

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／VEGF<sup>注</sup>阻害剤

**ザルトラップ<sup>®</sup> 点滴静注100mg**

**ザルトラップ<sup>®</sup> 点滴静注200mg**

**ZALTRAP<sup>®</sup>**

アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）製剤

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

剤 形	注射剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	ザルトラップ点滴静注100mg：1バイアル（4mL）中に アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）を100mg含有 ザルトラップ点滴静注200mg：1バイアル（8mL）中に アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）を200mg含有
一般名	和名：アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Aflibercept Beta (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年（平成29年）3月30日 薬価基準収載年月日：2017年（平成29年）5月24日 販売開始年月日：2017年（平成29年）5月29日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR <a href="http://e-mr.sanofi.co.jp/">http://e-mr.sanofi.co.jp/</a>

本IFは2020年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項… 3
  - (1) 承認条件…………… 3
  - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 3
6. RMPの概要…………… 4

## II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 5
  - (1) 和名…………… 5
  - (2) 洋名…………… 5
  - (3) 名称の由来…………… 5
2. 一般名…………… 5
  - (1) 和名 (命名法) …… 5
  - (2) 洋名 (命名法) …… 5
  - (3) ステム…………… 5
3. 構造式又は示性式…………… 5
4. 分子式及び分子量…………… 6
5. 化学名 (命名法) 又は本質…………… 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 6

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 7
  - (1) 外観・性状…………… 7
  - (2) 溶解性…………… 7
  - (3) 吸湿性…………… 7
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 7
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 7
  - (6) 分配係数…………… 7
  - (7) その他の主な示性値…………… 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性… 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 7

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
  - (1) 剤形の区別…………… 8
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 8
  - (3) 識別コード…………… 8
  - (4) 製剤の物性…………… 8
  - (5) その他…………… 8
2. 製剤の組成…………… 9
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤…………… 9
  - (2) 電解質等の濃度…………… 9
  - (3) 熱量…………… 9
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 9
4. 力価…………… 9
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9

6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 11
9. 溶出性…………… 11
10. 容器・包装…………… 12
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 12
  - (2) 包装…………… 12
  - (3) 予備容量…………… 12
  - (4) 容器の材質…………… 12
11. 別途提供される資材類…………… 12
12. その他…………… 13

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 14
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 14
3. 用法及び用量…………… 14
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 14
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 14
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 15
5. 臨床成績…………… 16
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 16
  - (2) 臨床薬理試験…………… 19
  - (3) 用量反応探索試験…………… 20
  - (4) 検証的試験…………… 24
    - 1) 有効性検証試験…………… 24
    - 2) 安全性試験…………… 28
  - (5) 患者・病態別試験…………… 28
  - (6) 治療的使用…………… 28
    - 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 28
    - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 28
  - (7) その他…………… 28

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 29
2. 薬理作用…………… 29
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 29
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 30
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 39

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 40
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 40
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 40
  - (3) 中毒域…………… 41
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 41

2. 薬物速度論的パラメータ	42
(1) 解析方法	42
(2) 吸収速度定数	42
(3) 消失速度定数	42
(4) クリアランス	42
(5) 分布容積	42
(6) その他	42
3. 母集団（ポピュレーション）解析	42
(1) 解析方法	42
(2) パラメータ変動要因	42
4. 吸収	43
5. 分布	43
(1) 血液－脳関門通過性	43
(2) 血液－胎盤関門通過性	43
(3) 乳汁への移行性	43
(4) 髄液への移行性	43
(5) その他の組織への移行性	43
(6) 血漿蛋白結合率	43
6. 代謝	44
(1) 代謝部位及び代謝経路	44
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	44
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	44
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	44
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	45

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
(1) 合併症・既往歴等のある患者	48
(2) 腎機能障害患者	48
(3) 肝機能障害患者	48
(4) 生殖能を有する者	49
(5) 妊婦	49
(6) 授乳婦	49
(7) 小児等	50
(8) 高齢者	50
7. 相互作用	50
(1) 併用禁忌とその理由	50
(2) 併用注意とその理由	50
8. 副作用	50

(1) 重大な副作用と初期症状	51
(2) その他の副作用	53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
10. 過量投与	60
11. 適用上の注意	60
12. その他の注意	61
(1) 臨床使用に基づく情報	61
(2) 非臨床試験に基づく情報	61

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	62
(1) 薬効薬理試験	62
(2) 安全性薬理試験	62
(3) その他の薬理試験	63
2. 毒性試験	64
(1) 単回投与毒性試験	64
(2) 反復投与毒性試験	64
(3) 遺伝毒性試験	66
(4) がん原性試験	66
(5) 生殖発生毒性試験	66
(6) 局所刺激性試験	67
(7) その他の特殊毒性	67

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	68
2. 有効期間	68
3. 包装状態での貯法	68
4. 取扱い上の注意	68
5. 患者向け資材	68
6. 同一成分・同効薬	68
7. 国際誕生年月日	68
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	69
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
11. 再審査期間	69
12. 投薬期間制限に関する情報	69
13. 各種コード	69
14. 保険給付上の注意	69

## XI. 文献

1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	71

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	72
2. 海外における臨床支援情報	73

## XIII. 備考

その他の関連資料	77
----------	----

## 略語表

略語	略語内容
ADCC	抗体依存性細胞傷害
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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>(0-t)</sub> (又は AUC <sub>last</sub> )	投与後 0 時間から実際の定量下限 (LLOQ) を上回る最終血中濃度の測定時点までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-14days</sub>	投与後 0 時間から注射後 14 日時点までの血中濃度－時間曲線下面積
CDC	補体依存性細胞傷害
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CL <sub>CR</sub>	クレアチニンクリアランス
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CTCAE	有害事象共通用語規準
CV	変動係数
DCR	病勢コントロール率
DLT	用量制限毒性
DOC	ドセタキセル
ECOG PS	米国東海岸がん臨床試験グループ パフォーマンスステータス
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法
FOLFIRI	イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム (又はレボホリナートカルシウム) 併用療法
5-FU	フルオロウラシル
HDT	試験最大用量
HNTD	最大無毒性用量
HR	ハザード比
HUVEC	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
Ig	免疫グロブリン
INR	国際標準比
ITT	Intent-to-Treat
LDT	試験最少用量
MedDRA	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集
NZW	ニュージーランドホワイト
OS	全生存期間
PCSA	臨床的に意義があると判断する異常
PFS	無増悪生存期間
PIGF	胎盤増殖因子
QTc	心拍数補正 QT 間隔
RDI	相対用量強度
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SCID	重症複合免疫不全
t <sub>1/2</sub>	消失半減期
t <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
UPCR	尿中蛋白／クレアチニン比
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体
V <sub>ss</sub>	定常状態における分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 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。

\*：本剤は Regeneron Pharmaceuticals Inc.において創製され、「aflibercept」として INN に記載されているが、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剤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。本剤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。

## 2. 製品の治療学的特性

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 PlGF 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*)。

(VI-2.(1)作用部位・作用機序、(2)薬効を裏付ける試験成績の項参照)

VEGF：血管内皮増殖因子 PlGF：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 (*in vivo*)。

(VI-2.(2)2) ⑤結腸・直腸癌由来細胞株に対する増殖抑制作用の項参照)

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、ザルトラップ + FOLFIRI 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。(V-5.(3)用量反応探索試験の項参照)

## I. 概要に関する項目

---

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、ザルトラップ+FOLFIRI 群13.50ヵ月、プラセボ+FOLFIRI 群12.06ヵ月であり、ザルトラップ+FOLFIRI はプラセボ+FOLFIRI 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、 $p = 0.0032$ ）。（V-5.(4)1有効性検証試験の項参照）
5. 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、血栓性微小血管症が報告されている。（V-5.(3)用量反応探索試験、(4)1有効性検証試験の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし



# I. 概要に関する項目

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。

「I. 6. RMPの概要」の項参照

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

# I. 概要に関する項目

## 6. RMPの概要

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
高血圧	外骨腫	なし
蛋白尿・ネフローゼ症候群	骨壊死	
出血	間質性肺疾患	
動脈血栓塞栓症		
静脈血栓塞栓症		
消化管穿孔		
瘻孔		
可逆性後白質脳症症候群		
血栓性微小血管症		
Infusion reaction		
創傷治癒遅延		
好中球減少症・発熱性好中球減少症		
重度の下痢		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスクの最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

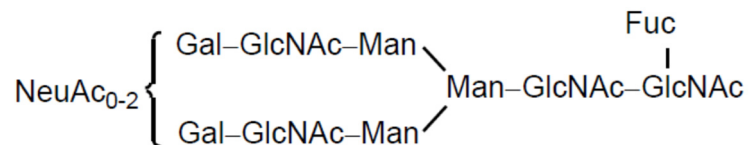


## II. 名称に関する項目

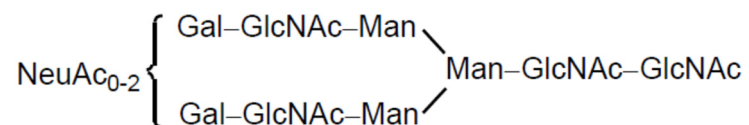
---

主な糖鎖構造の推定構造

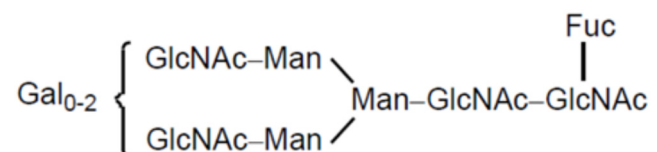
N36、N68



N123、N196



N282



NeuAc : *N*-アセチルノイラミン酸、Gal : ガラクトース、GlcNAc : *N*-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $\text{C}_{4330}\text{H}_{6812}\text{N}_{1168}\text{O}_{1306}\text{S}_{32}$  (タンパク質部分、2量体)

分子量 : 約115,000

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AVE0005

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色澄明の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存容器	結果
長期保存試験	-50～-15°C	合成樹脂製ボトル	24箇月後まで規格に適合した。
加速試験	2～8°C		6箇月後まで規格に適合した。
苛酷試験	25 ± 2°C/60 ± 5%RH		0.5箇月後まで規格に適合した。
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 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上	ガラス製バイアル又は合成樹脂製バッグ	規格に適合しなかった(含量及び活性の低下並びに凝集体の増加)。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法及びウエスタンブロット法により試験する

定量法

紫外可視吸光度測定法により試験する。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

ザルトラップ点滴静注 100mg/200mg バイアル

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
性 状		無色～微黄色澄明の液	

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。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.0～6.4

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.0～1.7（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）

#### (5) その他

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）

ザルトラップ点滴静注 100mg :

1 バイアル 4mL 中にアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）を 100mg 含有する。

ザルトラップ点滴静注 200mg :

1 バイアル 8mL 中にアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）を 200mg 含有する。

添加物

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
添 加 物	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			

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

細胞株を用いたアッセイにより試験する。

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体及び分解物

## IV. 製剤に関する項目

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の各種条件下における安定性

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箇月後まで規格に適合した。
加速試験	25 ± 2°C/60 ± 5%RH		1箇月後まで規格に適合した。
苛酷試験	40 ± 2°C/75 ± 5%RH		1箇月後、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200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		規格に適合しなかった (凝集体 の増加)。

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

#### (1) 調製法

[「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照]

#### 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。



## IV. 製剤に関する項目

### (2) 溶解後の安定性

本剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でアフリベルセプト ベータ濃度約 0.6 又は 8.0mg/mL に希釈した希釈液の安定性を検討した。輸液バッグ、点滴セット及びフィルターとの適合性を①及び②に示す。

#### ①輸液バッグ及び点滴セットとの適合性

輸液バッグ及び点滴セットとの適合性

項目	材質	アフリベルセプト ベータ濃度	試験項目	保存温度及び 保存時間	結果
点滴バッグ	ポリ塩化ビニル (DEHP 使用)	約 0.6 又は 8 mg/mL	性状、アフリベルセプト ベータ含量、純度	・ 2～8℃で24 時間 ・ 25℃で8時間	安定であった。
	ポリオレフィン				
点滴セット	ポリ塩化ビニル (DEHP 使用)				
	ポリ塩化ビニル (TOTM 使用)				
	ポリ塩化ビニル (接液部ポリエチレン)				
	ポリプロピレン				
	ポリウレタン				
	ポリブタジエン				
			室温で 60 分間		

DEHP：フタル酸ビス (2-エチルヘキシル)

TOTM：トリオクチルトリメリテート

#### ②フィルターと希釈液の適合性

0.2µm ポリエーテルスルホン製インラインフィルターとの適合性が確認されている。一方、ナイロン及びポリフッ化ビニリデン (PVDF) 製フィルターを使用した場合、アフリベルセプト ベータ含量の低下が認められたことから、これらのフィルターの使用は推奨されない。

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当資料なし

[「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照]

14. 適用上の注意 抜粋

14.3 薬剤投与時の注意

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。

## 9. 溶出性

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

- 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。

[本剤の希釈液と容器/用具との適合性試験にて、PVC 製及びポリオレフィン製点滴バッグによる保存で品質 (性状、濁度、pH、含量、純度) への影響は認められず、適合性が確認された。]

- 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。

[本剤の希釈液と PVDF 及びナイロン製フィルターとの適合性試験にて、PVDF 製フィルターは 5% ブドウ糖液での希釈液を通過させた時、ナイロン製フィルターは生理食塩液及び 5% ブドウ糖液での希釈液を通過させた時に、タンパク質含量の低下及び主ピークの増加が認められた。] 「7. 調製法及び溶解後の安定性」の項参照。

[「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照]

#### 14. 適用上の注意 抜粋

##### 14.2 薬剤調製時の注意

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。

##### 14.3 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。

#### (2) 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

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

バイアル : 無色ガラス

ゴム栓 : PTFE コーティングしたブROMOPHTHAL製ゴム栓

キャップ : アルミニウム、ポリプロピレン

### 11. 別途提供される資材類

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 12. その他

<参考>

調製後注射液のフィルター通過性：「IV-7-(2) ②フィルターと希釈液の適合性」の項参照

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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。

(解説)

5.1 5.2 本剤の有効性及び安全性が確認された海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験の対象被験者は、オキサリプラチンを含むレジメンの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・直腸癌患者であり、それ以外の患者における有効性及び安全性が確立されていないことから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

*In vivo* 試験において数種類の癌腫モデルを用いた用量反応試験の結果、血液中の遊離形／結合形アフリベルセプト ベータ濃度比が1を上回った場合、有効量に達することが示されている。海外において、進行固形癌等を対象に、2週間間隔投与とスケジュールにおける本剤単剤の第Ⅰ相臨床試験（海外 TED6115/6116試験）を0.3～7mg/kg（1時間投与）の範囲で実施した結果、最大耐量（MTD）は求められなかった。遊離形／結合形アフリベルセプト ベータ濃度比が1を超えたのは本剤3mg/kg 以上であった。次に、進行固形癌を対象に、LV5FU2-CPT11と本剤を併用する第Ⅰ相臨床試験（海外 TCD6118試験）を2～6mg/kg（2週間間隔、1時間投与）の範囲で実施した結果、用量制限毒性（DLT）は本剤5mg/kg 及び6mg/kg に各1例みられた。遊離形／結合形アフリベルセプト ベータ濃度比が1を大きく超えたのは本剤3mg/kg 以上であり、サイクル1終了時（サイクル2投与前）の値が1を超えていたのは本剤3mg/kg で2/4例（50%）、4mg/kg で19/22例（86.4%）であり、3mg/kg と比較して4mg/kg で本剤を投与した際の有効性がより期待できると考えられた。これらのことから、海外における FOLFIRI との併用での本剤の推奨用量は4mg/kg（2週間間隔、1時間投与）と決定された。

オキサリプラチンが無効な治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象に、本剤4mg/kg /FOLFIRI 群とプラセボ/FOLFIRI 群の併用療法を、二次治療としての有効性を比較検証するための国際ランダム化二重盲検第Ⅲ相臨床試験（海外 EFC10262）として実施した。その結果、

## V. 治療に関する項目

主要評価項目である全生存期間の有意な延長等の有効性と安全性が確認された。前述の海外第I相臨床試験結果に基づき、日本において治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象に、本剤を FOLFIRI と併用する第I相臨床試験 (TCD10794) を2、4mg/kg の2用量で実施した。その結果、DLT は発現せず MTD は4mg/kg 以上と推定された。遊離形/結合形アフリベルセプト ベータ濃度比は本剤4mg/kg では1を大きく上回っていたが、2mg/kg では1を下回るサイクルもあった。これらのことから日本人において本剤を FOLFIRI と併用するときの推奨用量は4mg/kg と決定された。

次に、海外第III相臨床試験と同様の患者を対象に、本剤4mg/kg の用量で日本人における第II相臨床試験 (単群) を実施した結果、海外第III相臨床試験の本剤/FOLFIRI 群と同程度の有効性を示した。遊離形/結合形アフリベルセプト ベータ濃度比は1を上回っていた。安全性に関しても、良好な忍容性が確認された。以上の結果より、国内の用法・用量を「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。」と設定した。(「VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績」「V-5-(2)臨床薬理試験」「V-5-(3)用量反応探索試験」「V-5-(4)検証的試験」「VII-1-(2)臨床試験で確認された血中濃度」)

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 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<sup>3</sup>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<sup>3</sup>以上に回復するまで休薬する。

##### 7.3 高血圧

程 度	処 置
Grade2の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade3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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2週間以内に回復した場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>－1回目：減量せず投与する。</li> <li>－2回目：2mg/kgに減量する。</li> </ul> </li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
Grade4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]

## V. 治療に関する項目

### 7.4 尿蛋白

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

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]

(解説)

7. 国内外の臨床試験結果に基づき、本剤の休薬・減量・中止する場合の基準を設定した。臨床試験の安全性所見より、本剤のリスクとして主なものは、好中球減少症及び血小板減少症、高血圧、蛋白尿、Infusion reaction と考えられるが、臨床試験において、これらのリスクは適切な管理のもとでの対症療法に加え、治験実施計画書で規定された本剤を含む併用療法あるいは本剤の投与延期又は減量を行うことによりほとんどの症例で対処可能であったことから、休薬・減量・中止の基準を記載した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

国内で実施された第 I 相臨床試験2試験、第 II 相臨床試験1試験及び海外で実施された第 III 相臨床試験 (国際共同) 1試験の計4試験を評価資料とした。また、海外で実施された第 I 相臨床試験10試験、第 II 相臨床試験4試験及び日本を含むアジアにて実施された第 III 相臨床試験 (国際共同) 1試験の計15試験を参考資料とした。

