医薬品リスク管理計画対象製品

日本標準商品分類番号 874291

総合製品情報概要

抗悪性腫瘍剤／VEGF注) 阻害剤

薬価基準収載

ザルトラップ®点滴静注 100mg 200mg

ZALTRAP® アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

注）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）

1. 警告

1. 1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1. 2 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9. 1. 2、9. 1. 3、11. 1. 1参照]

1. 3 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9. 1. 1、11. 1. 2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2. 2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9. 5参照]

サノフィ株式会社



CONTENTS

■開発の経緯 …… 4
■特徴 …… 5
■製品情報
警告 …… 6
禁忌 …… 6
組成・性状 …… 6
効能又は効果 …… 7
効能又は効果に関連する注意 …… 7
用法及び用量 …… 7
用法及び用量に関連する注意 …… 7
重要な基本的注意 …… 9
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 9
相互作用 …… 10
副作用 …… 10
適用上の注意 …… 11
その他の注意 …… 11
■臨床成績
国内第Ⅱ相臨床試験 …… 12
・国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕 …… 12
海外第Ⅲ相臨床試験 …… 19
・海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験/VELOUR試験〕(海外データ) …… 19
副作用 …… 28
■薬物動態
血漿中濃度 …… 36

日本標準商品分類番号	874291

抗悪性腫瘍剤／VEGF注）阻害剤

薬価基準収載

ザルトラップ® 点滴静注 100mg 200mg

ZALTRAP® アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

注）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）

・単回投与（日本人データ）……36
・反復投与（外国人データ）……36
分布……37
・分布（ラット、日本人データ）……37
代謝……37
・代謝……37
排泄……37
・排泄（ラット、日本人データ）……37
薬物相互作用……37
・薬物相互作用（外国人データ含む）……37
特殊病態患者における薬物動態……37
・腎障害患者（外国人データ）……37
・肝障害患者（外国人データ）……37
■薬効薬理
作用機序……38
・作用機序……38
非臨床試験……39
・VEGFファミリー関連リガンドに対する結合（*in vitro*）……39
・結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果（マウス）……40
・化学療法剤を併用したときの抗腫瘍効果（マウス）……41
■一般薬理試験及び毒性試験
一般薬理試験……42
・中枢神経系に対する影響（サル）……42
・心血管系に対する影響（サル）……42
・血栓形成に対する影響（ウサギ）……42
・血圧に対する影響（マウス、ラット）……42
・呼吸器系に対する影響（ラット）……42
・腎／泌尿器系に対する影響（マウス）……42
毒性試験……43
・単回投与毒性試験（ラット）……43
・反復投与毒性試験（サル）……43
・受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（サル）……45
・胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）……45
・局所刺激性試験（ウサギ、サル）……45
・ヒトにおける組織交差反応性……46
・ヒト及びサルにおける溶血性及び凝集性試験 46
■有効成分に関する理化学的知見……47
■製剤学的事項
製剤の安定性……48
■取扱い上の注意……49
■包装……49
■関連情報……49
■承認条件……49
■主要文献……50
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所……51

開発の経緯

●開発の経緯

ザルトラップ®点滴静注100mg/同点滴静注200mg［一般名：アフリベルセプト ベータ*（遺伝子組換え）］は、ヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメインとヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメインを融合し、さらにそれをヒトIgG1の定常領域（Fcドメイン）に融合することにより作製された分子量97kDaの二量体糖タンパク質である。開発当初の通称名は「VEGF trap」であり、文字通りVEGFに結合し、VEGFと細胞表面に存在するVEGFRとの相互作用を阻害することで薬理作用を示す薬剤として創製された。

ザルトラップは、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（VELOUR試験）において、オキサリプラチン主体の一次治療後の二次治療としてFOLFIRIレジメンと併用して全生存期間延長のベネフィットが立証された最初のVEGF阻害薬である。米国においては2012年8月に米国食品医薬品局（FDA）より承認を取得しており、その後、欧州においても2013年2月に欧州医薬品庁（EMA）より中央審査方式で承認を取得した。以後ザルトラップは2016年9月時点において72の国又は地域で承認されている。

本邦で実施した臨床試験を通じ、日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対しても、ザルトラップの効果が海外第Ⅲ相臨床試験と同様に期待できると考えられたため、本邦において承認申請を行い、2017年3月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能又は効果として、製造販売が承認された。

＊：本薬はRegeneron Pharmaceuticals Inc.において創製され、「aflibercept」としてINNに収載されているが、眼科領域と抗癌剤領域で異なるパートナー会社が開発したことから、それぞれの原薬に関する情報はお互いに非公開となっている。そのため、原薬の同一性が証明できない状況を鑑み、開発が後になった本薬にはギリシャ文字の第二文字名称である「ベータ（Beta）」を付して区別されることとなった。本薬の一般的名称は薬生薬審発1107第1号、平成28年11月7日付（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長より）で通知されている。

●特徴

1. ザルトラップは、VEGF-Aに高親和性で結合する可溶性デコイ受容体であり、他のVEGFファミリーであるPIGF及びVEGF-Bにも結合し、VEGF受容体シグナルによる腫瘍血管の内皮細胞増殖、血管新生、血管透過性亢進を阻害すると考えられる。(*in vitro*)(38～39頁)

   VEGF：血管内皮増殖因子　PIGF：胎盤増殖因子

2. 結腸・直腸癌細胞株を移植したマウスにおいて、抗腫瘍効果が認められた。(40頁)

3. オキサリプラチンを含む化学療法による治療中又は治療後に増悪した日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象にした国内第Ⅱ相臨床試験において、FOLFIRI+ザルトラップによる奏効率は8.3%(5/60例)であった。また、無増悪生存期間中央値は5.42ヵ月、全生存期間中央値は15.59ヵ月であった。(15～17頁)

4. オキサリプラチンを含む化学療法による治療中又は治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象にした海外第Ⅲ相臨床試験において、全生存期間中央値は、FOLFIRI+ザルトラップ群13.50ヵ月、FOLFIRI+プラセボ群12.06ヵ月であり、FOLFIRI+ザルトラップはFOLFIRI+プラセボと比較して、全生存期間を有意に延長することが示された(層別Log-rank検定、p=0.0032、検証的解析のp値)。(22頁)

5. 副作用

   ザルトラップの重大な副作用として、出血(31.1%)、消化管穿孔(頻度不明)、瘻孔(0.9%)、高血圧(37.4%)、高血圧クリーゼ(頻度不明)、ネフローゼ症候群(0.3%)、蛋白尿(11.9%)、好中球減少症(42.6%)、発熱性好中球減少症(3.7%)、重度の下痢(17.1%)、Infusion reaction(15.8%)、創傷治癒遅延(頻度不明)、可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)、動脈血栓塞栓症(2.1%)、静脈血栓塞栓症(7.6%)、血栓性微小血管症(0.4%)、動脈解離(頻度不明)が報告されています。

   また、5%以上で報告されたザルトラップの主な副作用としては頭痛、発声障害、上腹部痛、食欲減退、下痢、口内炎、腹痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰、無力症、脱水、体重減少、疲労が報告されています。ザルトラップの副作用については、製品添付文書の副作用および各臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9.1.2、9.1.3、11.1.1参照]

1.3 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
成分		1バイアル中の分量(mg)	
		4mL	8mL
有効成分	アフリベルセプト ベータ(遺伝子組換え)[注1)]	100	200
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	2.264	4.528
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	0.964	1.928
	クエン酸ナトリウム水和物	5.882	11.764
	精製白糖	800	1600
	ポリソルベート20	4	8
	pH調節剤2成分、等張化剤		

3.2 製剤の性状

販売名	ザルトラップ点滴静注100mg	ザルトラップ点滴静注200mg
性状・剤形	無色～微黄色澄明の液(注射剤)	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比[注2)]	1.0～1.7(生理食塩液に対する比)	

注1) 本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2) 生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8mg/mLの濃度になるように調製したとき

4. 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として1回4mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬・減量・中止すること。

7.1 好中球減少

1,500/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。［8.3、11.1.6参照］

7.2 血小板減少

75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。

7.3 高血圧

程度	処置
Grade 2の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade 3の場合	150/100mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 ・2週間以内に回復した場合 　－1回目：減量せず投与する。 　－2回目：2mg/kgに減量する。 ・2週間を超え4週間以内に回復した場合、2mg/kgに減量する。 ・4週間以内に回復しない場合及び2mg/kgに減量しても再発した場合、投与を中止する。
Grade 4又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE ver.3.0に準じる。

［8.1、9.1.4、11.1.4参照］

7.4 尿蛋白

<table>
<tr><th rowspan="2">程度</th><th colspan="4">処置</th></tr>
<tr><th>今回の投与</th><th>今回投与後の
尿蛋白量
（最高値）</th><th>次回の投与
（投与直近値で判断）</th><th>次々回の投与
（投与直近値で判断）</th></tr>
<tr><td rowspan="6">1<UPCR≦2で、血尿が認められない場合</td><td rowspan="6">投与を継続する。</td><td rowspan="3"><3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">>2g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：
2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>>2g/日：
投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">≧3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">>2g/日かつ≦3.5g/日：
休薬する。</td><td>≦2g/日：
2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>>2g/日：
投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">>3.5g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">・1<UPCR≦2で、血尿が認められる場合
・UPCR>2の場合</td><td rowspan="4">休薬する。</td><td rowspan="4">—</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">>2g/日かつ≦3.5g/日：
休薬する。</td><td>≦2g/日：
2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>>2g/日：
投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">>3.5g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>2mg/kgに減量しても再発した場合</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>ネフローゼ症候群
血栓性微小血管症</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
</table>

投与前の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）に基づき、上の表を参考に対応する。UPCRが1を超える場合、次回は1日尿蛋白量に基づき判断する。

［8.2、11.1.5、11.1.13参照］

7.5 Infusion reaction

程度	処置
軽度及び中等度	直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。
重度	直ちに投与を中止する。

［11.1.8参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。[7.3、9.1.4、11.1.4参照]

8.2 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を検査すること。[7.4、11.1.5参照]

8.3 好中球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うこと。[7.1、11.1.6参照]

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術を予定している場合には手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。[9.1.6、11.1.9参照]

8.5 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行うこと。[11.1.13参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.3、11.1.2参照]

9.1.2 消化管出血等の出血が認められている患者
出血が増強されるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.3 出血素因や凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.4 高血圧症の患者
高血圧が悪化するおそれがある。[7.3、8.1、11.1.4参照]

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者
心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。

9.1.6 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。[8.4、11.1.9参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギ胚胎児試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から催奇形性及び胎児毒性が認められている。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

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ること。ヒト乳汁中への移行は不明である。また、非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

高齢者では下痢及び脱水の発現について十分に観察を行うこと。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者では下痢、浮動性めまい、無力症、体重減少及び脱水の発現率が高かった。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（31.1%）
消化管出血（6.2%）、血尿（0.7%）、術後出血（頻度不明）、鼻出血（25.7%）、頭蓋内出血（頻度不明）、肺出血（頻度不明）、喀血（0.9%）等があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されている。［1.2、9.1.2、9.1.3参照］

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）
死亡に至る例も報告されている。［1.3、9.1.1参照］

11.1.3 瘻孔（0.9%）

11.1.4 高血圧（37.4%）、**高血圧クリーゼ**（頻度不明）
［7.3、8.1、9.1.4参照］

11.1.5 ネフローゼ症候群（0.3%）、**蛋白尿**（11.9%）
［7.4、8.2参照］

11.1.6 好中球減少症（42.6%）、**発熱性好中球減少症**（3.7%）
［7.1、8.3参照］

11.1.7 重度の下痢（17.1%注））

11.1.8 Infusion reaction（15.8%）
気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫及びアナフィラキシー等のinfusion reactionがあらわれることがある。［7.5参照］

11.1.9 創傷治癒遅延（頻度不明）
創離開、縫合不全（いずれも頻度不明）等の創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあるので、創傷治癒遅延による合併症が認められた場合には創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4、9.1.6参照］

11.1.10 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害等）があらわれることがある。

＊**11.1.11 動脈血栓塞栓症**（2.1%）
一過性脳虚血発作（0.3%）、脳卒中（0.1%）、狭心症（0.3%）、心臓内血栓（0.1%）、心筋梗塞（0.1%）、動脈塞栓症（0.1%）等があらわれることがある。

11.1.12 静脈血栓塞栓症（7.6%）
深部静脈血栓症（2.1%）、肺塞栓症（3.6%）等があらわれることがある。

11.1.13 血栓性微小血管症（0.4%）
破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［7.4、8.5参照］

11.1.14 動脈解離（頻度不明）
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症、白血球減少症	
神経系障害	頭痛		
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻漏	
消化器	上腹部痛、食欲減退、下痢、口内炎、腹痛	アフタ性口内炎、肛門周囲痛、歯痛、虚血性大腸炎、痔核	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰		
泌尿器		血清クレアチニン上昇	
肝臓		AST上昇、ALT上昇	
心臓		心不全	駆出率低下
感染症		上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染、歯感染、尿路感染、鼻咽頭炎	
その他	無力症、脱水、体重減少、疲労	顎骨壊死	

注）臨床試験で認められたGrade 3以上の副作用の頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

調製前にバイアル内を目視検査し、溶液に変色あるいは微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14.2.2 必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8mg/mLの濃度になるように調製すること。

14.2.3 DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル(PVC)製あるいはポリオレフィン(ポリエチレン、ポリプロピレン等)製の輸液バッグを使用すること。

14.2.4 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、2～8℃では24時間、25℃では8時間以内に使用すること。

14.2.5 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。本剤は保存剤を含まない。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤は0.2ミクロンのポリエーテルスルホン製フィルターを用いて投与すること。ポリフッ化ビニリデン(PVDF)製又はナイロン製のフィルターは使用しないこと。

14.3.2 他の薬剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

サルを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から、椎骨(頸椎、胸椎及び腰椎)等の骨軟骨性外骨腫が認められるとともに、雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆された。

＊2024年9月改訂(第3版)添付文書に基づき作成

臨床成績

●国内第Ⅱ相臨床試験

国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕[1)]

