												休薬					中止								
				理由					理由												理由					理由							
Visit	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他	投与例数	休薬・中止例	計	1:出血	2:尿蛋白	3:肝障害	4:その他	計	1:連続休薬	2:中止基準	3:同意撤回	4:妊娠	5:重大な逸脱	6:不利益	7:原疾患悪化	8:除外基準	9:追跡不能	10:その他
R-Visit 4（再治療 6 週）	2	0	0					0													0					0									
R-Visit 5（再治療 8 週）	2	0	0					0													0					0									
R-Visit 6（再治療 10 週）	2	0	0					0													0					0									

[5.3.5.1-1 表 14-4を再掲]

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.3 で引用した文献
「2.7.3.6 参考文献」参照。

2) 2.7.4 で引用した文献
該当なし。

3) 2.7.6 で引用した文献
該当なし。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 概要 4
2.7.6.1.1 国内第 II 相臨床試験（NF2 患者：FMU2019-01-NF2 試験） 4
2.7.6.1.1.1 概要表 4
2.7.6.1.1.2 患者の内訳 8
2.7.6.1.1.3 患者背景 8
2.7.6.1.1.4 有効性 9
2.7.6.1.1.5 薬物動態 10
2.7.6.1.1.6 薬力学 10
2.7.6.1.1.7 免疫原性 10
2.7.6.1.1.8 安全性 10
2.7.6.1.1.9 結論 11
2.7.6.2 付録 12
2.7.6.2.1 国内第 II 相臨床試験（NF2 患者：FMU2019-01-NF2 試験） 12

表一覧

表2.7.6-1 臨床試験一覧表 3
表 2.7.6.1.1.1-1 概要表（FMU2019-01-NF2） 4
表 2.7.6.2.1-1 人口統計学的及びベースラインの疾患特性データ（FMU2019-01-NF2試験, FAS） 13

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	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IV	intravenous	静脈内
KPS	Karnofsky Performance Status	—
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
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2週間ごと
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

ベバシズマブ点滴静注用製剤（アバスチン，本剤）の以下の適応症に対する承認申請（本申請）の臨床データパッケージに含まれる臨床試験の一覧を表2.7.6-1に示し，以降に個々の試験のまとめを記載した。

- 神経線維腫症 2 型（neurofibromatosis type 2，NF2）

表2.7.6-1 臨床試験一覧表

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

[表 2.5.1.3-1を再掲]