## V. 治療に関する項目

### 臨床試験一覧

試験番号 実施地域	試験デザイン	対象患者 (登録例数)	概要 (試験目的)
評価資料			
EFC10262 (VELOUR) 海外	第Ⅲ相： 多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (1,226例)	FOLFIRI 併用下に本剤4 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の有効性及び安全性のプラセボとの比較検討
EFC11885 日本	第Ⅱ相： 多施設、非盲検、単群	L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (62例)	FOLFIRI 併用下に本剤4 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の有効性及び安全性の検討
TCD10794 日本	第Ⅰ相： 多施設、非盲検、用量漸増	化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (16例)	FOLFIRI 併用下に本剤2又は4 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
TED10089 日本	第Ⅰ相： 2施設、非盲検、用量漸増、単独-併用	進行固形癌 (13例)	S-1 (40mg/m <sup>2</sup> を1日2回経口投与) 併用下に本剤2又は4mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
参考資料			
EFC11338 (AFLAME) 日本を含むアジア	第Ⅲ相： 多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	L-OHP を含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (332例)	FOLFIRI 併用下に本剤 (4 mg/kg) 静脈内投与時 (2週間間隔) の有効性、安全性の比較検討
ARD6122 海外	第Ⅱ相： 多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、二段階	進行卵巣癌 (白金製剤抵抗性並びにトポテカン又はリポソーム化ドキシロピシン抵抗性) (218例)	本剤2又は4 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の有効性及び安全性の検討
ARD6772 海外	第Ⅱ相： 多施設、非盲検、単群	卵巣癌 (再発症候性悪性腹水) (16例)	本剤4 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の有効性、安全性及び免疫原性の検討
EFC6125 海外	第Ⅱ相： 多施設、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	卵巣癌 (再発症候性悪性腹水) (55例)	本剤4 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の有効性、安全性及び薬物動態のプラセボとの比較検討
ARD6123 海外	第Ⅱ相： 多施設、非盲検、単群、二段階	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (白金製剤及びエルロチニブ抵抗性) (98例)	本剤4 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の有効性及び安全性の検討
TED6115 海外	第Ⅰ相： 多施設、非盲検、逐次コホート用量漸増	進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫 (57例)	①本剤0.3、1、2、3、4、5、又は7 mg/kg 静脈内投与時 (2週間間隔) の安全性、忍容性及び薬物動態の検討、②本剤4 mg/kg 皮下投与時 (2週間間隔) の安全性、忍容性及び薬物動態の検討
TED6116 海外	第Ⅰ相： 多施設、非盲検、長期投与 (TED6115試験からの継続投与)	進行固形癌又は非ホジキンリンパ腫 (43例)	本剤の長期の静脈内投与時又は皮下投与時の安全性及び忍容性の検討 (静脈内投与及び皮下投与の投与量は、それぞれ TED6115試験と同様)

## V. 治療に関する項目

臨床試験一覧（続き）

試験番号 実施地域	試験デザイン	対象患者 (登録例数)	概要（試験目的）
TCD6118 海外	第I相： パート1：多施設、非 盲検、逐次コホート用 量漸増 パート2：多施設、ラン ダム化、二重盲検、 並行群間、プラセボ対 照	進行固形癌 (パート1：48例) (パート2：28例)	パート1：LV5FU2-CPT11併用下に本剤2、4、 5又は6 mg/kg 静脈内投与時（2週間間隔）の安全 性、忍容性及び薬物動態の検討 パート2：LV5FU2-CPT11併用下に、投与1日 目に本剤4 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与 し、15日目以降は本剤4 mg/kg を2週間間隔で 静脈内投与した時の安全性及び薬物動態の検討
PDY6655 海外	第I相： ランダム化、非盲検、 クロスオーバー（静脈 内投与又は皮下投与）	健康男性 (40例)	本剤2 mg/kg の単回静脈内又は皮下投与時の心 血管薬力学的作用及び薬物動態の比較検討
PDY6656 海外	第I相： ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照、用 量漸増	健康男性 (48例)	本剤（1、2又は4 mg/kg）あるいはプラセボの 単回静脈内投与時の心血管薬力学的作用及び薬 物動態の比較検討
TCD6117 海外	第I相： 多施設、非盲検、逐次 コホート用量漸増	進行固形癌 (37例)	FOLFOX4併用下に本剤2、4又は5 mg/kg 静脈 内投与（2週間間隔）における安全性、忍容性及 び薬物動態の検討
TCD6119 海外	第I相： 多施設、非盲検、逐次 コホート用量漸増	進行固形癌 (46例)	DOC（75 mg/m <sup>2</sup> ）、CDDP（75 mg/m <sup>2</sup> ）及び 5-FU（750 mg/m <sup>2</sup> ）併用下に本剤2、4又は6 mg/kg 静脈内投与時（3週間間隔）の安全性、 忍容性及び薬物動態の検討
TCD6120 海外	第I相： 多施設、非盲検、逐次 コホート用量漸増	進行固形癌 (134例)	本剤を次のように静脈内投与（3週間間隔）した 時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討 ・DOC（75 mg/m <sup>2</sup> ）併用下に本剤2、4、5、 6、7又は9 mg/kg を投与 ・DOC（75 mg/m <sup>2</sup> ）+ CDDP（75 mg/m <sup>2</sup> ）併 用下に本剤4、5又は6 mg/kg を投与 ・DOC（100 mg/m <sup>2</sup> ）併用下に本剤4、5又は6 mg/kg を投与 ・PEM（500 mg/m <sup>2</sup> ）併用下に本剤6mg/kg を 投与
TCD6121 海外	第I相： 多施設、非盲検、逐次 コホート用量漸増	進行固形癌 (75例)	本剤を次のように静脈内投与（2週間間隔）した 時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討 ・GEM（1000 mg/m <sup>2</sup> ）併用下に本剤4又は6 mg/kg を投与 ・GEM（1000 mg/m <sup>2</sup> ）+ エルロチニブ（100 mg/day）併用下に本剤2又は4 mg/kg を投与
TES10897 (QUTIE) 海外	第I相： ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照	進行固形癌 (88例)	DOC（75 mg/m <sup>2</sup> ）併用下に本剤6 mg/kg あるい はプラセボを静脈内投与（3週間間隔）した時の QTc の比較検討

<略語>：5-FU：フルオロウラシル、CDDP：シスプラチン、DOC：ドセタキセル、FOLFIRI：フルオロウラシル、  
ホリナートカルシウム（又はレボホリナートカルシウム）、イリノテカン塩酸塩水和物併用療法、FOLFOX4：フルオ  
ロウラシル、ホリナートカルシウム（又はレボホリナートカルシウム）、オキサリプラチン併用療法 GEM：ゲムシタ  
ピン、L-OHP：オキサリプラチン、LV5FU2-CPT11：ホリナートカルシウム（又はレボホリナートカルシウム）、フ  
ルオロウラシル（ポーラス投与、22 時間持続静注）、イリノテカン塩酸塩水和物併用療法、PEM：ペメトレキセド、  
QTc：心拍数補正 QT 間隔、S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤



## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床薬理試験

#### 1) 国内第 I 相臨床試験 (TCD10794 試験)<sup>1,2)</sup>

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者16例を対象に FOLFIRI 併用下に本剤2又は4mg/kg を2週間間隔 (1サイクル) に静脈内投与した。本剤2mg/kg 群では3例に合計18サイクルが投与され、4mg/kg 群では13例に合計131サイクルが投与された。

用量制限毒性 (DLT) は2mg/kg 群及び4mg/kg 群では発現せず、最大耐量は4mg/kg を上回ると考えられた。

有害事象は全例に認められた。主な有害事象は、2mg/kg 群では好中球減少症、下痢、悪心、嘔吐、疲労 (各100%)、食欲減退、発声障害、口内炎、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (各66.7%)、4mg/kg 群では好中球減少症、下痢、疲労、食欲減退 (各92.3%)、悪心、発声障害、口内炎 (各84.6%)、鼻出血 (76.9%)、高血圧 (69.2%) であり、これらは4mg/kg 群の食欲減退1例を除き、いずれも因果関係が否定されなかった。

Grade 3以上の有害事象は、2mg/kg 群全例、4mg/kg 群11/13例 (84.6%) に発現し、複数例発現した Grade 3以上の有害事象は2mg/kg 群では好中球減少症 (100%) のみであり、4mg/kg 群では好中球減少症 (76.9%)、高血圧 (38.5%)、発熱性好中球減少症、口内炎 (各15.4%) であり、これらはいずれも因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象 (SAE) は、2mg/kg 群では発現せず、4mg/kg 群では2/13例 (15.4%) に発現した。4mg/kg 群の SAE は、貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、脱水、肝機能異常各1例 (7.7%) であり、いずれも Grade 3以上の有害事象であった。これらのうち貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症、脱水各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与30日後まで) の死亡は、両群で認められなかった。また、本剤の投与中止に至った有害事象は、報告されなかった。

スポット尿による UPCr (尿中蛋白/クレアチニン比) は、2mg/kg 群では全例 $\leq$ 1であったが、4mg/kg 群では、3例が $>1$ -2であり、24時間蓄尿による検査の結果、蛋白尿 Grade 1が1例、Grade 2が2例であった。収縮期血圧 (SBP) の PCSA 基準 (SBP が160mmHg 以上かつベースラインから20mmHg 以上の増加) に合致した症例は、4mg/kg 群の1例のみで、拡張期血圧 (DBP) では PCSA 基準 (DBP が110mmHg 以上かつベースラインから10mmHg 以上の増加) に合致した症例はいなかった。

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 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国内第 I 相臨床試験 (TCD10794試験)」の項参照

#### 2) 国内第 I 相臨床試験 (TED10089 試験)<sup>3)</sup>

進行固形癌患者13例に、本剤2又は4mg/kg を2週間間隔に静脈内投与し、Day 15 (2回目の投与) から S-1 (40mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与) を併用した (サイクル1は56日/サイクル、Day 15-42、サイクル2以降は42日/サイクル、Day 1-28に投与)。

単剤投与期 (2週間) について、2mg/kg 群では9/10例 (90%)、4mg/kg 群では3/3例 (100%) に有害事象がみられ、複数例発現した有害事象は、2mg/kg 群では悪心 (50%)、便秘 (40%)、疲労、食欲減退、頭痛、高血圧 (各30%)、発熱、腫瘍熱、嘔吐 (各20%)、4mg/kg 群では高血圧 (66.7%) のみであった。因果関係が否定できない有害事象は2mg/kg 群では7/10名 (70%)、4mg/kg 群では全例に発現した。複数例みられた因果関係が否定できな

## V. 治療に関する項目

---

い有害事象は、2mg/kg 群では悪心、疲労、食欲減退、高血圧（各30%）、頭痛、発熱（各20%）、4mg/kg 群では高血圧（66.7%）のみであった。

Grade 3以上の有害事象は、2mg/kg 群では腫瘍熱、高血圧、高ビリルビン血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（各10%）、4mg/kg 群では高血圧（33.3%）であった。Grade 3以上の因果関係が否定できない有害事象は各群とも高血圧各1例（それぞれ10%、33.3%）のみであった。

### 3) 海外 QT/QTc 評価試験（TES10897 試験）<sup>4)</sup>

進行固形癌患者を対象として、ドセタキセル併用下に本剤6mg/kg<sup>注)</sup>又はプラセボを静脈内投与（3週間間隔）し、プラセボ対照二重盲検試験により Fridericia の式で算出した心拍数補正 QT 間隔（以下「QTcF」）に及ぼす本剤の影響を検討した（QTcF の検討例数は84例）。第1 サイクルにおける血漿中遊離形本剤濃度と  $\Delta$ QTcF との間に明確な関連は認められなかった。第3サイクルにおける血漿中遊離形本剤濃度と  $\Delta$ QTcF との間に有意な関連が認められ、血漿中遊離形アフリベルセプト ベータ濃度が100 $\mu$ g/mL 上昇することに伴い QTcF が5ms 延長することが推定されたものの臨床的意義は小さいものと考えられた。また、プラセボ/FOLFIRI 群の値で調整した  $\Delta$ QTcF の最小二乗平均値の差は、+3.8ms[90%CI: -1.6-9.2]であった。以上のことから、本剤を承認用法・用量で投与した際に、本剤が QT/QTc 間隔延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。

（注）本剤の承認された用法及び用量は、「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4 mg/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。」である。[「V-3. 用法及び用量」の項参照]

### (3) 用量反応探索試験

国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）<sup>5,6)</sup>

---

#### 試験デザイン：

第Ⅱ相：多施設、非盲検、単群

---

#### 目的：

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、二次療法としてアフリベルセプト ベータと FOLFIRI の併用療法の有効性を奏効率により検討する

---

#### 対象：

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者（62例）

---

#### 主な選択基準：

- ・組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌患者
  - ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
  - ・測定可能病変を有する患者
  - ・オキサリプラチンを含む化学療法を過去に1レジメン投与され、その治療中又は治療後に増悪が認められた患者
- 

#### 主な除外基準：

- ・過去にイリノテカン塩酸塩水和物を含む治療を受けた患者
- ・ECOG PS が2以上の患者

## V. 治療に関する項目

---

- ・朝に採取したスポット尿での尿中蛋白/クレアチニン比 (UPCR) >1 の患者  
但し、24 時間蓄尿での尿中蛋白 $\leq$ 500mg/24 時間の患者は除外しない
  - ・血清クレアチニン値 $>1.5 \times$ 正常範囲上限 (ULN)、又は血清クレアチニン値 $>1.0 \times$ ULN かつクレアチンクリアランス (Cockcroft-Gault 式により算出)  $<60\text{mL}/\text{min}$
  - ・コントロール不良な高血圧\*を有する患者
  - \*登録前 3 ヶ月以内に日をあけて行った 2 回の測定で連続して収縮期血圧 $>150\text{mmHg}$  かつ拡張期血圧 $>100\text{mmHg}$ 、又は拡張期血圧 $<90\text{mmHg}$  かつ 収縮期血圧 $>180\text{ mm Hg}$  であった場合
  - ・登録前 4 週間以内に抗凝固療法を受けている患者で、ワルファリンの用量が安定していない患者  
又は INR が治療域にない ( $>3$ ) 患者
  - ・登録時に、放射線療法、手術又は化学療法後 28 日未満、大手術後 42 日未満の患者
  - ・臨床的に問題となる出血性素因、凝固障害、又は非治癒性創傷を有する患者
- 

### 試験方法：

アフリベルセプト ベータ4mg/kg を2週間間隔で Day 1に1時間かけて静脈内投与し、その後速やかに FOLFIRI\*を投与した。病勢進行、許容できない副作用が認められるまで又は患者による投与継続拒否 (同意の撤回) まで投与した。

\*FOLFIRI：レボホリナートカルシウムとイリノテカン塩酸塩水和物の静脈内投与を同時に開始し、レボホリナートカルシウム $200\text{mg}/\text{m}^2$ は2時間、イリノテカン塩酸塩水和物 $180\text{mg}/\text{m}^2$ は90分かけて投与した。その後、5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$ をボラス投与した後、引き続き5-FU  $2400\text{mg}/\text{m}^2$ を46時間かけて静脈内持続投与した。

---

### 評価項目

#### <有効性>

#### 主要評価項目：

独立画像判定委員会 (IRRC) が RECIST (v1.1) に基づき判定した奏効率 (完全奏効 (CR) +部分奏効 (PR) の割合)

#### 副次評価項目：

無増悪生存期間 (PFS)

全生存期間 (OS)

#### <安全性>

安全性は、有害事象、重篤な有害事象の種類、頻度、治験薬との因果関係、重症度、身体的所見、ECOG PS、バイタルサイン、12 誘導心電図、臨床検査データ並びに併用薬に基づき評価した。有害事象の重症度の Grade 分類には、NCI-CTCAE (v4.03) を用いた。

---

#### <免疫原性/抗アフリベルセプト ベータ抗体 (ADA) >

サイクル1並びにサイクル3の本剤投与開始前、本剤最終投与後の $30 \pm 3$ 日並びに $90 \pm 7$ 日及び特定の有害事象 (Grade 2以上の注射に伴うアレルギー反応、尿蛋白 (24時間尿で尿蛋白が $3.5\text{g}$ を上回る又は血尿を伴う場合) ) の発現時に ADA 測定用の検体を採取した。

#### <薬物動態>

サイクル1の10例を対象にノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータ (遊離形・結合形アフリベルセプト ベータ) を算出した。

---

### 解析方法：

#### <有効性>

主解析は、抗腫瘍効果のための評価可能集団 (EP 集団) を対象に、正規近似法を用いて奏効率及びその95% 信頼区間を算出した。

副次解析は、安全性解析対象集団を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて PFS 及び OS の中央値及びそれらの95%信頼区間を算出した。

## V. 治療に関する項目

### <安全性>

安全性解析対象集団を対象に、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データ等について解析した。有害事象に関しては、発現率、重症度、重篤性及び治験薬との因果関係を要約した。有害事象の用語は MedDRA v18.0を用いた。

### <免疫原性/抗アフリベルセプト ベータ抗体>

抗アフリベルセプト ベータ抗体は、ベースライン時の抗体発現の有無（陰性 [欠測] 又は陽性）別に投与後の各評価時点で要約した。

### <薬物動態>

薬物動態パラメータ（遊離形アフリベルセプト ベータの  $C_{max}$ 、クリアランス、 $AUC_{0-14days}$ 、 $AUC$  及び  $V_{ss}$  並びに結合形アフリベルセプト ベータのクリアランス）の記述統計量を要約した。

### 試験成績:

#### <患者背景>

EP 集団（60例）の年齢の中央値は62.5歳、65歳未満の割合は55.0%、体重の中央値は57.70kg、体表面積の中央値は1.613m<sup>2</sup>、ペバシズマブ前治療歴ありが50例（83.3%）、ECOG PS は、0が40例（66.7%）、1が20例（33.3%）であった。原発腫瘍部位は、直腸23例（38.3%）、直腸S状部20例（33.3%）、結腸17例（28.3%）であった。初回診断日からの治験薬の投与開始までの期間の中央値は、14.93ヵ月、転移病変数は1病変が40.0%、2病変以上が60.0%、転移臓器（肝：65.0%、肺：61.7%、リンパ節：26.7%、腹膜：23.3%）、肝転移のみの割合は15.0%であった。

安全性解析対象集団（62例）のアフリベルセプト ベータのサイクル数の中央値は、8.0サイクル（範囲：1～26）、相対用量強度（RDI）の中央値は本剤：0.72、イリノテカン塩酸塩水和物：0.65、5-FU：0.71であった。

最終生存調査時点（最終の患者登録後、約16ヵ月）で全例（62例）の投与が中止されていた。主な中止理由は PD（72.6%）であり、次いで有害事象（17.7%）が多く、手術（転移病変の手術を含む、6.5%）、その他（次の治療への移行、3.2%）の順であった。生存に関する最終の追跡調査時点での死亡率は66.1%であった。

#### <有効性>

##### 主要評価項目:

EP 集団60例のうち、CR は0例、PR 5例であり、奏効率は8.3%、病勢コントロール率（DCR）は80%であった。また、ペバシズマブ前治療あり（50例）の奏効率は8.0%、なし（10例）は10.0%であった。

n	CR	PR	SD	PD	NE	CR+PR	95% CI	DCR	95% CI
60	0	5 (8.3%)	43 (71.7%)	11 (18.3%)	1 (1.7%)	5 (8.3%)	1.3- 15.3%	48 (80.0%)	69.9- 90.1%

DCR : CR+PR+SD

<略語>CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 病勢進行、NE : 評価不能、CI : 信頼区間

##### 副次評価項目:

- ・PFSの中央値は、5.42ヵ月であった。無増悪生存率は、3ヵ月後：0.758、6ヵ月後：0.396、9ヵ月後：0.262、12ヵ月後：0.152であった。
- ・OSの中央値は、15.59ヵ月であった。生存率は、6ヵ月後：0.871、12ヵ月後：0.597、18ヵ月後：0.403、24ヵ月後：0.282であった。

全生存期間（OS）（62例）			無増悪生存期間（PFS）（62例）		
イベント数(%)	中央値	[95% CI]	イベント数(%)	中央値	[95% CI]
41 (66.1%)	15.59ヵ月	[11.203-19.811]	58 (93.5%)	5.42ヵ月	[4.140-6.702]