◆ 試験概要

目　　的：オキサリプラチンを含む化学療法で治療中又は治療後に増悪した日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、二次治療としてFOLFIRI（フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法）との併用下でザルトラップを投与したときの有効性を、奏効率を指標に評価する。

対　　象：オキサリプラチンを含む化学療法で治療中又は治療後に増悪した日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・大腸癌患者62例

方　　法：前向き、多施設共同、非盲検、単群試験

ザルトラップ4mg/kgを2週間間隔でDay1に1時間静注した。ザルトラップの投与終了後、速やかにFOLFIRI[*1]を投与した[*2]。

*1：レボホリナート200mg/m²を2時間静注、イリノテカン※180mg/m²を90分間静注した後、5-フルオロウラシル400mg/m²を急速静注し、次に5-フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間持続静注した。（注：体表面積が2.0m²を上回る場合には、安全上の理由から、体表面積を2.0m²として、5-フルオロウラシル、レボホリナート及びイリノテカンの実際の投与量を算出した。）

*2：投与期間は原疾患の増悪若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は患者が本試験での投与継続を拒否（同意の撤回）するまでとした。

評価項目：＜主要評価項目＞

奏効率（CR又はPR）［独立画像判定委員会がRECIST（1.1）に基づいて判定］

＜副次評価項目＞

無増悪生存期間、全生存期間、薬物動態、免疫原性、安全性［有害事象及び重篤な有害事象の種類、頻度、試験薬との因果関係、重症度、体重などの身体的所見、ECOG PS、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査データ（血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他の必要な臨床検査）、並びに併用薬の情報］

判定基準：＜奏効率＞

独立画像判定委員会がRECIST（1.1）に基づいて判定［腫瘍の画像検査は、ベースライン期間（登録前21日以内）のほか、試験薬投与期間中は6週間間隔（±1週間）で実施し、投与終了時来院（試験薬最終投与の30±3日後）でも実施した。また、原疾患の増悪が疑われた場合や最初に奏効が確認されてから4週間後以降にCR又はPRを確認する場合にも実施した。］

＜無増悪生存期間＞

試験薬の初回投与日から画像検査で最初に原疾患の増悪が認められた日、又は死亡日（原因を問わない）のどちらか早い方までの期間

＜全生存期間＞

試験薬の初回投与日から死亡日（原因を問わない）までの期間

＜安全性＞

NCI-CTCAE 4.03版を用いて、有害事象の重症度をグレード分類

解析計画：奏効率はEP（評価可能症例）集団で解析を行い、無増悪生存期間及び全生存期間はITT（Intent to Treat）集団で解析を行った。有効性の主解析では、最良総合効果を記述統計量で要約するとともに、独立画像判定委員会が判定した最良総合効果に基づいて、正規近似により、奏効率及びその95% CIを算出した。副次評価項目については、無増悪生存期間及び全生存期間の中央値及び各評価時点の生存率とその95%CIをKaplan-Meier推定値で示した。無増悪生存期間は15ヵ月間、全生存期間は24ヵ月間、3ヵ月ごとに評価した。

安全性は安全性解析対象集団を対象に、試験薬の投与下で発現した有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データを記述的に解析した。

1）社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（承認時評価資料）

※：本邦でのイリノテカンの用法及び用量

イリノテカンの結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における承認用法及び用量（A法又はB法）は、「A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」です。

◆ 患者背景

	FOLFIRI＋ザルトラップ（n=60）
年齢中央値［範囲］	62.5歳［39～78］
年齢分布	
65歳未満	33例（55.0%）
65～75歳未満	24例（40.0%）
75歳以上	3例（5.0%）
性別	
男性	34例（56.7%）
女性	26例（43.3%）
ECOG PS	
0	40例（66.7%）
1	20例（33.3%）
2	—
体重中央値［範囲］	57.70kg［39.8～86.8］
体表面積中央値［範囲］	1.613m^2［1.29～1.99］
ベバシズマブの治療歴	
あり	50例（83.3%）
なし	10例（16.7%）
原発腫瘍部位	
結腸	17例（28.3%）
直腸S状部	20例（33.3%）
直腸	23例（38.3%）
その他	0例（0%）
組織型	
腺癌	60例（100%）
初回診断日からの期間中央値［範囲］	14.93ヵ月［3.7～89.6］
転移病変数	
なし	0例（0%）
1個	24例（40.0%）
2個以上	36例（60.0%）
転移臓器	
肝	39例（65.0%）
肺	37例（61.7%）
リンパ節	16例（26.7%）
腹膜	14例（23.3%）
肝転移のみ	9例（15.0%）

臨床成績

●国内第Ⅱ相臨床試験

◆ 患者背景

	FOLFIRI＋ザルトラップ（n=60）
化学療法治療歴	60例（100%）
補助療法のみ	8例（13.3%）
（補助療法完了後から6ヵ月以内の再発）	8例（100%）
オキサリプラチン	0例（0%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン	6例（75.0%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン＋生物学的製剤	2例（25.0%）
進行癌に対する治療のみ	44例（73.3%）
オキサリプラチンなし	0例（0%）
オキサリプラチン	0例（0%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン	3例（6.8%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン＋生物学的製剤	41例（93.2%）
補助療法＋進行癌に対する治療	8例（13.3%）
補助療法	
オキサリプラチンなし	3例（37.5%）
オキサリプラチンベース	5例（62.5%）
進行癌に対する治療	
オキサリプラチンなし	0例（0%）
オキサリプラチンベース	8例（100%）
オキサリプラチンのみ	0例（0%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン	0例（0%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン＋生物学的製剤	8例（100%）
オキサリプラチン治療期間中央値［範囲］	6.26ヵ月［1.7～33.0］
手術治療歴	46例（76.7%）
放射線療法治療歴	3例（5.0%）

◆ 有効性

＜奏効率（CR又はPR）（EP集団）*＞（主要評価項目）

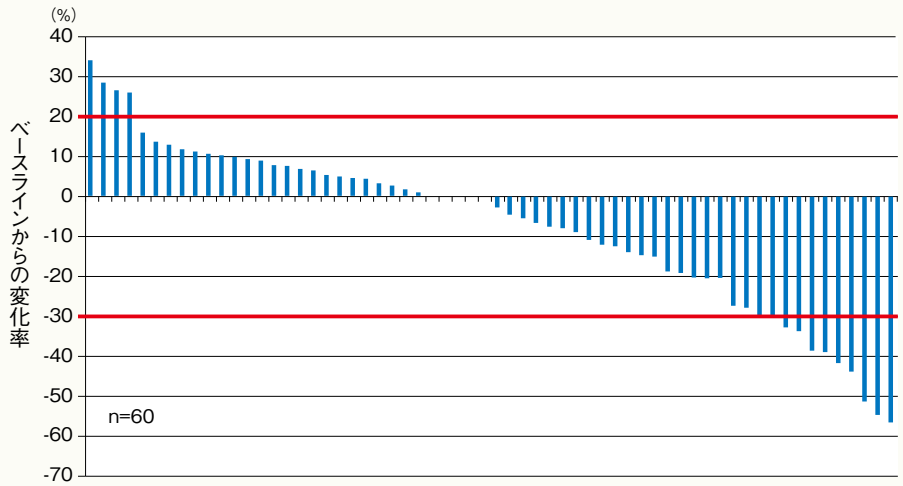
FOLFIRI+ザルトラップ群における奏効率（CR又はPR）は8.3%［95%CI：1.3～15.3］（5/60例）であり、CR0例、PR5例であった。

奏効率

	FOLFIRI＋ザルトラップ（n=60）
奏効率（CR又はPR）［95%CI］	5例（8.3%）［1.3～15.3］
CR	0例（0%）
PR	5例（8.3%）
SD	43例（71.7%）
PD	11例（18.3%）
NE	1例（1.7%）

*：独立画像判定委員会がRECIST（1.1）に基づいて判定

患者別にみた最大腫瘍縮小率（waterfall plot）



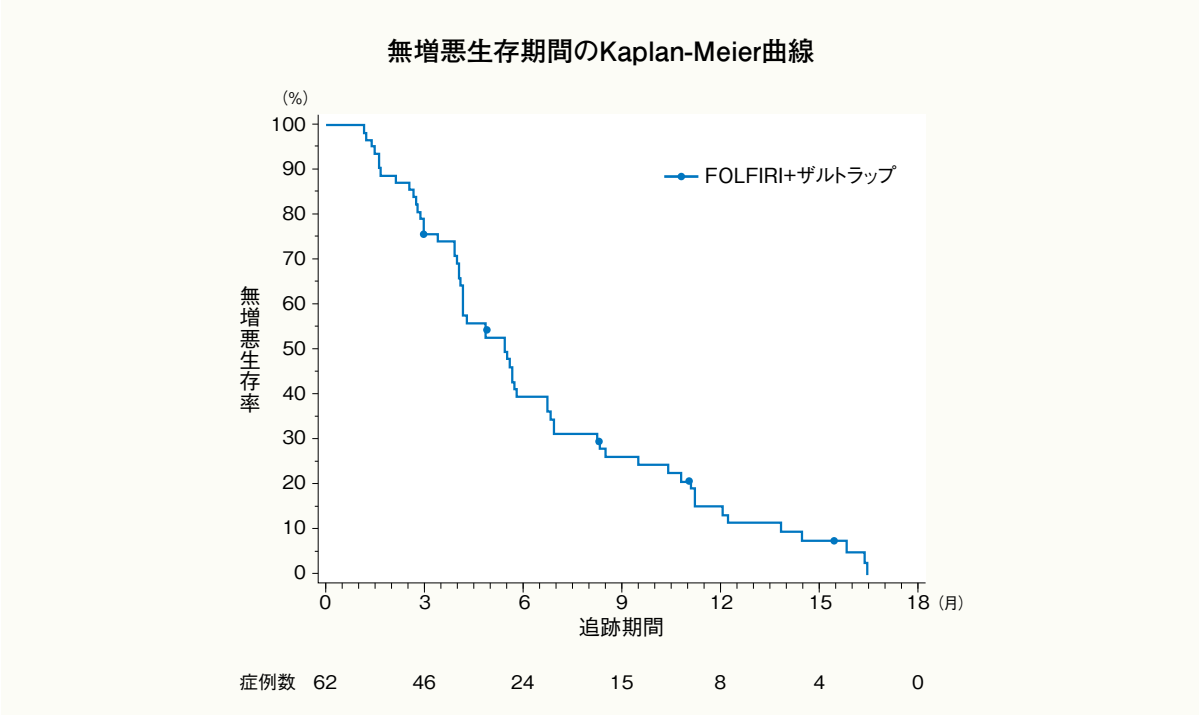
臨床成績

●国内第Ⅱ相臨床試験

◆ 有効性

＜無増悪生存期間（ITT集団）*1＞（副次評価項目）

FOLFIRI+ザルトラップ群における無増悪生存期間中央値は5.42ヵ月［95%CI：4.140～6.702］であった。

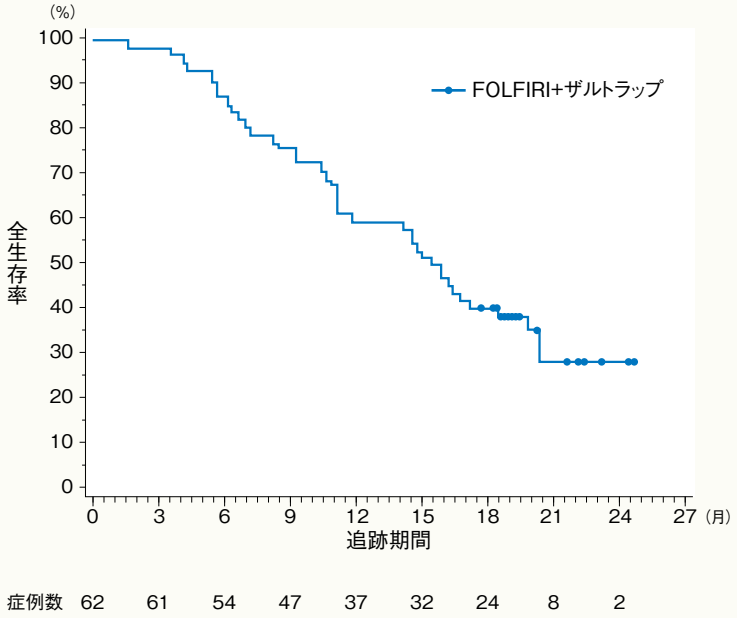


*1：試験薬の初回投与日から画像検査で最初に原疾患の増悪が認められた日、又は死亡日（原因を問わない）のどちらか早い方までの期間

＜全生存期間（ITT集団）*2＞（副次評価項目）

FOLFIRI+ザルトラップ群における全生存期間中央値は15.59ヵ月［95%CI：11.203～19.811］であり、試験薬の初回投与から24ヵ月時点の推定生存率は28.2%［95%CI：14.8～41.6］であった。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



症例数	62	61	54	47	37	32	24	8	2

*2：試験薬の初回投与日から死亡日（原因を問わない）までの期間

臨床成績

●国内第Ⅱ相臨床試験

◆ 安全性（安全性解析対象集団）

FOLFIRI+ザルトラップ群における副作用は62例中62例（100%）に認められ、主な副作用（全Grade）は好中球減少症48例（77.4%）、食欲減退46例（74.2%）、下痢42例（67.7%）、疲労38例（61.3%）、悪心36例（58.1%）等であった。Grade 3以上の主な副作用は好中球減少症39例（62.9%）、高血圧16例（25.8%）、下痢12例（19.4%）等であった。

重篤な有害事象は62例中20例（32.3%）に認められ、主なものは食欲減退4例（6.5%）、イレウス4例（6.5%）、脱水3例（4.8%）等であった。

試験中止に至った有害事象は62例中11例（17.7%）に認められ、主なものは食欲減退2例（3.2%）等であった。

なお、有害事象による死亡は認められなかった。

※1：本邦でのホリナートカルシウム注射剤の効能又は効果
葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

※2：本邦でのイリノテカンの用法及び用量
イリノテカンの結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における承認用法及び用量（A法又はB法）は、「A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m²を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」です。

●海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験/VELOUR試験〕(海外データ)[2~4)]