2.7.6.1 概要

2.7.6.1.1 国内第 II 相臨床試験（NF2患者：FMU2019-01-NF2試験）

（評価資料：5.3.5.1-1）

2.7.6.1.1.1 概要表

表 2.7.6.1.1.1-1 概要表（FMU2019-01-NF2）

治験の標題： 神経線維腫症 II 型に対するベバシズマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同二重盲検無作為化比較試験（BeatNF2 trial）	
施設及び国： 日本12施設	
公表文献（引用文献）： Fujii M, Kobayakawa M, Saito K, Inano A, Morita A, Hasegawa M, et al. Rationale and Design of BeatNF2 Trial: A Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Bevacizumab in Patients with Neurofibromatosis Type 2 Related Vestibular Schwannoma. Curr Oncol 2021;28:726-39.	
第1症例の同意取得日：2019年10月1日 すべての患者の最終観察日の最遅日：2022年6月28日	開発のフェーズ： 第 II 相
治験方法： 同意を取得した患者について，スクリーニングにて適格性を確認した。適格と判断された患者について，無作為化・登録（割付）手続きを実施した。スクリーニング期間（同意取得からプロトコール治療開始前日まで）は最長35日間とした。 登録後にプロトコール治療を開始した。プロトコール治療開始からの48週間を初期投与期間とした。初期投与期間のうち，プロトコール治療開始から22週までは，無作為割付に基づき，盲検下でベバシズマブ（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，プロトコール治療開始24週に有効性及び安全性について投与群間で比較した。プロトコール治療開始24週から46週までは，いずれの群もベバシズマブを2週間に1回，計12回投与し，プロトコール治療開始48週にレスポンダー判定を行った。プロトコール治療開始48週以降は，経過観察期間（再治療開始可能期間）であり，プロトコール治療開始48週時点でレスポンダーと判定された患者でこの期間中に再度聴力の低下が認められた場合は，ベバシズマブによる再治療（2週間ごと6回投与）を行い，再治療開始から12週時点で再治療の効果判定を行った。なお経過観察期間（再治療開始可能期間）は治験への組み入れ時期によって異なり，最短0週［プロトコール治療開始から48週までの初期投与期間のみで，経過観察期間（再治療開始可能期間）はなし］，最長48週（プロトコール治療開始48週までの初期投与期間が終了してから96週まで）とした（初期投与期間終了後48週経過前に本治験全体が終了する患者では，経過観察期間は48週未満であった）。ただし，経過観察期間の36週以降に再治療の対象となった場合は，その時点から12週間の再治療を行い，プロトコール治療開始から96週を超えて本治験への参加を継続できることとした（治験全体の終了期間内に12週間の再治療を完了できる場合に限定した）。すなわち，経過観察期間の48週から再治療を開始した患者では，治療開始108週まで本治験への参加を継続できるものとした。再治療時には新たな盲検化は行わなかったが，プロトコール治療開始から22週までの盲検性は治験終了まで維持した。 主要解析は，本治験に登録された全患者が24週時点の検査の完了又は24週時までの治験の中止のいずれか遅い方の時点で実施した。長期有効性・安全性の解析は，全患者の96週時の観察終了後以降又は96週時までの中止時点で実施した。	

症　例　数：

本治験にはNF2患者60例を登録する計画とした。本治験は，多施設共同二重盲検無作為化比較試験であり，同意を取得し，スクリーニングにて適格と判断された患者に対して無作為化・登録（割付）手続きを実施した。

本治験に62例が登録され，全例にプロトコール治療が1回以上実施され，治験実施計画書に基づく観察・検査を実施した。全例を full analysis set（FAS）及び安全性解析対象集団，ベバシズマブ初期非投与群の2例を除く60例（ベバシズマブ投与群31例及びベバシズマブ初期非投与群29例）を per protocol set（PPS）とした。

診断及び主要な組入基準：

＜選択基準＞

以下のすべての基準を満たす患者を本治験の対象とする。

1) 本人による文書同意が得られている。
2) 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。
3) 18 歳以上 75 歳未満（同意取得時）の男女
4) 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。
5) 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。
6) 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。
7) 登録時の KPS 60%以上で外来通院による治療が可能である。
8) 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

＜除外基準＞

以下の基準のいずれかに該当する場合は，本治験に参加することができない。

1) 過去にベバシズマブ投与を受けたことがある患者
2) 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
3) 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）
4) 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。
5) 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。
6) 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。

7) 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。 8) 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。 9) 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。 10) 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。 11) 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。 12) 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 13) 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。 14) 登録時に出血傾向（凝固障害等）が認められる。 15) 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。 16) 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。 17) 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。 18) 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。 19) MRI 検査が不可能な患者 20) 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。 21) 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。 22) 治験期間中を通じ避妊する意思のない男性 23) 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
治験薬，用量及び投与方法： 本剤5 mg/kg 又は生理食塩液を22週時まで2週ごとに静脈内投与する。24週時以降は全例に本剤5 mg/kg を46週時まで2週ごとに静脈内投与する。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2週ごとに6回静脈内投与する。
試験期間： 各患者の治験期間は，同意取得日から最終来院までとした。 最長35日間（Day −35～Day −1）のスクリーニング期間，48週間の初期投与期間（24週間の本剤又は生理食塩液を投与する期間及び24週間の全例に本剤を投与する期間）及び最長48週間の経過観察期間で構成され，最終投与から2週間以内を最終来院日とした。

