

ザルトラップ®

適正使用ガイド

本適正使用ガイドでは、ザルトラップを適正に使用していただくため、発現するおそれのある副作用とその対策、投与患者の選択、投与方法や投与に際しての注意事項等について解説しています。ザルトラップの使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の製品電子添文を熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

抗悪性腫瘍剤／VEGF^注 阻害剤

薬価基準収載

 **ザルトラップ®** 点滴静注 **100mg**
200mg

ZALTRAP® アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
注) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9. 1. 2、9. 1. 3、11. 1. 1参照]
- 1.3 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。[9. 1. 1、11. 1. 2参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9. 5参照]

CONTENTS

はじめに(適正使用のお願い)..... 3

適正使用に関する事項..... 4

患者選択における注意点..... 5

投与スケジュール..... 6

- 2週間に1回の投与スケジュール 7
- ザルトラップ及びFOLFIRIの投与例 7
- ザルトラップ投与時の前投与薬 7

投与にあたって..... 8

- 投与方法..... 8
- 調製方法..... 8
- 患者への説明..... 8

投与期間中の留意点 9

- 検査項目..... 9
- 減量・休薬・中止基準..... 10

特に注意を要する副作用 11

- 重大な副作用..... 11
 - ▶ 出血 11
 - ▶ 消化管穿孔 13
 - ▶ 瘻孔 15
 - ▶ 高血圧、高血圧クリーゼ 17
 - ▶ ネフローゼ症候群、蛋白尿 21
 - ▶ 好中球減少症、発熱性好中球減少症 25
 - ▶ 重度の下痢 27
 - ▶ Infusion reaction 29

- ▶ 創傷治癒遅延 31
- ▶ 可逆性後白質脳症症候群 33
- ▶ 動脈血栓塞栓症 35
- ▶ 静脈血栓塞栓症 37
- ▶ 血栓性微小血管症 39
- ▶ 動脈解離 40
- その他留意すべき事項..... 41
 - ▶ 間質性肺疾患 41
 - ▶ 骨壊死 42
 - ▶ 外骨腫 42

付録 43

1. 国内臨床試験 43
2. 海外臨床試験 47
3. 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕における
主な除外基準 55
4. 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での
化学療法の用量変更 56
5. 高齢の患者で多く認められた有害事象 58
6. 国内第Ⅱ相臨床試験と海外第Ⅲ相臨床試験との間で
5%以上の差異が認められた有害事象 60
7. 推奨される避妊期間 62

Q&A 63

ドラッグインフォメーション..... 65

はじめに(適正使用のお願い)

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3 Ig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ます。ザルトラップは、血管内皮増殖因子(VEGF) -Aに結合する可溶性デコイ受容体であり、他のVEGFファミリーである胎盤増殖因子(PlGF)及びVEGF-Bにも結合します。ザルトラップは、これらのリガンドがヒトVEGFRに結合することを抑制し、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、抗腫瘍効果を示します。

本適正使用ガイドでは、ザルトラップを適正に使用していただくために、対象患者の選択、投与方法、治療中の留意点、特に注意する副作用等について解説しています。

ザルトラップの使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び製品電子添文を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

適正使用に関する事項

効能又は効果：治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5. 1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
5. 2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【製品電子添文：4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意】

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7. 1 好中球減少

1,500/mm³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/mm³以上に回復するまで休薬する。

7. 3 高血圧

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

GradeはNCI-CTCAE ver.3.0に準じる。
[8. 1、9. 1. 4、11. 1. 4参照]

7. 4 尿蛋白

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：休薬する。	≤2g/日：2mg/kgに減量する。 >2g/日：投与を中止する。
		≥3.5g/日	≤2g/日：2mg/kgに減量する。	
			>2g/日かつ ≤3.5g/日：休薬する。	≤2g/日：2mg/kgに減量する。 >2g/日：投与を中止する。
			>3.5g/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/日かつ ≤3.5g/日：休薬する。	≤2g/日：2mg/kgに減量する。 >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、上の表を参考に対処する。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]

【製品電子添文：6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意】

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

患者選択における注意点

ザルトラップの使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討してください。さらに、ザルトラップの適応患者であるか、下記の点を必ず確認し、該当しない場合には、他の治療法をご検討ください。

チェック項目	適応	投与禁忌	
ザルトラップの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	ザルトラップの投与は 禁忌 ですので、他の治療法をご検討ください。
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	☐ いいえ	☐ はい	

チェック項目	適応	患者の状態を十分に観察した上で投与の可否をご判断ください。	
消化管等腹腔内の炎症を合併している患者	☐ いいえ	☐ はい	消化管穿孔があらわれるおそれがあります。
消化管出血等の出血が認められている患者	☐ いいえ	☐ はい	出血が増強されるおそれがあります。
出血素因や凝固系異常のある患者	☐ いいえ	☐ はい	出血があらわれるおそれがあります。
抗凝固剤を投与している患者	☐ いいえ	☐ はい	出血があらわれるおそれがあります。
高血圧症の患者	☐ いいえ	☐ はい	高血圧が悪化するおそれがあります。
血栓塞栓症又はその既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	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ります。
大きな手術の術創が治癒していない患者	☐ いいえ	☐ はい	創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがあります。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）での除外基準

国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）における主な除外基準⇒付録：P55

投与スケジュール

ザルトラップの使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。ザルトラップの投与が適切と判断される症例についてのみ投与してください。

投与スケジュール(例)



※FOLFIRI：イリノテカン塩酸塩水和物、ホリナート/レボホリナート及びフルオロウラシル(5-FU)による併用療法

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

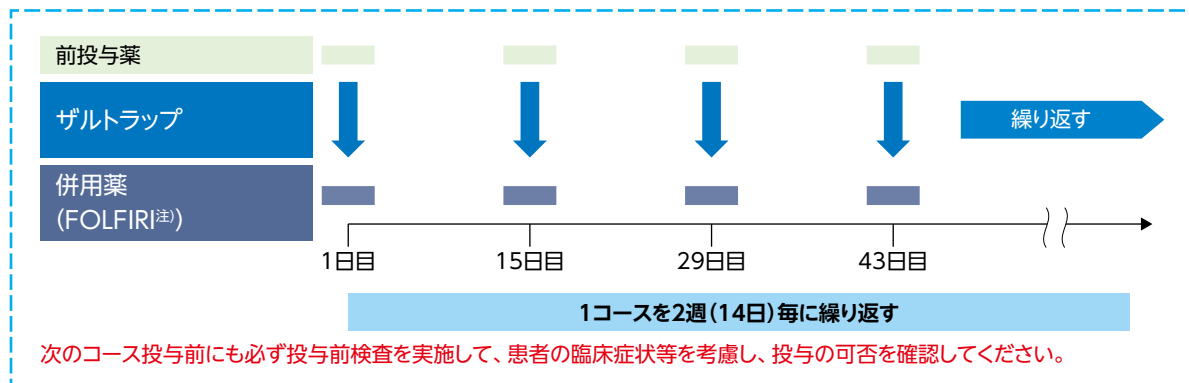
特に注意を要する副作用

付録

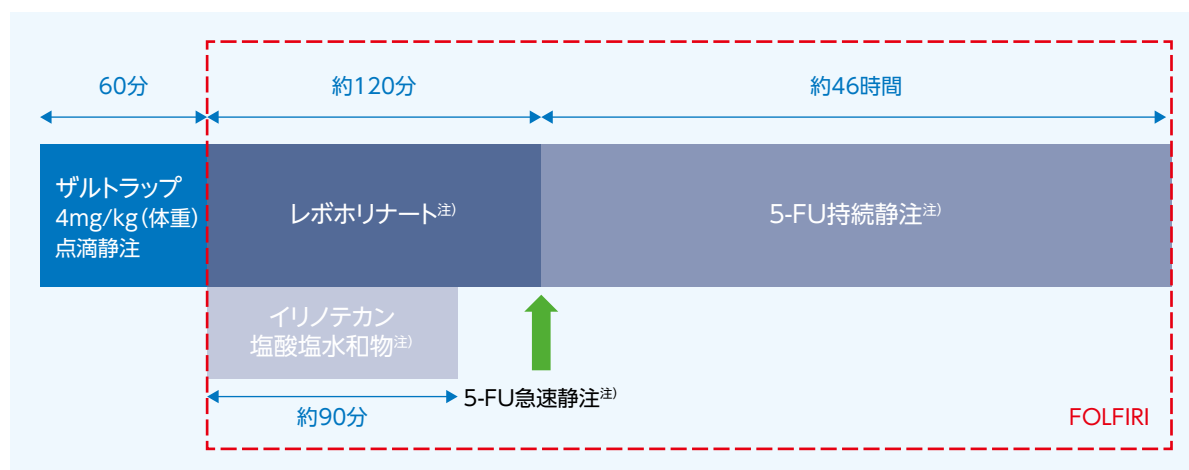
Q&A

投与スケジュール

2週間に1回の投与スケジュール



ザルトラップ及びFOLFIRI^注の投与例



注) 臨床試験でのFOLFIRI投与方法

ザルトラップ投与終了後、速やかにFOLFIRIの投与を開始する。レボホリナートとイリノテカン塩酸塩水和物の静脈内持続投与を同時に開始し、レボホリナート200mg/m²は2時間、イリノテカン塩酸塩水和物180mg/m²*は90分かけて投与する。その後、5-FU 400mg/m²を静脈内にボラス投与し、その後5-FU 2,400mg/m²を46時間かけて静脈内に持続投与する。

ザルトラップ投与時の前投与薬

国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕では、前投与薬として、以下の薬剤が推奨されていました。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での前投与薬(推奨)

制吐剤	各実施医療機関の方法に従い適切な薬剤を選択できる。 セロトニン5-HT ₃ 受容体拮抗剤(例：グラニセトロン)及びコルチコステロイド(例：デキサメタゾン)を推奨。
コリン作動性有害事象 (早発性の下痢を含む)の予防	禁忌でない限り、抗コリン薬(例：硫酸アトロピン)の投与を推奨。

投与にあたって

投与方法

▶ 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。

【製品電子添文：6. 用法及び用量】

調製方法

(1) 調製前

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。

(2) 調製時

- 1) 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

(3) 投与时

- 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) 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。

【製品電子添文：14. 適用上の注意】

患者への説明

ザルトラップを投与する患者又はそのご家族に対しては、ザルトラップ投与開始前にザルトラップの効果、ザルトラップ投与による治療でみられる副作用とその予防・対策について十分に説明してください。

患者への説明に際しては、患者用冊子等をご活用ください。

※イリノテカンの用法及び用量

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

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q&A

投与期間中の留意点

検査項目

血圧	高血圧があらわれることがあるので、ザルトラップ投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定してください。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してください。	P17 高血圧、高血圧クリーゼ
尿蛋白 (尿検査)	ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、ザルトラップ投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を検査してください。	P21 ネフローゼ症候群、 蛋白尿
血液検査	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、ザルトラップ投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行ってください。	P25 好中球減少症、 発熱性好中球減少症

【製品電子添文：8. 重要な基本的注意】

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での検査項目

検査項目	内容	備考
身体所見	身体検査、身長（ベースラインのみ）、ECOG PS、体重、血圧、心拍数及び体温を含む	
血液学的検査	ヘモグロビン値、白血球数、好中球数、血小板数	
血液生化学的検査	Na、Cl、K、Mg、Ca、リン、BUN、クレアチニン、空腹時血糖、AST、ALT、ALP、LDH、総ビリルビン、総蛋白及びアルブミン	
尿検査	白血球、赤血球、尿蛋白、尿中クレアチニン及びUPCR	
凝固系検査	プロトロンビン時間	ビタミンK拮抗剤（例：ワルファリン）の投与を受けている患者の場合のみ実施