## V. 治療に関する項目

---

### <安全性>

有害事象は62例全例に発現した。主な有害事象（60%以上）は、好中球減少症、食欲減退（各74.2%）、下痢（67.7%）、疲労（62.9%）であった。本剤の特徴的な有害事象では、高血圧（46.8%）、鼻出血（40.3%）、蛋白尿（30.6%）が発現した。

Grade 3以上の有害事象は、56/62例（90.3%）に発現した。主な Grade 3以上の有害事象（10%以上）は、好中球減少症（61.3%）、高血圧（27.4%）、下痢（19.4%）、食欲減退（12.9%）であった。蛋白尿は9.7%に発現したが、Grade 3以上の鼻出血は発現しなかった。

Grade 3以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、56/62例（90.3%）に発現した。主な有害事象（10%以上）は、好中球減少症（61.3%）、高血圧（25.8%）、下痢（19.4%）、食欲減退（12.9%）であった。

重篤な有害事象（SAE）は、20/62例（32.3%）に発現した。2例以上に発現した SAE は、食欲減退、イレウス各4例（6.5%）、脱水3例（4.8%）であった。2例以上に発現した治験薬との因果関係が否定されなかった SAE は食欲減退4例、脱水3例であった。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与30日後まで）の死亡は認められなかった。

### <免疫原性／抗アフリベルセプト ベータ抗体>

ADA 陽性1例がベースラインで報告されたが、投与期間中及び投与終了90日後でも陰性であった。本剤投与による重大な免疫原性は認められないことが示唆された。

### <薬物動態>

10例を対象として、ノンコンパートメント解析法による詳細な薬物動態解析をサイクル1に実施した。 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-14days}$  の平均値（変動係数の百分率）は、遊離形アフリベルセプト ベータで、それぞれ90.8 $\mu$ g/mL（18%）及び312 $\mu$ g.day/mL（17%）、結合形アフリベルセプト ベータで、それぞれ2.83 $\mu$ g/mL（29%）及び23.3 $\mu$ g.day/mL（11%）であった。遊離形アフリベルセプト ベータの  $t_{1/2z}$  の平均値は約4.5日であり、クリアランスは約0.7L/day、中央コンパートメントの  $V_{ss}$  は約3.5 Lであった。

また、本剤を投与した62例を対象に、母集団薬物動態解析法により個々の薬物動態パラメータを推定した。サイクル1の遊離形アフリベルセプト ベータの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-14days}$  の平均値（CV%）は、それぞれ73.2 $\mu$ g/mL（15%）及び247 $\mu$ g.day/mL（17%）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は、0.805L/day（22%）、 $V_{ss}$  は6.20L（18%）であった。結合形アフリベルセプト ベータのクリアランスの平均値は、0.162 L/day（9%）であった。

---

※：本邦でのイリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）に対する用法・用量（一部抜粋）

「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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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。なお、A 法及び B 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。」

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

第Ⅲ相国際ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（EFC10262試験/VELOUR 試験）

オキサリプラチンを含む化学療法が無効となった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、FOLFIRI を併用するアフリベルセプト ベータとプラセボの有効性を比較する第Ⅲ相比較試験（EFC 10262試験）<sup>7, 8, 9)</sup>

---

#### 試験デザイン:

第Ⅲ相：多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照

#### 目的:

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、二次療法として FOLFIRI 療法を行う患者を対象に、プラセボと比較してアフリベルセプト ベータの全生存期間（OS）が改善することを検証する

#### 対象:

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者

（1,226例、本剤/FOLFIRI 群：612例、プラセボ/ FOLFIRI 群：614例）

---

#### 主な選択基準:

- ・組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌の患者
- ・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者
- ・オキサリプラチンを含む化学療法を過去に1レジメン投与され、その治療中又は治療後に増悪が認められた患者
- ・測定可能病変の有無は問わない

---

#### 主な除外基準:

- ・過去にイリノテカン塩酸塩水和物を含む治療を受けた患者
- ・ECOG PS が3以上の患者
- ・朝に採取したスポット尿での尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）>1の患者  
但し、24時間蓄尿での尿中蛋白 $\leq$ 500mg/24時間の患者は除外しない
- ・血清クレアチニン値 $>1.5 \times$ 正常範囲上限（ULN）、又は血清クレアチニン値 $>1.0 \times$ ULN かつクレアチンクリアランス（Cockcroft-Gault 式により算出） $<60$ mL/min
- ・コントロール不良な高血圧\*を有する患者
- \*登録前3ヵ月以内に日をあけて行った2回の測定で連続して収縮期血圧 $>150$ mmHg かつ拡張期血圧 $>100$ mmHg、又は拡張期血圧 $<90$ mmHg かつ収縮期血圧 $>180$  mm Hg であった場合
- ・登録前4週間以内に抗凝固療法を受けている患者で、ワルファリンの用量が安定していない患者又はINR が治療域にない（ $>3$ ）患者
- ・登録時に、放射線療法、手術又は化学療法後28日未満、大手術後42日未満の患者
- ・臨床的に重大な出血性素因、潜在的な凝固障害、又は非治癒性創傷を有する患者

---

#### 試験方法:

アフリベルセプト ベータ4mg/kg 又はプラセボを2週間間隔で Day 1に1時間かけて静脈内投与し、その後速やかに FOLFIRI\*を投与した。病勢進行、許容できない副作用が認められるまで又は患者による投与継続拒否（同意の撤回）まで、若しくは治験責任医師が投与を中止するまで投与した。

\*FOLFIRI：ホリナートカルシウムとイリノテカン塩酸塩水和物の静脈内投与を同時に開始し、ホリナートカルシウム400mg/m<sup>2</sup>は2時間、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m<sup>2</sup>は90分かけて投与した。その後、5-FU 400mg/m<sup>2</sup>をボラス投与した後、引き続き5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて静脈内持続投与した。

---

#### 評価項目:

<有効性>

#### 主要評価項目:

全生存期間（OS）

## V. 治療に関する項目

---

### 副次評価項目：

無増悪生存期間（PFS）

独立判定委員会（IRC）が RECIST（v1.0）に基づき判定した奏効率（ORR）

---

### <安全性>

安全性は、有害事象、重篤な有害事象の種類、頻度、治験薬との因果関係、重症度、身体的所見、ECOG PS、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査データ並びに併用薬に基づき評価した。有害事象の重症度の Grade 分類には、NCI-CTCAE（v3.0）を用いた。

### <その他>

免疫原性／抗アフリベルセプト ベータ抗体（ADA）、薬物動態、母集団薬物動態

---

### 解析方法：

#### <有効性>

OS の主解析は、ランダム化時の層別因子（ベバシズマブ前治療[あり／なし]及び ECOG PS[0/1/2]）による層別 log-rank 検定により2群を比較した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、 $(1-\alpha)$  %水準（最終解析で  $\alpha=0.0466$ ）で、ハザード比及び対応する95.34% CI を算出した。

OS の中央値及び95.34%CI を投与群別に Kaplan-Meier 推定値を算出し、Kaplan-Meier 生存曲線を示した。

PFS の主解析は、両側0.0001の有意水準で、OS と同様の方法により実施した。

ORR は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて2つの投与群間を比較した。

#### <安全性>

安全性解析対象集団の各投与群を対象に、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データ等について解析した。有害事象に関しては、発現率、重症度、重篤性及び治験薬との因果関係を要約した。有害事象の用語は MedDRA v18.0を用いた。

#### <薬物動態>

遊離形及び結合形アフリベルセプト ベータ血漿中濃度（次サイクルの Day 1の治験薬投与前、以下  $C_{min}$ ）の記述統計量を算出した。

#### <免疫原性／抗アフリベルセプト ベータ抗体>

ADA は、陽性又は陰性に分類した。

---

### 試験成績：

#### <患者背景>

1,226例が登録され、本剤/FOLFIRI 群612例、プラセボ/FOLFIRI 群614例にランダム化され、本剤が611例に、プラセボが605例にそれぞれ投与された（安全性解析対象集団）。

ベバシズマブ前治療歴（あり：本剤/FOLFIRI 群；30.4%、プラセボ/FOLFIRI 群；30.5%）、ECOG PS（0：57.0%、57.0%、1：40.8%、40.7%）、年齢（中央値：61.0歳、61.0歳）、性別（男性：59.6%、57.5%）、人種（白人：89.5%、85.2%）、体重（中央値：74.0kg、72.0kg）、原発腫瘍部位（結腸：47.2%、49.2%）、初回診断日から本試験のランダム化までの期間（中央値：14.62ヵ月、13.67ヵ月）、転移病変数（1病変：41.8%、44.1%）、転移臓器（肝：75.0%、70.2%、肺：44.3%、45.1%）、肝転移のみ（25.0%、23.8%）に両群間に差はなかった。

安全性解析対象集団での治験薬（本剤又はプラセボと FOLFIRI の併用又はいずれか一方の単独投与）を曝露したサイクル数の中央値は、本剤/FOLFIRI 群；9.0サイクル（範囲：1～50）、プラセボ/FOLFIRI 群；8.0サイクル（範囲：1～67）、RDI の中央値は、本剤又はプラセボ：0.83、0.92、イリノテカン塩酸塩水和物：0.84、0.91、5-FU：0.83、0.91であった。

#### <有効性>

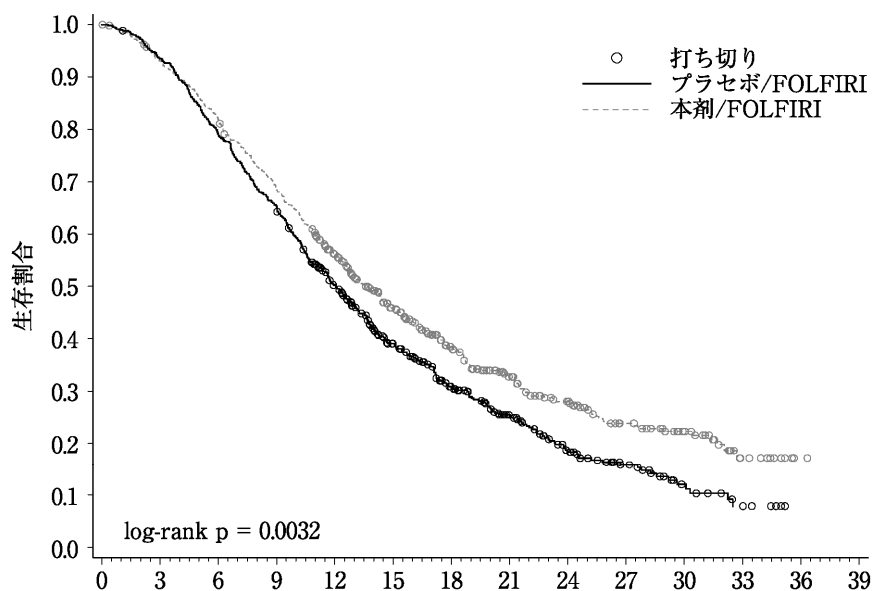
#### 主要評価項目：OS

・OS の中央値は、本剤/FOLFIRI 群13.50ヵ月、プラセボ/FOLFIRI 群12.06ヵ月であった。プラセボ/FOLFIRI 群と比較して、本剤/FOLFIRI 群の OS は有意な延長を示した（層別 log-rank 検定： $p=0.0032$ ）。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であり、プラセボ/FOLFIRI 群と比較して本剤/FOLFIRI 群では死亡リスクが18.3%低減することが検証された。

---

## V. 治療に関する項目

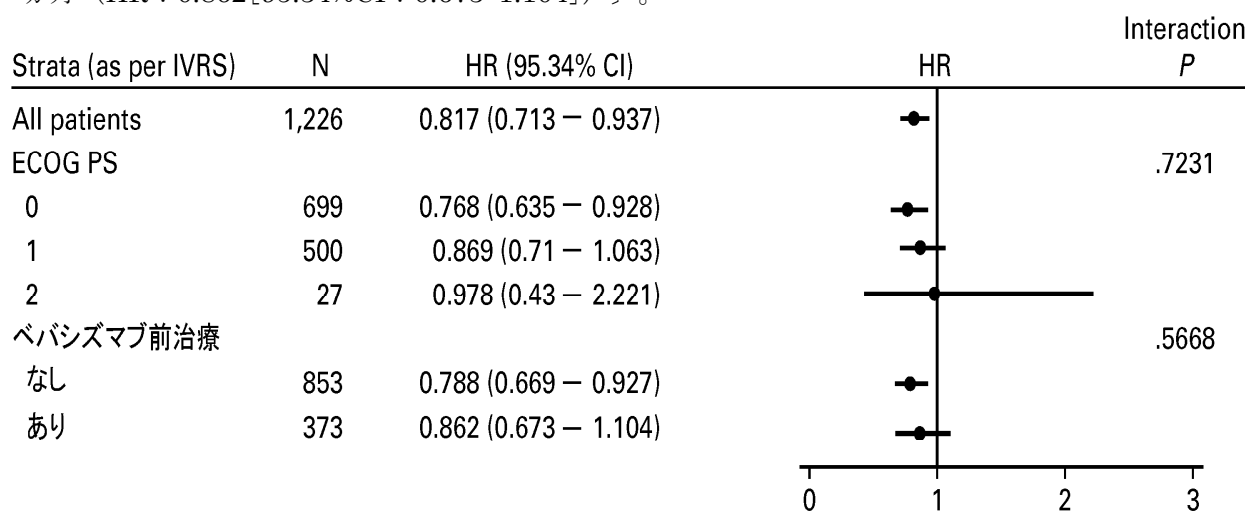
	本剤/FOLFIRI 群 (612例)	プラセボ/FOLFIRI 群 (614例)
イベント数 (%)	403 (65.8%)	460 (74.9%)
OS 中央値 [95.34% CI]	13.50ヵ月 [12.517-14.949]	12.06ヵ月 [11.072-13.109]
層別 log-rank 検定	$p=0.0032$	
ハザード比[95.34%CI]	0.817[0.713-0.937]	



	リスク集団 (at risk数)										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
プラセボ/FOLFIRI 群	614	573	485	401	286	193	131	87	51	31	14
本剤/FOLFIRI 群	612	566	498	416	311	216	148	104	75	49	33

全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

- また、ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず、本剤/FOLFIRI 群に OS の改善が認められた [OS 中央値 ベバシズマブ前治療なし：本剤/FOLFIRI 群；13.9ヵ月、プラセボ/FOLFIRI 群；12.4ヵ月 (HR：0.788[95.34%CI：0.669-0.927])、ベバシズマブ前治療あり：12.5ヵ月、11.7ヵ月 (HR：0.862[95.34%CI：0.673-1.104]) ]。



全生存期間のサブグループ解析(ランダム化層別因子) (forest plot) (ITT 集団)



## V. 治療に関する項目

### 副次評価項目：PFS 及び奏効率

・PFS の中央値は、本剤/FOLFIRI 群6.90ヵ月、プラセボ/FOLFIRI 群4.67ヵ月であった。プラセボ/FOLFIRI 群と比較して、本剤/FOLFIRI 群の PFS は有意な延長を示した（層別 log-rank 検定： $p = 0.00007$ ）。Cox 比例ハザードモデルにより推定したハザード比は0.758であった。

	本剤/FOLFIRI 群 (612例)	プラセボ/FOLFIRI 群 (614例)
イベント数 (%)	393 (64.2%)	454 (73.9%)
PFS 中央値 [99.99% CI]	6.90ヵ月 [5.881-7.852]	4.67ヵ月 [4.074-5.552]
層別 log-rank 検定	$p = 0.00007$	
ハザード比[99.99%CI]	0.758[0.578-0.995]	

- ・また、ベバシズマブ前治療の有無にかかわらず、本剤/FOLFIRI 群に PFS の改善が認められた [PFS 中央値 ベバシズマブ前治療なし：本剤/FOLFIRI 群；6.9ヵ月、プラセボ/FOLFIRI 群；5.4ヵ月 (0.797[99.99% CI：0.58-1.096])、あり：6.7ヵ月、3.9ヵ月 (HR：0.661[99.99%CI：0.399-1.095])]。
- ・本剤/FOLFIRI 群531例、プラセボ/FOLFIRI 群530例を対象とした奏効率は、本剤/FOLFIRI 群 19.8%[95% CI：16.4-23.2%]、プラセボ/FOLFIRI 群11.1%[95% CI：8.5-13.8%]であり、両群間に有意な差が認められた（層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、 $p = 0.0001$ ）。

### <安全性>

有害事象の発現状況を以下に示す。

n(%)	本剤/FOLFIRI 群 (611例)	プラセボ/FOLFIRI 群 (605例)
有害事象	606 (99.2%)	592 (97.9%)
Grade 3 以上の有害事象	510 (83.5%)	378 (62.5%)
因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象	451 (73.8%)	284 (46.9%)
重篤な有害事象	294 (48.1%)	198 (32.7%)
因果関係が否定できない 重篤な有害事象	194 (31.8%)	93 (15.4%)
投与中止に至った有害事象	164 (26.8%)	73 (12.1%)

本剤/FOLFIRI 群の発現率がプラセボ/FOLFIRI 群より10%以上高かった有害事象は、高血圧（本剤/FOLFIRI 群；41.2%、プラセボ/FOLFIRI 群；10.7%）、発声障害（25.4%、3.3%）、鼻出血（27.7%、7.4%）、体重減少（31.9%、14.4%）、口内炎（50.1%、32.9%）、頭痛（22.3%、8.8%）、下痢（69.2%、56.5%）であった。

本剤/FOLFIRI 群の発現率がプラセボ/FOLFIRI 群より5%以上高かった Grade 3以上の有害事象は、高血圧（19.1%、1.5%）、下痢（19.3%、7.8%）、口内炎（12.8%、4.6%）であった。

本剤/FOLFIRI 群の発現率がプラセボ/FOLFIRI 群より10%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、高血圧（36.5%、7.8%）、発声障害（22.7%、3.3%）、鼻出血（24.2%、6.0%）、口内炎（46.8%、29.8%）、下痢（62.7%、49.4%）、体重減少（16.9%、6.8%）であった。

本剤/FOLFIRI 群の発現率がプラセボ/FOLFIRI 群より5%以上高かった Grade 3以上の因果関係が否定できない有害事象は、高血圧（17.5%、1.2%）、下痢（16.9%、6.9%）、口内炎（12.3%、4.1%）であった。

## V. 治療に関する項目

2%以上に発現した重篤な有害事象（SAE）は、本剤/FOLFIRI 群では、下痢44例（7.2%）、脱水24例（3.9%）、発熱性好中球減少症、肺塞栓症各19例（3.1%）、疾患進行16例（2.6%）、腹痛12例（2.0%）であり、プラセボ/FOLFIRI 群では、発熱15例（2.5%）、下痢、疾患進行各14例（2.3%）、肺塞栓症12例（2.0%）であった。

2%以上に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象（SAE）は、本剤/FOLFIRI 群では、下痢39例（6.4%）、脱水19例（3.1%）、発熱性好中球減少症、肺塞栓症各17例（2.8%）であり、プラセボ/FOLFIRI 群ではなかった。

有害事象による死亡は、本剤/FOLFIRI 群611例中14例（2.3%）、プラセボ/FOLFIRI 群605例中4例（0.7%）に認められた。

### <薬物動態>

第1及び4サイクルの血漿中遊離形本剤の  $C_{min}$ （算術平均値（変動係数%））は、それぞれ5.1（37.2） $\mu\text{g/mL}$  及び9.8（50.9） $\mu\text{g/mL}$  であり、第4サイクル以降に概ね一定となった。また、第1及び6サイクルの血漿中結合形本剤の  $C_{min}$ （算術平均値（変動係数%））は、それぞれ1.6（39.3） $\mu\text{g/mL}$  及び3.9（26.4） $\mu\text{g/mL}$  であり、第6サイクル以降、概ね一定であった。