目的	対応する評価項目
有効性の主要目的 ・ ベバシズマブによる標的病変側耳の聴力改善効果の有無を評価する。	・ 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聴力改善患者（レスポンダー）の割合

有効性の副次的目的 ・ ベバシズマブによる腫瘍体積縮小効果・再治療の効果の有無等を評価する。	・ 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週及び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週及び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週及び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週及び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週及び48週での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 ・ 再増悪患者に対する治療開始12週時点での標的病変側耳の ASSR による推定平均聴力レベル（4分法） ・ 再増悪患者に対する治療開始12週時点での純音聴力検査による平均聴力レベル（4分法） ・ 再増悪患者に対する治療開始12週時点での NF2の重症度スコア
安全性の目的	・ 有害事象（有害事象発現割合，重篤な副作用発現割合，副作用発現割合） ・ 一般臨床検査（血液，尿） ・ バイタルサイン

2.7.6.1.1.2 患者の内訳

本治験では，82例（うち10例より再同意を取得したため，総同意取得件数は92件）から同意を取得し，そのうち登録に至った患者は62例であった。登録された全例が無作為化されプロトコール治療が開始された。プロトコール投与期間中（プロトコール治療開始48週まで）の中止例は3例で，いずれもベバシズマブ初期非投与群の患者であった。このうち，主要評価項目の評価時期であるプロトコール治療開始24週までに中止した患者は1例で，中止理由は「有害事象等により治験継続が患者の利益にならない（誤嚥）」ためであった。プロトコール治療開始24週以降48週までに中止した患者は2例で，中止理由はいずれも休薬基準［1回目の休薬（投与スキップ）後，次回の投与は2週間後とし，その時点で改善していない場合は，連続2回のスキップは実施せず，治験中止とする，との基準］への抵触（尿定性検査の尿蛋白が2回連続で2+）であった。

48週の初期投与期間を終えた時点で治験を終了した患者は，ベバシズマブ投与群で31例中10例，ベバシズマブ初期非投与群で28例中8例であり，他の41例（ベバシズマブ投与群21例，ベバシズマブ初期非投与群20例）は経過観察期間（プロトコール治療終了後の観察期間）に移行した。経過観察期間中に治験を中止した患者は，ベバシズマブ投与群で21例中2例，ベバシズマブ初期非投与群で20例中5例であり，中止理由はベバシズマブ投与群の2例では「妊娠」及び「同意撤回」（各1例），ベバシズマブ初期非投与群の5例では「原疾患の悪化」（3例），「合併症の悪化」（1例），「同意撤回」（1例）であった。他の34例（ベバシズマブ投与群19例，ベバシズマブ初期非投与群15例）は，治験全体の終了に伴い治験を終了（ベバシズマブ投与群8例，ベバシズマブ初期非投与群10例）又は48週の経過観察期間を完了して治験を終了（ベバシズマブ投与群11例，ベバシズマブ初期非投与群5例）した。なお，再治療が行われた患者はベバシズマブ初期非投与群の2例であり，いずれも48週の経過観察期間内に12週間の再治療を完了した。

2.7.6.1.1.3 患者背景

FAS 及び安全性解対象析集団における患者の人口統計学的及びベースラインの疾患特性データの集計結果を表 2.7.6.2.1-1及び5.3.5.1-1 表 14-3に示した。個々の患者の人口統計学的及びベースラインの疾患特性データの一覧を5.3.5.1-1 16.2.4に添付した。