減量・休薬・中止基準

ザルトラップの投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考にザルトラップを減量・休薬・中止してください。

発現した副作用	減量・休薬・中止				
好中球減少	1,500/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。				
血小板減少	75,000/mm ³ 以上に回復するまで休薬する。				
高血圧	程度		処置		
	Grade 2の場合		投与を継続し、降圧剤による治療を行う。		
	Grade 3の場合		150/100mmHg (高血圧を合併する場合は収縮期血圧180mmHg) 以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 ・2週間以内に回復した場合 －1回目：減量せず投与する。 －2回目：2mg/kgに減量する。 ・2週間を超え4週間以内に回復した場合、2mg/kgに減量する。 ・4週間以内に回復しない場合及び2mg/kgに減量しても再発した場合、投与を中止する。		
	Grade 4又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合		投与を中止する。		
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：休薬する。	≤2g/日：2mg/kgに減量する。 >2g/日：投与を中止する。
			≥3.5g/日	≤2g/日：2mg/kgに減量する。	
				>2g/日かつ ≤3.5g/日：休薬する。	≤2g/日：2mg/kgに減量する。 >2g/日：投与を中止する。
				>3.5g/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/日かつ ≤3.5g/日：休薬する。	≤2g/日：2mg/kgに減量する。 >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。		
Infusion reaction	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。				

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 出血

- ギルトラップ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ます。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 重度の出血が認められる患者には、ギルトラップを再投与しないでください。
- 消化管出血等の出血が認められている患者へのギルトラップ投与は、出血が増強されるおそれがあるため、慎重に投与してください。
- 出血素因や凝固系異常のある患者又は抗凝固剤を投与している患者へのギルトラップ投与は、出血があらわれるおそれがあるため、慎重に投与してください。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)

出血に関連する有害事象が48.4% (30/62例) 認められ、主な事象は、鼻出血、肛門出血及び痔出血でした。
Grade 3以上の有害事象は報告されませんでした。

	国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕	
	全Grade	Grade 3以上
鼻出血	40.3% (25/62例)	0
肛門出血	4.8% (3/62例)	0
痔出血	3.2% (2/62例)	0

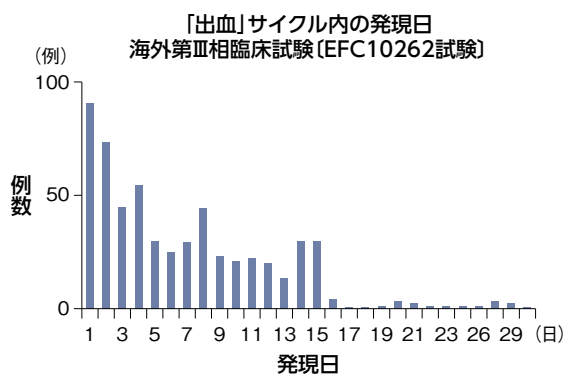
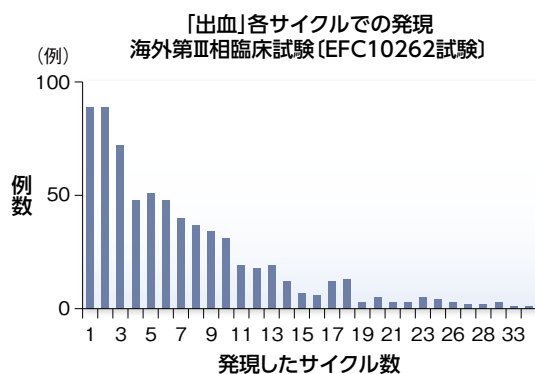
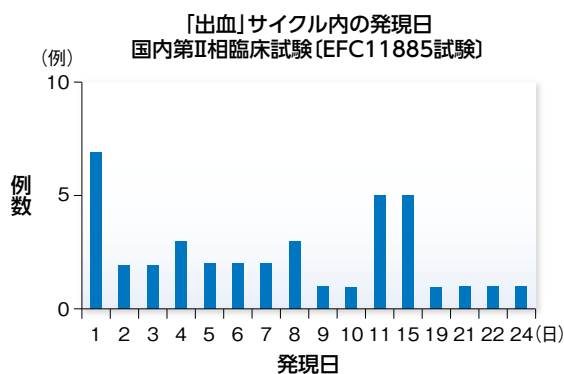
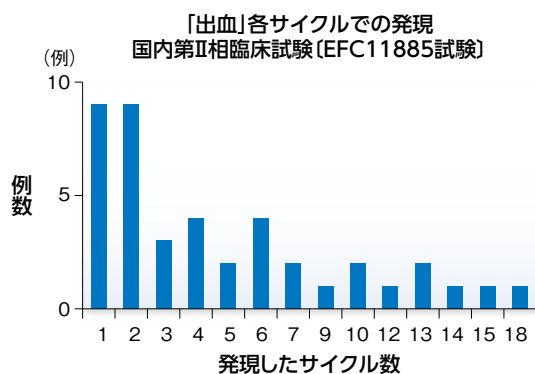
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)

出血に関連する有害事象が、ギルトラップ群で37.8% (231/611例)、プラセボ群で19.0% (115/605例) 認められました。また、Grade 3以上の有害事象が、ギルトラップ群で2.9% (18/611例)、プラセボ群で1.7% (10/605例) 認められました。ギルトラップ群で出血性十二指腸潰瘍の死亡例が1例 (0.2%) 報告されました。

出血性十二指腸潰瘍 (海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

出血の病歴がない70代の女性患者が、サイクル6のDay 15に重篤なGrade 4の十二指腸潰瘍出血で入院。外科的結紮術及び治療的塞栓術を行い、濃厚赤血球及び血小板の輸血、並びにトラネキサム酸を投与したが、2週間後に死亡。なお、十二指腸潰瘍の既往や抗凝固療法の併用の報告はありませんでした。

発現時期



対処法

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ・また、重度の出血が認められた患者には、ザルトラップを再投与しないでください。
- ・出血の症状があらわれた場合には、ただちに医師に連絡するよう患者に指導ください。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験 (EFC11885試験) での対処法 (ザルトラップの用量変更)

事象名	NCI-CTCAE Grade	ザルトラップの処置
出血	Grade 3又は4	ザルトラップの投与を中止する。

※：Grade 3の出血の場合は、その患者のベネフィット/リスクを評価し、ザルトラップの継続投与の可能性も考慮する。

発生機序

VEGF阻害作用により、凝固カスケードが抑制されることや、腫瘍内の血管構造が不安定化することで出血に至ると考えられます。

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 消化管穿孔

- ギルトラップの投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されています。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、適切な処置を行ってください。
- 消化管穿孔が認められた患者には、ギルトラップを再投与しないでください。
- 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者へのギルトラップ投与は、消化管穿孔があらわれるおそれがあるため、慎重に投与してください。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
消化管穿孔に関連する有害事象として、Grade 3以上の腹膜炎が1.6% (1/62例) 認められました。

腹膜炎(国内第Ⅱ相臨床試験での報告)

50代男性。遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対してギルトラップを投与開始。サイクル6のDay 11の朝、突然腹部全体に激痛があり、オキシコドン塩酸塩水和物服用後も軽減せず、救急搬送された。CTにて穿孔性腹膜炎の所見があり、緊急手術を施行後、集中治療室管理となった。治験は本事象により中止した。

- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
消化管穿孔に関連する有害事象が、ギルトラップ群で2.1% (13/611例)、プラセボ群で0.8% (5/605例) 認められました。主な事象は、直腸周囲膿瘍、腸管膿瘍及び肛門膿瘍でした。
また、Grade 3以上の有害事象が、ギルトラップ群で1.6% (10/611例)、プラセボ群で0.5% (3/605例) 認められました。ギルトラップ群で、直腸膿瘍及び回腸穿孔の死亡例が各1例(0.2%) 報告されました。

	ギルトラップ群(n=611)		プラセボ群(n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
直腸周囲膿瘍	0.5% (3/611例)	0.5% (3/611例)	0	0
腸管膿瘍	0.3% (2/611例)	0	0	0
肛門膿瘍	0.3% (2/611例)	0.2% (1/611例)	0.3% (2/605例)	0.2% (1/605例)

直腸膿瘍(海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

70代男性。遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対してギルトラップを投与開始。直腸、虫垂並びに胆嚢切除歴有。サイクル1のDay 9、無力症、下痢並びに嘔吐と共に会陰部に激しい痛みがあり入院、Grade 2の坐骨直腸膿瘍と診断された。ブロードスペクトラムな抗菌薬投与、膿瘍に対するドレナージ手術を行ったが、更に膿瘍の悪化が認められたため横行造瘻術を実施し、Grade 4と判断された。その後、患者の状態は、会陰部の広範囲な壊死と全身の敗血症を伴って著しく悪化した。患者は終末期の状態で退院し、直腸膿瘍の発現から15日後に死亡した。

回腸穿孔(海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

70代男性。遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対してザルトラップを投与開始。半結腸、虫垂、腸並びに十二指腸切除歴有。サイクル1のDay 15の朝、腹部に激痛あり。腹部CT及びX線にて回腸穿孔の所見。夜にかけて状態は悪化し、翌朝死亡。医師は、回腸穿孔は疾患進行によるものとしてザルトラップとの関連性を否定した。

対処法

- ・観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- ・消化管穿孔が認められた患者には、ザルトラップを再投与しないでください。
- ・患者が腹痛の発現又は悪化を訴えた場合は、随伴症状(悪心、嘔吐、便秘等)の有無にかかわらず、消化管穿孔の可能性を考慮してください。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験(EFC11885試験)治験実施計画書

消化管穿孔

患者が腹痛の発現又は悪化を訴えた場合は、随伴症状(悪心、嘔吐、便秘等)の有無にかかわらず、消化管穿孔の可能性を評価する。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験(EFC11885試験)での対処法[ザルトラップ及び化学療法(FOLFIRI)の用量変更]

事象名	NCI-CTCAE Grade	ザルトラップの処置
消化管穿孔／瘻孔形成	全Grade	ザルトラップ及びFOLFIRIを中止する。

発生機序

VEGF阻害作用により、腫瘍壊死による穿孔、虚血性穿孔、組織治癒障害による消化管穿孔が生じる可能性があります。

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q&A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

瘻孔

- ギルトラップの投与により瘻孔があらわれることがあります。異常が認められた場合には、ギルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
瘻孔に関連する有害事象が3.2% (2/62例) 認められ、Grade 3以上の報告はありませんでした。その内訳は、腸膀胱瘻及び女性生殖器瘻が各1.6% (1/62例) でした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
瘻孔に関連する有害事象が、ギルトラップ群で1.5% (9/611例)、プラセボ群で0.5% (3/605例) 認められました。主な事象として、ギルトラップ群で痔瘻、腸管皮膚瘻及び腸管瘻が認められました。Grade 3以上の瘻孔に関連する有害事象がギルトラップ群で0.3% (2/611例)、プラセボ群で0.2% (1/605例) 認められました。

	ギルトラップ群 (n=611)		プラセボ群 (n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
痔瘻	0.5% (3/611例)	0	0	0
腸管皮膚瘻	0.2% (1/611例)	0.2% (1/611例)	0	0
腸管瘻	0.2% (1/611例)	0.2% (1/611例)	0	0

腸管皮膚瘻(海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

60代女性。遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対してギルトラップを投与開始。結腸前方切除、結腸瘻造設、結腸部分切除、虫垂切除歴有。サイクル2のDay 25、小腸から皮膚へのGrade 3の瘻孔を発現し、入院。直腸の腫瘍は腸管皮膚及び膈への瘻孔を伴って腹膜にまで浸潤し、また、仙骨転移及び尿管の水腎症も認められた。患者は原疾患の進行により死亡。医師は、小腸から皮膚への瘻孔は疾患進行によるものとしてギルトラップとの関連性を否定した。