### <免疫原性／抗アフリベルセプト ベータ抗体>

ベースライン時の ADA は陰性で、本剤投与後の発現率は0.7%であった。

※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塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）に対する用法・用量（一部抜粋）「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、 $100\text{mg/m}^2$  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、 $150\text{mg/m}^2$  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。なお、A 法及び B 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。」

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

医薬品リスク管理計画書に基づき実施する。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

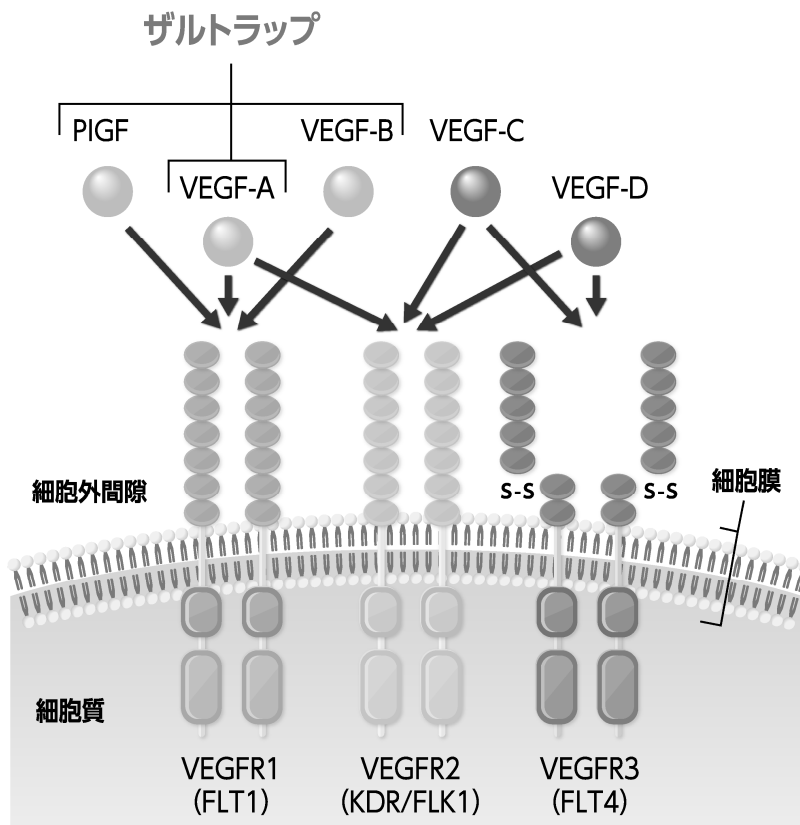
VEGF<sup>注)</sup> 阻害剤

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

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>10)</sup>

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。



作用部位・作用機序

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) *In vitro*における効果

##### ① VEGF ファミリーのリガンドに対する結合性<sup>11)</sup>

ヒト、マウス、ラット及びウサギ VEGF ファミリー12種類のリガンドに対するアフリベルセプト ベータの結合性を表面プラズモン共鳴法 (BiaCore 法) により測定した。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、結合親和性を示し、その  $K_D$  値は pmol 濃度以下であった。また、ヒト VEGF-B、ヒト及びマウス PlGF に対しても親和性を示した。

VEGF ファミリーのリガンドに対するアフリベルセプト ベータの結合性パラメータ (BiaCore 法)

リガンド	$K_D$ 値 (pmol/L)
ヒト VEGF-A <sub>165</sub>	0.497
ヒト VEGF-A <sub>121</sub>	0.360
ヒト VEGF-B <sub>108</sub>	1.92
ヒト PlGF-1	392.0
ヒト PlGF-2	38.8
マウス VEGF-A <sub>164</sub>	0.585
マウス VEGF-A <sub>120</sub>	0.571
マウス PlGF-2	3.33
ラット VEGF-A <sub>164</sub>	0.471
ウサギ VEGF-A <sub>165</sub>	0.775
ヒト VEGF-C	—
ヒト VEGF-D	—

<略語>  $K_D$ : 平衡解離定数、—: 結合せず

##### ② VEGF による VEGFR-2 のリン酸化に対する阻害作用<sup>12)</sup>

VEGF 受容体を発現するヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、ヒト VEGF-A<sub>165</sub> による VEGFR-2 リン酸化に対するアフリベルセプト ベータの阻害能をウエスタンブロット法により検討した。その結果、アフリベルセプト ベータ濃度/VEGF-A<sub>165</sub>濃度のモル比が1以上で、VEGFR-2のリン酸化を完全に阻害した。ヒト VEGFR-2を強制発現させたブタ大動脈内皮細胞を用いて、ヒト VEGF-A 200ng/mL 及びラット VEGF-C 300ng/mL による VEGFR-2のリン酸化に対するアフリベルセプト ベータの阻害作用を ELISA 法により検討した。その結果、アフリベルセプト ベータは、VEGF-A による VEGFR-2のリン酸化を阻害し、その  $IC_{50}$ 値 (n=1) は3.15nmol/L であった。一方、VEGF-C によるリン酸化に対しては、アフリベルセプト ベータ8.7 nmol/L まで阻害は認められなかった。

##### ③ VEGF によるカルシウム動員に対する阻害作用<sup>13)</sup>

HUVEC を用いて、ヒト VEGF-A<sub>165</sub> 50pmol/L と VEGFR-2との結合に対するアフリベルセプト ベータの阻害作用を VEGF-A<sub>165</sub>による VEGFR-2の活性化に伴う細胞内カルシウム濃度の変化を指標に検討した。

その結果、アフリベルセプト ベータはカルシウム動員を阻害し、その  $IC_{50}$ 値 (幾何平均値 [95%CI]、n=3) は1.36[0.802, 2.29]nmol/L であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ④ VEGF による血管内皮細胞の増殖に対する阻害作用<sup>14)</sup>

ヒト初代培養皮膚微小血管内皮細胞 (HDMEC) を用いて、ヒト VEGF-A<sub>165</sub>による細胞増殖に対するアフリベルセプト ベータの増殖抑制作用をメチル<sup>14</sup>C 標識したチミジンの取込みを指標に検討した。その結果、アフリベルセプト ベータは、VEGF 誘導性のヒト皮膚微小血管内皮細胞の増殖を阻害し、その IC<sub>50</sub>値 (幾何平均値[95%CI]、n=3) は192[175, 210] pmol/L であった。

### ⑤ ラット大動脈輪モデルにおける血管新生に対する阻害作用<sup>15)</sup>

*ex vivo* で培養し、新たに微小血管を分岐伸長させたラット大動脈を用いて、ヒト VEGF-A の非存在下及び存在下における、アフリベルセプト ベータの血管新生に対する阻害作用について微小血管数を計測することにより検討した。その結果、アフリベルセプト ベータはラット大動脈からの微小血管の分岐伸長を阻害し、ヒト VEGF-A 存在下におけるアフリベルセプト ベータの IC<sub>50</sub>値 (幾何平均値[95%CI]、n=3) は、121[69, 213]pmol/L であった。一方、ヒト VEGF-A 非存在下におけるアフリベルセプト ベータの IC<sub>50</sub>値 (幾何平均値[95%CI]、n=4) は42[16, 114]pmol/L であった。

### ⑥ 補体依存性細胞傷害 (CDC) 作用及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 作用<sup>16)</sup>

アフリベルセプト ベータの活性に Fc 媒介性エフェクター機能が果たしている役割を検討するため、ヒト線維肉腫由来 HT-1080細胞株、ヒト肺癌由来 Calu-6細胞株、ヒト結腸・直腸癌由来 DLD-1細胞株、ヒト扁平上皮癌由来 A431細胞株及び HUVEC を用いて、ヒト VEGF-A<sub>165</sub>の存在下又は非存在下で、アフリベルセプト ベータの ADCC 及び CDC 活性をそれぞれ細胞からの乳酸脱水素酵素の放出及び生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討した。その結果、アフリベルセプト ベータは ADCC 及び CDC 活性を示さなかったことから、アフリベルセプト ベータは *in vivo* で CDC 及び ADCC 作用を媒介する可能性は低いと考えられた。

#### アフリベルセプト ベータの *in vitro* 活性<要約>

セルベースアッセイ	アフリベルセプト ベータの活性
VEGF-A <sub>165</sub> (1 nmol/L) 依存性 VEGFR2 リン酸化	1 nmol/L で完全阻害
VEGF-C 依存性 VEGFR-2 リン酸化	8.7 nmol/L まで阻害なし
VEGF-A <sub>165</sub> (50 pmol/L) 誘導性カルシウム動員	IC <sub>50</sub> =1.36 nmol/L で阻害
VEGF-A <sub>165</sub> 誘導性ヒト内皮細胞増殖	IC <sub>50</sub> =192 pmol/L で阻害
ラット大動脈輪モデルにおける VEGF 誘導性血管形成	IC <sub>50</sub> =121 pmol/L で阻害
VEGF-A <sub>165</sub> (10 nmol/L) 存在下でのアフリベルセプト ベータ (0.85 pmol/L~50 nmol/L) の CDC 作用	活性なし
VEGF-A <sub>165</sub> (10 nmol/L) 存在下でのアフリベルセプト ベータ (0.85 pmol/L~50 nmol/L) の ADCC 作用	活性なし

<略語>IC<sub>50</sub>: 50%阻害濃度

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) *In vivo*における効果

#### ①腫瘍血管新生及び増殖の阻害作用<sup>17)</sup>

ヒト膠芽腫由来 U87、ヒト腎細胞癌由来786-0及びラット神経膠腫由来 C6細胞株を皮下移植した重症複合免疫不全 (SCID) マウスに、腫瘍体積が約100mm<sup>3</sup> (U87及び786-0細胞株) 又は70mm<sup>3</sup> (C6細胞株) に到達した時点で、アフリベルセプト ベータ25mg/kgを単回皮下投与し、投与8、24及び72時間後 (U87及び786-0細胞株) 又は投与4、8、16、24及び72時間後 (C6細胞株) の腫瘍組織切片における腫瘍血管密度を CD31抗体による免疫組織化学染色法により算出した。投与72時間後におけるアフリベルセプト ベータで処理した U87腫瘍の血管密度は対照腫瘍で認められた血管密度の43%、同じくアフリベルセプト ベータで処理した786-0腫瘍の血管密度は対照の40%、C6腫瘍の血管密度は対照の20%であった。対照 (ヒト Fc 領域) 群と比較して、アフリベルセプト ベータ群において、投与8~72時間後で統計学的に有意な血管密度の減少が認められた ( $p < 0.05$ , Dunnett 検定)。

#### ②VEGF アフリベルセプト ベータ複合体 (結合形) の形成<sup>18)</sup>

用量反応試験を実施し、血清中の VEGF : アフリベルセプト ベータ複合体及び非結合形 (遊離形) アフリベルセプト ベータ濃度、並びに腫瘍組織量に対するアフリベルセプト ベータの影響を同時に評価した。

ラット神経膠腫由来 C6細胞株及びヒト横紋筋肉腫由来 A673細胞株を皮下移植した SCID マウスに、移植後7、10及び13日目 (C6細胞株) 又は12及び15日目 (A673細胞株) にアフリベルセプト ベータ0.5、1、2.5、10及び25mg/kg を皮下投与し、最終投与3日後に血清中の遊離形及び結合形アフリベルセプト ベータ濃度を ELISA 法により検討し、腫瘍体積を算出した。その結果、C6並びに A673細胞株を移植したマウスのアフリベルセプト ベータ投与後の血清中遊離形アフリベルセプト ベータ濃度平均値は、用量依存的に上昇したが、マウス VEGF : アフリベルセプト ベータ複合体濃度平均値は用量増加に伴って上昇し、用量が2.5mg/kg 以上になると約1µg/mL でプラトーに達した。A673細胞株を移植したマウスのヒト VEGF : アフリベルセプト ベータ複合体濃度も0.1µg/mL (血清中マウス VEGF : アフリベルセプト ベータ複合体濃度の10分の1) でプラトーに達した。C6細胞株を移植したマウスのアフリベルセプト ベータ1、2.5、10及び25mg/kg 群並びに A673細胞株を移植したマウスのアフリベルセプト ベータ10及び25mg/kg 群において、対照 (5mmol/L PBS) 群と比較して、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ( $p < 0.05$  (C6細胞株) 又は0.01 (A673細胞株)、Dunnett 検定)。

これらの試験から、アフリベルセプト ベータは内因性の VEGF 及び腫瘍由来の VEGF を効果的に捕捉し、複合体を形成することが明らかになった。腫瘍増殖を阻害する用量のアフリベルセプト ベータを投与したときの血清中の遊離形アフリベルセプト ベータ濃度は、マウス又はヒト VEGF : アフリベルセプト ベータ複合体濃度を上回っていた。

## VI. 薬効薬理に関する項目

SCID マウスにおける血清中遊離形及び結合形アフリベルセプト ベータ濃度

腫瘍モデル	投与量 (mg/kg/回)	遊離形アフリベルセプト ベータ濃度 (µg/mL)	結合形アフリベルセプト ベータ濃度*1 (µg/mL)	結合形アフリベルセプト ベータ濃度*2 (µg/mL)	T/C
C6	0.5	0.13±0.02	0.38±0.06	—	非有意
	1	1.07±0.27	0.65±0.06	—	有意*
	2.5	13.4±2.27	0.93±0.09	—	有意*
	10	103±10.2	1.20±0.15	—	有意*
	25	191±26.7	0.97±0.21	—	有意*
A673	0.5	0.09±0.02	0.31±0.07	0.065±0.054	非有意
	1	0.72±0.26	0.61±0.11	0.102±0.072	非有意
	2.5	9.38±1.93	0.92±0.16	0.108±0.046	非有意
	10	79.2±36.3	1.08±0.13	0.086±0.023	有意**
	25	183±28.2	1.11±0.16	0.056±0.053	有意**

<略語>T/C：腫瘍増殖抑制、\*C6はDunnett検定で $p < 0.05$ 、\*\*A673はDunnett検定で $p < 0.01$ 。  
平均値±標準偏差、n=4~6、\*1：マウス VEGF との複合体を形成しているアフリベルセプト ベータ、  
\*2：ヒト VEGF との複合体を形成しているアフリベルセプト ベータ、—：検討せず

### ③腹水産生腎癌 RENCA 細胞株の同所移植モデルに対するアフリベルセプト ベータの活性<sup>19)</sup>

腫瘍関連の血管からの漏出液による腹水産生に VEGF が重要な役割を果たしていることから、腫瘍同所移植モデル (RENCA) を用いて、アフリベルセプト ベータの腹水産生及び腫瘍進行に対する抑制効果を評価した。進行期 RENCA 移植ヌードマウスを用いた試験では、移植 13、16及び19日後に40mg/kg のアフリベルセプト ベータを皮下投与し、評価を行った。20日目における対照群の平均腹水容量は0.68mLであったが、アフリベルセプト ベータ投与群のマウスでは腹水は検出されなかった。また、超音波画像検査による腫瘍組織量測定でも、対照群に比べてアフリベルセプト ベータ投与群で腫瘍縮小が認められ ( $\Delta T/\Delta C$  (薬物投与群における腫瘍増加量/対照群における腫瘍増加量) =24%)、アフリベルセプト ベータが腹水産生及び RENCA 腫瘍の増殖の両方を抑制することが示された。

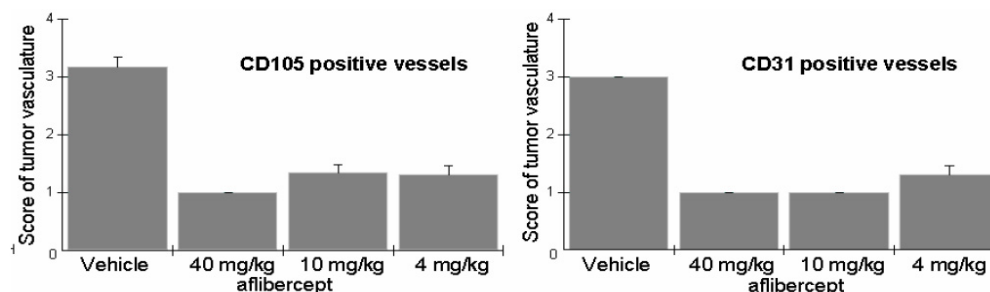
また、進行期 RENCA 移植 SCID マウスを用いた試験では、移植13、16及び19日後に1、2.5、10及び25mg/kg のアフリベルセプト ベータを皮下投与し、用量反応関係性を評価した。21日目における対照群の平均腹水容量は0.057mL であったが、アフリベルセプト ベータ10及び25mg/kg 投与群のマウスでは腹水は検出されなかった。また、超音波画像検査により測定した腫瘍組織量も、対照群に比べて減少し、 $\Delta T/\Delta C$  は、10及び25mg/kg 投与群でそれぞれ26%及び22%であった。これらの試験により、腎臓に悪性腹水を産生させる RENCA 腫瘍細胞を移植した後、アフリベルセプト ベータを投与すると、腹水産生量及び腫瘍組織量の両方が減少することが明らかになった。

### ④遺伝子改変膵臓腫瘍モデル Rip1Tag2 マウスにおけるアフリベルセプト ベータの活性<sup>20)</sup>

膵臓の  $\beta$  細胞にラージ T 抗原を発現させることにより膵島細胞癌を発症する遺伝子改変マウス腫瘍モデルである12週齢の Rip1Tag2マウスを用いて、4、10又は40mg/kg のアフリベルセプト ベータを漸増用量で週2回、4週間投与したときの抗腫瘍効果 (マウスの生存期間、肉眼で小結節が認められるマウス数、腫瘍血管系及び細胞増殖に対する影響) を評価した。10又は40mg/kg の2用量で生存期間が統計学的有意に延長した (生存期間延長 [ILS] : 10

## VI. 薬効薬理に関する項目

及び40mg/kg 投与群でそれぞれ229%及び312%)。また、10週齢の Rip1Tag2マウスを用いて、アフリベルセプト ベータの作用の用量依存性を評価した。この試験では、マウスにアフリベルセプト ベータを週2回、3週間投与した後、安楽死させた。各動物の脾臓を摘出し、肉眼で小結節が認められないマウスの数を計数した。また、腫瘍血管系及び腫瘍細胞増殖の程度についても評価した。試料採取時点(22日目、13週齢)において、肉眼で小結節が認められたマウス数は、溶媒投与群に比べてアフリベルセプト ベータ(4、10及び40 mg/kg) 投与群で有意に減少した(10及び40mg/kg 投与群でそれぞれ  $p < 0.0001$ 、4mg/kg 投与群で  $p = 0.0091$ )。アフリベルセプト ベータを4、10及び40mg/kg 投与した結果、抗 CD105及び抗血小板内皮細胞接着分子-1: PECAM-1 (CD31) 染色により評価した腫瘍内の血管分布が有意に減少した。Rip1Tag2 マウスにアフリベルセプト ベータを投与したとき、すべての用量で、抗 CD105及び抗 CD31抗体染色切片における腫瘍血管密度が約3分の1に減少した。