FAS において，ベバシズマブ投与群で男性の割合が高かったものの，年齢（発症時），身長，体重に両群間で大きな違いはなかった。前治療歴（放射線治療歴，手術歴）では，放射線治療を受けた患者の割合がベバシズマブ投与群で高かった。ベースラインの疾患特性では，標的病変数，平均聴力レベル，ASSR は両群間で大きな違いはなかった。最高語音明瞭度についても，両群で大きな違いはなく，中央値（ベバシズマブ投与群：48.0，ベバシズマブ初期非投与群：52.0）がベバシズマブ初期非投与群で高く，平均値（±標準偏差）（ベバシズマブ投与群：46.7 ± 23.07，ベバシズマブ初期非投与群：41.5 ± 26.61）はベバシズマブ投与群で高かった。また，重症度スコアの分布は両群間でやや異なっており，腫瘍体積の中央値（ベバシズマブ投与群：2.766，ベバシズマブ初期非投与群：4.090）及び平均値（±標準偏差）（ベバシズマブ投与群：4.439 ± 4.7127，ベバシズマブ初期非投与群：5.872 ± 5.9168）はベバシズマブ初期非投与群で高かった。

安全性解析対象集団における併用薬投与及び併用療法実施状況を5.3.5.1-1 表 14-5に示した。併用薬投与及び併用療法実施状況の一覧を5.3.5.1-1 16.2.5に添付した。

併用薬投与は，ベバシズマブ投与群及びベバシズマブ初期非投与群の全患者で実施された。併用薬の使用理由としては，有害事象及び予防が多かった。併用療法は，ベバシズマブ投与群の4例及びベバシズマブ初期非投与群の2例の患者で実施された。

2.7.6.1.1.4 有効性

＜主要評価項目＞

- 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 週におけるベースラインからの変化量（%）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。

＜副次評価項目＞

- 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 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。
- 再治療を実施した患者は 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。

2.7.6.1.1.5 薬物動態

本治験では評価しなかった。

2.7.6.1.1.6 薬力学

本治験では評価しなかった。

2.7.6.1.1.7 免疫原性

本治験では評価しなかった。

2.7.6.1.1.8 安全性

＜プロトコール治療開始24週までの有害事象＞

- 有害事象の発現割合はベバシズマブ投与群（77.4%，24/31 例）でベバシズマブ初期非投与群（83.9%，26/31 例）より低く，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象［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］についても，発現割合は，ベバシズマブ投与群でベバシズマブ初期非投与群より低かった。
- 有害事象の集計で，発現割合が高かった PT（10%以上）は，ベバシズマブ投与群で高血圧，口内炎及び上咽頭炎であり，ベバシズマブ初期非投与群では高血圧及び蛋白尿であった。
- 副作用の集計で，発現割合が高かった PT（10%以上）は，ベバシズマブ投与群及びベバシズマブ初期非投与群でいずれも高血圧であった。
- 有害事象及び副作用の集計で，発現割合に投与群間で差が認められた PT は，有害事象では PT の蛋白尿であり，副作用では投与群間で差が認められた PT はなかった。
- 重症度別の有害事象及び副作用の集計で，Grade 4 の有害事象はベバシズマブ初期非投与群の皮膚潰瘍（1 例）のみであり，Grade 4 の副作用は発現しなかった。複数の患者で発現した Grade 3 の有害事象は，ベバシズマブ初期非投与群の高血圧（2 例）のみであり，他の Grade 3 の有害事象は各 1 例での発現であった。Grade 3 の副作用は，ベバシズマブ投与群では発現せず，ベバシズマブ初期非投与群では，帯状疱疹，硬膜外膿瘍，高血圧（各 1 例）であった。
- 重篤な有害事象は，ベバシズマブ投与群では発現せず，ベバシズマブ初期非投与群では 31 例中 4 例（12.9%）に計 6 件発現し，うち治験薬との因果関係が「あり」と判断された事象は硬膜外膿瘍（Grade 3）のみであった。
- 投与中止に至った有害事象は，ベバシズマブ初期非投与群の 1 例で発現した誤嚥（重篤，Grade 3）のみであり，治験薬との因果関係は否定された。
- 投与中断（休薬）に至った有害事象のうち，治験薬との因果関係が「あり」と判断された事象は，ベバシズマブ投与群では性器出血（1 例）で，休薬により回復した。ベバシズマブ初期非投与群では血尿（1 例）であった。
- 特に注目すべき有害事象は，ベバシズマブ初期非投与群で高血圧（2 例：症例番号 01-001 及び 03-003，いずれも非重篤，Grade 3）及び硬膜外膿瘍（1 例，重篤，Grade 3）であった。このうち高血圧 1 例（症例番号 03-003）及び硬膜外膿瘍 1 例について，治験薬との因果関係が「あり」と判断された。