発現時期

発現事象	性別	年齢	発現時期 (初回投与後日数、サイクル)	Grade	転帰
腸管皮膚瘻	女性	60代	39日、サイクル2	3	未回復
腸管瘻	男性	40代	42日、サイクル3	3	回復
痔瘻	女性	20代	20日、サイクル1	2	回復
痔瘻	男性	70代	10日、サイクル1	2	未回復
痔瘻	女性	40代	101日、サイクル6	1	未回復

対処法

異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）での対処法 [ザルトラップ及び化学療法（FOLFIRI）の用量変更]

事象名	NCI-CTCAE Grade	ザルトラップの処置
消化管穿孔／瘻孔形成	全Grade	ザルトラップ及びFOLFIRIを中止する。

発生機序

VEGF阻害作用により、局所組織の虚血性変化や組織治癒障害による瘻孔が生じる可能性があります。

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 高血圧、高血圧クリーゼ

- 高血圧症の患者へのザルトラップ投与は、高血圧が悪化するおそれがあるため、慎重に投与してください。
- 高血圧があらわれることがあるので、ザルトラップ投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定してください。高血圧が認められた場合には、降圧剤の投与等適切な処置を行ってください。
- 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してください。高血圧クリーゼが認められた場合にはザルトラップの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
高血圧に関連する有害事象が46.8% (29/62例) 認められ、そのうちGrade 3以上は27.4% (17/62例) でした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
高血圧に関連する有害事象が、ザルトラップ群で41.4% (253/611例)、プラセボ群で10.7% (65/605例) 認められました。また、Grade 3以上の有害事象が、ザルトラップ群で19.3% (118/611例)、プラセボ群で1.5% (9/605例) 認められました。
- 海外の他癌腫患者対象の試験
有害事象として、高血圧クリーゼが、0.7% (2/270例、EFC10547試験) 及び0.5% (1/215例、ARD6122試験) 報告されました。
- 海外市販後
海外市販後においても、高血圧クリーゼが報告されています。

はじめに（適正
使用のお願い）

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

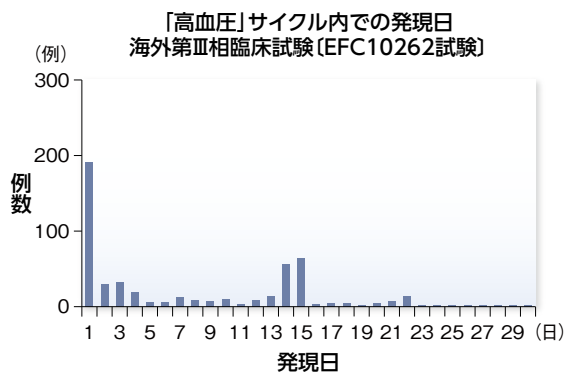
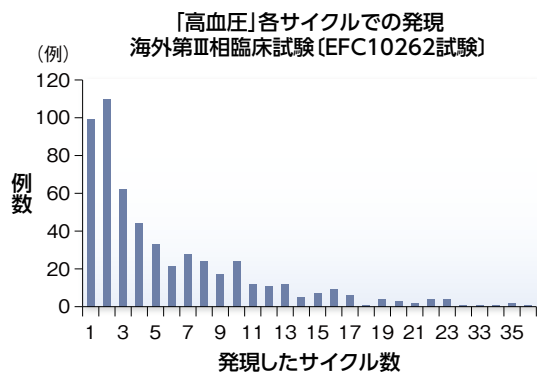
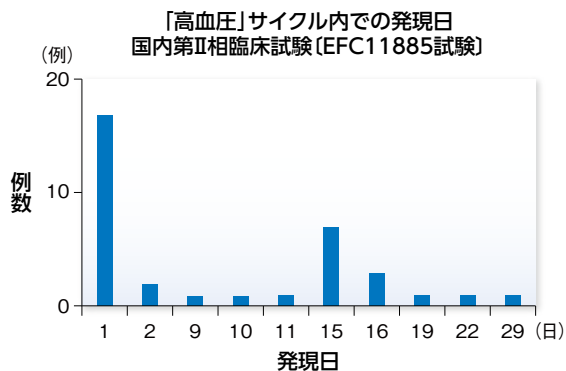
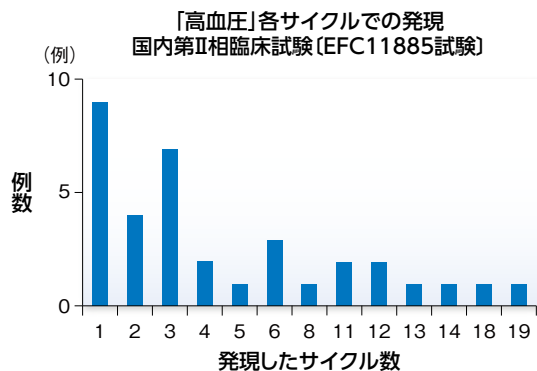
投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q & A

発現時期



対処法

高血圧：異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

高血圧クリーゼ：異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

減量・休薬・中止基準

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

【製品電子添文：7.3 高血圧】

Grade分類(CTCAE v5.0-JCOG)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
高血圧	成人：収縮期血圧120～139mmHgまたは拡張期血圧80～89mmHg 小児：収縮期/拡張期血圧>90パーセンタイルかつ<95パーセンタイル 青年：<95パーセンタイルであっても、血圧120/80mmHg	成人：収縮期血圧140～159mmHgまたは拡張期血圧90～99mmHg；ベースラインで行っていた内科的治療の変更を要する；再発性または持続性(≥24時間)；症状を伴う>20mmHg(拡張期血圧)の上昇または>140/90mmHgへの上昇(以前正常であった場合)；単剤の薬物治療を要する 小児および青年：再発性または持続性(≥24時間)の>ULNの血圧上昇；単剤の薬物治療を要する；収縮期/拡張期血圧が>95パーセンタイルと99パーセンタイルの5mmHg上の間 青年：<95パーセンタイルであっても、収縮期血圧130～139mmHgまたは拡張期血圧80～89mmHg	成人：収縮期血圧≥160mmHgまたは拡張期血圧≥100mmHg；内科的治療を要する；2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する 小児および青年：収縮期/拡張期血圧が99パーセンタイルより5mmHg上回る	成人および小児：生命を脅かす(例：悪性高血圧、一過性または恒久的な神経障害、高血圧ブリーゼ)；緊急処置を要する	死亡

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験(EFC11885試験)での高血圧の推奨対処法

- ・Grade 2以上の高血圧の場合、降圧剤の投与を開始する。血圧を定期的にモニタリングし、必要に応じて降圧剤の調整(用量・種類)を行う。
- ・高血圧は、過去の投与経験では、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、Ca拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やβ遮断薬によりコントロールされている。血圧を定期的にモニタリングし、必要に応じて降圧剤の調整(用量・種類)を行う。最終的には、患者の合併症(心疾患、腎疾患、糖尿病等)や投与した降圧剤への反応(効果及び副作用)を鑑みて、個別に調整する必要がある。また、経口や静脈内投与による塩分(ナトリウム)摂取量にも注意を払う。
- ・既に降圧剤治療を受けている患者では、他の薬剤を追加する前に、投与中の治療の最適化を試みる。

発生機序

VEGF阻害作用により、細動脈及び他の末梢血管の血管収縮が起こり、血圧が上昇すると考えられます。

高血圧クリーゼ

高血圧緊急症の一種です。高血圧緊急症は、単に血圧が非常に高いだけではなく、急激な血圧上昇(多くは180/120mmHg以上)によって、標的臓器(脳・心・腎・大血管・眼底等)の障害が急速に進む切迫した病態です。迅速な診断と治療開始が必要となります。

定義	血圧：多くは180/120mmHg以上 鑑別：急速な臓器障害
対処法	- 最初の1時間以内に血圧を25%下げ、次の2～6時間で160/100～110mmHgへの降圧を目標とする。 - 原則的に降圧剤の静注投与が必要となる。観血的な血圧のモニタリングが望ましい。 - 病態や合併症に応じた治療が必要である。 - 原則、関連する臓器別専門医や高血圧専門医に治療を依頼する必要がある。

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ ネフローゼ症候群、蛋白尿

- ギルトラップの投与によりネフローゼ症候群及び蛋白尿があらわれることがあります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ギルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるため、ギルトラップ投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を検査してください。
- ネフローゼ症候群は、血栓症、高脂血症、栄養状態の低下、並びに腎機能不全発現のリスクを増加させる可能性があります。

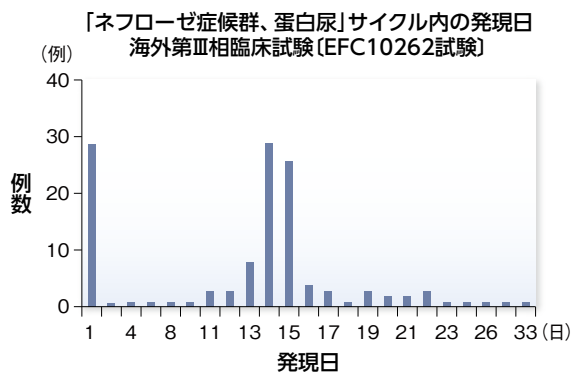
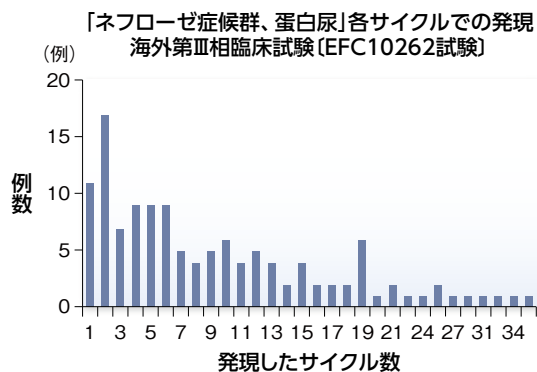
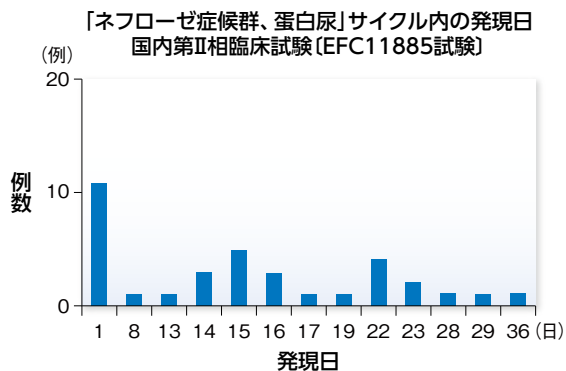
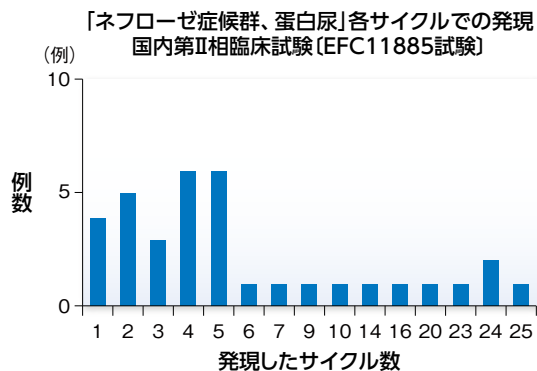
発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
ネフローゼ症候群、蛋白尿に関連する有害事象が30.6% (19/62例) 認められ、そのうちGrade 3以上は9.7% (6/62例) でした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
ネフローゼ症候群、蛋白尿に関連する有害事象が、ギルトラップ群で12.3% (75/611例)、プラセボ群で1.7% (10/605例) 認められました。また、Grade 3以上の有害事象が、ギルトラップ群で3.4% (21/611例) 認められ、プラセボ群では報告されませんでした。ギルトラップ群で、ネフローゼ症候群が0.3% (2/611例) 認められ、いずれもGrade 3以上でした。