用量 4 mg/kg ( $p=0.0023$ )、10 mg/kg ( $p=0.0046$ ) 及び 40 mg/kg ( $p=0.0002$ ) のアフリベルセプトを投与したとき、CD105 マーカーを用いた評価で腫瘍血管系に有意な減少が認められた。CD31 マーカーを用いた腫瘍血管の評価でも、用量 4 mg/kg ( $p=0.0064$ )、10 mg/kg ( $p=0.0007$ ) 及び 40 mg/kg ( $p=0.0006$ ) で有意な減少が認められた (Kruskal-Wallis 検定)。

### Rip1Tag2マウスにおける CD105及び CD31陽性腫瘍血管系に対するアフリベルセプト ベータの影響

細胞増殖マーカーである Ki-67で染色した腫瘍切片の顕微鏡検査では、対照群に比べてアフリベルセプト ベータ投与群の腫瘍で増殖中 (Ki-67陽性) の細胞数が有意に減少した [4mg/kg 群( $p = 0.0274$ )、10mg/kg 群( $p = 0.0197$ )及び40mg/kg 群( $p = 0.0045$ )] (Kruskal-Wallis 検定)。

以上のように、脾臓の  $\beta$  細胞にラージ T 抗原を発現させることにより脾島細胞癌を発症する遺伝子改変マウスにおいて、アフリベルセプト ベータ投与による生存期間の延長、腫瘍血管の減少及び腫瘍増殖抑制作用が認められた。

### ⑤結腸・直腸癌由来細胞株に対する増殖抑制作用<sup>21)</sup>

#### 1. マウス結腸・直腸癌由来 C51並びにヒト結腸・直腸癌由来 HT-29、COLO205及び HCT 116細胞株移植 SCID マウスにおける腫瘍増殖抑制作用

早期及び進行期マウス結腸・直腸癌由来 C51並びに進行期ヒト結腸・直腸癌由来 HT-29、COLO 205及び HCT 116細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、アフリベルセプト ベータの腫瘍増殖抑制作用を評価した。

腫瘍移植後、アフリベルセプト ベータを皮下投与し、腫瘍体積を算出した。その結果、進行期 C51細胞株を移植したマウスのアフリベルセプト ベータ2.5及び10mg/kg 群並びに進行期 HCT 116細胞株を移植したマウスのアフリベルセプト ベータ4mg/kg 群を除く、全てのアフリベルセプト ベータ群において腫瘍増殖抑制作用が認められた。



## VI. 薬効薬理に関する項目

結腸・直腸癌由来細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける腫瘍増殖抑制作用

腫瘍モデル	投与日 (腫瘍移植後日数)	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	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	9、14	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	10、13、17、20、 24、27	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 COLO 205	13、16、20、23	10	16.0	0.9	活性
		25	19.7	1.1	活性
		40	27.4	1.6	活性
進行期 HCT 116	11、14、18、21、 25、28	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=5~10、\*1: 腫瘍増殖遅延値 = (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: log cell kill 値 = 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)

### 2. ヒト結腸・直腸癌由来 HCT 116細胞株移植雌ヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用

早期及び進行期ヒト結腸・直腸癌 HCT 116細胞株移植雌ヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を検討した。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) で腫瘍増殖抑制作用が認められた。

結腸・直腸癌由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖抑制作用

腫瘍モデル	投与日 (腫瘍移植後日数)	投与量 (mg/kg/回)	腫瘍増殖 遅延値*1 (日)	log cell kill 値*2	判定
早期 HCT 116	4、7、11、14	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 HCT 116	13、17、20、24、 27、31	2.5	20.5	1.6	活性
		10	25.6	2.0	活性
		25	39.0	3.0	高活性
		40	34.1	2.6	活性

n=5~10、\*1: 腫瘍増殖遅延値 = (アフリベルセプト ベータ群で腫瘍が所定の大きさ (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 (1,000mg) に到達する時間の中央値}、  
\*2: log cell kill 値 = 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)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑥ アフリベルセプト ベータ単独投与時の皮下移植腫瘍に対する抗腫瘍効果スペクトル<sup>22)</sup>

広範なげっ歯類及びヒト腫瘍モデルに対するアフリベルセプト ベータの抗腫瘍効果を評価した。アフリベルセプト ベータはマウスに移植した様々なマウス、ラット及びヒト腫瘍細胞株の増殖を効果的に阻害し、検討した30種類のモデルのうち25種類の増殖を遅延させた。

#### アフリベルセプト ベータ単独投与時の *in vivo* 抗腫瘍効果

腫瘍の種類	腫瘍モデル	腫瘍増殖遅延値*1 (日)	log cell kill 値*2,*3
卵巣癌	進行期 SK-OV-3	46.3	4.2
	進行期 A2780	13.2	2.3
	進行期 OVCAR-3	44.5	2.0
黒色腫	早期 B16	19.8	5.4
	進行期 B16	8.6	2.6
	進行期 A375	6.2	1.2
	進行期 LOX	5.2	0.6
前立腺癌	進行期 DU 145	54.6	4.7
	進行期 PC-3	3.6	0.3
乳癌	進行期 UISO BCA-1	29.9	2.1
	早期 MA13/C	12.7	1.4
膵癌	早期 BxPC3	38.1	1.9
	進行期 BxPC3	25.8	1.3
	進行期 PANC-1	2.9	0.4
胃癌	進行期 MKN-45	38.2	2.8
	進行期 Hs746T	4.1	1.1
	進行期 SNU-5	26.8	2.4
結腸・直腸癌	早期 C51	20.7	4.2
	進行期 C51	7.9	2.0
	進行期 HT-29	27.2	2.2
	進行期 COLO 205	27.4	1.6
	早期 HCT 116	25.2	2.5
	進行期 HCT 116	22.1	1.6
肺癌	進行期 NCI-H460	17.0	3.4
	進行期 A549	19.3	1.7
	進行期 SHP-77	41.1	4.3
神経芽腫	進行期 SK-N-MC	36.6	2.5
	進行期 SK-N-AS	26.7	0.6
横紋筋肉腫	進行期 RH-30	23.7	2.0
ユーイング肉腫	進行期 TC-71	19.6	3.7
	進行期 SK-ES-1	25.5	3.2
線維肉腫	進行期 HT-1080	2.4	0.2
リンパ腫	進行期 NAMALWA	12.7	2.3
	進行期 WSU-DLCL2	13.3	2.0

n=5~10、\*1: 腫瘍増殖遅延値 = (アフリベルセプト ベータ群で腫瘍が所定の大きさ (650mg~1500mg) 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 (650mg~1500mg) に到達する時間の中央値}、

\*2: log cell kill 値 = 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)}、\*3: 40 mg/kg 投与時の活性 (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)

(注) 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。[「V-3. 用法及び用量」の項参照]

## VI. 薬効薬理に関する項目

### ⑦ アフリベルセプト ベータと化学療法の併用投与<sup>23)</sup>

2種類の薬剤の単独投与及び併用投与の3群それぞれについて用量反応関係を検討することにより、各群の最大無毒性用量及び用量反応関係を特定した。等毒性用量の単独投与と比較して、併用投与により log cell kill 値が増加し、その差が1未満である場合を効果の増強あり、1以上の場合を相乗効果ありと判断した。アフリベルセプト ベータとイリノテカン塩酸塩水和物を併用投与したとき、複数の用量で進行期結腸癌 HCT 116細胞株に対する相乗効果が認められ、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、乳腺癌 MA13/C 細胞株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 ベータとオキサリプラチンを併用投与したとき、マウス結腸・直腸癌 C51細胞株の増殖を相乗的に抑制した。また、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。

#### アフリベルセプト ベータと化学療法剤を併用したときの *in vivo* 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
イリノテカン塩酸塩水和物	ヒト結腸・直腸癌 HCT116細胞株	相乗効果
フルオロウラシル	マウス乳腺癌 MA13/C 細胞株	相乗効果
オキサリプラチン	マウス結腸・直腸癌 C51細胞株	相乗効果
ドセタキセル	マウス黒色腫 B16細胞株	効果の増強あり
パクリタキセル	ヒト卵巣腺癌 OVCAR-3細胞株	効果の増強あり

(注)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。[「V-3. 用法及び用量」の項参照]

#### 1. アフリベルセプト ベータとイリノテカン塩酸塩水和物との併用投与

ヒト結腸・直腸癌 HCT116細胞株を移植した雌ヌードマウスを用いて、アフリベルセプト ベータとイリノテカン塩酸塩水和物との併用投与による腫瘍増殖抑制作用を検討した。腫瘍移植後、アフリベルセプト ベータ（1日1回皮下投与）及びイリノテカン塩酸塩水和物（1日2回静脈内投与）を単独又は併用で投与し、腫瘍体積を算出した。その結果、アフリベルセプト ベータとイリノテカン塩酸塩水和物との併用投与により、各単独投与と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。併用投与の最大無毒性用量は、アフリベルセプト ベータ40mg/kg、イリノテカン塩酸塩水和物20.2mg/kgであった。この併用投与は相乗的であり、最良の単独投与に比べて、log cell kill 値で1以上優れた抗腫瘍効果が認められた（併用投与の log cell kill 値が3.0であるのに対して、最大無毒性用量のイリノテカン塩酸塩水和物及び試験最大用量のアフリベルセプト ベータ単独投与での log cell kill 値はそれぞれ1.8及び1.7）。最大無毒性用量を下回る用量でも良好な抗腫瘍効果が維持された。進行期結腸癌 HCT116細胞株において、複数用量のアフリベルセプト ベータとイリノテカン塩酸塩水和物併用投与で相乗効果が認められたが、宿主毒性に重複はみられなかった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### イリノテカン塩酸塩水和物との併用による腫瘍増殖抑制作用

腫瘍モデル	投与日 (腫瘍移植後 の日数)	投与量 (mg/kg/回)		腫瘍増殖 遅延値*1 (日)	log cell kill 値*2	判定
		アフリベルセプト ベータ	イリノテカン 塩酸塩水和物			
HCT116	12、15、18	10	—	13.5	1.3	活性
		25	—	18.3	1.7	活性
		40	—	18.3	1.7	HDT 活性
		—	12.5	19.1	1.8	HNTD 活性
		2.5	12.5	21.5	2.0	LDT 活性
		40	12.5	28.3	2.7	活性
		25	20.2	31.1	2.9	高活性
	40	20.2	32.4	3.0	HNTD 高活性	

n=8~10、\*1：腫瘍増殖遅延値＝（アフリベルセプト ベータ群で腫瘍が所定の大きさ（750mg）に到達する時間の中央値）－〔対照 {5mmol/LPBS（皮下投与）及び0.5%ブドウ糖液（静脈内投与）} 群で腫瘍が所定の大きさ（750mg）に到達する時間の中央値〕、\*2：log cell kill 値＝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）〕、—：投与せず（log cell kill 値 $\geq$ 0.7：活性；腫瘍増殖抑制作用あり、log cell kill 値 $>$ 2.8：高活性）

<略号>HDT：試験最大用量、HNTD：最大無毒性用量、LTD：試験最少用量

#### 2. アフリベルセプト ベータとフルオロウラシルの併用投与

乳癌 MA13/C 細胞株を皮下移植した雌ヌードマウスを用いて、アフリベルセプト ベータとフルオロウラシルとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用を検討した。

その結果、アフリベルセプト ベータ及びフルオロウラシルの各単独投与において、活性が認められ、アフリベルセプト ベータ40mg/kg 及び最大無毒性用量のフルオロウラシル90mg/kg 併用投与による log cell kill 値は2.7であり、相乗効果が得られることが示された。これより低い用量のフルオロウラシルとアフリベルセプト ベータの併用投与でも相乗作用が認められた。アフリベルセプト ベータまたはフルオロウラシル単剤投与と比較して、アフリベルセプト ベータとフルオロウラシルとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたが、宿主毒性の重複は認められなかった。

### フルオロウラシルとの併用による腫瘍増殖抑制作用

腫瘍モデル	投与量 (mg/kg/日) (総投与量、mg/kg)		腫瘍増殖 遅延値*1 (日)	log cell kill 値*2	判定
	アフリベルセプト ベータ皮下投与 (4,7,11,14,18,21日目)	フルオロウラシル 静脈内投与 (4,11,18日目)			
MA13/C	40 (240)	—	12.7	1.4	HDT 活性
	—	90 (270)	12.5	1.3	HNTD 高活性
	40 (240)	90 (270)	25.2	2.7	HDT 高活性
	2.5 (15)	34.6 (103.8)	11.7	1.3	LDT 活性

n=5~10、\*1：腫瘍増殖遅延値＝（アフリベルセプト ベータ群で腫瘍が所定の大きさ（750mg）に到達する時間の中央値）－〔対照 {5mmol/LPBS（皮下投与）及び0.5%ブドウ糖液（静脈内投与）} 群で腫瘍が所定の大きさ（750mg）に到達する時間の中央値〕、\*2：log cell kill 値＝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）〕、—：該当なし（log cell kill 値 $\geq$ 0.7：活性；腫瘍増殖抑制作用あり、log cell kill 値 $>$ 2.8：高活性）

<略号>HDT：試験最大用量、HNTD：最大無毒性用量、LDT：試験最少用量

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3. アフリベルセプト ベータとオキサリプラチンとの併用投与

マウス結腸・直腸癌 C51細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、アフリベルセプト ベータとオキサリプラチンとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用を検討した。腫瘍移植後、アフリベルセプト ベータ（皮下投与）及びオキサリプラチン（静脈内投与）を単独又は併用で投与し、腫瘍体積を算出した。その結果、アフリベルセプト ベータとオキサリプラチンとの併用投与により、各単独投与と比較して、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められ、試験最大用量のアフリベルセプト ベータと、最大無毒性用量7.8mg/kg 及び、4.8mg/kg のオキサリプラチンを併用投与したとき、それぞれ6例中6例で CR\* が達成された。

(\*CR：触診限界未満への腫瘍退縮)

オキサリプラチンとの併用による腫瘍増殖抑制作用

腫瘍モデル	投与日 (腫瘍移植後 の日数)	投与量 (mg/kg/回)		腫瘍増殖 遅延値*1 (日)	log cell kill 値*2	判定
		アフリベルセ プト ベータ	オキサリ プラチン			
C51	10、13	40	—	10.2	1.5	HDT 活性
		—	4.8	17.7	2.5	活性
		—	7.8	24.0	3.4	HNTD 高活性
		40	4.8	27.4	3.9	高活性
		40	7.8	32.4	4.6	HNTD 高活性

n=6~10、\*1：腫瘍増殖遅延値＝（アフリベルセプト ベータ群で腫瘍が所定の大きさ（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（1,000mg）に到達する時間の中央値}、

\*2：log cell kill 値＝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）}、—：投与せず（log cell kill 値以上0.7:活性;主要増殖抑制作用あり、log cell kill 値>2.8：高活性）

<略号>HDT：試験最大用量、HNTD：最大無毒性用量

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

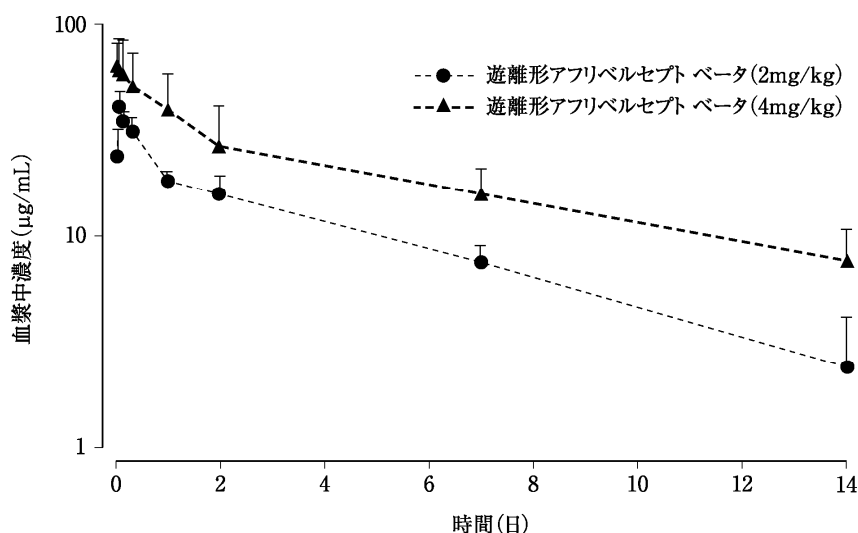
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 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国内第 I 相臨床試験 (TCD10794 試験) <sup>1,2)</sup>

##### ① 単回投与

化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌日本人患者16例に FOLFIRI との併用で本剤2及び4 mg/kg を1時間かけて点滴静注により単回投与した時の遊離形アフリベルセプト ベータ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。



日本人患者に FOLFIRI との併用で本剤 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 ベータの血漿中濃度推移 (平均値+SD)

日本人患者に FOLFIRI との併用で本剤 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 ベータの薬物動態パラメータ

	2mg/kg (n=3)	4mg/kg (n=13)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	40.5 (18)	69.7 (28)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	0.0868 (0.084, 0.0882)	0.0833 (0.0382, 0.170)
AUC <sub>(14days)</sub> (µg·day/mL)	139 (17)	251 (36)
t <sub>1/2</sub> (day)	4.81 (28)	5.54 (14) <sup>b</sup>
V <sub>ss</sub> (L)	4.38 (17)	4.68 (20) <sup>b</sup>
CL (L/day)	0.713 (24)	0.655 (19) <sup>b</sup>

幾何平均 (CV%)、a: 中央値 (最低値、最高値)、b: n=8

(注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 4mg/kg である。[「V-3. 用法及び用量」の項参照]

## VII. 薬物動態に関する項目

### ②反復投与

FOLFIRI との併用で本剤 4mg/kg を 1 時間かけて反復点滴静脈内投与したとき、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。

また、本剤 4mg/kg 投与では、本剤の投与期間を通じて、遊離形アフリベルセプト ベータの濃度が結合形アフリベルセプト ベータの濃度を上回っていた。

投与方法：

本剤2mg/kg 又は4mg/kg を2週間間隔で Day 1に1時間かけて静脈内投与し、その後速やかに FOLFIRI\*を投与した。

\*レボホリナートカルシウム200mg/m<sup>2</sup>を2時間、同時にイリノテカン塩酸塩水和物150mg/m<sup>2</sup>を90分間かけて静脈内投与した。その後、フルオロウラシル 400mg/m<sup>2</sup>をボラス投与した後、引き続きフルオロウラシル2400mg/m<sup>2</sup>を46時間かけて静脈内持続投与した。

(注) 本剤の承認された通常 1 回用量は 4mg/kg である。[「V-3. 用法及び用量」の項参照]

「V-5-(2) 臨床薬理試験 1)国内第 I 相臨床試験 (TCD10794試験)」の項参照

### 2) 外国人患者における血中濃度 (母集団薬物動態解析)

外国人固形癌患者における母集団薬物動態解析 (433例) で、本剤2~9mg/kg の用量を投与したとき、遊離形アフリベルセプト ベータの C<sub>max</sub> 及び AUC は用量に比例した増加を示した<sup>24)</sup>。また、外国人固形癌患者における母集団薬物動態解析 (1,507例) で、本剤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<sup>25)</sup>。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

該当資料なし

#### 2) 併用薬の影響 (外国人データを含む)<sup>26)</sup>

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、フルオロウラシル、イリノテカン塩酸塩水和物、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の併用投与試験で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、単剤投与試験でみられた値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推定された。また、アフリベルセプト ベータは、これらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないと推定された。

(注) 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。[「V-3. 用法及び用量」の項参照]

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

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国内第 I 相臨床試験 (TCD10794 試験) において本剤4mg/kg を1時間かけて点滴静注後の薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 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国内第 I 相臨床試験 (TCD10794試験)」の項参照