◆ 試験概要

目　　的：二次治療としてFOLFIRIを投与する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者において、ザルトラップによる全生存期間の延長をプラセボと比較検証する。

対　　象：オキサリプラチンを含む化学療法で治療中又は治療後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者1,226例

方　　法：前向き、多施設国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験
ザルトラップ4mg/kg又はプラセボを、2週間間隔でDay1に1時間静注した。ザルトラップ又はプラセボの投与終了後、速やかにFOLFIRI[*1]を投与した[*2]。

*1：ホリナートカルシウム※1 400mg/m²を2時間静注、イリノテカン※2 180mg/m²をYコネクターから90分間静注した後、5-フルオロウラシル400mg/m²を急速静注し、次に5-フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間持続静注した。(注：体表面積が2.0m²を上回る場合には、安全上の理由から、体表面積を2.0m²として、イリノテカン及び5-フルオロウラシルの実際の投与量を算出した。高度の副作用が発現した場合には、減量、又は投与を延期若しくは中止する計画とした。)

*2：投与期間は(病勢の)進行(PD)若しくは許容できない副作用が認められるまで、又は患者が投与の継続を拒否する、若しくは治験責任医師が投与を中止するまで、試験薬(ザルトラップ/プラセボ及び併用を規定する化学療法)を投与した。

評価項目：＜主要評価項目(検証的解析項目)＞
全生存期間
＜副次評価項目(検証的解析項目)＞
無増悪生存期間、奏効率(CR又はPR)[独立判定委員会がRECISTに基づいて判定]
＜副次評価項目＞
薬物動態、免疫原性、安全性[有害事象及び重篤な有害事象の重症度、重篤性及び試験薬との因果関係、体重、ECOG PS及び血圧などの身体的所見、臨床検査データ(血球数、生化学検査、尿検査及びその他の必要な臨床検査)、並びに併用薬の情報]

判定基準：＜全生存期間＞
無作為化した日から死亡(原因を問わない)までの期間[本治験の終了まで生存していた場合には、全生存期間のデータは患者が生存していることが判明している最後の日、又はカットオフ日(どちらか早い方)で打ち切り]
＜無増悪生存期間＞
無作為化した日から最初にPDが認められた日、又は死亡日(原因を問わない)のどちらか早い方までの期間
＜奏効率＞
独立判定委員会がRECISTに基づいて判定
＜安全性＞
NCI-CTCAE 3.0版を用いて、有害事象の重症度をグレード分類

解析計画：奏効率はEP(評価可能症例)集団で解析を行い、無増悪生存期間及び全生存期間はITT(Intent to treat)集団で解析を行った。全生存期間の主要解析は、無作為化時の層別因子(ベバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2)で層別化したLog-rank検定で2群を比較した。ハザード比(HR)及び対応する(1−α)%信頼水準での信頼区間の推定値(「α」は名義的な両側有意水準：最終解析でα＝0.0466)は、同じ層別因子をモデルに含むCox比例ハザードモデルで算出した。全生存期間の中央値、3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月及び30ヵ月時点の生存率及び信頼区間を、投与群別にKaplan-Meier推定値で示すとともに、Kaplan-Meier生存曲線を示した。独立判定委員会が検討した腫瘍評価に基づく無増悪生存期間は、Kaplan-Meier法で解析し、両側0.0001の有意水準[*3]で割付け時の層別因子によって層別化したLog-rank検定で投与群間を比較した。HRの推定値及び対応する99.99%CIは、同じ層別因子をモデルに含むCox比例ハザードモデルで示した。奏効率は記述統計量及び95%CIを算出し、全生存期間又は無増悪生存期間のいずれかが有意とされた場合に限り、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定(α=0.05)で投与群間を比較した。
安全性は安全性解析対象集団の各投与群で、有害事象、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査データの解析を行った。なお、事前に規定された解析として、全生存期間、無増悪生存期間について、無作為化層別因子(ベバシズマブ前治療、ECOG PS)、人口統計学的特性(年齢、性別、人種及び国/地域)、ベースライン特性(高血圧の既往歴、転移臓器数、肝転移、原発腫瘍部位)カテゴリーによるサブグループ解析を実施した。全生存期間におけるHRの推定値及び対応する95.34%CI、無増悪生存期間におけるHRの推定値及び対応する99.99%CIはCox比例ハザードモデルで算出した。

*3：有意水準を全生存期間[0.0499]と無増悪生存期間に分割

2) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験(EFC10262/VELOUR試験)(承認時評価資料)
3) Van Cutsem E et al：J Clin Oncol 30(28), 3499-3506, 2012
4) Tabernero J et al：Eur J Cancer 50(2), 320-331, 2014
本試験はSanofiの資金提供により実施された

臨床成績

●海外第Ⅲ相臨床試験

◆ 患者背景

	FOLFIRI＋ザルトラップ (n=612)	FOLFIRI＋プラセボ (n=614)
年齢中央値［範囲］	61.0歳［21～82］	61.0歳［19～86］
年齢分布		
65歳未満	407例(66.5%)	376例(61.2%)
65～75歳未満	172例(28.1%)	199例(32.4%)
75歳以上	33例(5.4%)	39例(6.4%)
性別		
男性	365例(59.6%)	353例(57.5%)
女性	247例(40.4%)	261例(42.5%)
人種		
白人	548例(89.5%)	523例(85.2%)
黒人	16例(2.6%)	27例(4.4%)
アジア人	35例(5.7%)	51例(8.3%)
その他	13例(2.1%)	13例(2.1%)
ECOG PS		
0	349例(57.0%)	350例(57.0%)
1	250例(40.8%)	250例(40.7%)
2	13例(2.1%)	14例(2.3%)
体重中央値［範囲］	74.0kg［34～172］	72.0kg［34～172］
体表面積中央値［範囲］	1.8m^2［1～3］	1.8m^2［1～3］
ベバシズマブの治療歴		
あり	186例(30.4%)	187例(30.5%)
なし	426例(69.6%)	427例(69.5%)
原発腫瘍部位		
結腸	289例(47.2%)	302例(49.2%)
直腸S状部	123例(20.1%)	136例(22.1%)
直腸	197例(32.2%)	174例(28.3%)
その他	3例(0.5%)	2例(0.3%)
組織型		
腺癌	612例(100%)	614例(100%)
初回診断日からの期間中央値［範囲］	14.62ヵ月［2.1～325.1］	13.67ヵ月［2.4～214.7］
転移病変数		
なし	2例(0.3%)	6例(1.0%)
1個	256例(41.8%)	271例(44.1%)
2個以上	354例(57.8%)	337例(54.9%)
転移臓器		
肝	459例(75.0%)	431例(70.2%)
肺	271例(44.3%)	277例(45.1%)
リンパ節	173例(28.3%)	181例(29.5%)
腹膜	68例(11.1%)	88例(14.3%)
肝転移のみ	153例(25.0%)	146例(23.8%)

	FOLFIRI＋ザルトラップ（n=612）	FOLFIRI＋プラセボ（n=614）
化学療法治療歴	612例（100%）	614例（100%）
補助療法のみ	60例（9.8%）	64例（10.4%）
（補助療法完了後から6ヵ月以内の再発）	58例（96.7%）	59例（92.2%）
オキサリプラチン	1例（1.7%）	0例（0%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン	50例（83.3%）	54例（84.4%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン＋生物学的製剤	9例（15.0%）	10例（15.6%）
進行癌に対する治療のみ	450例（73.5%）	442例（72.0%）
オキサリプラチンなし	1例（0.2%）	0例（0%）
オキサリプラチン	0例（0%）	2例（0.5%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン	279例（62.1%）	267例（60.4%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン＋生物学的製剤	170例（37.9%）	173例（39.1%）
補助療法＋進行癌に対する治療	102例（16.7%）	108例（17.6%）
補助療法		
オキサリプラチンなし	87例（85.3%）	92例（85.2%）
オキサリプラチンベース	15例（14.7%）	16例（14.8%）
進行癌に対する治療		
オキサリプラチンなし	0例（0%）	1例（0.9%）
オキサリプラチンベース	102例（100%）	107例（99.1%）
オキサリプラチンのみ	1例（1.0%）	2例（1.9%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン	80例（78.4%）	75例（70.1%）
オキサリプラチン＋フッ化ピリミジン＋生物学的製剤	21例（20.6%）	30例（28.0%）
オキサリプラチン治療期間中央値［範囲］*	5.19ヵ月［0.1～23.9］	5.13ヵ月［0.5～22.8］
手術治療歴	513例（83.8%）	510例（83.1%）
放射線療法治療歴	125例（20.4%）	137例（22.3%）

＊：FOLFIRI+ザルトラップ群n=610、FOLFIRI+プラセボ群n=613

臨床成績

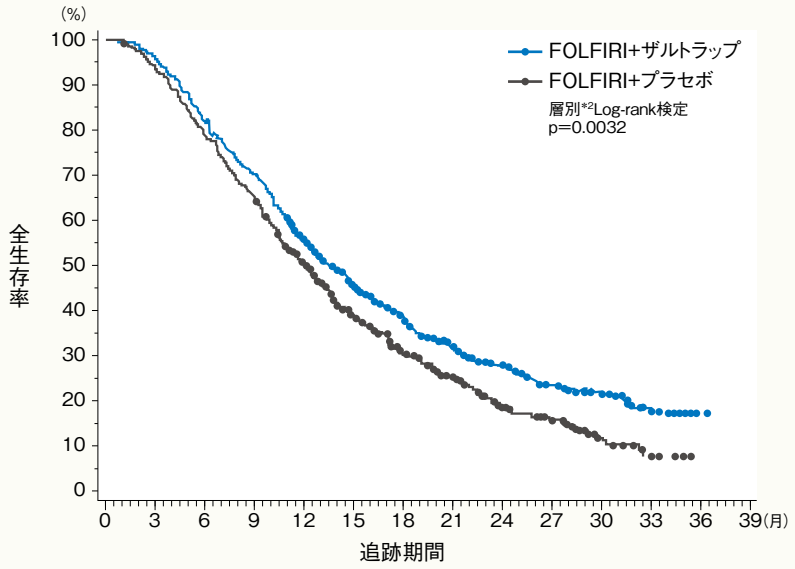
●海外第Ⅲ相臨床試験

◆ 有効性

＜全生存期間（ITT集団）*1＞（主要評価項目：検証的解析結果）

全生存期間中央値は、FOLFIRI+ザルトラップ群13.50ヵ月［95.34%CI：12.517～14.949］、FOLFIRI+プラセボ群12.06ヵ月［95.34%CI:11.072～13.109］であり、FOLFIRI+ザルトラップはFOLFIRI+プラセボと比較して、全生存期間を有意に延長することが示された（層別*2Log-rank検定、p=0.0032、検証的解析のp値）。Cox比例ハザードモデルにより推定したハザード比は0.817［95.34%CI：0.713～0.937］*3であり、FOLFIRI+ザルトラップは、FOLFIRI+プラセボと比較して、死亡リスクを18.3%低下させることが検証された。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



症例数

FOLFIRI+ザルトラップ	612	566	498	416	311	216	148	104	75	49	33
FOLFIRI+プラセボ	614	573	485	401	286	193	131	87	51	31	14

投与群	全生存期間中央値［95.34%CI］	ハザード比［95.34%CI］	検証的解析のp値
FOLFIRI+ザルトラップ（n=612）	13.50ヵ月［12.517～14.949］	0.817［0.713～0.937］	p=0.0032
FOLFIRI+プラセボ（n=614）	12.06ヵ月［11.072～13.109］		

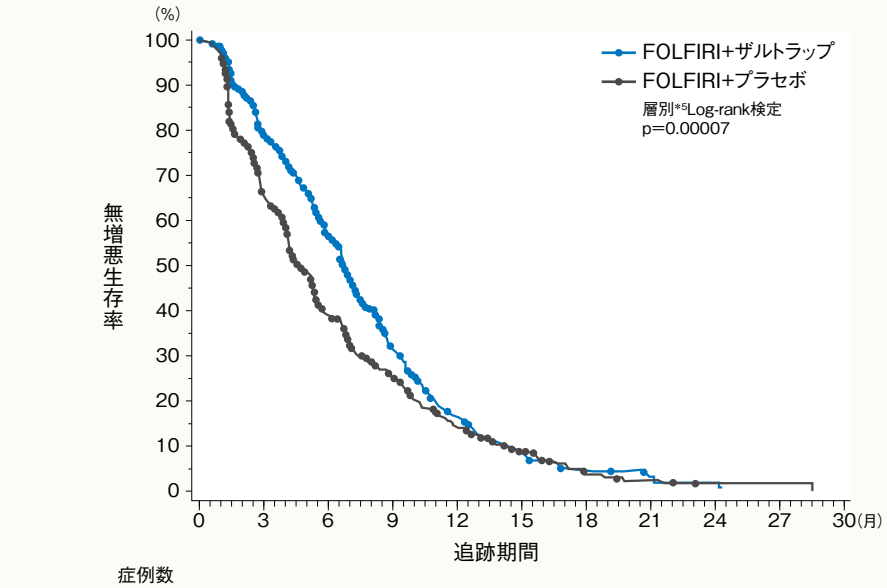
層別*2Log-rank検定

*1：無作為化した日から死亡（原因を問わない）までの期間
*2：ベバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2で層別化
*3：ハザード比及び対応する（1−α）%信頼水準での信頼区間の推定値（「α」は名義的な両側有意水準：最終解析でα=0.0466）は、層別因子（ベバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2）をモデルに含むCox比例ハザードモデルで算出した。

＜無増悪生存期間（ITT集団）*4＞（副次評価項目：検証的解析結果）

無増悪生存期間中央値は、FOLFIRI+ザルトラップ群6.90ヵ月［99.99%CI：5.881～7.852］、FOLFIRI+プラセボ群4.67ヵ月［99.99%CI：4.074～5.552］であり、FOLFIRI+ザルトラップはFOLFIRI+プラセボと比較して、無増悪生存期間を有意に延長することが示された（層別*5Log-rank検定、p=0.00007、検証的解析のp値）。また、層別*5ハザード比の推定値は0.758［99.99%CI：0.578～0.995］*6であった。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