ネフローゼ症候群(海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

高血圧の既往のある70代の女性患者に重篤なGrade 4のネフローゼ症候群が発現。試験登録時のUPCR <1、尿蛋白は0.09g/Lであった。サイクル3のDay 1にネフローゼ症候群が発現し、その後症状が悪化し、緊急入院。24時間蓄尿による1日尿蛋白量は6g/日であり、低アルブミン血症、下肢の浮腫を認めたため、ネフローゼ症候群と診断。カンデサルタン、エナラプリル、ドキサゾシン、フロセミド、スピロノラクトン、オメプラゾール、アトルバスタチンで治療を行い、ギルトラップは中止。化学療法は休薬後、減量投与。約2ヵ月後に回復。

発現時期



はじめに(適正
使用のお願い)

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

対処法

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
ザルトラップ投与直近の尿蛋白量が2g/日を超えた場合は、ザルトラップの投与を休薬又は中止してください。

減量・休薬・中止基準

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：休薬する。	≤2g/日： 2mg/kgに減量する。
				>2g/日： 投与を中止する。
		≥3.5g/日	≤2g/日：2mg/kgに減量する。	
			>2g/日かつ ≤3.5g/日： 休薬する。	≤2g/日： 2mg/kgに減量する。
				>2g/日： 投与を中止する。
>3.5g/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/日かつ ≤3.5g/日： 休薬する。	≤2g/日： 2mg/kgに減量する。
				>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。			

【製品電子添文：7.4 尿蛋白】

《参考》UPCR(尿中蛋白/クレアチニン比)の求め方

尿中蛋白/クレアチニン比=尿蛋白定量結果(mg/dL)/尿中クレアチニン濃度(mg/dL)

※朝のスポット尿による『UPCR』と、24時間蓄尿による1日尿蛋白量(g/日)との間には高い相関性があります。

UPCRに基づき、前の表を参考に您对応ください。UPCRが1を超える場合、次回は1日尿蛋白量に基づき判断してください。

発生機序

VEGF阻害作用により、糸球体内皮障害が起こり、ネフローゼ症候群、蛋白尿が生じると考えられます。

ネフローゼ症候群

診断	①蛋白尿：1日尿蛋白3.5g以上の持続 ②低蛋白血症：血清総蛋白6.0g/dL以下(血清アルブミン3.0g/dL以下) ③高コレステロール血症：血清総コレステロール250mg/dL以上 ④浮腫 ⇒①と②を満たすことは必須です。 基準値 蛋白尿：1日0.1～0.15g以下 血清アルブミン：3.9～5.1g/dL 血清総蛋白：6.5～8.2g/dL 血清総コレステロール：125～219mg/dL
症状	自覚症状： 初期には症状が少ないが、尿の泡立ちや下腿浮腫を認め、進行すると全身浮腫、尿量減少、体重増加、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、呼吸困難を認めます。 他覚症状： 進行すると尿量減少、体液過剰(肺うっ血、胸水、腹水、浮腫、体重増加)、消化器症状(腸管浮腫による悪心、嘔吐、食欲不振、下痢)等を認めます。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「ネフローゼ症候群」

Grade分類(CTCAE v5.0-JCOG)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
蛋白尿	蛋白尿1+;尿蛋白 $\geq$ ULN $\sim$ <1.0g/24時間	成人：蛋白尿2+ $\sim$ 3+; 尿蛋白1.0 $\sim$ <3.5g/24時間 小児：尿蛋白/クレアチニン比0.5 $\sim$ 1.9	成人：尿蛋白 $\geq$ 3.5g/24時間;蛋白尿4+ 小児：尿蛋白/クレアチニン比>1.9	—	—

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q&A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 好中球減少症、発熱性好中球減少症

- ギルトラップの投与により好中球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ギルトラップの投与を休薬する等、適切な処置を行ってください。

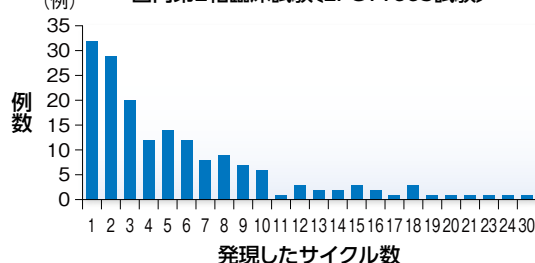
発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
好中球減少症(好中球数減少含む)が77.4% (48/62例) 認められ、そのうちGrade 3以上は62.9% (39/62例) でした。また、発熱性好中球減少症が8.1% (5/62例) 認められ、いずれもGrade 3以上でした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
好中球減少症(好中球数減少含む)及び発熱性好中球減少症が以下のとおり認められました。

	ギルトラップ群(n=611)		プラセボ群(n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
好中球減少症 (好中球数減少含む)	40.6% (248/611例)	26.2% (160/611例)	35.2% (213/605例)	22.6% (137/605例)
発熱性好中球減少症	4.3% (26/611例)	4.3% (26/611例)	1.7% (10/605例)	1.7% (10/605例)

発現時期

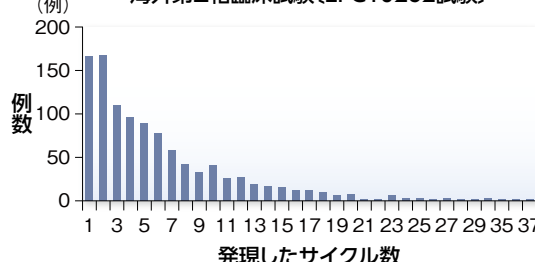
「好中球減少症、発熱性好中球減少症」各サイクルでの発現
国内第Ⅱ相臨床試験(EFC11885試験)



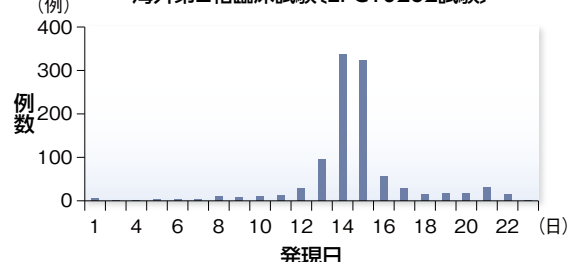
「好中球減少症、発熱性好中球減少症」サイクル内の発現日
国内第Ⅱ相臨床試験(EFC11885試験)



「好中球減少症、発熱性好中球減少症」各サイクルでの発現
海外第Ⅲ相臨床試験(EFC10262試験)



「好中球減少症、発熱性好中球減少症」サイクル内の発現日
海外第Ⅲ相臨床試験(EFC10262試験)



対処法

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を休薬する等、適切な処置を行ってください。発熱性好中球減少症は、ときに重篤な感染症に発展し死に至ることもあり、緊急事態として対応することが要求される病態です。

減量・休薬・中止基準

好中球減少	ザルトラップの投与により好中球減少が発現した場合には、 $1,500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬してください。
-------	--

【製品電子添文：7.1 好中球減少】

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）での対処法

ザルトラップ及び化学療法（FOLFIRI）の用量変更⇒付録：P56

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

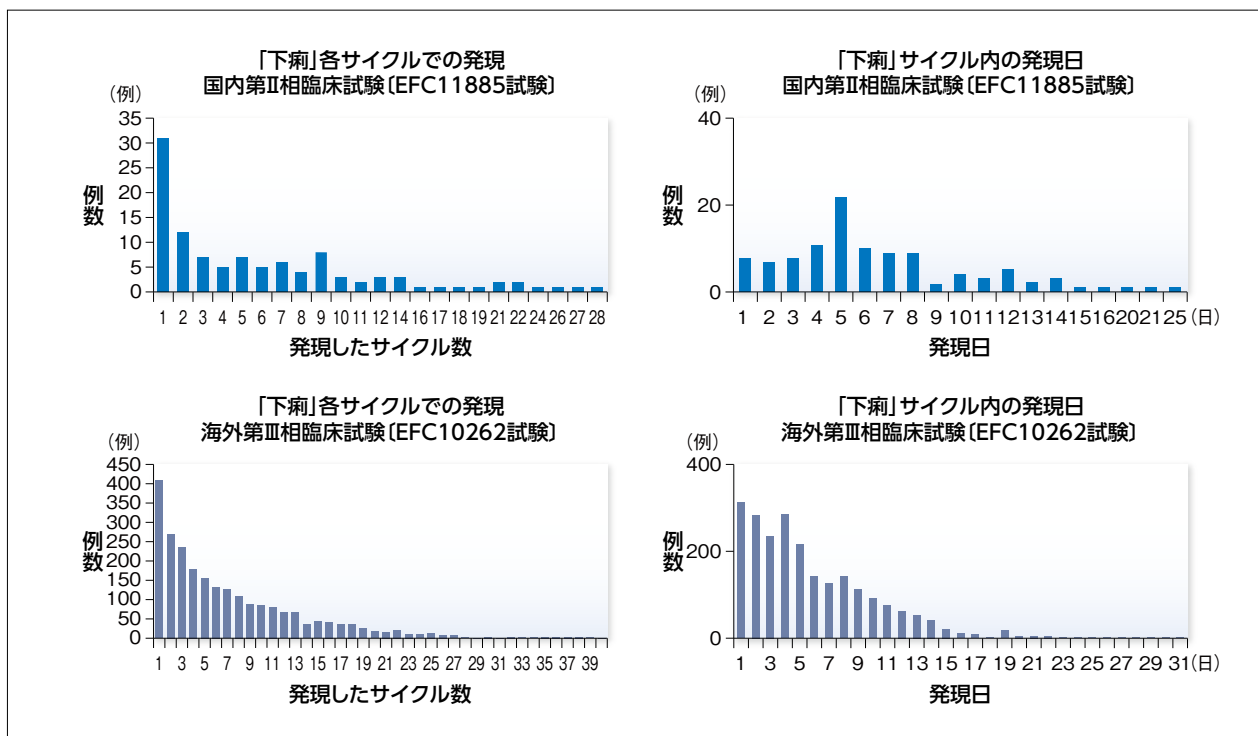
▶ 重度の下痢

- ギルトラップの投与により重度の下痢があらわれることがあります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ギルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
Grade 3以上の下痢が19.4%(12/62例)認められました。また、重度の下痢(脱水や電解質異常を併発又は入院を伴う)が1.6%(1/62例)認められました。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
Grade 3以上の下痢が、ギルトラップ群で19.3%(118/611例)、プラセボ群で7.8%(47/605例)認められました。また、重度の下痢(脱水や電解質異常を併発又は入院を伴う)が、ギルトラップ群で13.1%(80/611例)、プラセボ群で5.5%(33/605例)認められました。

発現時期



※抗癌剤による下痢の好発時期

抗癌剤による下痢には早期に起こる下痢(コリン作動性による腸管運動の亢進によるもの)と遅発型の下痢(腸管粘膜障害によるもの)があり、遅発型の下痢では数サイクル経過してから起こることもあります。

早期に発症する下痢のなかにも、投与中あるいは投与直後に発症する早発型のものと、24時間以後から発症する遅発型のものがあります。

対処法

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での下痢の推奨対処法

下痢に対して、注意深く観察し、必要に応じ適切な輸液や入院を考慮する。コリン作動性の早発性の下痢に対しては、抗コリン薬の投与を推奨する*。遅発性の下痢の場合は、ロペラミドの使用を推奨する。ロペラミドによりコントロールできない場合は、オクトレオチドの使用も考慮する。