＜ベバシズマブ投与期間及び経過観察期間の有害事象＞

- ベバシズマブ投与期間及び経過観察期間の有害事象の集計では，有害事象の発現割合は 88.5%（54/61 例）であった。

- 有害事象の集計で，発現割合が高かった PT（10%以上）は，高血圧，頭痛，発熱，上咽頭炎，鼻出血，齲歯及び口内炎であった。
- 副作用の集計で，発現割合が高かった PT（10%以上）は，高血圧であった。
- 重症度別の有害事象及び副作用の集計で，Grade 4 の有害事象はベバシズマブ初期非投与群の皮膚潰瘍（1 例）のみであり，Grade 4 の副作用は発現しなかった。皮膚潰瘍は，初回のベバシズマブの投与開始前に発現した事象であった。複数の患者で発現した Grade 3 の有害事象は，シュワン細胞腫及び高血圧（各 2 例）であり，他の Grade 3 の有害事象は各 1 例での発現であった。Grade 3 の副作用は，皮膚嚢腫及び高血圧（各 1 例）であった。
- 重篤な有害事象が発現した患者は 3 例であり，シュワン細胞腫が 2 例，皮膚潰瘍が 1 例であった。皮膚潰瘍は，初回のベバシズマブの投与開始前に発現した事象であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 投与中止に至った有害事象は，2 例で発現した蛋白尿（いずれも非重篤，Grade 2）で，いずれの患者においても治験薬との因果関係は「あり」と判断された。うち，1 例では治験薬の投与中止後に回復したが，別の 1 例では治験薬の投与中止後，未回復であった。
- 投与中断（休薬）に至った有害事象は，ベバシズマブ投与群で発現した好中球減少症及び性器出血に加え，蛋白尿（2 例），悪心及び嘔吐（同一患者で発現），痔出血（1 例），インフルエンザ（1 例），及び皮膚潰瘍（1 例，重篤，Grade 4）であり，このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は，蛋白尿（2 例），痔出血及び性器出血（各 1 例）であったが，いずれも休薬後に回復した。
- 特に注目すべき有害事象は，高血圧（2 例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例）であった。このうち，高血圧 1 例及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例について，治験薬との因果関係が「あり」と判断され，高血圧については投与中断（休薬）の処置なく軽快したが，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は未回復であった。

＜臨床検査値及びバイタルサイン＞

- 臨床検査値及びバイタルサインで，尿蛋白の異常を除き，全体として一定の悪化傾向を示した項目はなかった。
- 臨床検査値及びバイタルサインのうち，有害事象として多く報告された項目は，肝機能の異常，蛋白尿，及び高血圧であった。

2.7.6.1.1.9 結論

NF2患者に対するベバシズマブの有効性について，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に基づく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，最高語音明瞭度（変化量及びレスポンダーの割合），聴神経腫瘍体積（縮小率及び奏効割合），平均聴力レベル（ASSR 及び純音聴力検査）といった複数の評価項目においてベバシズマブ投与による改善が認められた。安全性についても，ベバシズマブ投与群とベバシズマブ初期非投与群の有害事象及び副作用発現割合に明らかな差はなく，NF2患者に対するベバシズマブ投与の新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