症例数

FOLFIRI+ザルトラップ	612	420	247	99	43	17	7
FOLFIRI+プラセボ	614	355	171	94	46	24	9

投与群	無増悪生存期間中央値［99.99%CI］	ハザード比［99.99%CI］	検証的解析のp値
FOLFIRI+ザルトラップ（n=612）	6.90ヵ月［5.881～7.852］	0.758［0.578～0.995］	p=0.00007
FOLFIRI+プラセボ（n=614）	4.67ヵ月［4.074～5.552］		

層別*5Log-rank検定

*4：無作為化した日から最初にPDが認められた日、又は死亡日（原因を問わない）のどちらか早い方までの期間
*5：ベバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2で層別化
*6：ハザード比の推定値及び対応する99.99%CIは、層別因子（ベバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2）をモデルに含むCox比例ハザードモデルで示した。

臨床成績

●海外第Ⅲ相臨床試験

◆ 有効性

＜奏効率（CR又はPR）（EP集団）*1＞（副次評価項目：検証的解析結果）

奏効率（CR又はPR）は、FOLFIRI+ザルトラップ群19.8%［95%CI：16.4～23.2］（105/531例）、FOLFIRI+プラセボ群11.1%［95%CI：8.5～13.8］（59/530例）であり、FOLFIRI+ザルトラップはFOLFIRI+プラセボと比較して、奏効率が有意に高いことが示された（層別*2Cochran-Mantel-Haenszel検定、p＝0.0001、検証的解析のp値）。

奏効率

	FOLFIRI+ザルトラップ（n=531）	FOLFIRI+プラセボ（n=530）
奏効率（CR又はPR）［95%CI］	105例（19.8%）［16.4～23.2］	59例（11.1%）［8.5～13.8］
CR	0例（0%）	2例（0.4%）
PR	105例（19.8%）	57例（10.8%）
SD	350例（65.9%）	344例（64.9%）
PD	55例（10.4%）	114例（21.5%）
NE	21例（4.0%）	13例（2.5%）

*1：独立判定委員会がRECISTに基づいて判定
*2：ベバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2で層別化

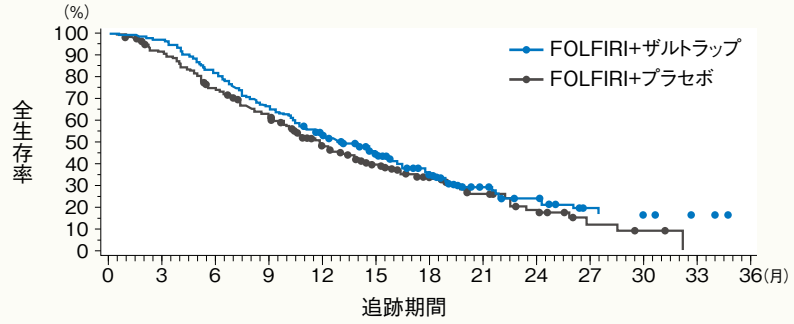
●海外第Ⅲ相臨床試験

◆ 有効性

＜ベバシズマブの前治療の有無別にみた全生存期間（ITT集団）＞（サブグループ解析）

全生存期間中央値は、ベバシズマブ前治療あり群ではFOLFIRI+ザルトラップ群12.5ヵ月、FOLFIRI+プラセボ群11.7ヵ月、ベバシズマブ前治療なし群ではそれぞれ13.9ヵ月、12.4ヵ月であった。

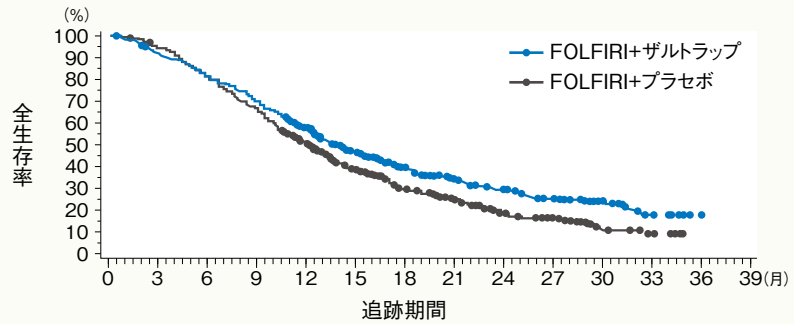
ベバシズマブ前治療あり



症例数									
FOLFIRI+ザルトラップ	186	178	150	121	89	59	36	22	13
FOLFIRI+プラセボ	187	170	138	115	81	54	37	22	13

投与群	全生存期間中央値	ハザード比 [95.34%CI]*1
FOLFIRI+ザルトラップ（n=186）	12.5ヵ月	0.862 [0.673～1.104]
FOLFIRI+プラセボ（n=187）	11.7ヵ月	

ベバシズマブ前治療なし



症例数									
FOLFIRI+ザルトラップ	426	388	348	295	222	157	112	82	62
FOLFIRI+プラセボ	427	403	347	286	205	139	94	65	38

投与群	全生存期間中央値	ハザード比 [95.34%CI]*1
FOLFIRI+ザルトラップ（n=426）	13.9ヵ月	0.788 [0.669～0.927]
FOLFIRI+プラセボ（n=427）	12.4ヵ月	

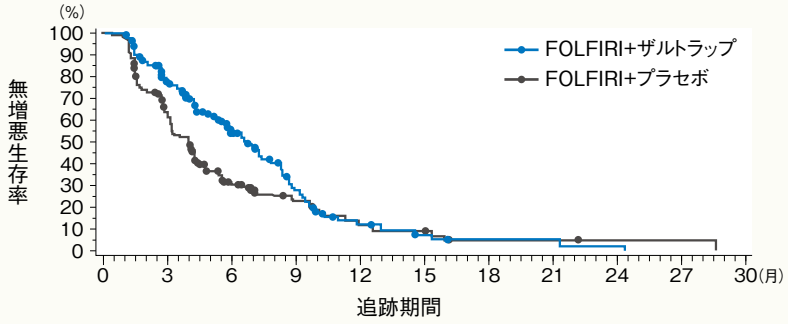
*1：ハザード比の推定値及び対応する95.34%CIはCox比例ハザードモデルで算出した。

臨床成績

＜ベバシズマブの前治療の有無別にみた無増悪生存期間（ITT集団）＞（サブグループ解析）

無増悪生存期間中央値は、ベバシズマブ前治療あり群ではFOLFIRI+ザルトラップ群6.7ヵ月、FOLFIRI+プラセボ群3.9ヵ月、ベバシズマブ前治療なし群ではそれぞれ6.9ヵ月、5.4ヵ月であった。

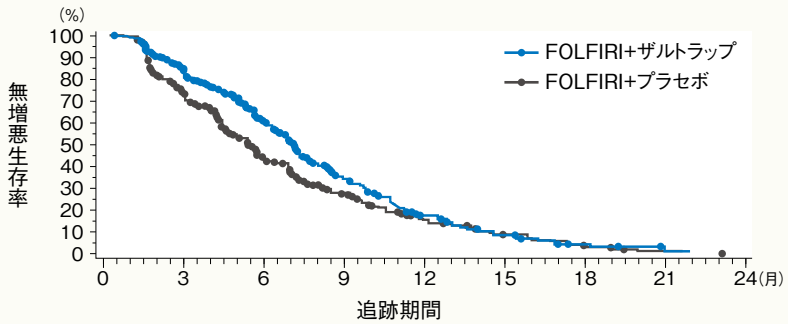
ベバシズマブ前治療あり



症例数							
FOLFIRI+ザルトラップ	186	124	66	23	7	3	2
FOLFIRI+プラセボ	187	96	33	19	8	6	2

投与群	無増悪生存期間中央値	ハザード比 [99.99% CI]*2
FOLFIRI+ザルトラップ（n=186）	6.7ヵ月	0.661 [0.399～1.095]
FOLFIRI+プラセボ（n=187）	3.9ヵ月	

ベバシズマブ前治療なし



症例数							
FOLFIRI+ザルトラップ	426	296	181	76	36	14	5
FOLFIRI+プラセボ	427	259	138	75	38	18	7

投与群	無増悪生存期間中央値	ハザード比 [99.99% CI]*2
FOLFIRI+ザルトラップ（n=426）	6.9ヵ月	0.797 [0.58～1.096]
FOLFIRI+プラセボ（n=427）	5.4ヵ月	

*2：ハザード比の推定値及び対応する99.99%CIはCox比例ハザードモデルで算出した。

◆ 安全性（安全性解析対象集団）

副作用はFOLFIRI+ザルトラップ群611例中584例（95.6%）、FOLFIRI+プラセボ群605例中550例（90.9%）に認められ、主な副作用（全Grade）はFOLFIRI+ザルトラップ群では下痢383例（62.7%）、悪心295例（48.3%）、口内炎286例（46.8%）、疲労254例（41.6%）、好中球減少症239例（39.1%）、高血圧224例（36.7%）等、FOLFIRI+プラセボ群では悪心303例（50.1%）、下痢299例（49.4%）、疲労197例（32.6%）、好中球減少症198例（32.7%）等であった。Grade 3以上の主な副作用はFOLFIRI+ザルトラップ群では好中球減少症156例（25.5%）、高血圧108例（17.7%）、下痢103例（16.9%）等、FOLFIRI+プラセボ群では好中球減少症127例（21.0%）等であった。

重篤な有害事象はFOLFIRI+ザルトラップ群611例中294例（48.1%）、FOLFIRI+プラセボ群605例中198例（32.7%）に認められ、主なものはFOLFIRI+ザルトラップ群では下痢44例（7.2%）、脱水24例（3.9%）、発熱性好中球減少症19例（3.1%）、肺塞栓症19例（3.1%）、疾患進行16例（2.6%）、腹痛12例（2.0%）等、FOLFIRI+プラセボ群では発熱15例（2.5%）、疾患進行14例（2.3%）、下痢14例（2.3%）、肺塞栓症12例（2.0%）等であった。

試験中止に至った有害事象はFOLFIRI+ザルトラップ群611例中164例（26.8%）、FOLFIRI+プラセボ群605例中73例（12.1%）に認められ、主なものはFOLFIRI+ザルトラップ群では高血圧14例（2.3%）、下痢14例（2.3%）、疲労13例（2.1%）、無力症10例（1.6%）、蛋白尿9例（1.5%）、好中球減少症7例（1.1%）、肺塞栓症7例（1.1%）、口内炎7例（1.1%）、脱水6例（1.0%）等、FOLFIRI+プラセボ群では肺塞栓症7例（1.2%）、疲労6例（1.0%）等であった。

有害事象による死亡はFOLFIRI+ザルトラップ群611例中14例（2.3%）、FOLFIRI+プラセボ群605例中4例（0.7%）に認められた。

臨床成績

●副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFIRI）と本剤を併用投与した国内第Ⅱ相臨床試験の安全性評価対象例62例中62例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症48例（77.4%）、食欲減退46例（74.2%）、下痢42例（67.7%）、疲労38例（61.3%）、悪心36例（58.1%）等であった。（承認時）
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRIと本剤を併用投与した海外第Ⅲ相臨床試験の安全性評価対象例611例中584例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢383例（62.7%）、悪心295例（48.3%）、口内炎286例（46.8%）、疲労254例（41.6%）、好中球減少症239例（39.1%）等であった。（承認時）
なお、重大な副作用として、出血、消化管穿孔、瘻孔、高血圧、高血圧クリーゼ、ネフローゼ症候群、蛋白尿、好中球減少症、発熱性好中球減少症、重度の下痢、Infusion reaction、創傷治癒遅延、可逆性後白質脳症症候群、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、血栓性微小血管症、動脈解離が報告されている。

＜副作用発現状況＞

	国内第Ⅱ相臨床試験（n=62）		海外第Ⅲ相臨床試験（n=611）	
	発現例数（%）		発現例数（%）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	62（100）	56（90.3）	584（95.6）	451（73.8）

＜国内第Ⅱ相臨床試験（n=62）＞

	発現例数（%）	
	全Grade	Grade 3以上
感染症及び寄生虫症	13（21.0）	4（6.5）
歯肉炎	3（4.8）	0
鼻咽頭炎	2（3.2）	0
咽頭炎	2（3.2）	1（1.6）
気管支炎	1（1.6）	0
膀胱炎	1（1.6）	0
蓄膿	1（1.6）	0
毛包炎	1（1.6）	0
感染	1（1.6）	0
腹膜炎	1（1.6）	1（1.6）
皮膚感染	1（1.6）	1（1.6）
尿道炎	1（1.6）	0
尿路感染	1（1.6）	1（1.6）
血液及びリンパ系障害	48（77.4）	39（62.9）
好中球減少症	48（77.4）	39（62.9）
発熱性好中球減少症	5（8.1）	5（8.1）
血小板減少症	4（6.5）	0
白血球減少症	3（4.8）	0
貧血	2（3.2）	0
血栓性微小血管症	2（3.2）	0
免疫系障害	1（1.6）	0
薬物過敏症	1（1.6）	0

	発現例数（%）	
	全Grade	Grade 3以上
代謝及び栄養障害	47（75.8）	9（14.5）
食欲減退	46（74.2）	8（12.9）
脱水	4（6.5）	2（3.2）
高カリウム血症	1（1.6）	0
低アルブミン血症	1（1.6）	0
精神障害	1（1.6）	0
不眠症	1（1.6）	0
神経系障害	15（24.2）	0
頭痛	6（9.7）	0
味覚異常	5（8.1）	0
末梢性感覚ニューロパチー	2（3.2）	0
コリン作動性症候群	1（1.6）	0
浮動性めまい	1（1.6）	0
肝性脳症	1（1.6）	0
眼障害	2（3.2）	0
眼脂	1（1.6）	0
網膜裂孔	1（1.6）	0
硝子体浮遊物	1（1.6）	0
耳及び迷路障害	1（1.6）	0
回転性めまい	1（1.6）	0
心臓障害	2（3.2）	0
徐脈	1（1.6）	0