※イリノテカンによる早発性のコリン作動性症状に対しては、抗コリン薬(例：硫酸アトロピン、プチルスコポラミン臭化物)を投与できる。この場合、次サイクルからイリノテカン投与前に抗コリン薬を前投与してもよい。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での対処法

ザルトラップ及び化学療法(FOLFIRI)の用量変更⇒付録：P56

下痢のマネジメント

抗癌剤による重篤な下痢を起こした場合には、感染を生じる可能性や、下痢による循環状態や電解質の異常をきっかけとして全身状態の悪化を引き起こすことも少なくなく、命にかかわることもあります。

ASCOガイドラインや重篤副作用疾患別対応マニュアルを参照の上、重篤な下痢を早期に予知・予防する等の方策が重要です。

また、抗癌剤の投与等で骨髄抑制や免疫抑制が起こっている状態では、菌交代現象が起こりやすいため、抗菌剤の併用に関しても注意が必要です。

- 下痢の診断・治療法については「ASCOガイドライン(2004) (<http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/jco.2004.04.132>)」、「重篤副作用疾患別対応マニュアル「重度の下痢」厚生労働省 (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g17-r03.pdf>)」をご参照ください。

Grade分類(CTCAE v5.0-JCOG)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加;身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q&A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ Infusion reaction

- ギルトラップの投与により気管支痙攣、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ります。ギルトラップ投与期間中は観察を十分に行い、重度のinfusion reactionが認められた場合には、ギルトラップの投与を直ちに中止し、適切な処置を行ってください。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
Infusion reactionに関連する有害事象が29.0% (18/62例) 認められました。主な有害事象として、発疹11.3% (7/62例)、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚炎及び末梢性浮腫各3.2% (2/62例) が認められました。また、Grade 3以上の有害事象は、全身性皮疹1.6% (1/62例) でした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
Infusion reactionに関連する有害事象が、ギルトラップ群で27.2% (166/611例)、プラセボ群で20.7% (125/605例) 認められ、そのうちGrade 3以上は、ギルトラップ群で1.3% (8/611例)、プラセボ群で1.3% (8/605例) でした。
主な有害事象は、末梢性浮腫、発疹及び過敏症でした。また、心血管や呼吸器での有害事象として、ギルトラップ群でチアノーゼ0.3% (2/611例)、循環虚脱0.2% (1/611例)、気管支痙攣0.5% (3/611例) 等も認められました。

	ギルトラップ群 (n=611)		プラセボ群 (n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢性浮腫	7.4% (45/611例)	0	6.6% (40/605例)	0.2% (1/605例)
発疹	6.7% (41/611例)	0.3% (2/611例)	6.0% (36/605例)	0
過敏症	1.8% (11/611例)	0.3% (2/611例)	2.5% (15/605例)	0.3% (2/605例)

循環虚脱(海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

50代女性。高血圧の既往有。遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対してギルトラップを投与開始。サイクル6のDay 23にGrade 3の循環虚脱を発現し、入院。呼吸困難、徐脈、不安定血圧、統合運動障害を伴う行動の変化、会話不能を認めた。脳の異常及び心機能障害、不整脈は認められなかった。症状は血圧の変動に伴う一過性の脳虚血によると考えられ、アセチルサリチル酸投与、高血圧治療、血圧モニタリングの処置が取られ、患者は6日後に回復した。医師は、ギルトラップとの関連性を否定した。

発現時期

発現事象	性別	年齢	発現時期 (初回投与後日数、サイクル)	Grade	転帰
循環虚脱	女性	50代	102日、サイクル6	3	回復
チアノーゼ	男性	50代	69日、サイクル4	1	回復
チアノーゼ	男性	70代	サイクル5	1	回復
気管支痙攣	女性	40代	183日、サイクル11	1	回復
気管支痙攣	男性	60代	52日、サイクル4	1	回復
気管支痙攣	女性	50代	2日、サイクル1 335日、サイクル23	1 2	回復 回復

対処法

ザルトラップ投与期間中は観察を十分に行い、**重度のinfusion reaction**が認められた場合には、ザルトラップの投与を**直ちに中止**し、適切な処置を行ってください。

減量・休薬・中止基準

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。

【製品電子添文：7. 5 Infusion reaction】

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での対処法(過敏反応)

過敏反応の場合、実施医療機関の治療ガイドライン又は表に示すガイドラインにより対応する。

急性の注入反応(Infusion reaction)の管理

重症度	推奨される対処法	
	ザルトラップの処置	治療
重症 例：症候性気管支痙攣、全身性蕁麻疹、収縮期血圧 $\leq$ 80mmHg、血管浮腫、アナフィラキシー	投与を直ちに中止する。 再投与は行わない。	抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミンなど)静脈内投与する。 コルチコステロイド(デキサメタゾンなど)静脈内投与する。 必要に応じてアドレナリンを投与する。
軽症～中等度 例：NCI-CTCAE Grade 2以下の事象 皮膚反応、掻痒感、潮紅、皮疹、呼吸困難、頻脈、低血圧、不安、頭痛、筋肉痛、浮腫、悪心	投与を直ちに中止する。 症状回復後、ザルトラップの投与を再開する。	抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミンなど)静脈内投与する。 コルチコステロイド(デキサメタゾンなど)静脈内投与する。

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q&A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 創傷治癒遅延

- 大きな手術の術創が治癒していない患者へのザルトラップ投与は、創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがあるため、慎重に投与してください。
- ザルトラップは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は、手術の前にザルトラップの投与を中断してください。手術後のザルトラップ投与再開は、患者の状態に応じて判断してください。
- ザルトラップの投与により創離開、縫合不全等の創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあります。異常が認められた場合には、創傷が治癒するまでザルトラップの投与を中止し、適切な処置を行ってください。
- 創傷治癒遅延は追加の手術、入院期間の延長及び重篤な感染に至る可能性があります。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
創傷治癒遅延に関連する有害事象は報告されませんでした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
創傷治癒遅延に関連する有害事象が、ザルトラップ群で0.7% (4/611例)、プラセボ群で1.2% (7/605例) 認められました。その内訳は、治癒不良、縫合部離開及び創離開でした。また、Grade 3以上の有害事象が、ザルトラップ群で0.2% (1/611例) 認められ、プラセボ群で0.3% (2/605例) 認められました。

	ザルトラップ群(n=611)		プラセボ群(n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
治癒不良	0.3% (2/611例)	0.2% (1/611例)	0.5% (3/605例)	0
縫合部離開	0.2% (1/611例)	0	0	0
創離開	0.2% (1/611例)	0	0.2% (1/605例)	0.2% (1/605例)

対処法

観察を十分に行い、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ザルトラップの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

発生機序

VEGF阻害作用による血管新生阻害により、創傷治癒過程の遅延に至ると考えられます。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕ザルトラップ投与前後の手術実施に関する期間の設定について

選択除外基準 (抜粋)

登録時に、放射線療法、手術又は化学療法後28日未満の患者。登録時に、大手術後42日未満の患者。大手術とは、全身麻酔が必要な手術で、頭蓋、胸腔又は腹腔内の手術等をさす。

注意 (抜粋)

軽微な外科的処置 (例えば、針生検、針吸引生検、中心静脈アクセス器具の設置、皮膚病巣の切除・生検) を実施した場合は、処置後48時間以上経過し、創傷の治癒過程 (痂皮形成等) が確認されるまでザルトラップを投与しないこと。治験薬投与のために、末梢静脈カテーテルを投与前に挿入し、各投与後に抜去してもよい。

はじめに(適正
使用のお願い)

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q
&
A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 可逆性後白質脳症症候群

- ギルトラップの投与により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ります。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には、ギルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- 可逆性後白質脳症症候群は精神状態や視力等に影響を及ぼし、てんかん発作を伴う可能性があり、後遺症につながる可能性が考えられます。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)及び海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
可逆性後白質脳症症候群は認められませんでした。ギルトラップの他の臨床試験や市販後にて重篤な可逆性後白質脳症症候群が報告されています〔国内第Ⅰ相臨床試験〔TED10089試験〕のS-1(テガフル、ギメラシル、オテラシルの配合剤)の併用開始後に可逆性後白質脳症症候群が1例に発現しました〕。

可逆性後白質脳症症候群(国内第Ⅰ相臨床試験での報告)

単剤投与期より後にGrade 3の「可逆性後白質脳症症候群関連事象」が、ギルトラップを投与した患者1例(原発部位：結腸)に発現した。この患者では、疾患進行で試験薬の投与中止が決定した3日後(ギルトラップの最終投与から15日後、S-1の最終投与から4日後)に可逆性後白質脳症症候群が発現し、重篤な事象として報告された。この可逆性後白質脳症症候群は、Grade 3の高血圧との併発事象であった。この患者は可逆性後白質脳症症候群の発現から24日後に回復に至った。

- 海外市販後
海外市販後においても、可逆性後白質脳症症候群が報告されています。

対処法

観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合には、ギルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）可逆性後白質脳症症候群又は白質の血管性浮腫に関連する臨床症状

臨床症状	・頭痛、精神状態の変化、痙攣発作又は皮質性の視覚障害
診断	・診断はMRIが鍵となる。 ・一般的には頭頂葉後部や後頭葉の白質に血管性浮腫（T2強調画像及びFLAIR画像で高信号、T1強調画像で低信号）がみられる。 ・頻度は低いが、前頭部や灰白質に変化がみられることもある。 ・原因不明の精神状態の変化、視覚障害、痙攣発作、又は他の中枢神経症状がみられる患者では、可逆性後白質脳症症候群を鑑別診断に考慮する。
対処法	・早期に兆候を発見し、原因となる薬剤の中止及び血圧のコントロール等の速やかな処置をすれば可逆性であることが多い。 ・適切な処置を速やかに行うことは、不可逆的な脳損傷を回避するために重要である。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）での対処法 [ザルトラップ及び化学療法（FOLFIRI）の用量変更]

事象名	NCI-CTCAE Grade	ザルトラップの処置
可逆性後白質脳症症候群	全Grade	ザルトラップ及びFOLFIRIを中止する。

発生機序

VEGF阻害作用により、血圧上昇や血管内皮機能不全（血液脳関門の損傷）が生じ、可逆性後白質脳症症候群に至ると考えられます。

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 動脈血栓塞栓症

- 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者へのザルトラップ投与は、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ため、慎重に投与してください。
- ザルトラップの投与により一過性脳虚血発作、脳血管発作、狭心症、心臓内血栓、心筋梗塞、動脈塞栓症等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ザルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- 動脈血栓塞栓症は、生命を脅かす可能性が考えられます。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
動脈血栓塞栓症に関連する有害事象の報告はありませんでした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
動脈血栓塞栓症に関連する有害事象が、ザルトラップ群で3.1% (19/611例)、プラセボ群で1.2% (7/605例) 認められ、そのうちGrade 3以上は、ザルトラップ群で2.0% (12/611例)、プラセボ群で0.5% (3/605例) でした。
ザルトラップ群で認められた主な有害事象は、医療機器関連の血栓症、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞でした。また、心筋梗塞0.2% (1/611例) や肺動脈血栓症0.2% (1/611例) 等もザルトラップ群で認められました。

	ザルトラップ群 (n=611)		プラセボ群 (n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
医療機器関連の血栓症	1.3% (8/611例)	0.3% (2/611例)	0.7% (4/605例)	0.2% (1/605例)
一過性脳虚血発作	0.5% (3/611例)	0.5% (3/611例)	0	0
急性心筋梗塞	0.3% (2/611例)	0.3% (2/611例)	0	0