#### (2) 吸収速度定数

該当しない

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 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国内第 I 相臨床試験 (TCD10794 試験)」の項参照

#### (5) 分布容積

「VII-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 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国内第 I 相臨床試験 (TCD10794試験)」の項参照

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1) 解析方法

有意な共変量は、非線形混合効果モデルを基に一変数による解析を行い決定した。

最適なモデルは、遊離形アフリベルセプト ベータについては 2 コンパートメント及び結合形アフリベルセプト ベータについては 1 コンパートメントであった。

#### (2) パラメータ変動要因<sup>27)</sup>

外国人固形癌患者における母集団薬物動態解析 (1,507例) で、遊離形アフリベルセプト ベータのクリアランス及び分布容積の個体間変動に影響を及ぼす内因性の共変量は、性別、血清アルブミン濃度、アルカリホスファターゼ濃度であることが示唆された。男性では女性に比べてアフリベルセプト ベータのクリアランス及び分布容積が増加したが、体重補正した場合のアフリベルセプト ベータの平均曝露量 (CV%) は同程度であった。血清アルブミン濃度が低い患者及びアルカリホスファターゼ濃度が高い患者ではクリアランスが増加した。



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 4. 吸収

該当しない

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

アフリベルセプト ベータの乳汁中への移行は不明であるが、ヒト IgG1モノクローナル抗体が乳汁中に移行すること<sup>28)</sup>から、ヒト IgG1の Fc 領域を有するアフリベルセプト ベータはヒト乳汁中に排泄される可能性がある。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット><sup>29)</sup>

雌の Sprague Dawley (SD) ラットに<sup>125</sup>I 標識-アフリベルセプト ベータを1mg/kg を単回静脈内投与し血清中及び組織中における総放射能を評価した。投与後5分では総投与放射能の約75%が血清中に認められ、投与後24時間では、血清中の放射能は投与量の12.3%まで減少した。投与後168時間には、血清中に残存する放射能は総投与放射能の0.76%のみとなった。組織内放射能はクリアランスに関わる臓器及びその他の血流量の多い組織で最も高く、肝臓(11.4%)、腎臓(1.33%)、脾臓(0.42%)、肺(0.34%)及び心臓(0.19%)の順であった。小腸、大腸、脂肪、筋肉及び甲状腺における放射能は、総投与放射能の0.05%未満であった。血清中放射能の減少と一致して組織内放射能も減少し、投与後168時間には、肝臓で検出される放射能は総投与放射能の0.16%のみとなった。

これらの結果から、<sup>125</sup>I 標識-アフリベルセプト ベータの分布は大部分が循環血中に限定され、組織内で著しく蓄積する可能性は低いことが示唆された。

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

本剤は、融合蛋白質であるため、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。

#### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

静脈内投与のため該当しない

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

### 7. 排泄

該当資料なし

<参考：ラット><sup>30)</sup>

単回投与

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、腎排泄について評価した。それぞれの曝露量を  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、AUC 及び  $t_{1/2}$  で比較した結果、腎摘出ラットとシャムオペラットとの間に明らかな差はないことから、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。

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 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）<sup>31)</sup>

外国人固形癌患者における母集団薬物動態解析（1,507例）で、総ビリルビン（BIL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）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。また、補正アルカリホスファターゼ（ALP）値が高い患者 [ALP 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3ULN を超える肝障害患者のデータは得られていない。

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推定値  
 平均値（CV%）[5-95]パーセンタイル(POH0265)

	BIL ≤ 1				1 < BIL ≤ 1.5	1.5 < BIL ≤ 3
	2.5 < ALP ≤ 5	ALP > 5	1.5 < ALT or AST ≤ 5	ALT or AST > 5		
N	94	8	151	2	63	5
CL	1.17 (28)	1.29 (25)	1.06 (29)	0.948, 1.87*	1.09 (27)	1.22 (17)
(L/day)	[0.69-1.76]	[0.99-1.87]	[0.67-1.59]		[0.733-1.47]	[0.919-1.45]

\*2例の個別データ

<略語> 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、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BIL：総ビリルビン、CV：変動係数

#### (2) 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）<sup>32)</sup>

外国人固形癌患者における母集団薬物動態解析（1,507例）のうち、軽度の腎障害 [クレアチニンクリアランス (CL<sub>CR</sub>)：50～80mL/分) 549例 (36%)、中等度の腎障害 (CL<sub>CR</sub>：30mL/分以上、50mL/分未満) 96例 (6%) 及び、重度の腎障害 (CL<sub>CR</sub>：<30mL/分) 5例 (1%未満) の患者から得られ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、正常の腎機能患者の1.08 (32%) L/day に比べて、重度の腎障害患者では0.633 (62%) L/day、中等度の腎障害患者では0.803 (28%) L/day、軽度の腎障害患者では0.907 (26%) L/day 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腎障害の影響は小さかった。

### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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]

(解説)

- 1.1 本剤は抗悪性腫瘍剤であり、投与中に重度の副作用が発現する可能性がある。治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう専門の医療施設及び医師の管理下で投与を行うこと。また、本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤投与のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。
- 1.2 本剤投与により消化管由来の出血の副作用が報告されている。国内試験では死亡に至った報告はないが、海外第Ⅲ相臨床試験では致死的な症例も報告されていることから、設定した。
- 1.3 本剤投与により消化管穿孔が報告されている。国内試験では死亡に至った報告はないが、海外第Ⅲ相臨床試験では致死的な症例も報告されていることから、設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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]

(解説)

- 2.1 医薬品全般における一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して重篤な過敏症の既往のある患者では、本剤の投与により再び同様の重篤な過敏症を発現するおそれがある。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては問診等を行い、これらの成分に対して重篤な過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

有効成分：アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

添加物：リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム七水和物、クエン酸ナトリウム水和物、精製白糖、ポリソルベート20、pH 調節剤2成分<sup>注1)</sup>、等張化剤<sup>注2)</sup>

注1) 塩酸、水酸化ナトリウム 注2) 塩化ナトリウム

- 2.2 本剤の標的分子である VEGF は胎児発生に関与すること、並びに妊娠維持及び羊水量の調節に重要な役割を果たしていること等が知られており、器官形成期における VEGF/VEGFR 経路の阻害により胎児発生に影響を及ぼす可能性があると考えられる。ウサギでの胎児発生に関する試験において、アフリベルセプト ベータを 3mg/kg/回以上で静脈内投与したところ、胎児吸収増加、妊娠中断及び多数の胎児奇形（外表、内臓及び骨格）が認められた。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与しないこと。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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ため、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〕

(解説)

- 8.1 高血圧は本剤投与により高頻度に発現する副作用であり、投与期間を通じて発現する可能性がある。定期的に血圧測定を実施する等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の休薬・減量・中止を含む適切な処置を行うこと。
- 8.2 蛋白尿は本剤投与により高頻度に発現する副作用であり、ネフローゼ症候群へと悪化するおそれがある。定期的に尿検査を実施する等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の休薬・減量・中止を含む適切な処置を行うこと。
- 8.3 好中球減少症・発熱性好中球減少症は、本剤と FOLFIRI の併用により高頻度に発現する副作用であることから、定期的に血液検査を実施する等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は、本剤の休薬を含む適切な処置を行うこと。
- 8.4 本剤投与により創傷治癒遅延が報告されていることから、手術予定患者への本剤の投与は手術前に中断すること。また、手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。  
なお、海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験では、手術後28日未満の患者、大手術（全身麻酔が必要な手術で、頭蓋、胸腔又は腹腔内の手術等）後42日未満の患者は試験対象から除外された。
- 8.5 本剤投与により血栓性微小血管症が報告されていることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 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]

#### (解説)

- 9.1.1 本剤投与により消化管穿孔が認められ、海外第Ⅲ相臨床試験では死亡に至った症例も報告されていることから設定した。このため、これらの患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- 9.1.2、9.1.3 本剤投与により国内外の臨床試験で出血発現リスクの増加が認められ、海外第Ⅲ相臨床試験では死亡に至った症例も報告されていることから設定した。このため、これらの患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- 9.1.4 本剤投与により重度（Grade3-4）の高血圧発現リスクの増加が認められていることから、これらの患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- 9.1.5 本剤投与により血栓塞栓症が認められ、海外第Ⅲ相臨床試験では死亡に至った症例も報告されている。このため、これらの患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
- 9.1.6 本剤投与により海外第Ⅲ相臨床試験で創傷治癒遅延が報告されていることから、これらの患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。サルを用いた試験で、本剤は AUC 比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆されている<sup>33, 34)</sup>。 [9.5参照]

(解説)

9.4 サルを用いた反復投与毒性試験においては、本剤の投与が雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆されている。妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤による治療中及び本剤投与後一定期間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

### (5) 妊婦

#### 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<sup>35)</sup>。 [2.2、9.4参照]

(解説)

9.5 本剤の標的分子である VEGF は胚胎児発生に関与すること、並びに妊娠維持及び羊水量の調節に重要な役割を果たしていること等が知られており、器官形成期における VEGF/VEGFR 経路の阻害により胚胎児発生に影響を及ぼす可能性があると考えられる。ウサギでの胚胎児発生に関する試験において、アフリベルセプト ベータを3mg/kg/回以上で静脈内投与したところ、胎児吸収増加、妊娠中断及び多数の胎児奇形（外表、内臓及び骨格）が認められた。このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては本剤を投与しないこと。

### (6) 授乳婦

#### 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。

(解説)

9.6 本剤の乳汁移行については検討されていない。やむを得ず授乳中の女性に本剤を投与する場合には、授乳を避けるように指示すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (7) 小児等

#### 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。

(解説)

9.7 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

### (8) 高齢者

#### 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。

(解説)

9.8 海外第Ⅲ相臨床試験において、65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で多く認められた事象を記載した。高齢者に本剤を投与する際は、特にこれらの事象の発現に注意すること。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 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。

(解説)

10.2 抗凝固剤に関する薬物相互作用試験は実施されていないが、併用により出血があらわれるおそれがあることから設定した。

## 8. 副作用

### 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。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 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%<sup>注）</sup>）

##### 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%）、脳血管発作（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〕

#### (解説)

11.1.1 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で出血が報告されており、海外第Ⅲ相臨床試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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。

11.1.2 11.1.3 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で消化管穿孔・瘻孔が認められ、海外第Ⅲ相臨床試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で高血圧が報告されている。高血圧クリーゼはこれらの臨床試験では認められなかったが、海外の市販後に報告されている。本剤投与中は定期的に血圧測定を実施する等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。高血圧クリーゼ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。（本剤の用量調節については〈V-4. 用法及び用量に関連する注意〉の項参照。）
- 11.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で蛋白尿が、また海外第Ⅲ相臨床試験でネフローゼ症候群が報告されている。本剤投与中は定期的に尿検査を実施する等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。（本剤の用量調節については〈V-4. 用法及び用量に関連する注意〉の項参照。）
- 11.1.6 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験でこれらの事象が報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を実施する等患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を休薬する等、適切な処置を行うこと。（本剤の用量調節については〈V-4. 用法及び用量に関連する注意〉の項参照。）
- 11.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で下痢が報告され、脱水に至るような重度の下痢も認められている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 11.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で infusion reaction が報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、重度の infusion reaction が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。（本剤の用量調節については〈V-4. 用法及び用量に関連する注意〉の項参照。）
- 11.1.9 海外第Ⅲ相臨床試験で創傷治癒遅延が報告されている。術前は本剤の投与を中断し、術後は患者の状態に応じて投与再開を判断すること。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。
- 11.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験において可逆性後白質脳症症候群は認められなかったが、海外の市販後及び国内第Ⅰ相臨床試験<sup>注)</sup>で報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、可逆性後白質脳症症候群が疑わ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。
- 注) 本剤とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤を併用投与した試験。  
本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。
- 11.1.11 11.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で血栓塞栓症が報告されており、海外第Ⅲ相臨床試験では死亡に至った症例も報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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。
- 11.1.13 海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で血栓性微小血管症が報告されている。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) その他の副作用

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 Grade3 以上の副作用の頻度を記載した。

(解説)

11.2 発現頻度は海外第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅱ相臨床試験で認められた副作用の集計に基づいている。なお、当該試験で認められていない副作用については「頻度不明」とした。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内第Ⅱ相臨床試験 副作用発現状況一覧

	国内第Ⅱ相臨床試験 (n=62)	
	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
全副作用	62 (100)	56 (90.3)

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
<b>感染症及び寄生虫症</b>	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)
<b>血液及びリンパ系障害</b>	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
<b>免疫系障害</b>	1 (1.6)	0
薬物過敏症	1 (1.6)	0
<b>代謝及び栄養障害</b>	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
<b>精神障害</b>	1 (1.6)	0
不眠症	1 (1.6)	0
<b>神経系障害</b>	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
<b>眼障害</b>	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
<b>耳及び迷路障害</b>	1 (1.6)	0
回転性めまい	1 (1.6)	0
<b>心臓障害</b>	2 (3.2)	0

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
徐脈	1 (1.6)	0
心筋症	1 (1.6)	0
<b>血管障害</b>	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
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	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)
<b>胃腸障害</b>	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
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内第Ⅱ相臨床試験 副作用発現状況一覧（続き）

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
爪の障害	2 (3.2)	0
そう痒症	2 (3.2)	0
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)

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
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-CTCAE version 4.03

海外第Ⅲ相臨床試験 副作用発現状況一覧

	海外第Ⅲ相臨床試験 (n=611)	
	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
全副作用	584 (95.6)	451 (73.8)

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 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
带状疱疹	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

	発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
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
外陰陰真菌感染	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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外第Ⅲ相臨床試験 副作用発現状況一覧（続き）

	発現例数 (%)			発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上		全 Grade	Grade3 以上
気腫性膀胱炎	1 (0.2)	0	神経系障害	200 (32.7)	30 (4.9)
胸壁膿瘍	1 (0.2)	0	頭痛	76 (12.4)	7 (1.1)
口腔真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)	味覚異常	37 (6.1)	0
口唇感染	1 (0.2)	0	嗜眠	32 (5.2)	8 (1.3)
上気道感染	1 (0.2)	0	浮動性めまい	18 (2.9)	0
腎感染	1 (0.2)	0	末梢性ニューロパチー	28 (4.6)	4 (0.7)
足部白癬	1 (0.2)	0	錯感覚	15 (2.5)	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	コリン作動性症候群	11 (1.8)	0
直腸膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	多発ニューロパチー	10 (1.6)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0	末梢性感覚ニューロパチー	10 (1.6)	1 (0.2)
敗血症性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	味覚消失	7 (1.1)	0
肺感染	1 (0.2)	0	異常感覚	5 (0.8)	1 (0.2)
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0	失神	3 (0.5)	3 (0.5)
皮膚感染	1 (0.2)	0	感覚鈍麻	3 (0.5)	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0	失声症	4 (0.7)	0
扁桃炎	1 (0.2)	0	振戦	2 (0.3)	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	下肢静止不能症候群	2 (0.3)	0
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	無嗅覚	2 (0.3)	0
腫瘍出血	1 (0.2)	0	嗅覚錯誤	1 (0.2)	0
血液及びリンパ系障害	262 (42.9)	176 (28.8)	腓骨神経麻痺	3 (0.5)	2 (0.3)
好中球減少症	239 (39.1)	156 (25.5)	灼熱感	1 (0.2)	0
血小板減少症	23 (3.8)	5 (0.8)	一過性脳虚血発作	2 (0.3)	2 (0.3)
発熱性好中球減少症	20 (3.3)	20 (3.3)	記憶障害	2 (0.3)	0
貧血	15 (2.5)	6 (1.0)	神経痛	1 (0.2)	0
白血球減少症	10 (1.6)	3 (0.5)	平衡障害	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	1 (0.2)	0	末梢性運動ニューロパチー	2 (0.3)	0
顆粒球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	てんかん	1 (0.2)	0
汎血球減少症	2 (0.3)	2 (0.3)	会話障害	1 (0.2)	0
ヘモグロビン血症	1 (0.2)	1 (0.2)	筋緊張亢進	1 (0.2)	0
凝血異常	1 (0.2)	1 (0.2)	健忘	1 (0.2)	0
血栓性微小血管症	1 (0.2)	0	坐骨神経痛	1 (0.2)	0
免疫系障害	10 (1.6)	0	体位性めまい	1 (0.2)	0
過敏症	6 (1.0)	0	脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)
薬物過敏症	4 (0.7)	0	片頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝及び栄養障害	167 (27.3)	38 (6.2)	末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.2)	0
食欲減退	144 (23.6)	17 (2.8)	痙攣発作	1 (0.2)	1 (0.2)
脱水	34 (5.6)	19 (3.1)	眼障害	38 (6.2)	0
低カリウム血症	2 (0.3)	1 (0.2)	流涙増加	18 (2.9)	0
糖尿病	1 (0.2)	0	霧視	7 (1.1)	0
高尿酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)	眼乾燥	2 (0.3)	0
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	視力障害	2 (0.3)	0
低リン酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)	眼痛	1 (0.2)	0
精神障害	17 (2.8)	1 (0.2)	眼の異物感	1 (0.2)	0
不眠症	5 (0.8)	0	羞明	2 (0.3)	0
不安	4 (0.7)	0	視力低下	1 (0.2)	0
気分変化	2 (0.3)	0	眼刺激	2 (0.3)	0
錯乱状態	2 (0.3)	1 (0.2)	眼瞼浮腫	1 (0.2)	0
うつ病	2 (0.3)	0	眼瞼痙攣	1 (0.2)	0
神経過敏	1 (0.2)	0	眼そう痒症	1 (0.2)	0
精神状態変化	1 (0.2)	0	眼球浮腫	1 (0.2)	0
涙ぐむ	1 (0.2)	0			