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
心筋症	1(1.6)	0
血管障害	33(53.2)	16(25.8)
高血圧	28(45.2)	16(25.8)
ほてり	4(6.5)	0
潮紅	1(1.6)	0
静脈血栓症	1(1.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	40(64.5)	2(3.2)
鼻出血	25(40.3)	0
発声障害	18(29.0)	0
しゃっくり	4(6.5)	0
咳嗽	3(4.8)	0
鼻漏	2(3.2)	0
無気肺	1(1.6)	0
間質性肺疾患	1(1.6)	1(1.6)
口腔咽頭痛	1(1.6)	0
咽頭の炎症	1(1.6)	1(1.6)
胃腸障害	56(90.3)	16(25.8)
下痢	42(67.7)	12(19.4)
悪心	36(58.1)	2(3.2)
口内炎	28(45.2)	4(6.5)
嘔吐	17(27.4)	0
腹痛	8(12.9)	0
便秘	6(9.7)	0
消化管出血	4(6.5)	0
齲歯	2(3.2)	0
歯肉痛	2(3.2)	0
瘻孔	2(3.2)	0
腹部膨満	1(1.6)	0
腸炎	1(1.6)	0
胃潰瘍	1(1.6)	0
痔核	1(1.6)	0
食道炎	1(1.6)	1(1.6)
歯周病	1(1.6)	0
皮膚及び皮下組織障害	42(67.7)	0
脱毛症	30(48.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	8(12.9)	0
発疹	6(9.7)	0
皮膚色素過剰	6(9.7)	0
色素沈着障害	3(4.8)	0
多汗症	2(3.2)	0
爪変色	2(3.2)	0
爪の障害	2(3.2)	0
そう痒症	2(3.2)	0

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
薬疹	1(1.6)	0
異汗性湿疹	1(1.6)	0
湿疹	1(1.6)	0
斑状丘疹状皮疹	1(1.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害	6(9.7)	0
関節痛	2(3.2)	0
背部痛	2(3.2)	0
筋痙縮	1(1.6)	0
顎骨壊死	1(1.6)	0
腎及び尿路障害	19(30.6)	6(9.7)
蛋白尿	19(30.6)	6(9.7)
生殖系及び乳房障害	1(1.6)	0
性器出血	1(1.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	41(66.1)	4(6.5)
疲労	38(61.3)	3(4.8)
発熱	10(16.1)	0
末梢性浮腫	2(3.2)	0
無力症	1(1.6)	1(1.6)
非心臓性胸痛	1(1.6)	0
臨床検査	11(17.7)	2(3.2)
体重減少	6(9.7)	2(3.2)
血中ビリルビン増加	3(4.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.6)	0
傷害、中毒及び処置合併症	2(3.2)	0
転倒	1(1.6)	0
ストーマ部出血	1(1.6)	0

MedDRA version 18.0、NCI-CTC version 4.03

臨床成績

●副作用

＜海外第Ⅲ相臨床試験（n=611）＞

	発現例数（%）	
	全Grade	Grade 3以上
感染症及び寄生虫症	107（17.5）	30（4.9）
尿路感染	11（1.8）	1（0.2）
鼻炎	6（1.0）	0
口腔カンジダ症	7（1.1）	0
下気道感染	7（1.1）	1（0.2）
結膜炎	6（1.0）	0
好中球減少性感染	5（0.8）	5（0.8）
歯肉炎	7（1.1）	0
膀胱炎	5（0.8）	1（0.2）
敗血症	5（0.8）	5（0.8）
肺炎	2（0.3）	2（0.3）
口腔ヘルペス	2（0.3）	0
咽頭炎	4（0.7）	0
帯状疱疹	3（0.5）	0
大葉性肺炎	1（0.2）	1（0.2）
単純ヘルペス	1（0.2）	0
鼻咽頭炎	3（0.5）	0
副鼻腔炎	3（0.5）	0
歯感染	1（0.2）	0
歯膿瘍	2（0.3）	0
インフルエンザ	1（0.2）	0
カテーテル留置部位感染	2（0.3）	1（0.2）
胃腸炎	1（0.2）	0
医療機器関連感染	2（0.3）	0
外陰膣真菌感染	2（0.3）	0
感染	2（0.3）	1（0.2）
気管支炎	2（0.3）	0
憩室炎	2（0.3）	0
口腔感染	1（0.2）	0
好中球減少性敗血症	2（0.3）	2（0.3）
食道カンジダ症	2（0.3）	1（0.2）
爪囲炎	1（0.2）	0
歯周炎	1（0.2）	0
ブドウ球菌性敗血症	1（0.2）	1（0.2）
レンサ球菌性肺炎	1（0.2）	1（0.2）
β溶血性レンサ球菌感染	1（0.2）	1（0.2）
医療機器関連敗血症	1（0.2）	1（0.2）
陰部ヘルペス	1（0.2）	0
外耳炎	1（0.2）	0
顎膿瘍	1（0.2）	0
気腫性膀胱炎	1（0.2）	0
胸壁膿瘍	1（0.2）	0
口腔真菌感染	1（0.2）	1（0.2）

	発現例数（%）	
	全Grade	Grade 3以上
口唇感染	1（0.2）	0
上気道感染	1（0.2）	0
腎感染	1（0.2）	0
足部白癬	1（0.2）	0
直腸周囲膿瘍	1（0.2）	1（0.2）
直腸膿瘍	1（0.2）	1（0.2）
膿疱性皮疹	1（0.2）	0
敗血症性ショック	1（0.2）	1（0.2）
肺感染	1（0.2）	0
皮下組織膿瘍	1（0.2）	0
皮膚感染	1（0.2）	0
蜂巣炎	1（0.2）	0
扁桃炎	1（0.2）	0
肛門膿瘍	1（0.2）	1（0.2）
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1（0.2）	0
腫瘍出血	1（0.2）	0
血液及びリンパ系障害	262（42.9）	176（28.8）
好中球減少症	239（39.1）	156（25.5）
血小板減少症	23（3.8）	5（0.8）
発熱性好中球減少症	20（3.3）	20（3.3）
貧血	15（2.5）	6（1.0）
白血球減少症	10（1.6）	3（0.5）
リンパ球減少症	1（0.2）	0
顆粒球減少症	1（0.2）	1（0.2）
汎血球減少症	2（0.3）	2（0.3）
ヘモグロビン血症	1（0.2）	1（0.2）
凝血異常	1（0.2）	1（0.2）
血栓性微小血管症	1（0.2）	0
免疫系障害	10（1.6）	0
過敏症	6（1.0）	0
薬物過敏症	4（0.7）	0
代謝及び栄養障害	167（27.3）	38（6.2）
食欲減退	144（23.6）	17（2.8）
脱水	34（5.6）	19（3.1）
低カリウム血症	2（0.3）	1（0.2）
糖尿病	1（0.2）	0
高尿酸血症	1（0.2）	1（0.2）
低ナトリウム血症	1（0.2）	1（0.2）
低リン酸血症	1（0.2）	1（0.2）
精神障害	17（2.8）	1（0.2）
不眠症	5（0.8）	0

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
不安	4(0.7)	0
気分変化	2(0.3)	0
錯乱状態	2(0.3)	1(0.2)
うつ病	2(0.3)	0
神経過敏	1(0.2)	0
精神状態変化	1(0.2)	0
涙ぐむ	1(0.2)	0
神経系障害	200(32.7)	30(4.9)
頭痛	76(12.4)	7(1.1)
味覚異常	37(6.1)	0
嗜眠	32(5.2)	8(1.3)
浮動性めまい	18(2.9)	0
末梢性ニューロパチー	28(4.6)	4(0.7)
錯感覚	15(2.5)	0
コリン作動性症候群	11(1.8)	0
多発ニューロパチー	10(1.6)	1(0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	10(1.6)	1(0.2)
味覚消失	7(1.1)	0
異常感覚	5(0.8)	1(0.2)
失神	3(0.5)	3(0.5)
感覚鈍麻	3(0.5)	0
失声症	4(0.7)	0
振戦	2(0.3)	0
下肢静止不能症候群	2(0.3)	0
無嗅覚	2(0.3)	0
嗅覚錯誤	1(0.2)	0
腓骨神経麻痺	3(0.5)	2(0.3)
灼熱感	1(0.2)	0
一過性脳虚血発作	2(0.3)	2(0.3)
記憶障害	2(0.3)	0
神経痛	1(0.2)	0
平衡障害	1(0.2)	0
末梢性運動ニューロパチー	2(0.3)	0
てんかん	1(0.2)	0
会話障害	1(0.2)	0
筋緊張亢進	1(0.2)	0
健忘	1(0.2)	0
坐骨神経痛	1(0.2)	0
体位性めまい	1(0.2)	0
脳血管発作	1(0.2)	1(0.2)
片頭痛	1(0.2)	1(0.2)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1(0.2)	0

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
痙攣発作	1(0.2)	1(0.2)
眼障害	38(6.2)	0
流涙増加	18(2.9)	0
霧視	7(1.1)	0
眼乾燥	2(0.3)	0
視力障害	2(0.3)	0
眼痛	1(0.2)	0
眼の異物感	1(0.2)	0
羞明	2(0.3)	0
視力低下	1(0.2)	0
眼刺激	2(0.3)	0
眼瞼浮腫	1(0.2)	0
眼瞼痙攣	1(0.2)	0
眼そう痒症	1(0.2)	0
眼球浮腫	1(0.2)	0
眼充血	1(0.2)	0
眼瞼炎	1(0.2)	0
結膜出血	1(0.2)	0
糖尿病網膜症	1(0.2)	0
耳及び迷路障害	8(1.3)	0
回転性めまい	3(0.5)	0
耳鳴	2(0.3)	0
耳不快感	1(0.2)	0
聴力低下	1(0.2)	0
片耳難聴	1(0.2)	0
心臓障害	10(1.6)	4(0.7)
狭心症	2(0.3)	1(0.2)
チアノーゼ	2(0.3)	0
動悸	2(0.3)	0
頻脈	1(0.2)	0
心不全	1(0.2)	1(0.2)
心筋梗塞	1(0.2)	1(0.2)
心臓内血栓	1(0.2)	1(0.2)
血管障害	251(41.1)	126(20.6)
高血圧	224(36.7)	108(17.7)
深部静脈血栓症	14(2.3)	10(1.6)
表在性静脈炎	7(1.1)	0
ほてり	1(0.2)	0
潮紅	2(0.3)	0
大静脈血栓症	4(0.7)	3(0.5)
骨盤静脈血栓症	2(0.3)	2(0.3)
低血圧	3(0.5)	0
表在性血栓性静脈炎	3(0.5)	1(0.2)

臨床成績

●副作用

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
鎖骨下静脈血栓症	2(0.3)	1(0.2)
起立性低血圧	1(0.2)	1(0.2)
血腫	1(0.2)	0
血液量減少性ショック	1(0.2)	1(0.2)
塞栓症	1(0.2)	1(0.2)
静脈炎	1(0.2)	0
静脈血栓症	1(0.2)	0
静脈瘤	1(0.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	280(45.8)	34(5.6)
鼻出血	148(24.2)	1(0.2)
発声障害	139(22.7)	3(0.5)
肺塞栓症	24(3.9)	24(3.9)
呼吸困難	25(4.1)	0
しゃっくり	14(2.3)	1(0.2)
口腔咽頭痛	21(3.4)	0
鼻漏	20(3.3)	0
咳嗽	11(1.8)	0
労作性呼吸困難	4(0.7)	1(0.2)
湿性咳嗽	4(0.7)	1(0.2)
喀血	6(1.0)	0
鼻の炎症	4(0.7)	0
アレルギー性鼻炎	1(0.2)	0
咽頭の炎症	1(0.2)	0
鼻部不快感	1(0.2)	0
鼻閉	3(0.5)	0
咽喉乾燥	1(0.2)	0
喉頭紅斑	2(0.3)	0
肺臓炎	1(0.2)	1(0.2)
鼻痛	1(0.2)	0
鼻粘膜障害	2(0.3)	0
副鼻腔うっ血	1(0.2)	0
咽頭知覚不全	1(0.2)	0
逆流性喉頭炎	1(0.2)	0
急性肺水腫	1(0.2)	0
胸水	1(0.2)	0
低酸素症	1(0.2)	1(0.2)
肺うっ血	1(0.2)	0
肺高血圧症	1(0.2)	1(0.2)
肺動脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)
鼻乾燥	1(0.2)	0
鼻粘膜変色	1(0.2)	0
頻呼吸	1(0.2)	0
無気肺	1(0.2)	0
胃腸障害	524(85.8)	192(31.4)

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
下痢	383(62.7)	103(16.9)
悪心	295(48.3)	8(1.3)
口内炎	286(46.8)	75(12.3)
嘔吐	166(27.2)	12(2.0)
腹痛	74(12.1)	6(1.0)
便秘	63(10.3)	2(0.3)
消化管出血	38(6.2)	9(1.5)
消化不良	27(4.4)	1(0.2)
上腹部痛	34(5.6)	3(0.5)
アフタ性口内炎	28(4.6)	4(0.7)
口内乾燥	15(2.5)	0
口腔内潰瘍形成	18(2.9)	2(0.3)
放屁	11(1.8)	0
直腸出血	15(2.5)	2(0.3)
口腔内痛	10(1.6)	0
胃食道逆流性疾患	4(0.7)	0
嚥下障害	6(1.0)	0
腹部膨満	6(1.0)	0
流涎過多	5(0.8)	0
肛門周囲痛	9(1.5)	0
痔核	8(1.3)	0
小腸炎	7(1.1)	4(0.7)
肛門の炎症	7(1.1)	2(0.3)
歯肉痛	6(1.0)	0
食道炎	7(1.1)	1(0.2)
大腸炎	6(1.0)	4(0.7)
腹部不快感	6(1.0)	0
瘻孔	4(0.7)	1(0.2)
排便回数増加	2(0.3)	0
舌痛	4(0.7)	0
裂肛	5(0.8)	2(0.3)
嚥下痛	5(0.8)	1(0.2)
胃腸の炎症	4(0.7)	3(0.5)
下腹部痛	2(0.3)	0
口唇炎	2(0.3)	0
直腸炎	4(0.7)	0
歯痛	3(0.5)	0
イレウス	1(0.2)	0
胃炎	3(0.5)	0
口の錯感覚	3(0.5)	0
口唇潰瘍	3(0.5)	0
消化器痛	2(0.3)	0
舌色素沈着	3(0.5)	0
舌変色	1(0.2)	0