発現時期

発現事象	性別	年齢	発現時期 (初回投与後日数、サイクル)	Grade	転帰
一過性脳虚血発作	男性	50代	366日、サイクル17	3	回復
一過性脳虚血発作	男性	70代	56日、サイクル4	3	回復
一過性脳虚血発作	男性	60代	63日、サイクル4	3	回復
急性心筋梗塞	男性	50代	365日、サイクル23	4	回復
急性心筋梗塞	女性	50代	17日、サイクル1	4	回復
心筋梗塞	女性	60代	289日、サイクル20	4	回復
肺動脈血栓症	女性	60代	103日、サイクル6	3	回復

対処法

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

臨床症状	・ 脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害（複視、霧視、盲点の拡大）、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛 ・ 心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック
------	--

【厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」】

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）での対処法（ザルトラップの用量変更）

事象名	NCI-CTCAE Grade	ザルトラップの処置
動脈血栓塞栓性事象 （例：心筋梗塞、脳卒中等）（適切な検査により診断）	Grade 3又は4	ザルトラップを中止する。

発生機序

VEGF阻害作用により、内皮細胞の再生機能が低下し、血管収縮や血小板凝集が起こることによって、血栓形成に至ると考えられます。

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 静脈血栓塞栓症

- 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者へのザルトラップ投与は、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ため、慎重に投与してください。
- ザルトラップの投与により深部静脈血栓症、肺塞栓症等があらわれることがあります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- 静脈血栓塞栓症は、生命を脅かす可能性が考えられます。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
静脈血栓塞栓症に関連する有害事象として、静脈血栓症1.6% (1/62例) が認められ、Grade 3以上の有害事象は報告されませんでした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
静脈血栓塞栓症に関連する有害事象が、ザルトラップ群で11.8% (72/611例)、プラセボ群で9.6% (58/605例) 認められました。ザルトラップ群で認められた主な有害事象は、肺塞栓症、深部静脈血栓症、医療機器関連の血栓症、狭心症、大静脈血栓症でした。また、虚血性大腸炎0.2% (1/611例) や腸間膜静脈血栓症0.2% (1/611例) 等もザルトラップ群で認められました。

	ザルトラップ群(n=611)		プラセボ群(n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肺塞栓症	4.6% (28/611例)	4.6% (28/611例)	3.5% (21/605例)	3.5% (21/605例)
深部静脈血栓症	2.9% (18/611例)	2.1% (13/611例)	2.1% (13/605例)	1.8% (11/605例)
医療機器関連の血栓症	1.3% (8/611例)	0.3% (2/611例)	0.7% (4/605例)	0.2% (1/605例)
狭心症	0.7% (4/611例)	0.2% (1/611例)	1.0% (6/605例)	0.2% (1/605例)
大静脈血栓症	0.7% (4/611例)	0.5% (3/611例)	0.3% (2/605例)	0.3% (2/605例)

肺塞栓症(海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

ザルトラップが投与された60代の男性で、サイクル4のDay 19に肺塞栓症が発現し、エノキサパリン及びフロセミドの投与、並びに酸素投与を行ったが、8日後に死亡した。この患者は、本試験に組み入れる1年前に肺塞栓症のためワルファリンを投与していた。

対処法

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ザルトラップの投与を中止する等、適切な処置を行ってください。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での対処法（ザルトラップの用量変更）

事象名	治療法及びザルトラップの処置
静脈血栓塞栓性事象 （適切な検査により診断）	深部静脈血栓症（DVT）又は心内血栓 で処置を要する場合 （例：抗凝固薬、血栓溶解剤、フィルター、侵襲的処置）
	肺塞栓症又は生命を脅かす塞栓症

- ・1回目：ヘパリンによりDVTを治療し、治験薬投与を継続する*。
- ・適切な抗凝固療法実施にもかかわらず再発した場合：ザルトラップを中止する。
*治験責任医師が血栓症の進展や塞栓のリスクを考慮し継続の有無を判断する。

ザルトラップを中止する。

臨床症状	深部静脈血栓症：急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感 肺塞栓症：胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失
------	---

【厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「血栓症」】

発生機序

VEGF阻害作用により、内皮細胞の再生機能が低下することや、腫瘍の傷害によって、血中への凝固促進因子の放出が増加することにより、血栓症が発現する可能性があります。

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

特に注意を要する副作用

重大な副作用

▶ 血栓性微小血管症

- ギルトラップの投与により血栓性微小血管症があらわれることがあります。定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、ギルトラップの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
有害事象として、血栓性微小血管症が3.2%(2/62例)認められました。

血栓性微小血管症(国内第Ⅱ相臨床試験での報告)	
症例①	Grade 1の非重篤の血栓性微小血管症がサイクル4で発現し、以降のギルトラップの投与を中止したが、他の試験薬の投与は継続した。血栓性微小血管症に対する治療を受けずに回復した。
症例②	Grade 1の非重篤の血栓性微小血管症がサイクル10で発現し、Grade 3の非重篤の蛋白尿で休薬中であったギルトラップの投与を、当該事象が発現したため中止したが、他の試験薬の投与は継続した。血栓性微小血管症や蛋白尿に対する治療を受けずに回復した。

- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
有害事象として、血栓性微小血管症がギルトラップ群で0.2%(1/611例)認められ、プラセボ群では報告されませんでした。Grade 3以上や死亡例の報告はありませんでした。
- 海外市販後
海外市販後においても、血栓性微小血管症が報告されています。

対処法

定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、ギルトラップの投与を中止し、適切な処置を行ってください。

臨床症状	高血圧、浮腫と蛋白尿、赤血球を含む尿沈殿
病理所見	糸球体毛細血管内微小血栓±内皮細胞障害

発生機序

VEGF阻害作用により、内皮細胞障害が起こり、糸球体微小血管損傷及び血栓性微小血管症が発現する可能性があります。

重大な副作用

動脈解離

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知による製品電子添文の改訂

[2024年2月改訂(第2版)]

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いた調査結果及びVEGF/VEGFR阻害剤の薬理学的機序等を踏まえると、動脈解離はVEGF/VEGFR阻害剤に共通のリスクと考えられるため、製品電子添文の「11. 1 重大な副作用」に「動脈解離」が追記されました。

発現状況

NDBを用いた調査結果

2012年4月1日～2020年3月31日にVEGF/VEGFR阻害剤のいずれかの処方を受けた患者を対象として、追跡期間中の動脈解離の発現状況を評価した結果、ザルトラップの投与を受けた高血圧の既往がない患者における動脈解離の発現率は223.5/10万人年であった。

	患者数 (人)	総追跡期間 (人年)	発現数 (人)	発現率 (/10万人年)
ザルトラップの投与を受けた全患者	5,657	2,439.76	<10 [†]	- [†]
ザルトラップの投与を受けた高血圧の既往がない患者	3,028	- [†]	<10 [†]	223.5

† : NDBの公表基準に基づき10未満の集計値が特定できないようにマスクしている。

【NDBを用いた調査結果の概要(VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価)
<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>(閲覧: 2024年4月)】

はじめに(適正
使用のお願い)

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q
&
A

特に注意を要する副作用

その他留意すべき事項

▶ 間質性肺疾患

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕(FOLFIRI併用投与)
有害事象として、Grade 3以上の間質性肺疾患が1.6% (1/62例) 認められました。

間質性肺疾患(国内第Ⅱ相臨床試験での報告)

60代女性。遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対してザルトラップを投与開始。肺塞栓症の既往歴有。
サイクル5のDay 17(初回投与100日後)、両肺のすりガラス様陰影のCT所見及び血液検査によりGrade 3の間質性肺疾患と診断され、入院した。PO₂: 60mmHg、PCO₂: 36mmHgであったため、1L/分の酸素投与開始。ステロイドパルス及びレボフロキサシン投与による治療を実施。ザルトラップは投与中止、患者はその後回復。

- 海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕(FOLFIRI併用投与)
有害事象として、ザルトラップ群でGrade 3以上の肺臓炎が認められ、プラセボ群で間質性肺疾患や肺臓炎が以下のとおり認められました。

	ザルトラップ群(n=611)		プラセボ群(n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患	0	0	0.3% (2/605例)	0.3% (2/605例)
肺臓炎	0.2% (1/611例)	0.2% (1/611例)	0.2% (1/605例)	0

肺臓炎(海外第Ⅲ相臨床試験での報告)

60代男性。遠隔転移を伴う結腸直腸癌に対してザルトラップを投与開始。部分結腸切除歴有。
サイクル4のDay 19、起床時に虚脱状態となり救急搬送、呼吸困難と低酸素症(酸素飽和度: 70台)が認められていた。Grade 4の肺塞栓症と肺臓炎との診断。胸部CT及び血管造影で両側肺塞栓の所見を認めた。患者は肺塞栓の既往歴があり、ワルファリン投与中であつた。ワルファリン、エノキサパリン、レボフロキサシン、メチルプレドニゾロン、酸素投与による治療を実施したが改善は認められず、ホスピスに転院後に死亡(死因: 肺塞栓)。

- 海外市販後において、死亡例が報告されています。

対処法

1. 原因と推測される医薬品を中止する。
2. 急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド剤投与を行う。

【重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎/厚生労働省/平成18年11月より引用】

※間質性肺疾患の診断・治療法については「重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症(<https://www.pmda.go.jp/files/000240172.pdf>))」をご参照ください。

※必要に応じて呼吸器専門医にご相談ください。

その他留意すべき事項

骨壊死

発現状況

- 国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）（FOLFIRI併用投与）
骨壊死に関連する主な有害事象として、顎骨壊死が1.6%（1/62例）に認められました。Grade 3以上及び死亡例は報告されませんでした。
- 海外第Ⅲ相臨床試験（EFC10262試験）（FOLFIRI併用投与）
骨壊死に関連する主な有害事象として、骨痛、歯感染、歯膿瘍が以下のとおり認められました。

	ザルトラップ群 (n=611)		プラセボ群 (n=605)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
骨痛	2.9% (18/611例)	0.2% (1/611例)	1.8% (11/605例)	0.3% (2/605例)
歯感染	1.1% (7/611例)	0.2% (1/611例)	0.3% (2/605例)	0
歯膿瘍	0.8% (5/611例)	0	0.8% (5/605例)	0

対処法

顎骨壊死の診断・治療法については「重篤副作用疾患別対応マニュアル ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死 (<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905012.pdf>)」をご参照ください。

発生機序

VEGFは骨の形成・分化・維持に必要不可欠であるが、VEGFの阻害作用により、抜歯後等の身体的外傷部位の修復や創傷治癒中の毛細血管形成を抑制する可能性があります。