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外第Ⅲ相臨床試験 副作用発現状況一覧（続き）

	発現例数 (%)			発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上		全 Grade	Grade3 以上
眼充血	1 (0.2)	0	鼻閉	3 (0.5)	0
眼瞼炎	1 (0.2)	0	咽喉乾燥	1 (0.2)	0
結膜出血	1 (0.2)	0	喉頭紅斑	2 (0.3)	0
糖尿病網膜症	1 (0.2)	0	肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)
<b>耳及び迷路障害</b>	<b>8 (1.3)</b>	<b>0</b>	鼻痛	1 (0.2)	0
回転性めまい	3 (0.5)	0	鼻粘膜障害	2 (0.3)	0
耳鳴	2 (0.3)	0	副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0
耳不快感	1 (0.2)	0	咽頭知覚不全	1 (0.2)	0
聴力低下	1 (0.2)	0	逆流性喉頭炎	1 (0.2)	0
片耳難聴	1 (0.2)	0	急性肺水腫	1 (0.2)	0
<b>心臓障害</b>	<b>10 (1.6)</b>	<b>4 (0.7)</b>	胸水	1 (0.2)	0
狭心症	2 (0.3)	1 (0.2)	低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
チアノーゼ	2 (0.3)	0	肺うっ血	1 (0.2)	0
動悸	2 (0.3)	0	肺高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)
頻脈	1 (0.2)	0	肺動脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)	鼻乾燥	1 (0.2)	0
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	鼻粘膜変色	1 (0.2)	0
心臓内血栓	1 (0.2)	1 (0.2)	頬呼吸	1 (0.2)	0
<b>血管障害</b>	<b>251 (41.1)</b>	<b>126 (20.6)</b>	無気肺	1 (0.2)	0
高血圧	224 (36.7)	108 (17.7)	<b>胃腸障害</b>	<b>524 (85.8)</b>	<b>192 (31.4)</b>
深部静脈血栓症	14 (2.3)	10 (1.6)	下痢	383 (62.7)	103 (16.9)
表在性静脈炎	7 (1.1)	0	悪心	295 (48.3)	8 (1.3)
ほてり	1 (0.2)	0	口内炎	286 (46.8)	75 (12.3)
潮紅	2 (0.3)	0	嘔吐	166 (27.2)	12 (2.0)
大静脈血栓症	4 (0.7)	3 (0.5)	腹痛	74 (12.1)	6 (1.0)
骨盤静脈血栓症	2 (0.3)	2 (0.3)	便秘	63 (10.3)	2 (0.3)
低血圧	3 (0.5)	0	消化管出血	38 (6.2)	9 (1.5)
表在性血栓性静脈炎	3 (0.5)	1 (0.2)	消化不良	27 (4.4)	1 (0.2)
鎖骨下静脈血栓症	2 (0.3)	1 (0.2)	上腹部痛	34 (5.6)	3 (0.5)
起立性低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)	アフタ性口内炎	28 (4.6)	4 (0.7)
血腫	1 (0.2)	0	口内乾燥	15 (2.5)	0
血液量減少性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	口腔内潰瘍形成	18 (2.9)	2 (0.3)
塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	放屁	11 (1.8)	0
静脈炎	1 (0.2)	0	口腔内痛	10 (1.6)	0
静脈血栓症	1 (0.2)	0	胃食道逆流性疾患	4 (0.7)	0
静脈瘤	1 (0.2)	0	嚥下障害	6 (1.0)	0
<b>呼吸器、胸部及び縦隔障害</b>	<b>280 (45.8)</b>	<b>34 (5.6)</b>	腹部膨満	6 (1.0)	0
鼻出血	148 (24.2)	1 (0.2)	流涎過多	5 (0.8)	0
発声障害	139 (22.7)	3 (0.5)	肛門周囲痛	9 (1.5)	0
肺塞栓症	24 (3.9)	24 (3.9)	痔核	8 (1.3)	0
呼吸困難	25 (4.1)	0	小腸炎	7 (1.1)	4 (0.7)
しゃっくり	14 (2.3)	1 (0.2)	肛門の炎症	7 (1.1)	2 (0.3)
口腔咽頭痛	21 (3.4)	0	歯肉痛	6 (1.0)	0
鼻漏	20 (3.3)	0	食道炎	7 (1.1)	1 (0.2)
咳嗽	11 (1.8)	0	大腸炎	6 (1.0)	4 (0.7)
労作性呼吸困難	4 (0.7)	1 (0.2)	腹部不快感	6 (1.0)	0
湿性咳嗽	4 (0.7)	1 (0.2)	瘻孔	4 (0.7)	1 (0.2)
咯血	6 (1.0)	0	排便回数増加	2 (0.3)	0
鼻の炎症	4 (0.7)	0	舌痛	4 (0.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0	裂肛	5 (0.8)	2 (0.3)
咽頭の炎症	1 (0.2)	0	嚥下痛	5 (0.8)	1 (0.2)
鼻部不快感	1 (0.2)	0	胃腸の炎症	4 (0.7)	3 (0.5)
			下腹部痛	2 (0.3)	0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外第Ⅲ相臨床試験 副作用発現状況一覧（続き）

	発現例数 (%)			発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上		全 Grade	Grade3 以上
口唇炎	2 (0.3)	0	皮膚乾燥	12 (2.0)	0
直腸炎	4 (0.7)	0	爪の障害	10 (1.6)	0
歯痛	3 (0.5)	0	そう痒症	6 (1.0)	0
イレウス	1 (0.2)	0	皮膚変色	7 (1.1)	0
胃炎	3 (0.5)	0	紅斑	4 (0.7)	0
口の錯感覚	3 (0.5)	0	色素沈着障害	6 (1.0)	0
口唇潰瘍	3 (0.5)	0	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0
消化器痛	2 (0.3)	0	皮膚炎	3 (0.5)	0
舌色素沈着	3 (0.5)	0	寝汗	1 (0.2)	0
舌変色	1 (0.2)	0	皮膚潰瘍	4 (0.7)	2 (0.3)
腹水	1 (0.2)	0	蕁麻疹	3 (0.5)	0
便失禁	3 (0.5)	0	皮膚亀裂	2 (0.3)	0
肛門直腸不快感	1 (0.2)	0	皮膚疼痛	3 (0.5)	0
歯周病	2 (0.3)	1 (0.2)	湿疹	1 (0.2)	0
歯の知覚過敏	2 (0.3)	0	ざ瘡	1 (0.2)	0
びらん性胃炎	2 (0.3)	0	そう痒性皮膚疹	2 (0.3)	0
レッチング	2 (0.3)	0	アレルギー性皮膚炎	2 (0.3)	0
直腸しぶり	2 (0.3)	0	水疱	2 (0.3)	0
軟便	2 (0.3)	0	全身性そう痒症	1 (0.2)	0
肛門そう痒症	2 (0.3)	0	全身性皮膚疹	2 (0.3)	0
脂肪便	1 (0.2)	0	爪甲離床症	1 (0.2)	0
胃潰瘍	1 (0.2)	0	爪色素沈着	1 (0.2)	0
虚血性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	爪破損	2 (0.3)	0
口腔障害	1 (0.2)	0	斑状皮膚疹	1 (0.2)	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.2)	0	紫斑	1 (0.2)	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.2)	0	陰茎潰瘍形成	1 (0.2)	0
口唇変色	1 (0.2)	0	乾癬	1 (0.2)	0
好中球減少性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	顔面腫脹	1 (0.2)	0
舌障害	1 (0.2)	0	血管浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
舌潰瘍	1 (0.2)	0	爪の不快感	1 (0.2)	0
大腸潰瘍	1 (0.2)	0	爪軟化症	1 (0.2)	0
弛緩歯	1 (0.2)	0	剥脱性発疹	1 (0.2)	0
腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	斑状丘疹状皮膚疹	1 (0.2)	1 (0.2)
腸間膜静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	皮下出血	1 (0.2)	0
腸潰瘍	1 (0.2)	0	皮膚剥脱	1 (0.2)	0
直腸潰瘍	1 (0.2)	0	皮膚反応	1 (0.2)	0
肛門潰瘍	1 (0.2)	0	痂皮	1 (0.2)	0
齲歯	1 (0.2)	0	<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>59 (9.7)</b>	<b>5 (0.8)</b>
<b>肝胆道系障害</b>	<b>8 (1.3)</b>	<b>4 (0.7)</b>	背部痛	19 (3.1)	3 (0.5)
高ビリルビン血症	3 (0.5)	1 (0.2)	筋肉痛	10 (1.6)	0
門脈血栓症	1 (0.2)	0	筋痙縮	4 (0.7)	0
肝機能異常	1 (0.2)	1 (0.2)	四肢痛	8 (1.3)	0
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	関節痛	9 (1.5)	2 (0.3)
肝出血	1 (0.2)	0	頸部痛	5 (0.8)	0
肝臓痛	1 (0.2)	1 (0.2)	筋骨格痛	3 (0.5)	0
出血性肝嚢胞	1 (0.2)	0	筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>247 (40.4)</b>	<b>21 (3.4)</b>	顎痛	2 (0.3)	0
脱毛症	154 (25.2)	0	筋力低下	1 (0.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	59 (9.7)	16 (2.6)	四肢不快感	1 (0.2)	0
皮膚色素過剰	38 (6.2)	0	顎骨壊死	1 (0.2)	0
発疹	23 (3.8)	1 (0.2)	筋固縮	1 (0.2)	0
多汗症	10 (1.6)	0	筋骨格硬直	1 (0.2)	0



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

海外第Ⅲ相臨床試験 副作用発現状況一覧（続き）

	発現例数 (%)			発現例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上		全 Grade	Grade3 以上
軟骨炎	1 (0.2)	0	注入部位血管外漏出	1 (0.2)	0
腱炎	1 (0.2)	0	注入部位変色	1 (0.2)	0
<b>腎及び尿路障害</b>	<b>73 (11.9)</b>	<b>26 (4.3)</b>	浮腫	2 (0.3)	0
蛋白尿	61 (10.0)	18 (2.9)	歩行障害	2 (0.3)	0
血尿	5 (0.8)	0	死亡	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎不全	3 (0.5)	3 (0.5)	カテーテル留置部位 静脈炎	1 (0.2)	0
排尿困難	1 (0.2)	0	カテーテル留置部位 発疹	1 (0.2)	0
ネフローゼ症候群	2 (0.3)	2 (0.3)	異常感	1 (0.2)	0
腎静脈血栓症	2 (0.3)	2 (0.3)	顔面痛	1 (0.2)	0
腎臓痛	1 (0.2)	0	顔面浮腫	1 (0.2)	0
腎機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)	全身性浮腫	1 (0.2)	0
腎嚢胞出血	1 (0.2)	0	注射部位漏出	1 (0.2)	0
尿閉	1 (0.2)	0	注入部位血栓	1 (0.2)	0
<b>生殖系及び乳房障害</b>	<b>7 (1.1)</b>	<b>1 (0.2)</b>	粘膜の炎症	1 (0.2)	1 (0.2)
膣出血	3 (0.5)	0	<b>臨床検査</b>	<b>130 (21.3)</b>	<b>18 (2.9)</b>
子宮出血	1 (0.2)	0	体重減少	103 (16.9)	7 (1.1)
亀頭包皮炎	1 (0.2)	1 (0.2)	尿中蛋白/クレアチ ニン比増加	10 (1.6)	1 (0.2)
骨盤痛	1 (0.2)	0	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)
膣の炎症	1 (0.2)	0	アラニンアミノトラ ンスフェラーゼ増加	4 (0.7)	3 (0.5)
<b>一般・全身障害及び投 与部位の状態</b>	<b>347 (56.8)</b>	<b>104 (17.0)</b>	血中アルカリホス ファターゼ増加	2 (0.3)	2 (0.3)
疲労	254 (41.6)	69 (11.3)	血清クレアチニン 上昇	4 (0.7)	0
無力症	81 (13.3)	26 (4.3)	ヘモグロビン減少	3 (0.5)	1 (0.2)
発熱	26 (4.3)	2 (0.3)	国際標準比増加	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性浮腫	18 (2.9)	0	尿中蛋白陽性	2 (0.3)	0
悪寒	8 (1.3)	0	トランスアミナーゼ 上昇	2 (0.3)	2 (0.3)
非心臓性胸痛	6 (1.0)	0	肝機能検査異常	1 (0.2)	0
医療機器関連の血栓 症	5 (0.8)	2 (0.3)	肝酵素上昇	1 (0.2)	0
倦怠感	6 (1.0)	2 (0.3)	血中尿素増加	1 (0.2)	0
注入部位静脈炎	6 (1.0)	0	心電図 QT 延長	1 (0.2)	0
注射部位反応	4 (0.7)	0	総蛋白減少	1 (0.2)	0
疼痛	2 (0.3)	0	体重増加	1 (0.2)	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.3)	0	尿中血陽性	1 (0.2)	0
温度変化不耐症	4 (0.7)	0	<b>傷害、中毒及び処置合 併症</b>	<b>11 (1.8)</b>	<b>3 (0.5)</b>
胸痛	3 (0.5)	0	ストーマ部出血	5 (0.8)	3 (0.5)
全身健康状態低下	3 (0.5)	3 (0.5)	ストーマ部反応	1 (0.2)	0
治癒不良	1 (0.2)	1 (0.2)	化学的損傷	1 (0.2)	0
カテーテル留置部位 紅斑	2 (0.3)	0	挫傷	1 (0.2)	0
カテーテル留置部位 疼痛	2 (0.3)	0	処置後出血	1 (0.2)	0
医療機器合併症	2 (0.3)	0	熱射病	1 (0.2)	0
活動状態低下	2 (0.3)	1 (0.2)	皮膚損傷	1 (0.2)	0
胸部不快感	1 (0.2)	0	裂傷	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			

MedDRA version 18.0, NCI-CTCAE version 3.0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 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。

(解説)

14.1 本剤は無色～微黄色澄明の液剤である。調製前にバイアル内に異物や変色がないか確認すること。

#### 14.2

14.2.1 本剤は無菌製剤であることから、調製時の注意として記載した。

14.2.2 本剤の調製方法について記載した。

14.2.3 本剤の希釈液と容器/用具との適合性試験にて、PVC 製及びポリオレフィン製点滴バッグによる保存で品質（性状、濁度、pH、含量、純度）への影響は認められず、適合性が確認された。

14.2.4 本剤は無菌製剤であり、また保存剤を含有していないため、無菌性の維持の観点から輸液と混和した後はできるだけ速やかに使用すること。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14.2.5 本剤は単回投与する注射剤であるため、保存剤を含んでいない。未使用の残液は再使用せず廃棄すること。

### 14.3

14.3.1 本剤の希釈液と PVDF 及びナイロン製フィルターとの適合性試験にて、PVDF 製フィルターは5%ブドウ糖液での希釈液を通過させた時、ナイロン製フィルターは生理食塩液及び5%ブドウ糖液での希釈液を通過させた時に、タンパク質含量の低下及び主ピークの増加が認められたため設定した。

### 14.3.2

他剤と混和した際の配合変化については検討を行っていないことから設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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。

(解説)

15.1 本剤を投与された外国人患者1671例において、63例（3.8%）で抗アフリベルセプト抗体陽性となり、17例（1.3%）で中和抗体が認められた。抗アフリベルセプト抗体の測定が実施された日本人患者91例においては、本剤投与後に抗アフリベルセプト抗体が検出された患者は認められなかった。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 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た<sup>33)</sup>。

(解説)

15.2 サルを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験において、アフリベルセプト ベータを3mg/kg/回以上投与された雌雄で不可逆的な骨軟骨性外骨腫の発現が認められたため、設定した。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>36)</sup>

#### 安全性薬理試験／概要

試験項目	動物種 性別 数／群	投与方法	投与用量 (mg/kg/回)	試験成績	
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各5～8例)	週1回4週間 静脈内投与	2, 10, 30	中枢神経系に対するアフリベルセプト ベータ投与と直接関連した重要な影響は認められなかった。	
	カニクイザル(雌雄各4～8例)	週1回13週間 静脈内投与	3, 10, 30		
	カニクイザル (雌雄各4～6例)	週1回15週間 静脈内投与後 27週目まで 隔週投与	3, 10, 30		
	カニクイザル (雌雄各4～6例)	週2回13週間 皮下投与	1.5, 5, 15, 30		
心血管系	カニクイザル (雌雄各5～8例)	週1回4週間 静脈内投与	2, 10, 30	心電図パラメーター等に対するアフリベルセプト ベータ投与に関連した有意な影響は認められなかった。	
	カニクイザル (雌雄各4～8例)	週1回13週間 静脈内投与	3, 10, 30		
	カニクイザル (雌雄各4～6例)	週1回15週間 静脈内投与後 27週目まで 隔週投与	3, 10, 30		
	カニクイザル (雌雄各4～6例)	週2回13週間 皮下投与	1.5, 5, 15, 30		
	正常組織の 微小血管密度	C57BL/6 マウス (雄4例/雄6例)	週2回 2又は4週間 皮下投与	12.5又は25 /0, 2.5又は 25	肝臓、脾臓、甲状腺濾胞、下垂体前葉、下垂体後葉及び脂肪組織内において、微小血管密度の低下が認められた。
	血压及び心拍数	C57BL/6 マウス (雄4～6例)	単回皮下投与	2.5, 25	収縮期及び拡張期血压の上昇並びに一過性の心拍数の減少が認められ、2.5及び25mg/kg群において、それぞれ7及び21～24日間の血压上昇の持続が認められた。
		Wistar-Kyoto ラット (雄3～9例)	単回皮下投与	0.05, 0.15, 0.5, 1, 2.5, 5, 10, 25	用量依存的な収縮期及び拡張期血压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日間の血压上昇の持続が認められた。
	アフリベルセプト ベータ誘発性血压上昇に対する各種降圧剤の影響	Wistar-Kyoto ラット (雄4～6例)	週1回3週間 皮下投与	25	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压上昇を効果的に軽減した。

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 安全性薬理試験／概要（続き）

試験項目	動物種 性別 数／群	投与方法	投与用量 (mg/kg/回)	試験成績
血栓形成 静脈及び動脈 血栓形成	NZW ウサギ 電解質障害 モデル (雄6～11例)	電流刺激開始 日を起点として、 -6, -3 及び1日目に 30分間静脈内 持続投与	0.3, 3, 30	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。
呼吸系 呼吸パラメータ	SD ラット (雄8例)	単回30分間 静脈内 持続投与	10, 50, 250	投与後7日迄の呼吸パラメータ（呼吸数、1回換気量等）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 腎機能	C57BL/6 マウス (雄6例)	週2回4週間 皮下投与	25	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。
創傷治癒 創傷修復 及び治癒	NZW ウサギ 切開創傷 治癒モデル (雄12例)	創傷惹起日 (1日目)を 起点として -2, 3, 7及び 11日目に 30分間静脈内 持続投与	0.3, 3, 30	用量依存的な血管密度の低下及び創傷引っ張り強度の低下が認められた。
	NZW ウサギ切除 創傷 治癒モデル (雄9例)	創傷惹起日 (1日目)を 起点として、 -2, 5, 11及び 17日目に 30分間静脈内 持続投与	0.3, 3, 30	用量依存的な線維化反応及び血管新生の減少が認められた。上皮過形成も顕著に抑制され、3及び30mg/kg の群で14及び20日目の創傷面積が大きくなり、20日目の開放創の発現の割合が高かった。

<略号>NZW：ニュージーランドホワイト、SD：Sprague Dawley

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験

動物種 性別 数/群	投与期間	投与方法	投与用量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見
SD ラット (雌雄各5 例)	単回投与	単回 静脈内	0, 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。

<略語>SD : Sprague Dawley

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>33)</sup>

アフリベルセプト ベータの短期及び長期反復投与毒性試験を、カニクイザルを用いて実施した。また、包括的な反復静脈内及び皮下投与毒性試験を、マウス、ラット、ウサギ及びカニクイザルを用いて実施した。マウス及びラットでは抗アフリベルセプト ベータ抗体反応に関連した糸球体腎炎がみられたため、長期反復投与毒性試験には適切ではないと考えられた。カニクイザルにアフリベルセプト ベータを、4～27週間の投与期間の範囲で週1～2回投与した。これらの試験における静脈内及び皮下投与後の遊離形アフリベルセプト ベータ曝露量でみられた毒性の多くは、アフリベルセプト ベータの薬理作用に関連したものであり、同じ経路を標的とする他の薬物（VEGF 阻害剤）でも同様に認められている。これらの試験で確認された標的器官は、骨（長骨の成長板成熟障害及び椎骨の骨軟骨性外骨腫）、腎臓（高頻度の糸球体メサンギウム基質増加、散発的な壁側上皮過形成及び糸球体周囲線維化）、副腎（束状帯の好酸性化を伴う空胞形成減少）、卵巣（成熟卵胞数、顆粒膜細胞数及び/又は莢膜細胞数の減少）及び鼻腔（壊死性炎症を伴う中隔及び/又は鼻甲介の萎縮/喪失並びに他の様々な上皮、微小血管、軟骨及び骨の所見）などであった。