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
腹水	1(0.2)	0
便失禁	3(0.5)	0
肛門直腸不快感	1(0.2)	0
歯周病	2(0.3)	1(0.2)
歯の知覚過敏	2(0.3)	0
びらん性胃炎	2(0.3)	0
レッチング	2(0.3)	0
直腸しぶり	2(0.3)	0
軟便	2(0.3)	0
肛門そう痒症	2(0.3)	0
脂肪便	1(0.2)	0
胃潰瘍	1(0.2)	0
虚血性大腸炎	1(0.2)	1(0.2)
口腔障害	1(0.2)	0
口腔粘膜紅斑	1(0.2)	0
口腔粘膜水疱形成	1(0.2)	0
口唇変色	1(0.2)	0
好中球減少性大腸炎	1(0.2)	1(0.2)
舌障害	1(0.2)	0
舌潰瘍	1(0.2)	0
大腸潰瘍	1(0.2)	0
弛緩歯	1(0.2)	0
腸炎	1(0.2)	1(0.2)
腸間膜静脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)
腸潰瘍	1(0.2)	0
直腸潰瘍	1(0.2)	0
肛門潰瘍	1(0.2)	0
齲歯	1(0.2)	0
肝胆道系障害	8(1.3)	4(0.7)
高ビリルビン血症	3(0.5)	1(0.2)
門脈血栓症	1(0.2)	0
肝機能異常	1(0.2)	1(0.2)
肝細胞損傷	1(0.2)	1(0.2)
肝出血	1(0.2)	0
肝臓痛	1(0.2)	1(0.2)
出血性肝嚢胞	1(0.2)	0
皮膚及び皮下組織障害	247(40.4)	21(3.4)
脱毛症	154(25.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	59(9.7)	16(2.6)
皮膚色素過剰	38(6.2)	0
発疹	23(3.8)	1(0.2)
多汗症	10(1.6)	0
皮膚乾燥	12(2.0)	0

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
爪の障害	10(1.6)	0
そう痒症	6(1.0)	0
皮膚変色	7(1.1)	0
紅斑	4(0.7)	0
色素沈着障害	6(1.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	1(0.2)	0
皮膚炎	3(0.5)	0
寝汗	1(0.2)	0
皮膚潰瘍	4(0.7)	2(0.3)
蕁麻疹	3(0.5)	0
皮膚亀裂	2(0.3)	0
皮膚疼痛	3(0.5)	0
湿疹	1(0.2)	0
ざ瘡	1(0.2)	0
そう痒性皮疹	2(0.3)	0
アレルギー性皮膚炎	2(0.3)	0
水疱	2(0.3)	0
全身性そう痒症	1(0.2)	0
全身性皮疹	2(0.3)	0
爪甲離床症	1(0.2)	0
爪色素沈着	1(0.2)	0
爪破損	2(0.3)	0
斑状皮疹	1(0.2)	0
紫斑	1(0.2)	0
陰茎潰瘍形成	1(0.2)	0
乾癬	1(0.2)	0
顔面腫脹	1(0.2)	0
血管浮腫	1(0.2)	1(0.2)
爪の不快感	1(0.2)	0
爪軟化症	1(0.2)	0
剥脱性発疹	1(0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1(0.2)	1(0.2)
皮下出血	1(0.2)	0
皮膚剥脱	1(0.2)	0
皮膚反応	1(0.2)	0
痂皮	1(0.2)	0
筋骨格系及び結合組織障害	59(9.7)	5(0.8)
背部痛	19(3.1)	3(0.5)
筋肉痛	10(1.6)	0
筋痙縮	4(0.7)	0
四肢痛	8(1.3)	0
関節痛	9(1.5)	2(0.3)
頸部痛	5(0.8)	0
筋骨格痛	3(0.5)	0

臨床成績

●副作用

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
筋骨格系胸痛	1(0.2)	0
顎痛	2(0.3)	0
筋力低下	1(0.2)	0
四肢不快感	1(0.2)	0
顎骨壊死	1(0.2)	0
筋固縮	1(0.2)	0
筋骨格硬直	1(0.2)	0
軟骨炎	1(0.2)	0
腱炎	1(0.2)	0
腎及び尿路障害	73(11.9)	26(4.3)
蛋白尿	61(10.0)	18(2.9)
血尿	5(0.8)	0
急性腎不全	3(0.5)	3(0.5)
排尿困難	1(0.2)	0
ネフローゼ症候群	2(0.3)	2(0.3)
腎静脈血栓症	2(0.3)	2(0.3)
腎臓痛	1(0.2)	0
腎機能障害	1(0.2)	1(0.2)
腎嚢胞出血	1(0.2)	0
尿閉	1(0.2)	0
生殖系及び乳房障害	7(1.1)	1(0.2)
腟出血	3(0.5)	0
子宮出血	1(0.2)	0
亀頭包皮炎	1(0.2)	1(0.2)
骨盤痛	1(0.2)	0
腟の炎症	1(0.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	347(56.8)	104(17.0)
疲労	254(41.6)	69(11.3)
無力症	81(13.3)	26(4.3)
発熱	26(4.3)	2(0.3)
末梢性浮腫	18(2.9)	0
悪寒	8(1.3)	0
非心臓性胸痛	6(1.0)	0
医療機器関連の血栓症	5(0.8)	2(0.3)
倦怠感	6(1.0)	2(0.3)
注入部位静脈炎	6(1.0)	0
注射部位反応	4(0.7)	0
疼痛	2(0.3)	0
インフルエンザ様疾患	2(0.3)	0
温度変化不耐症	4(0.7)	0
胸痛	3(0.5)	0
全身健康状態低下	3(0.5)	3(0.5)
治癒不良	1(0.2)	1(0.2)

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
カテーテル留置部位紅斑	2(0.3)	0
カテーテル留置部位疼痛	2(0.3)	0
医療機器合併症	2(0.3)	0
活動状態低下	2(0.3)	1(0.2)
胸部不快感	1(0.2)	0
注射部位静脈炎	1(0.2)	0
末梢腫脹	3(0.5)	0
カテーテル留置部位炎症	1(0.2)	0
カテーテル留置部位関連反応	1(0.2)	0
医療機器閉塞	2(0.3)	0
注入部位刺激感	2(0.3)	0
注入部位血管外漏出	1(0.2)	0
注入部位変色	1(0.2)	0
浮腫	2(0.3)	0
歩行障害	2(0.3)	0
死亡	1(0.2)	1(0.2)
カテーテル留置部位静脈炎	1(0.2)	0
カテーテル留置部位発疹	1(0.2)	0
異常感	1(0.2)	0
顔面痛	1(0.2)	0
顔面浮腫	1(0.2)	0
全身性浮腫	1(0.2)	0
注射部位漏出	1(0.2)	0
注入部位血栓	1(0.2)	0
粘膜の炎症	1(0.2)	1(0.2)
臨床検査	130(21.3)	18(2.9)
体重減少	103(16.9)	7(1.1)
尿中蛋白/クレアチニン比増加	10(1.6)	1(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(1.1)	3(0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(0.7)	3(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.3)	2(0.3)
血清クレアチニン上昇	4(0.7)	0
ヘモグロビン減少	3(0.5)	1(0.2)
国際標準比増加	1(0.2)	1(0.2)
尿中蛋白陽性	2(0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	2(0.3)	2(0.3)
肝機能検査異常	1(0.2)	0
肝酵素上昇	1(0.2)	0
血中尿素増加	1(0.2)	0

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
心電図QT延長	1(0.2)	0
総蛋白減少	1(0.2)	0
体重増加	1(0.2)	0
尿中血陽性	1(0.2)	0
傷害、中毒及び処置合併症	11(1.8)	3(0.5)
ストーマ部出血	5(0.8)	3(0.5)
ストーマ部反応	1(0.2)	0
化学的損傷	1(0.2)	0
挫傷	1(0.2)	0
処置後出血	1(0.2)	0
熱射病	1(0.2)	0
皮膚損傷	1(0.2)	0
裂傷	1(0.2)	0

MedDRA version 18.0、NCI-CTC version 3.0

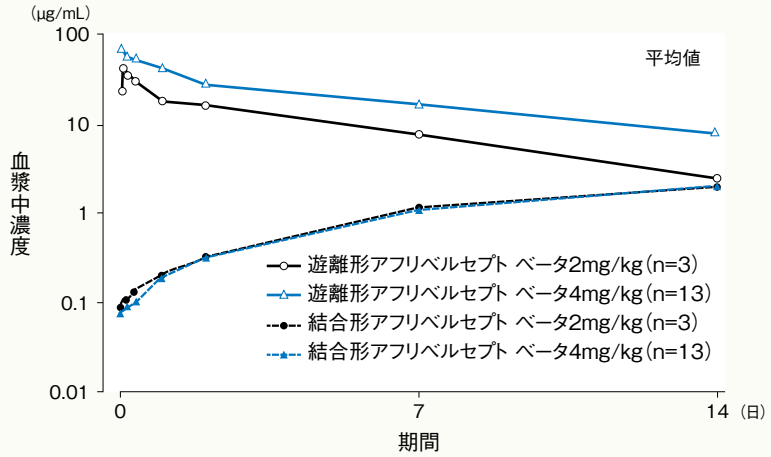
薬物動態

●血漿中濃度

単回投与(日本人データ)[5)、6)]

日本人患者にFOLFIRIとの併用でアフリベルセプト ベータ2mg/kg又は4mg/kgを点滴静注で単回投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

用量別にみたアフリベルセプト ベータの血漿中濃度推移



用量別にみた遊離形アフリベルセプト ベータの薬物動態パラメータ

	アフリベルセプト ベータ	
	2mg/kg(n=3)	4mg/kg(n=13)
C_{max}(μg/mL)	40.5(18)	69.7(28)
t_{max}(day)	0.0868(0.084, 0.0882)	0.0833(0.0382, 0.170)
$AUC_{(14days)}$(μg・day/mL)	139(17)	251(36)
$t_{1/2}$(day)	4.81(28)	5.54(14)*1
V_{ss}(L)	4.38(17)	4.68(20)*1
CL(L/day)	0.713(24)	0.655(19)*1

幾何平均値(CV%)または中央値(最低値, 最高値)
*1:n=8
C_{max}:最高血漿中濃度　t_{max}:最高血漿中濃度到達時間　$AUC_{(14days)}$:投与後0時間から14日までの血中濃度ー時間曲線下面積　$t_{1/2}$:最終相での消失半減期
V_{ss}:定常状態分布容積　CL:クリアランス

対　　象:日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者16例
方　　法:アフリベルセプト ベータ2mg/kg(n=3)又は4mg/kg(n=13)を2週間間隔でDay1に1時間以上かけて静注した。アフリベルセプト ベータの投与終了後、速やかにFOLFIRI*2を投与した。

*2:レボホリナート200mg/m²を2時間静注、イリノテカン150mg/m²を90分間静注した後、5-フルオロウラシル400mg/m²を急速静注し、次に5-フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間持続静注した。

6) Yoshino T et al:Invest New Drug 31(4), 910-917, 2013
本試験はSanofiの資金提供により実施された

反復投与(外国人データ)[7)]

FOLFIRIとの併用でアフリベルセプト ベータ4mg/kgを反復投与したとき、遊離形アフリベルセプト ベータのトラフ濃度は5サイクルで定常状態(18.4μg/mL)に達した。母集団薬物動態解析に基づくと、アフリベルセプト ベータ4mg/kgを2週に1回反復投与したとき、初回投与時に対する定常状態のAUCの比は1.2と推定された。

ザルトラップの用法及び用量
イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、アフリベルセプト ベータ(遺伝子組換え)として1回4mg/kg(体重)を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

●分　布

分布（ラット、日本人データ）[5)、6)、8)]

ラットに^{125}I標識-アフリベルセプト ベータ1mg/kgを単回静脈内投与したところ、大部分の放射能が循環血中に限定された。組織内放射能は肝臓（11.4%）、腎臓（1.33%）、脾臓（0.42%）、肺（0.34%）、及び心臓（0.19%）の順であり、組織内に著しく蓄積する可能性は低いことが示唆された。
日本人患者において、FOLFIRIとの併用でアフリベルセプト ベータ2及び4mg/kgを点滴静注で単回投与したときの遊離形アフリベルセプト ベータの分布容積は、それぞれ4.38L及び4.68Lであった。

●代　謝

代謝

アフリベルセプト ベータは融合タンパク質であるため、代謝試験は実施しなかった。なお、バイオテクノロジー応用医薬品で予想されている代謝は、小ペプチド及びアミノ酸への分解である。

●排　泄

排泄（ラット、日本人データ）[5)、6)、9)]

腎摘出雌ラット及びシャムオペ雌ラットにアフリベルセプト ベータ1mg/kgを単回静脈内投与した結果、アフリベルセプト ベータの腎排泄はわずかであることが示唆された。
日本人患者において、FOLFIRIとの併用でアフリベルセプト ベータ2及び4mg/kgを点滴静注で単回投与したときの遊離形アフリベルセプト ベータの半減期は、それぞれ4.81日及び5.54日、クリアランスは、それぞれ0.713L/日及び0.655L/日であった。

●薬物相互作用

薬物相互作用（外国人データ含む）

アフリベルセプト ベータとオキサリプラチン※、シスプラチン※、5-フルオロウラシル、イリノテカン、ドセタキセル※、ペメトレキセド※、ゲムシタビン※及びエルロチニブ※を併用したとき、併用投与時にみられた遊離形及び結合形アフリベルセプト ベータ濃度は、単剤投与時にみられた濃度と同程度であったことから、これらの併用薬はアフリベルセプト ベータの薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた。また、アフリベルセプト ベータはこれらの併用薬の薬物動態に影響を及ぼさないと推定された。

●特殊病態患者における薬物動態

腎障害患者（外国人データ）[10)]