外骨腫

発現状況

非臨床において、骨における本剤に起因した所見として、骨軟骨性外骨腫（円背位との関連あり）が認められました。

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

【製品電子添文：15. 2 非臨床試験に基づく情報】

骨軟骨性外骨腫が多くみられたのは胸椎及び腰椎の椎弓であり、それに伴う肉眼所見として、しばしば脊柱の彎曲（脊柱後彎症）が認められました。

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q&A

1. 国内臨床試験

国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）

◆試験概要

目的	オキサリプラチンを含む化学療法で治療中又は治療後に増悪した日本人転移性結腸・直腸癌患者を対象に、二次治療としてFOLFIRI（フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法）との併用下でザルトラップを投与したときの有効性を、奏効率を指標に評価する。
対象	オキサリプラチンを含む化学療法で治療中又は治療後に増悪した日本人転移性結腸・直腸癌患者62例
方法	前向き、多施設共同、非盲検、単群試験 ザルトラップ4mg/kgを2週間間隔でDay1に1時間静注した。ザルトラップの投与終了後、速やかにFOLFIRI* ¹ を投与した* ² 。 *1：レボホリナート200mg/m ² を2時間静注、イリノテカン*180mg/m ² を90分間静注した後、5-フルオロウラシル400mg/m ² を急速静注し、次に5-フルオロウラシル2,400mg/m ² を46時間持続静注した。（注：体表面積が2.0m ² を上回る場合には、安全上の理由から、体表面積を2.0m ² として、5-フルオロウラシル、レボホリナート及びイリノテカンの実際の投与量を算出した。） *2：投与期間は原疾患の増悪若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は患者が本試験での投与継続を拒否（同意の撤回）するまでとした。
評価項目	<主要評価項目> 奏効率（CR又はPR）[独立画像判定委員会がRECIST（1.1）に基づいて判定] <副次評価項目> 無増悪生存期間、全生存期間、薬物動態、免疫原性、安全性 [有害事象及び重篤な有害事象の種類、頻度、試験薬との因果関係、重症度、体重等の身体的所見、ECOG PS、バイタルサイン、12誘導心電図、臨床検査データ（血液学的検査、生化学検査、尿検査及びその他の必要な臨床検査）、並びに併用薬の情報]
判定基準	<奏効率> 独立画像判定委員会がRECIST（1.1）に基づいて判定 [腫瘍の画像検査は、ベースライン期間（登録前21日以内）のほか、試験薬投与期間中は6週間間隔（±1週間）で実施し、投与終了時来院（試験薬最終投与の30±3日後）でも実施した。また、原疾患の増悪が疑われた場合や最初に奏効が確認してから4週間後以降にCR又はPRを確認する場合にも実施した。] <無増悪生存期間> 試験薬の初回投与日から画像検査で最初に原疾患の増悪が認められた日、又は死亡日（原因を問わない）のどちらか早い方までの期間 <全生存期間> 試験薬の初回投与日から死亡日（原因を問わない）までの期間 <安全性> NCI-CTCAE 4.03版を用いて、有害事象の重症度をグレード分類

◆患者背景

	FOLFIRI + ザルトラップ (n = 60)
年齢中央値（範囲）	62.5歳 [39～78]
年齢分布	
65歳未満	33例 (55.0%)
65～75歳未満	24例 (40.0%)
75歳以上	3例 (5.0%)
性別	
男性	34例 (56.7%)
女性	26例 (43.3%)
ECOG PS	
0	40例 (66.7%)
1	20例 (33.3%)
2	—
体重中央値 [範囲]	57.70kg [39.8～86.8]
体表面積中央値 [範囲]	1.613m ² [1.29～1.99]
ペバズマブの治療歴	
あり	50例 (83.3%)
なし	10例 (16.7%)

	FOLFIRI + ザルトラップ (n = 60)
原発腫瘍部位	
結腸	17例 (28.3%)
直腸S状部	20例 (33.3%)
直腸	23例 (38.3%)
その他	0例 (0%)
組織型	
腺癌	60例 (100%)
初回診断日からの期間中央値 [範囲]	14.93ヵ月 [3.7~89.6]
転移病変数	
なし	0例 (0%)
1個	24例 (40.0%)
2個以上	36例 (60.0%)
転移臓器	
肝	39例 (65.0%)
肺	37例 (61.7%)
リンパ節	16例 (26.7%)
腹膜	14例 (23.3%)
肝転移のみ	9例 (15.0%)
化学療法治療歴	60例 (100%)
補助療法のみ	8例 (13.3%)
(補助療法完了後から6ヵ月以内の再発)	8例 (100%)
オキサリプラチン	0例 (0%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル	6例 (75.0%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+生物学的製剤	2例 (25.0%)
進行癌に対する治療のみ	44例 (73.3%)
オキサリプラチンなし	0例 (0%)
オキサリプラチン	0例 (0%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル	3例 (6.8%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+生物学的製剤	41例 (93.2%)
補助療法+進行癌に対する治療	8例 (13.3%)
補助療法	
オキサリプラチンなし	3例 (37.5%)
オキサリプラチンベース	5例 (62.5%)
進行癌に対する治療	
オキサリプラチンなし	0例 (0%)
オキサリプラチンベース	8例 (100%)
オキサリプラチンのみ	0例 (0%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル	0例 (0%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+生物学的製剤	8例 (100%)
オキサリプラチン治療期間中央値 [範囲]	6.26ヵ月 [1.7~33.0]
手術治療歴	46例 (76.7%)
放射線療法治療歴	3例 (5.0%)

※本邦でのイリノテカンの用法及び用量

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

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

◆有効性

＜奏効率(CR又はPR)*¹> (主要評価項目)

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

＜無増悪生存期間*²> (副次評価項目)

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

＜全生存期間*³> (副次評価項目)

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

*1: 独立画像判定委員会がRECIST (1.1)に基づいて判定

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

*3: 試験薬の初回投与日から死亡日(原因を問わない)までの期間

◆安全性

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

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

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

なお、有害事象による死亡は認められなかった。

	国内第Ⅱ相臨床試験 (n=62)	
	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
全副作用	62(100)	56(90.3)

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

	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
血栓性微小血管症	2(3.2)	0
免疫系障害	1(1.6)	0
薬物過敏症	1(1.6)	0
代謝及び栄養障害	47(75.8)	9(14.5)
食欲減退	46(74.2)	8(12.9)
脱水	4(6.5)	2(3.2)
高カリウム血症	1(1.6)	0
低アルブミン血症	1(1.6)	0
精神障害	1(1.6)	0
不眠症	1(1.6)	0
神経系障害	15(24.2)	0
頭痛	6(9.7)	0
味覚異常	5(8.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2(3.2)	0
コリン作動性症候群	1(1.6)	0
浮動性めまい	1(1.6)	0
肝性脳症	1(1.6)	0
眼障害	2(3.2)	0
眼脂	1(1.6)	0

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

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
爪変色	2 (3.2)	0
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)
疲労	38 (61.3)	3 (4.8)
発熱	10 (16.1)	0
末梢性浮腫	2 (3.2)	0
無力症	1 (1.6)	1 (1.6)
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0
臨床検査	11 (17.7)	2 (3.2)
体重減少	6 (9.7)	2 (3.2)
血中ビリルビン増加	3 (4.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	0
傷害、中毒及び処置合併症	2 (3.2)	0
転倒	1 (1.6)	0
ストーマ部出血	1 (1.6)	0

MedDRA version 18.0, NCI-CTC version 4.03

社内資料：国内第II相臨床試験(承認時評価資料)
Denda T et al: Cancer Sci 110(3), 1032-1043, 2019
本試験はSanofiの資金提供により実施された

はじめに(適正使用のお願い)

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

2. 海外臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験/VELOUR試験〕(海外データ)

◆試験概要

目的	二次治療としてFOLFIRIを投与する転移性結腸・直腸癌患者において、ザルトラップによる全生存期間の延長をプラセボと比較検証する。
対象	オキサリプラチンを含む化学療法で治療中又は治療後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者1,226例
方法	前向き、多施設国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験 ザルトラップ4mg/kg又はプラセボを、2週間間隔でDay1に1時間静注した。ザルトラップ又はプラセボの投与終了後、速やかにFOLFIRI^{*1}を投与した^{*2}。 *1：ホリナートカルシウム^{*1}400mg/m²を2時間静注、イリノテカン^{*2}180mg/m²をYコネクターから90分間静注した後、5-フルオロウラシル400mg/m²を急速静注し、次に5-フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間持続静注した。(注：体表面積が2.0m²を上回る場合には、安全上の理由から、体表面積を2.0m²として、イリノテカン及び5-フルオロウラシルの実際の投与量を算出した。高度の副作用が発現した場合には、減量、又は投与を延期若しくは中止する計画とした。) *2：投与期間は(病勢の)進行(PD)若しくは許容できない副作用が認められるまで、又は患者が投与の継続を拒否する、若しくは治験責任医師が投与を中止するまで、試験薬(ザルトラップ/プラセボ及び併用を規定する化学療法)を投与した。
評価項目	<主要評価項目(検証的解析項目)> 全生存期間 <副次評価項目(検証的解析項目)> 無増悪生存期間、奏効率(CR又はPR)[独立判定委員会がRECISTに基づいて判定] <副次評価項目> 薬物動態、免疫原性、安全性[有害事象及び重篤な有害事象の重症度、重篤性及び試験薬との因果関係、体重、ECOG PS及び血圧などの身体的所見、臨床検査データ(血球数、生化学検査、尿検査及びその他の必要な臨床検査)、並びに併用薬の情報]
解析計画	奏効率はEP(評価可能症例)集団で解析を行い、無増悪生存期間及び全生存期間はITT(Intent to treat)集団で解析を行った。全生存期間の主要解析は、無作為化時の層別因子(ペバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2)で層別化したLog-rank検定で2群を比較した。ハザード比(HR)及び対応する(1-α)%信頼水準での信頼区間の推定値(「α」は名義的な両側有意水準：最終解析で$\alpha=0.0466$)は、同じ層別因子をモデルに含むCox比例ハザードモデルで算出した。全生存期間の中央値、3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月及び30ヵ月時点の生存率及び信頼区間を、投与群別にKaplan-Meier推定値で示すとともに、Kaplan-Meier生存曲線を示した。独立判定委員会が検討した腫瘍評価に基づく無増悪生存期間は、Kaplan-Meier法で解析し、両側0.0001の有意水準^{*3}で割付け時の層別因子によって層別化したLog-rank検定で投与群間を比較した。HRの推定値及び対応する99.99%CIは、同じ層別因子をモデルに含むCox比例ハザードモデルで示した。奏効率は記述統計量及び95%CIを算出し、全生存期間又は無増悪生存期間のいずれかが有意とされた場合に限り、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定($\alpha=0.05$)で投与群間を比較した。 安全性は安全性解析対象集団の各投与群で、有害事象、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査データの解析を行った。なお、事前に規定された解析として、全生存期間、無増悪生存期間について、無作為化層別因子(ペバシズマブ前治療、ECOG PS)、人口統計学的特性(年齢、性別、人種及び国/地域)、ベースライン特性(高血圧の既往歴、転移臓器数、肝転移、原発腫瘍部位)カテゴリーによるサブグループ解析を実施した。全生存期間におけるHRの推定値及び対応する95.34%CI、無増悪生存期間におけるHRの推定値及び対応する99.99%CIはCox比例ハザードモデルで算出した。 *3：有意水準を全生存期間[0.0499]と無増悪生存期間に分割

◆患者背景

	FOLFIRI + ザルトラップ (n = 612)	FOLFIRI + プラセボ (n = 614)
年齢中央値[範囲]	61.0歳 [21~82]	61.0歳 [19~86]
年齢分布		
65歳未満	407例(66.5%)	376例(61.2%)
65~75歳未満	172例(28.1%)	199例(32.4%)
75歳以上	33例(5.4%)	39例(6.4%)
性別		
男性	365例(59.6%)	353例(57.5%)
女性	247例(40.4%)	261例(42.5%)
人種		
白人	548例(89.5%)	523例(85.2%)
黒人	16例(2.6%)	27例(4.4%)
アジア人	35例(5.7%)	51例(8.3%)
その他	13例(2.1%)	13例(2.1%)
ECOG PS		
0	349例(57.0%)	350例(57.0%)
1	250例(40.8%)	250例(40.7%)
2	13例(2.1%)	14例(2.3%)
体重中央値[範囲]	74.0kg [34~172]	72.0kg [34~172]
体表面積中央値[範囲]	1.8m ² [1~3]	1.8m ² [1~3]