2.7.6.2 付録

2.7.6.2.1 国内第 II 相臨床試験（NF2患者：FMU2019-01-NF2試験）

表 2.7.6.2.1-1 人口統計学的及びベースラインの疾患特性データ（FMU2019-01-NF2試験, FAS）

因子	水準	BV 投与群	BV 初期非投与群
性別[a]	男性	20(64.5)	11(35.5)
	女性	11(35.5)	20(64.5)
年齢（同意取得時）	中央値	44.0	37.0
	Min-Max	20.0 - 70.0	18.0 - 71.0
	Q1-Q3	26 - 58	23 - 51
	平均	43.0	38.5
	標準偏差	15.73	14.68
年齢（同意取得時）[a]	25 歳以上	27(87.1)	23(74.2)
	24 歳以下	4(12.9)	8(25.8)
年齢（発症時）	中央値	24.0	23.0
	Min-Max	8.0 - 55.0	10.0 - 68.0
	Q1-Q3	20 - 35	15 - 33
	平均	27.6	26.8
	標準偏差	12.71	14.49
年齢（発症時）[a]	25 歳以上	15(48.4)	15(48.4)
	24 歳以下	16(51.6)	16(51.6)
身長	中央値	165.20	161.05
	Min-Max	145.40 - 181.70	150.30 - 176.50
	Q1-Q3	158.8 - 173.0	156.8 - 169.6
	平均	165.50	163.26
	標準偏差	9.595	7.889
体重	中央値	62.30	62.15
	Min-Max	33.50 - 94.60	40.60 - 132.40
	Q1-Q3	51.4 - 68.5	47.0 - 71.9
	平均	60.47	62.93
	標準偏差	12.344	19.994
放射線治療[a]	なし	21(67.7)	24(77.4)
	あり	10(32.3)	7(22.6)
手術[a]	なし	17(54.8)	17(54.8)
	あり	14(45.2)	14(45.2)
既往症[a]	0	4(12.9)	2(6.5)
	なし	18(58.1)	17(54.8)
	あり	9(29.0)	12(38.7)
合併症[a]	0	4(12.9)	2(6.5)
	あり	27(87.1)	29(93.5)
標的病変数[a]	1 つ	25(80.6)	23(74.2)
	2 つ	6(19.4)	8(25.8)
聴力検査[a]	あり	31(100.0)	31(100.0)
平均聴力レベル	中央値	63.800	57.500
	Min-Max	20.000 - 96.300	10.000 - 100.000
	Q1-Q3	41.30 - 81.30	45.00 - 68.80
	平均	61.008	58.899
	標準偏差	20.8695	19.4929
語音明瞭度検査[a]	あり	31(100.0)	31(100.0)
最高語音明瞭度	中央値	48.0	52.0

因子	水準	BV 投与群	BV 初期非投与群
	Min-Max	0.0 - 78.0	0.0 - 78.0
	Q1-Q3	30 - 66	14 - 64
	平均	46.7	41.5
	標準偏差	23.07	26.61
ASSR 検査 [a]	あり	31(100.0)	31(100.0)
ASSR	中央値	73.8	81.3
	Min-Max	25.0 - 135.0	27.5 - 115.0
	Q1-Q3	60 - 93	60 - 96
	平均	75.0	77.3
	標準偏差	26.56	23.76
重症度スコア [a]	0	4(12.9)	5(16.1)
	1	3(9.7)	7(22.6)
	2	6(19.4)	5(16.1)
	3	5(16.1)	6(19.4)
	4	4(12.9)	3(9.7)
	5	4(12.9)	1(3.2)
	6	3(9.7)	
	7	1(3.2)	3(9.7)
	8		1(3.2)
	9	1(3.2)	
腫瘍体積	中央値	2.766	4.090
	Min-Max	0.015 - 17.744	0.124 - 24.118
	Q1-Q3	0.79 - 6.80	1.00 - 8.15
	平均	4.439	5.872
	標準偏差	4.7127	5.9168

a: n (%)

[5.3.5.1-1 表 11-2を再掲]