母集団薬物動態解析に用いた患者1,507例のうち、549例（36%）が軽度の腎障害（CL_{CR}：50～80mL/分）、96例（6%）が中等度の腎障害（CL_{CR}：30～<50mL/分）、5例（<1%）が重度の腎障害（CL_{CR}：<30mL/分）であった。アフリベルセプト ベータのクリアランスに対するCL_{CR}の影響は小さく、CL_{CR}が47.8mL/分（データセットの5パーセンタイル）における、遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランスの減少は6.48%であった。遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランスの平均値（CV%）は、正常患者の1.08L/日（32%）に比べて、重度の腎障害患者では0.633L/日（62%）、中等度の腎障害患者では0.803L/日（28%）、軽度の腎障害患者では0.907L/日（26%）であった。
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

肝障害患者（外国人データ）[11)]

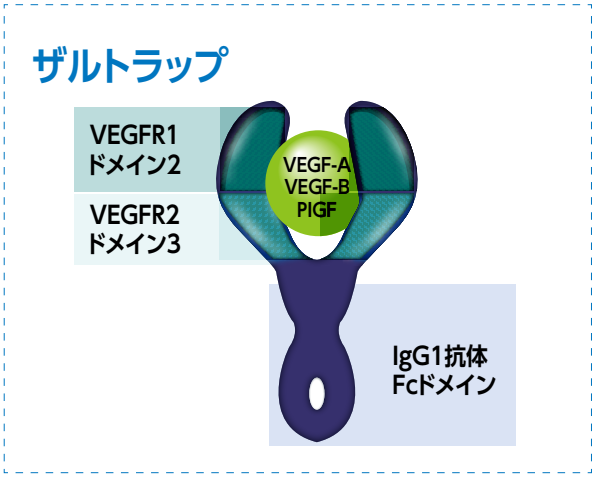
母集団薬物動態解析に用いた患者1,507例において、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼは、遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランスに影響しなかった。補正アルカリホスファターゼ値が高い患者［アルカリホスファターゼがULN（正常値上限）の3.24倍以上］ではクリアランスが12.9%増加すると母集団解析より推定された。しかし、肝障害の程度別の遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランス値はいずれもあまり大きな差がみられず、アフリベルセプト ベータのクリアランスに対する肝障害の影響は認められなかった。なお、ビリルビン値が3 ULNを超える肝障害患者のデータは得られていない。

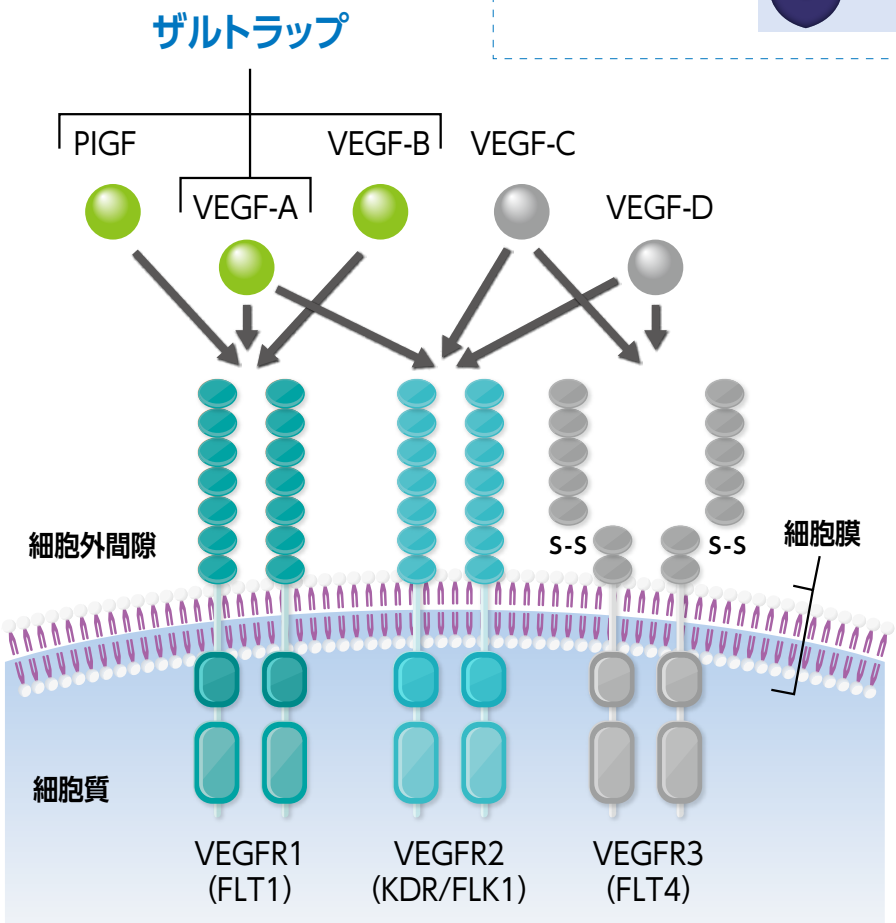
※：本剤の承認された用法は、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用である。

●作用機序

作用機序[12)]

アフリベルセプト ベータは、ヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン及びヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメインを、ヒトIgG1のFcドメインに融合した組換えタンパク質であり、血管内皮増殖因子（VEGF）-A、VEGF-B及びVEGFファミリーに属する胎盤増殖因子（PlGF）とVEGFRとの結合を阻害することにより、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。





●非臨床試験

VEGFファミリー関連リガンドに対する結合（*in vitro*）[12)]

アフリベルセプト ベータは検討した12種類中10種類のリガンドと特異的かつ測定可能な結合相互作用を示し、測定可能な結合相互作用が認められなかったのはヒトVEGF-C及びヒトVEGF-Dのみであった。アフリベルセプト ベータはヒト、マウス、ラット及びウサギVEGF-Aに対して、ピコモル濃度以下のK_D値で結合親和性を示した。アフリベルセプト ベータはヒト及びマウスPlGFに対しても親和性を示した。

VEGFファミリー関連リガンドとの結合相互作用パラメータ（BiaCore法）

リガンド	K_D（pmol/L）
ヒト VEGF-A_{165}	0.497
ヒト VEGF-A_{121}	0.360
ヒト VEGF-B_{108}	1.92
ヒト PIGF-2	38.8
ヒト PIGF-1	392.0
マウス VEGF-A_{164}	0.585
マウス VEGF-A_{120}	0.571
マウス PIGF-2	3.33
ラット VEGF-A_{164}	0.471
ウサギ VEGF-A_{165}	0.775
ヒト VEGF-C	NB
ヒト VEGF-D	NB

K_D：平衡解離定数　　NB：結合しない

薬効薬理

●非臨床試験

結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果（マウス）[13)]

早期マウス結腸腺癌細胞株C51移植SCIDマウスにおいて、アフリベルセプト ベータは高用量2用量（40mg/kg/回及び10mg/kg/回）で高い腫瘍増殖抑制効果を示した。最低用量である2.5mg/kg/回でも活性が認められた。進行期マウス結腸腺癌細胞株C51移植SCIDマウスにおいて、アフリベルセプト ベータは40mg/kg/回及び25mg/kg/回で活性を示したが、10mg/kg/回及び2.5mg/kg/回では活性を示さなかった。進行期ヒト結腸腺癌細胞株HT29移植SCIDマウスにおいて、アフリベルセプト ベータは検討したすべての用量（2.5～40mg/kg/回）で活性を示した。進行期ヒト結腸・直腸癌細胞株COLO205移植SCIDマウスにおいて、アフリベルセプト ベータは検討したすべての用量（10～40mg/kg/回）で活性を示した。早期ヒト結腸・直腸癌細胞株HCT116移植Swiss雌ヌードマウスにおいて、アフリベルセプト ベータは検討したすべての用量（2.5～40mg/kg/回）で活性を示した。進行期結腸・直腸癌細胞株HCT116移植SCIDマウスにおいて、アフリベルセプト ベータは10～40mg/kg/回の用量で活性を示したが、4mg/kg/回では活性を示さなかった。

結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果

腫瘍モデル（投与開始時点における腫瘍組織量中央値）	投与スケジュール（腫瘍移植後日数）	アフリベルセプト ベータ投与量（mg/kg/回）	腫瘍増殖遅延値*1（日）	Log cell kill値*2	判定
早期C51	3、6、10、13、17、20日	2.5	5.4	1.1	活性
		10	15.3	3.1	高活性
		40	20.7	4.2	高活性
進行期C51（261-271mg）	9、14日	2.5	0.9	0.2	不活性
		10	0.5	0.1	不活性
		25	4.7	1.2	活性
		40	7.9	2.0	活性
進行期HT-29（132-136mg）	10、13、17、20、24、27日	2.5	8.8	0.7	活性
		10	23.0	1.8	活性
		40	27.2	2.2	活性
進行期COLO205（108-135mg）	13、16、20、23日	10	16.0	0.9	活性
		25	19.7	1.1	活性
		40	27.4	1.6	活性
早期HCT116	4、7、11、14日	2.5	13.2	1.3	活性
		10	21.9	2.2	活性
		25	22.1	2.2	活性
		40	25.2	2.5	活性
進行期HCT116（113-144mg）	11、14、18、21、25、28日	4	8.1	0.6	不活性
		10	12.9	0.9	活性
		25	20.2	1.4	活性
		40	22.1	1.6	活性

n=5～8

*1：［アフリベルセプト ベータ群で腫瘍が所定の大きさ（750又は1,000mg）に到達する時間の中央値］－［対照（無処置）群で腫瘍が所定の大きさ（750又は1,000mg）に到達する時間の中央値］

*2：腫瘍増殖遅延値/［3.32×（腫瘍が2倍の大きさに到達する時間の中央値）］（log cell kill値≧0.7：活性；腫瘍増殖抑制作用あり、log cell kill値>2.8：高活性）

化学療法剤を併用したときの抗腫瘍効果（マウス）[14)]

アフリベルセプト ベータと細胞毒性薬であるオキサリプラチン※を併用投与したとき、マウス結腸腺癌細胞株C51の増殖を相乗的に抑制した。アフリベルセプト ベータと代謝拮抗薬5-フルオロウラシルを複数用量の組合せで併用投与したとき、早期乳腺癌細胞株MA13/Cの増殖を相乗的に抑制し、宿主毒性の重複はみられなかった。アフリベルセプト ベータとトポイソメラーゼI阻害剤であるイリノテカンを併用投与したときにも、複数の用量で進行期結腸癌細胞株HCT116に対する相乗的効果が認められ、宿主毒性の重複はみられなかった。また、微小管を標的とするドセタキセル※及びパクリタキセル※の2剤とアフリベルセプト ベータを併用投与したときには、複数の用量で抗腫瘍効果が増強された。

化学療法剤を併用したときの抗腫瘍効果

併用薬（＋アフリベルセプト ベータ）	マウスに移植した腫瘍	併用時の結果
オキサリプラチン※	マウス結腸腺癌細胞株C51	相乗効果
5-フルオロウラシル	マウス乳腺癌細胞株MA13/C	相乗効果
ドセタキセル※	マウス黒色腫細胞株B16	効果の増強あり
イリノテカン	ヒト結腸癌細胞株HCT116	相乗効果
パクリタキセル※	ヒト卵巣腺癌細胞株OVCAR-3	効果の増強あり

※：本剤の承認された用法は、イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用である。

一般薬理試験及び毒性試験

●一般薬理試験

中枢神経系に対する影響（サル）[15)]

カニクイザルに対して、アフリベルセプト ベータ1.5、5、15及び30mg/kgを週2回13週間皮下投与、2、10及び30mg/kgを週1回1ヵ月間静脈内投与、3、10及び30mg/kgを週1回13週間静脈内投与又は3、10及び30mg/kgを週1回15週間静脈内投与後、27週目まで隔週投与において、中枢神経系に対する投与と直接関連した重要な影響は認められなかった。

心血管系に対する影響（サル）[15)]

カニクイザルに対して、アフリベルセプト ベータ1.5、5、15及び30mg/kgを週2回13週間皮下投与、2、10及び30mg/kgを週1回1ヵ月間静脈内投与、3、10及び30mg/kgを週1回13週間静脈内投与又は3、10及び30mg/kgを週1回15週間静脈内投与後、27週目まで隔週投与において、これらのパラメータに対する投与に関連した影響は認められなかった。

血栓形成に対する影響（ウサギ）[15)]

ニュージーランドホワイトウサギ電解質障害モデル（雄6～11例／群）に対して、電流刺激開始日を起点として、-6、-3及び1日目にアフリベルセプト ベータ0.3、3及び30mg/kg/回の用量で30分間静脈内持続投与において、活性化凝固時間、血液学的検査及び凝固検査パラメータ、血圧、心拍数、血流量（下行大動脈及び右頸静脈）、電流刺激開始から血栓性閉塞までの経過時間、及び血管重量（血栓重量を含む）によって評価される静脈及び動脈血栓形成に対する影響は認められなかった。

血圧に対する影響（マウス、ラット）[15)]

C57BL/6マウス（雄4～6例）に対して、アフリベルセプト ベータ2.5、25mg/kgを単回皮下投与において、収縮期及び拡張期血圧の上昇並びに一過性の心拍数の減少が認められ、それぞれ7及び21～24日間の血圧上昇の持続が認められた。

Wistar-Kyotoラット（雄3～9例）に対して、アフリベルセプト ベータ0.05、0.15、0.5、1、2.5、5、10、25mg/kgを単回皮下投与において、用量依存的な収縮期及び拡張期血圧の上昇並びに一過性の心拍数の減少が認められ、0.5及び25mg/kg群において、それぞれ5及び16～17日間の血圧上昇の持続が認められた。

Wistar-Kyotoラット（雄4～6例）に対して、アフリベルセプト ベータ25mg/kgを週1回、3週間皮下投与において、各種降圧剤は、アフリベルセプト ベータによって誘発された血圧上昇を効果的に軽減した。

呼吸器系に対する影響（ラット）[15)]

Sprague Dawleyラット（雄8例／群）に対して、アフリベルセプト ベータ10、50及び250mg/kgを単回30分間静脈内持続投与において、投与後1日目及び7日目の測定時点に関係なく、呼吸パラメータに対する生物学的に問題となる影響は誘発されなかった。