27週間反復投与毒性試験でみられたその他の病理組織学的所見には、脈絡叢及び消化管の血管変化、心臓を含むいくつかの組織の血管変性及び線維化並びに肝臓の門脈炎症及び門脈周囲壊死が含まれる。実施した反復皮下及び静脈内投与毒性試験において、動脈血圧又は心電活性の明らかな変化は認められなかった。

反復投与毒性試験

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2回 13週間皮下 0, 1.5, 5, 15, 30	<1.5	<p>≥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</p> <p>≥5mg/kg : グロブリン、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、並びに尿管内のタンパク円柱</p> <p>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。</p>

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 反復投与毒性試験（続き）

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5~8 例)	週1回 4週間 静脈内 0, 2, 10, 30	<2	<p>≥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</p> <p>≥10mg/kg 以上：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</p> <p>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。</p>
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	<p>≥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</p> <p>≥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、尿中タンパク及びマイクロアルブミンの高値、脊柱後弯症、大腿骨における骨幹端軟骨の肥厚、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</p> <p>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、10 mg/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。</p>
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	<p>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。</p> <p>→3mg/kg：AUC<sub>0-16sh</sub> (348 μg・day/mL) は臨床曝露量の約1.3 倍</p> <p>≥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、削瘦、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</p> <p>≥10mg/kg：十二指腸粘膜の萎縮及び潰瘍、心臓、脾臓、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、並びに膈上皮萎縮</p> <p>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、脾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。</p>

<略語>A/G 比：アルブミン/グロブリン比、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、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、AUC：血中濃度-時間曲線面積  
 BUN：血中尿素窒素、γ-GTP：γグルタミルトランスペプチダーゼ、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット、RBC：赤血球数

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 遺伝毒性試験

ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドライン S6 及び S9 に従い、遺伝毒性試験は実施しなかった。アフリベルセプト ベータは高分子であるため、アフリベルセプト ベータと DNA や他の染色体物質との直接の相互作用はないと予想される。

### (4) がん原性試験

アフリベルセプト ベータは、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施しなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 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<sup>34)</sup>

受胎能に関してはサル6カ月静脈内投与試験において評価した。カニクイザル（雌雄各6例/群、うち、雌雄各2例/群で回復性を検討）にアフリベルセプト ベータ0（溶媒）、3、10及び30mg/kg/回を1～15週目は1週間に1回、16～27週目は2週間に1回、6カ月間（計21回）静脈内投与し、一部の動物では6カ月間の投与終了後に5カ月間の回復期間を設けた。雌では3mg/kg以上の群でプロゲステロン及びインヒビン B の減少、卵胞刺激ホルモンの増加を伴う無月経及び不規則な月経、卵巣重量の低値、卵巣の成熟卵胞、顆粒膜細胞及び莖膜細胞の減少、並びに子宮内膜及び筋層の萎縮、10mg/kg以上の群でエストラジオールの減少、子宮重量低値及び膈上皮萎縮が認められた。なお、卵巣の所見は投与後18週間以内に回復した。

雄では3mg/kg以上の群で精子の運動性低下及び形態異常が認められたが、いずれも投与終了後13週間以内に回復した。なお、雄性生殖ホルモン（卵胞刺激ホルモン、黄体化ホルモン及びテストステロン）に対するアフリベルセプト ベータの影響は認められなかった。

以上より、本試験における受胎能に関する無毒性量は3 mg/kg/回未満と判断された。

#### 2) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験<sup>35)</sup>

雌性 NZW ウサギ（22～26例/群）にアフリベルセプト ベータ0（溶媒）、3、15及び60mg/kg/回を妊娠6～18日目に3日に1回（計5回）静脈内投与し、3例が流産のため安楽死させた。生存例の母動物では3mg/kg以上の群で体重増加量の減少、15 mg/kg以上の群で体重及び摂餌量の減少、60mg/kg群で流産、早期吸収胚数の高値、着床後死亡数の高値及び生存胎児数の低値が認められた。3mg/kg群で認められた体重増加量の減少は一過性（妊娠21日まで）であったこと、妊娠21日以降の平均体重増加量は対照群と同程度であったこと等から毒性学的意義は低いと判断された。胎児では3mg/kg以上の群で全身浮腫、肺動脈及び大動脈弓拡張並びに不完全骨化（肋骨、距骨等）、15mg/kg群で無指、60mg/kg群で腹壁破裂、鎖肛、短尾、片側性小眼球、腸閉塞及び尿管拡張、心臓の奇形（心室中隔欠損、房室弁欠損及び心室狭小又は拡大）、大血管及び動脈の奇形（肺動脈閉鎖又は狭小、大動脈騎乗、肺動脈枝減少、大動脈管の欠損又は狭小等）並びに骨格奇形（頭頂間骨の欠損及び小型化、腰椎弓及び腰椎体の過剰、仙椎弓及び仙椎体の欠損、尾椎癒合、肋骨癒合及び胸骨分節癒合等）が認められた。

以上より、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。なお、3mg/kg群における AUC<sub>last</sub> (80.6µg・day/mL) は、臨床曝露量の 0.3 倍であった。



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### (6) 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた4週間、13週間及び6カ月間反復静脈内投与試験において、アフリベルセプト ベータの局所刺激性を評価した結果、注射部位の病理組織学的所見は認められなかった。NZW ウサギ（雌3例/群）にアフリベルセプト ベータ臨床試験用製剤0（溶媒）及び24.4mg/mL、凍結乾燥製剤0（溶媒）、25及び100mg/mL 並びに生理食塩液を静脈内に1mL、筋肉内及び皮下に0.5mL 投与し、注射部位の反応の評価、8日間の観察期間後に注射部位の病理組織学的検査等を実施した結果、アフリベルセプト ベータの投与に関連した所見は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) ヒト組織交差反応性試験

35種（脳、心臓、消化管、腎臓、肝臓及び肺を含む）のヒト組織パネルを用いて、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した結果、いずれの組織においても特異的な結合は認められず、交差反応性はみられなかった。

#### 2) 溶血性試験

サル及びヒトの全血、血漿及び血清にアフリベルセプト ベータ 0.69～8.00mg/mLを添加し、全血の溶血誘発能、血漿及び血清における凝集誘発能の有無を検討した結果、溶血及びタンパク沈殿物は形成されなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ザルトラップ点滴静注 100 mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ザルトラップ点滴静注 200 mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃に遮光して保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

「Ⅷ. -11. 適用上の注意」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

患者さん用冊子「ザルトラップによる治療を受けられる方へ」

ザルトラップ 緊急連絡先カード

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ベバシズマブ（遺伝子組換え）、レゴラフェニブ水和物、ラムシルマブ（遺伝子組換え）

### 7. 国際誕生年月日

2012年8月3日（米国）

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ザルトラップ 点滴静注100mg	2017年3月30日	22900AMX00524000	2017年5月24日	2017年5月29日
ザルトラップ 点滴静注200mg	2017年3月30日	22900AMX00525000	2017年5月24日	2017年5月29日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年：2017年3月30日～2025年3月29日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ザルトラップ®点滴静注100mg	4291436A1023	4291436A1023	125518801	622551801
ザルトラップ®点滴静注200mg	4291436A2020	4291436A2020	125519501	622551901

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

資料請求番号

- 1) Yoshino T., et al.: Invest New Drug 2013 ; 31(4) : 910-917 (PMID : 23179335)  
[ZAL0001]
- 2) 社内資料 : 国内第I相臨床試験 (TCD10794試験) (2017年3月30日承認, CTD2.7.6.2,  
2.7.4.3) [ZAL-07]
- 3) 社内資料 : 国内第I相臨床試験 (TED10089試験) (2017年3月30日承認, CTD2.7.6.2,  
2.7.4.2) [ZAL-08]
- 4) 社内資料 : 海外QT/QTc評価試験 (TES10897試験) (2017年3月30日承認, CTD2.7.6.2,  
2.7.4.4, 2.7.2.3) [ZAL-09]
- 5) Denda T., et al. : Cancer Sci. 2019 ; 110(3) : 1032-1043 (PMID : 30657223) [ZAL0087]
- 6) 社内資料 : 国内第II相臨床試験 (2017年3月30日承認, CTD2.7.6.2) [ZAL-04]
- 7) Van Cutsem E., et al.: J Clin Oncol. 2012 ; 30(28) : 3499-3506 (PMID : 22949147)  
[ZAL0002]
- 8) 社内資料 : 海外第III相臨床試験 (EFC10262/VELOUR試験) (2017年3月30日承認,  
CTD2.7.6.2) [ZAL-06]
- 9) Tabernero J., et al. : Eur J Cancer. 2014 ; 50(2) : 320-331 (PMID : 24140268)  
[ZAL0003]
- 10) 社内資料 : 非臨床薬効薬理試験 (作用機序) (2017年3月30日承認, CTD2.6.2.1)  
[ZAL-05]
- 11) 社内資料 : VEGFファミリーのリガンドに対する結合性 (2017年3月30日承認,  
CTD2.6.2.2) [ZAL-10]
- 12) 社内資料 : VEGFによるVEGFR-2のリン酸化に対する阻害作用 (2017年3月30日承認,  
CTD2.6.2.2) [ZAL-11]
- 13) 社内資料 : VEGFによるカルシウム動員に対する阻害作用 (2017年3月30日承認,  
CTD2.6.2.2) [ZAL-12]
- 14) 社内資料 : VEGFによる血管内皮細胞の増殖に対する阻害作用 (2017年3月30日承認,  
CTD2.6.2.2) [ZAL-13]
- 15) 社内資料 : ラット大動脈輪モデルにおける血管新生に対する阻害作用 (2017年3月30日承認,  
CTD2.6.2.2) [ZAL-14]
- 16) 社内資料 : 補体依存性細胞傷害 (CDC) 作用及び抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 作用  
(2017年3月30日承認, CTD2.6.2.2) [ZAL-15]
- 17) 社内資料 : 腫瘍血管新生及び増殖の阻害作用 (2017年3月30日承認, CTD2.6.2.2)  
[ZAL-16]
- 18) 社内資料 : VEGFアフリベルセプト ベータ複合体 (結合形) の形成 (2017年3月30日承認,  
CTD2.6.2.2) [ZAL-17]
- 19) 社内資料 : 腹水産生腎癌RENCA細胞株の同所移植モデルに対するアフリベルセプト ベータ  
の活性 (2017年3月30日承認, CTD2.6.2.2) [ZAL-18]
- 20) 社内資料 : 遺伝子改変脾臓腫瘍モデルRip1Tag2マウスにおけるアフリベルセプト ベータ  
の活性 (2017年3月30日承認, CTD2.6.2.2) [ZAL-19]

## XI. 文献

---

- 21) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（薬理作用）（2017年3月30日承認，CTD2.6.2.2）  
[ZAL-30]
- 22) 社内資料：アフリベルセプト ベータ単独投与時の皮下移植腫瘍に対する抗腫瘍効果スペクトル  
（2017年3月30日承認，CTD2.6.2.2） [ZAL-20]
- 23) 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（2017年3月30日承認，  
CTD2.6.2.2） [ZAL-21]
- 24) 社内資料：遊離形アフリベルセプト ベータの用量比例性（外国人データ、母集団薬物動態  
解析）（2017年3月30日承認，CTD2.7.2.3） [ZAL-22]
- 25) 社内資料：母集団薬物動態解析（外国人データ）（2017年3月30日承認，CTD 2.7.2.3）  
[ZAL-03]
- 26) 社内資料：併用薬の影響（外国人データを含む）（2017年3月30日承認，CTD2.7.2.3，  
2.7.6.2） [ZAL-25]
- 27) 社内資料：母集団薬物動態解析における変動要因（2017年3月30日承認，CTD2.7.2.3）  
[ZAL-26]
- 28) Anderson P. O., et al. : Breastfeed Med. 2016 ; 11(3) : 100-101 [ZAL0041]
- 29) 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（2017年3月30日承認，  
CTD2.6.4.4） [ZAL-27]
- 30) 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（2017年3月30日承  
認，CTD2.6.4.6） [ZAL-31]
- 31) 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）  
（2017年3月30日承認，CTD2.7.2.3） [ZAL-23]
- 32) 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）  
（2017年3月30日承認，CTD2.7.2.3） [ZAL-24]
- 33) 社内資料：サル反復投与毒性試験（2017年3月30日承認，CTD2.6.6.3） [ZAL-02]
- 34) 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（2017年3月30日  
承認，CTD2.6.6.6） [ZAL-29]
- 35) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2017年3月30日承認，CTD2.6.6.6）  
[ZAL-01]
- 36) 社内資料：安全性薬理試験（2017年3月30日承認，CTD2.6.2.4, 2.6.6.3） [ZAL-28]

## 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

Aflibercept（以下、本剤とする）と FOLFIRI の併用は、オキサリプラチンを含む治療レジメンに抵抗性を示す、または当該治療レジメン実施後に疾患が進行した転移性結腸直腸癌（mCRC）の適応で、米国において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。また、2016年9月現在、本剤は世界の72の国又は地域で承認されている。

主な外国における承認状況を以下に示す。

主な外国における承認状況（2019年12月時点）

	米国	EU（中央審査方式）
販売名	ZALTRAP® (ziv-aflibercept) Injection for Intravenous Infusion	ZALTRAP 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
承認年月日	2012年8月3日	2013年2月1日
剤型・含量	1mLあたり25mgの aflibercept を含有する注射液。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・1バイアルあたり薬液4mL 中に有効成分100mg を含有する製剤</li> <li>・1バイアルあたり薬液8mL 中に有効成分200 mg を含有する製剤</li> </ul>	
効能・効果	本剤とフルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン（FOLFIRI）の併用は、オキサリプラチンを含む治療レジメンに抵抗性を示す、または当該治療レジメン実施後に疾患が進行した転移性結腸直腸癌患者に適応となる。	本剤とイリノテカン/フルオロウラシル/フォリン酸（FOLFIRI）化学療法との併用は、オキサリプラチンを含む治療レジメンに抵抗性を示す、または当該治療レジメン実施後に疾患が進行した転移性結腸直腸癌の成人患者に適応となる。
用法・用量	FOLFIRI との併用において、本剤の推奨用量は、4mg/kg であり、2週間間隔に1時間かけて点滴静注にて投与する。疾患進行または許容できない毒性が認められるまで、本剤による治療を継続すること。治療日には、FOLFIRI レジメンのいずれの成分よりも先に、本剤を投与すること。	本剤の推奨用量は、4mg/kg（1時間かけて点滴静注）である。本剤の静注に続いて FOLFIRI レジメンを実施する。以上を1回の治療サイクルとする。実施する FOLFIRI レジメンは、次のとおりである。Day 1に Y ラインを使用して、イリノテカン180mg/m <sup>2</sup> を90分かけて点滴静注すると同時にフォリン酸（dl [ラセミ] 体）400mg/m <sup>2</sup> を2時間かけて点滴静注し、続いてフルオロウラシル（5-FU） 400mg/m <sup>2</sup> をボース静注後、5-FU 2400mg/m <sup>2</sup> を46時間かけて持続点滴静注する。2週間間隔に治療サイクルを繰り返し実施する。疾患進行または許容できない毒性が認められるまで、本剤による治療を継続すること。

## XII. 参考資料

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

### 本邦における効能又は効果、用法及び用量

4.効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における添付文書の「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は、以下のとおりであり、米国及び欧州添付文書とは異なる。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。サルを用いた試験で、本剤はAUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆されている<sup>33,34</sup>。 [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<sup>35</sup>。 [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。

## XII. 参考資料

---

米国添付文書（2019年11月）

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on findings from animal reproduction studies and its mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*], ZALTRAP can cause fetal harm when administered to pregnant women. There is insufficient data in pregnant women exposed to ZALTRAP to assess the risks.

Administration of Ziv-aflibercept during the period of organogenesis was embryotoxic and teratogenic in rabbits at exposure levels approximately 0.3 times the human exposure at the 4 mg per kg dose (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

In pregnant rabbits, administration of ziv-aflibercept during the period of organogenesis resulted in an increase in post-implantation loss and external (including anasarca, umbilical hernia, diaphragmatic hernia and gastroschisis, cleft palate, ectrodactyly, and anal atresia), visceral (heart, great vessels, and arteries), and skeletal fetal malformations (including fused vertebrae, sternbrae, and ribs, supernumerary arches and ribs, and incomplete ossification) at doses greater than or equal to 3 mg per kg, administered once every 3 days (approximately 0.3 times the human exposure at the 4 mg per kg dose based on AUC).

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data on the presence of ziv-aflibercept in human milk, or the effects of ziv-aflibercept on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with ZALTRAP and for 1 month following the last dose.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

#### Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ZALTRAP.

#### Contraception

Based on data from animal studies and its mechanism of action, ZALTRAP can cause fetal harm when administered to pregnant women [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

#### Females

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZALTRAP and for 1 month following the last dose.

#### Infertility

Advise female and male patients of reproductive potential that ZALTRAP may impair reproductive function and fertility [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].



## XII. 参考資料

---

欧州添付文書（2019年11月）

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

#### Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while on ZALTRAP, and should be informed of the potential hazard to the foetus. Women of childbearing potential and fertile males should use effective contraception during and up to a minimum of 6 months after the last dose of treatment.

#### Pregnancy

There are no data from the use of aflibercept in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). As angiogenesis is critical to foetal development, the inhibition of angiogenesis following administration of ZALTRAP may result in adverse effects on pregnancy. ZALTRAP should be used only if the potential benefit justifies the potential risk during pregnancy. If the patient becomes pregnant while taking ZALTRAP, she should be informed of the potential hazard to the foetus.

#### Breast-feeding

No studies have been conducted to assess the impact of ZALTRAP on milk production, its presence in breast milk or its effects on the breast-fed child.

It is unknown whether aflibercept is excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from ZALTRAP therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

#### Fertility

Male and female fertility are likely to be compromised during treatment with aflibercept based on studies in monkeys (see section 5.3).

## XII. 参考資料

### (2) 小児等への投与に関する情報

本邦における【使用上の注意】「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

#### 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。

小児等への投与に関する海外情報（米国及び欧州の添付文書の記載）は、以下のとおりである。

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年11月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Safety and efficacy were assessed, but not established in a dose-escalation, safety, and tolerability study (NCT00622414) in 21 patients with solid tumors 2 to 21 years of age (median age 12.9). The mean elimination half-life of free ziv-aflibercept determined after the first dose in 8 pediatric patients aged 5 to 17 years was within the range of values previously observed in adults. The maximum tolerated dose based on body weight in these pediatric patients was lower than the dose known to be safe and effective in adults with mCRC.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>Weekly/every-two-weeks intravenous administration of ziv-aflibercept at dose of 3 mg per kg (approximately 0.6 times the human exposure at the 4 mg per kg dose based on AUC) to growing young adult (sexually mature) cynomolgus monkeys for up to 6 months resulted in changes in the bone (effects on growth plate and the axial and appendicular skeleton), nasal cavity (atrophy/loss of the septum and/or turbinates), kidney (glomerulopathy with inflammation), ovary (decreased number of maturing follicles, granulosa cells, and/or theca cells), and adrenal gland (decreased vacuolation with inflammation). In another study in sexually immature cynomolgus monkeys (treated intravenously for 3 months), there were similar effects. The skeletal and nasal cavity effects were not reversible after a post-dosing recovery period.</p>
欧州添付文書 (2019年11月)	<p><b>Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><u>Special populations</u></p> <p>Paediatric population</p> <p>There is no relevant use of ZALTRAP in the paediatric population for the indication of metastatic colorectal cancer.</p>

## XII. 備考

---

### その他の関連資料

特になし