腎／泌尿器系に対する影響（マウス）[15)]

C57BL/6マウス（雄6例／群）に対して、アフリベルセプト ベータ25mg/kgを週2回、4週間皮下投与において、腎機能に対する生物学的に問題となる影響は誘発されなかった。

●毒性試験

単回投与毒性試験(ラット)

動物種 性別 数／群	投与期間	投与方法	投与用量 (mg/kg/回) 対照を除く	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見
SDラット (雌雄各5例)	単回投与	週1回 4週間 静脈内	50、150、500	150	500mg/kgまでの用量での単回投与による死亡及び用量制限毒性は認められなかった。

SD：Sprague Dawley

反復投与毒性試験(サル)[16)]

動物種 性別 数／群	投与期間 投与経路 投与用量 (mg/kg/回)	毒性 パラメータ 無毒性量 (mg/kg/回)	所見
カニクイザル (雌雄各4～6例)	週2回 13週間 皮下 0、1.5、5、15、30	<1.5	≧1.5mg/kg：赤血球系パラメータ(RBC、Hb及びHt)の高値、血清総タンパク、アルブミン及びA/G比の低値、腎臓の糸球体メサンギウム基質の増加、尿細管の再生、副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、一次骨梁の減少、軟骨基質の変性、軟骨細胞柱の崩壊、骨端軟骨の肥厚並びに横行性の軟骨下骨板形成 ≧5mg/kg：グロブリン、血清BUN、コレステロール及びトリグリセリドの高値、尿中タンパクの高値、並びに尿細管内のタンパク円柱 30mg/kg：ALT、AST及びγ-GTPの高値、胆管過形成並びに慢性胆管炎が認められた。うち、15mg/kg以上の群で認められた赤血球系パラメータの高値及び卵巣の所見、並びに30mg/kg群で認められた腎臓、骨及び副腎の所見は6週間の回復期間中に完全には回復せず、回復期間が設けられた群の30mg/kg群の雄1/2例ではALPの高値が認められた。
カニクイザル (雌雄各5～8例)	週1回 4週間 静脈内 0、2、10、30	<2	≧2mg/kg：赤血球系パラメータ(RBC、Hb及びHt)の高値、腎臓の糸球体メサンギウム基質の増加、大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、一次骨梁の減少、骨端軟骨の肥厚、横行性の軟骨下骨板形成及び副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少 ≧10mg/kg：血清総タンパク、血清アルブミン及びA/G比の低値、BUN高値、尿中タンパクの高値、大腿骨における軟骨基質の変性並びに卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少 30mg/kg：総コレステロールの高値及び大腿骨における軟骨細胞柱の崩壊が認められた。うち、30mg/kg群で認められた腎臓及び骨の所見は6週間の回復期間中に完全には回復しなかった。
カニクイザル (雌雄各4～8例)	週1回 13週間 静脈内 0、3、10、30	<3	≧3mg/kg：円背位、赤色鼻分泌物、鼻の浮腫、大腿骨における骨幹端毛細血管侵入の減少、軟骨基質の変性、軟骨細胞柱の崩壊及び横行性の軟骨下骨板形成、両側腎蒼白、腎臓の糸球体メサンギウム細胞の増加、副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、子宮及び卵巣の重量低値、卵巣の成熟卵胞の減少及び黄体の消失、並びに腸の粘膜下組織の限局性血管炎 ≧10mg/kg：摂餌量の減少、体重及び体重増加量の低値、赤血球系パラメータ(RBC、Hb及びHt)の高値、アルブミン及びA/G比の低値、尿中タンパク及びミクロアルブミンの高値、脊柱後弯症、大腿骨における骨端軟骨の肥厚、卵巣の顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、並びに心臓の限局性血管炎 30mg/kg：血清リンの低値、トリグリセリドの高値、副腎重量の低値及び膀胱の限局性血管炎が認められた。うち、10mg/kg以上の群で認められた腎臓、骨及び卵巣の所見は13週間の回復期間中に完全には回復しなかった。また、回復期間終了時に脊柱後弯症が認められた動物で胸部及び腰部の傍脊椎骨格筋の筋線維の萎縮、変性及び壊死が認められた。

RBC：赤血球数　Hb：ヘモグロビン　Ht：ヘマトクリット　A/G：アルブミン/グロブリン　BUN：血中尿素窒素　ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ　γ-GTP：γグルタミルトランスペプチダーゼ　ALP：アルカリホスファターゼ

一般薬理試験及び毒性試験

●毒性試験

動物種 性別 数／群	投与期間 投与経路 投与用量 (mg/kg/回)	毒性 パラメータ 無毒性量 (mg/kg/回)	所見
カニクイザル (雌雄各4～6例)	週1回 15週間投与後 27週間目まで 隔週投与 静脈内 0、3、10、30	<3	3mg/kg雄：雄1/6例がアフリベルセプト ベータ投与に関連した一般状態の悪化に伴い試験182日目に安楽死された。安楽死例では鼻出血に伴う著しい貧血、白血球数、網状赤血球数及び好中球数の増加、血小板数の減少、壊死性炎症を伴う鼻中隔及び鼻甲介の萎縮及び消失等が認められた。なお、10及び30mg/kg/回群では安楽死例及び死亡例は認められなかった。 →3mg/kg：$AUC_{0\text{-}168h}$(348μg·day/mL)は臨床曝露量の約1.3倍 ≧3mg/kg：くしゃみ、鼻口部及び下顎の腫脹、痂皮形成又は発赤、被毛赤色化、皮膚乾燥、異常姿勢、円背位、食欲減退、削痩、活動性低下及び体重低値、フィブリノーゲンの高値、血小板数、網状赤血球数及び赤血球系パラメータ(RBC、Hb及びHt)の高値、コレステロール及びC-反応性タンパクの高値、γ-GTP、AST、ALP及びALTの高値、尿タンパク及びミクログロブリンの高値、全身及び大腿骨の骨塩量の低下、骨代謝マーカー(C-及びN-テロペプチド)の低値、椎骨関節面の変形性関節症、大腿骨及び腸骨の骨膜反応の頻度増加、軟骨細胞層の肥厚及び血管の増生及び変性、大腿骨及び脛骨の骨軟骨性外骨腫、軸性筋の筋線維萎縮を伴う脊柱(頸椎、胸椎及び腰椎)の骨軟骨性外骨腫及び脊柱の骨軟骨性外骨腫に惹起されたと考えられる脊柱後弯症、脊柱の軟骨性化生、腎臓の糸球体症、糸球体係蹄における過ヨウ素酸シッフ反応陽性物質増加、副腎の皮質束状帯細胞の好酸性変化を伴う空胞形成の減少、卵巣重量の低値、卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莢膜細胞の減少、子宮内膜及び筋層の萎縮、鼻中隔及び鼻甲介の萎縮及び消失、鼻腔の壊死性炎症、鼻腔の軟骨細胞の活性化、鼻腔粘膜呼吸上皮の変性、鼻腔の出血、化膿性滲出物、血管の増生及び血栓、並びに脳脈絡叢のマクロファージ浸潤 ≧10mg/kg：十二指腸粘膜の萎縮及び潰瘍、心臓、膵臓、十二指腸及び胆嚢における血管の増生、変性及び線維化、子宮重量の低値、並びに膣上皮萎縮 30mg/kg：脳の血管変性及び線維化、肝臓の門脈域の炎症並びに門脈周囲の壊死が認められた。うち、骨軟骨性外骨腫、鼻腔及び脳の所見、膵臓及び胆嚢における血管の増生及び変性、並びに十二指腸及び肝臓の所見は回復期間中に完全には回復しなかった。なお、回復期間中に10mg/kg群の雄1/2例で眼底検査では異常は認められなかったが、瞳孔拡大、垂直眼振、機能的盲目状態、脳神経(第Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ)の神経膠症を伴う神経線維変性及び慢性神経周囲炎症が認められた。

RBC：赤血球数　Hb：ヘモグロビン　Ht：ヘマトクリット　γ-GTP：γグルタミルトランスペプチダーゼ　AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ　ALP：アルカリホスファターゼ
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（サル）[17)]

動物種	投与方法	投与期間	用量 （mg/kg/回）	試験成績
カニクイザル	静脈内 最初の15週間は週1回、その後は2週に1回	27週間	0、3、10、30	・雌では、卵巣機能及び卵胞の発育の抑制が、検討したすべての用量で認められた。 ・アフリベルセプト ベータ誘発性の卵巣機能抑制は、最終投与後18週間以内に回復した。 ・雄における主要なアフリベルセプト ベータ誘発性の変化として、精子運動能低下及び精子形態異常の発現頻度増加が、3mg/kg/回以上で認められた。 ・これらの変化は、いずれも13週間の休薬期間後には完全に回復した。 ・本試験における受胎能に関する無毒性量は3mg/kg/回未満と判断された。

胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）[18)]

動物種	投与方法	投与期間	用量 （mg/kg/回）	試験成績
NZWウサギ	静脈内	妊娠6、9、12、15、18日	0、3、15、60	・アフリベルセプト ベータによる流産の誘発が60mg/kg/回のみで、軽微から中等度の母動物毒性及び早期吸収胚増加による生存胎児数減少が60mg/kg/回のみで、外表、内臓又は骨格奇形が3mg/kg/回以上で認められた。 ・本試験における無毒性量は、母動物に対して3mg/kg/回、胚胎児発生に対して3mg/kg/回未満と判断された。

NZW：ニュージーランドホワイト

局所刺激性試験（ウサギ、サル）

動物種	投与方法	投与期間	用量 （mg/mL/回 or mg/kg/回）	試験成績
NZWウサギ	静脈内 筋肉内 皮下	―	0、24.4、25、100	・注射部位における忍容性は良好であった。
カニクイザル	静脈内	4、13週間、6ヵ月	0、2、3、10、30	・注射部位の病理組織学的所見は認められなかった。

NZW：ニュージーランドホワイト

一般薬理試験及び毒性試験

●毒性試験

ヒトにおける組織交差反応性

動物種	試験方法	投与期間	用量 (μg/mL/回)	試験成績
ヒト組織	ビオチン標識したアフリベルセプト ベータの組織結合性を検討	−	5.0、25.0	・35のヒト組織(脳、心臓、肝臓、肺、腎臓及び消化管を含む)のいずれにおいても、交差反応性は認められなかった。

ヒト及びサルにおける溶血性及び凝集性試験

動物種	試験方法	投与期間	用量 (mg/mL/回)	試験成績
サル血液	サル及びヒトの血液に0.69～8.0 mg/mLのアフリベルセプト ベータを添加	−	0.69、2.09、4.17	・溶血及びタンパク沈殿物は認められなかった。
ヒト血液		−	0.5、2.0、4.0	
ヒト血液		−	8.0	

有効成分に関する理化学的知見 ZALTRAP®

●有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
［Aflibercept Beta（Genetical Recombination）］

本　　質：アフリベルセプト ベータは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～104番目はヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン、105～205番目はヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメイン、また206～432番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプト ベータは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプト ベータは、432個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約115,000）である。

製剤学的事項

●製剤学的事項

製剤の安定性

試験の種類	保存条件	保存容器	結果
長期保存試験	2～8℃	ガラス製バイアル及びゴム栓	36ヵ月後まで規格に適合した。
加速試験	25±2℃/60±5%RH		1ヵ月後まで規格に適合した。
苛酷試験	40±2℃/75±5%RH		1ヵ月後、規格に適合しなかった(凝集体及び類縁物質の増加並びに含量の低下)。
光安定性試験	総照度120万lx･hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W･h/m^{2}以上		規格に適合しなかった(凝集体の増加)。

取扱い上の注意/包装/関連情報/承認条件

ZALTRAP®

●取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。
■ **規制区分**：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること
■ **貯法**：2～8℃で保存
■ **有効期間**：36箇月

●包　装

ザルトラップ点滴静注100mg：4mL×1バイアル
ザルトラップ点滴静注200mg：8mL×1バイアル

●関連情報

● **承　認　番　号**：ザルトラップ点滴静注100mg：22900AMX00524
ザルトラップ点滴静注200mg：22900AMX00525
● **承　認　年　月**：2017年3月
● **薬価基準収載年月**：2017年5月
● **販 売 開 始 年 月**：2017年5月
● **再審査期間満了年月**：2025年3月（8年）
● **国 際 誕 生 年 月**：2012年8月

●承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

主要文献

●主要文献

	資料請求番号
1) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験（承認時評価資料）	[ZAL-04]
2) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（EFC10262/VELOUR試験）（承認時評価資料）	[ZAL-06]
3) Van Cutsem E et al：J Clin Oncol 30（28）, 3499-3506, 2012	[ZAL0002]
4) Tabernero J et al：Eur J Cancer 50（2）, 320-331, 2014	[ZAL0003]
5) 社内資料：国内第I相臨床試験（TCD10794試験）	[ZAL-07]
6) Yoshino T et al：Invest New Drug 31（4）, 910-917, 2013	[ZAL0001]
7) 社内資料：母集団薬物動態解析（外国人データ）	[ZAL-03]
8) 社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト ベータの分布	[ZAL-27]
9) 社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト ベータの腎排泄	[ZAL-31]
10) 社内資料：腎障害を有する患者における検討（外国人データ、母集団薬物動態解析）	[ZAL-24]
11) 社内資料：肝障害を有する患者における検討（外国人データ、母集団薬物動態解析）	[ZAL-23]
12) 社内資料：VEGFファミリーのリガンドに対する結合性	[ZAL-10]
13) 社内資料：非臨床薬効薬理試験	[ZAL-05]
14) 社内資料：アフリベルセプト ベータと化学療法の併用投与	[ZAL-21]
15) 社内資料：安全性薬理試験	[ZAL-28]
16) 社内資料：サル反復投与毒性試験	[ZAL-02]
17) 社内資料：カニクイザル受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	[ZAL-29]
18) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験	[ZAL-01]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 ZALTRAP®

●製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

製品に関するお問い合わせ
サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
フリーダイヤル 0120-109-905

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。 e-MR
e-MR 検索



2024年9月作成
MAT-JP-2406272-1.0-09/2024

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。
e-MR
e-MR 検索