	FOLFIRI + ギャルトラップ (n = 612)	FOLFIRI + プラセボ (n = 614)
ペバシズマブの治療歴		
あり	186例 (30.4%)	187例 (30.5%)
なし	426例 (69.6%)	427例 (69.5%)
原発腫瘍部位		
結腸	289例 (47.2%)	302例 (49.2%)
直腸S状部	123例 (20.1%)	136例 (22.1%)
直腸	197例 (32.2%)	174例 (28.3%)
その他	3例 (0.5%)	2例 (0.3%)
組織型		
腺癌	612例 (100%)	614例 (100%)
初回診断日からの期間中央値 [範囲]	14.62ヵ月 [2.1~325.1]	13.67ヵ月 [2.4~214.7]
転移病変数		
なし	2例 (0.3%)	6例 (1.0%)
1個	256例 (41.8%)	271例 (44.1%)
2個以上	354例 (57.8%)	337例 (54.9%)
転移臓器		
肝	459例 (75.0%)	431例 (70.2%)
肺	271例 (44.3%)	277例 (45.1%)
リンパ節	173例 (28.3%)	181例 (29.5%)
腹膜	68例 (11.1%)	88例 (14.3%)
肝転移のみ	153例 (25.0%)	146例 (23.8%)
化学療法治療歴	612例 (100%)	614例 (100%)
補助療法のみ	60例 (9.8%)	64例 (10.4%)
(補助療法完了後から6ヵ月以内の再発)	58例 (96.7%)	59例 (92.2%)
オキサリプラチン	1例 (1.7%)	0例 (0%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル	50例 (83.3%)	54例 (84.4%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+生物学的製剤	9例 (15.0%)	10例 (15.6%)
進行癌に対する治療のみ	450例 (73.5%)	442例 (72.0%)
オキサリプラチンなし	1例 (0.2%)	0例 (0%)
オキサリプラチン	0例 (0%)	2例 (0.5%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル	279例 (62.1%)	267例 (60.4%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+生物学的製剤	170例 (37.9%)	173例 (39.1%)
補助療法+進行癌に対する治療	102例 (16.7%)	108例 (17.6%)
補助療法		
オキサリプラチンなし	87例 (85.3%)	92例 (85.2%)
オキサリプラチンベース	15例 (14.7%)	16例 (14.8%)
進行癌に対する治療		
オキサリプラチンなし	0例 (0%)	1例 (0.9%)
オキサリプラチンベース	102例 (100%)	107例 (99.1%)
オキサリプラチンのみ	1例 (1.0%)	2例 (1.9%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル	80例 (78.4%)	75例 (70.1%)
オキサリプラチン+5-フルオロウラシル+生物学的製剤	21例 (20.6%)	30例 (28.0%)
オキサリプラチン治療期間中央値 [範囲]*	5.19ヵ月 [0.1~23.9]	5.13ヵ月 [0.5~22.8]
手術治療歴	513例 (83.8%)	510例 (83.1%)
放射線療法治療歴	125例 (20.4%)	137例 (22.3%)

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

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

※2: 本邦でのイリノテカンの用法及び用量

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

はじめに(適正
使用のお願い)

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q & A

◆有効性

<全生存期間*¹> (主要評価項目：検証的解析結果)

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

<無増悪生存期間*⁴> (副次評価項目：検証的解析結果)

無増悪生存期間中央値は、FOLFIRI+ザルトラップ群6.90ヵ月 [99.99%CI：5.881～7.852]、FOLFIRI+プラセボ群4.67ヵ月 [99.99%CI：4.074～5.552]であり、FOLFIRI+ザルトラップはFOLFIRI+プラセボと比較して、無増悪生存期間を有意に延長することが示された (層別*²Log-rank検定、 $p=0.00007$ 、検証的解析の p 値)。また、層別*²ハザード比の推定値は0.758 [99.99%CI：0.578～0.995]*⁵であった。

<奏効率 (CR又はPR)*⁶> (副次評価項目：検証的解析結果)

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

*1：無作為化した日から死亡 (原因を問わない) までの期間

*2：ペバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2で層別化

*3：ハザード比及び対応する $(1-\alpha)$ %信頼水準での信頼区間の推定値 (α) は名義的な両側有意水準：最終解析で $\alpha=0.0466$) は、層別因子 (ペバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2) をモデルに含むCox比例ハザードモデルで算出した。

*4：無作為化した日から最初にPDが認められた日、又は死亡日 (原因を問わない) のどちらか早い方までの期間

*5：ハザード比の推定値及び対応する99.99%CIは、層別因子 (ペバシズマブの投与歴の有無及びECOG PS 0/1/2) をモデルに含むCox比例ハザードモデルで示した。

*6：独立判定委員会がRECISTに基づいて判定

◆安全性

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

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

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

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

	海外第Ⅲ相臨床試験 (n=611)	
	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
全副作用	584 (95.6)	451 (73.8)

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
感染症及び寄生虫症	107 (17.5)	30 (4.9)
尿路感染	11 (1.8)	1 (0.2)
鼻炎	6 (1.0)	0
口腔カンジダ症	7 (1.1)	0
下気道感染	7 (1.1)	1 (0.2)

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
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)

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
肺炎	2 (0.3)	2 (0.3)
口腔ヘルペス	2 (0.3)	0
咽頭炎	4 (0.7)	0
帯状疱疹	3 (0.5)	0
大葉性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
単純ヘルペス	1 (0.2)	0
鼻咽頭炎	3 (0.5)	0
副鼻腔炎	3 (0.5)	0
歯感染	1 (0.2)	0
歯膿瘍	2 (0.3)	0
インフルエンザ	1 (0.2)	0
カテーテル留置部位感染	2 (0.3)	1 (0.2)
胃腸炎	1 (0.2)	0
医療機器関連感染	2 (0.3)	0
外陰腔真菌感染	2 (0.3)	0
感染	2 (0.3)	1 (0.2)
気管支炎	2 (0.3)	0
憩室炎	2 (0.3)	0
口腔感染	1 (0.2)	0
好中球減少性敗血症	2 (0.3)	2 (0.3)
食道カンジダ症	2 (0.3)	1 (0.2)
爪囲炎	1 (0.2)	0
歯周炎	1 (0.2)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)
レンサ球菌性肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
医療機器関連敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)
陰部ヘルペス	1 (0.2)	0
外耳炎	1 (0.2)	0
顎膿瘍	1 (0.2)	0
気腫性膀胱炎	1 (0.2)	0
胸壁膿瘍	1 (0.2)	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇感染	1 (0.2)	0
上気道感染	1 (0.2)	0
腎感染	1 (0.2)	0
足部白癬	1 (0.2)	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)
膿疱性皮疹	1 (0.2)	0
敗血症性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)
肺感染	1 (0.2)	0
皮下組織膿瘍	1 (0.2)	0
皮膚感染	1 (0.2)	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0
扁桃炎	1 (0.2)	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	1 (0.2)	0
腫瘍出血	1 (0.2)	0
血液及びリンパ系障害	262 (42.9)	176 (28.8)
好中球減少症	239 (39.1)	156 (25.5)
血小板減少症	23 (3.8)	5 (0.8)
発熱性好中球減少症	20 (3.3)	20 (3.3)
貧血	15 (2.5)	6 (1.0)
白血球減少症	10 (1.6)	3 (0.5)
リンパ球減少症	1 (0.2)	0
顆粒球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)
汎血球減少症	2 (0.3)	2 (0.3)
ヘモグロビン血症	1 (0.2)	1 (0.2)
凝血異常	1 (0.2)	1 (0.2)
血栓性微小血管症	1 (0.2)	0
免疫系障害	10 (1.6)	0
過敏症	6 (1.0)	0
薬物過敏症	4 (0.7)	0
代謝及び栄養障害	167 (27.3)	38 (6.2)
食欲減退	144 (23.6)	17 (2.8)
脱水	34 (5.6)	19 (3.1)
低カリウム血症	2 (0.3)	1 (0.2)
糖尿病	1 (0.2)	0
高尿酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)
低リン酸血症	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	17 (2.8)	1 (0.2)
不眠症	5 (0.8)	0
不安	4 (0.7)	0
気分変化	2 (0.3)	0
錯乱状態	2 (0.3)	1 (0.2)
うつ病	2 (0.3)	0
神経過敏	1 (0.2)	0
精神状態変化	1 (0.2)	0
涙ぐむ	1 (0.2)	0
神経系障害	200 (32.7)	30 (4.9)
頭痛	76 (12.4)	7 (1.1)
味覚異常	37 (6.1)	0
嗜眠	32 (5.2)	8 (1.3)
浮動性めまい	18 (2.9)	0
末梢性ニューロパチー	28 (4.6)	4 (0.7)
錯感覚	15 (2.5)	0
コリン作動性症候群	11 (1.8)	0
多発ニューロパチー	10 (1.6)	1 (0.2)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (1.6)	1 (0.2)
味覚消失	7 (1.1)	0

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

付録

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
異常感覚	5 (0.8)	1 (0.2)
失神	3 (0.5)	3 (0.5)
感覚鈍麻	3 (0.5)	0
失声症	4 (0.7)	0
振戦	2 (0.3)	0
下肢静止不能症候群	2 (0.3)	0
無嗅覚	2 (0.3)	0
嗅覚錯誤	1 (0.2)	0
腓骨神経麻痺	3 (0.5)	2 (0.3)
灼熱感	1 (0.2)	0
一過性脳虚血発作	2 (0.3)	2 (0.3)
記憶障害	2 (0.3)	0
神経痛	1 (0.2)	0
平衡障害	1 (0.2)	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.3)	0
てんかん	1 (0.2)	0
会話障害	1 (0.2)	0
筋緊張亢進	1 (0.2)	0
健忘	1 (0.2)	0
坐骨神経痛	1 (0.2)	0
体位性めまい	1 (0.2)	0
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)
片頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.2)	0
痙攣発作	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	38 (6.2)	0
流涙増加	18 (2.9)	0
霧視	7 (1.1)	0
眼乾燥	2 (0.3)	0
視力障害	2 (0.3)	0
眼痛	1 (0.2)	0
眼の異物感	1 (0.2)	0
羞明	2 (0.3)	0
視力低下	1 (0.2)	0
眼刺激	2 (0.3)	0
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0
眼瞼痙攣	1 (0.2)	0
眼そう痒症	1 (0.2)	0
眼球浮腫	1 (0.2)	0
眼充血	1 (0.2)	0
眼瞼炎	1 (0.2)	0
結膜出血	1 (0.2)	0
糖尿病網膜症	1 (0.2)	0
耳及び迷路障害	8 (1.3)	0
回転性めまい	3 (0.5)	0
耳鳴	2 (0.3)	0

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
耳不快感	1 (0.2)	0
聴力低下	1 (0.2)	0
片耳難聴	1 (0.2)	0
心臓障害	10 (1.6)	4 (0.7)
狭心症	2 (0.3)	1 (0.2)
チアノーゼ	2 (0.3)	0
動悸	2 (0.3)	0
頻脈	1 (0.2)	0
心不全	1 (0.2)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓内血栓	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	251 (41.1)	126 (20.6)
高血圧	224 (36.7)	108 (17.7)
深部静脈血栓症	14 (2.3)	10 (1.6)
表在性静脈炎	7 (1.1)	0
ほてり	1 (0.2)	0
潮紅	2 (0.3)	0
大静脈血栓症	4 (0.7)	3 (0.5)
骨盤静脈血栓症	2 (0.3)	2 (0.3)
低血圧	3 (0.5)	0
表在性血栓性静脈炎	3 (0.5)	1 (0.2)
鎖骨下静脈血栓症	2 (0.3)	1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.2)	1 (0.2)
血腫	1 (0.2)	0
血液量減少性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)
塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
静脈炎	1 (0.2)	0
静脈血栓症	1 (0.2)	0
静脈瘤	1 (0.2)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	280 (45.8)	34 (5.6)
鼻出血	148 (24.2)	1 (0.2)
発声障害	139 (22.7)	3 (0.5)
肺塞栓症	24 (3.9)	24 (3.9)
呼吸困難	25 (4.1)	0
しゃっくり	14 (2.3)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	21 (3.4)	0
鼻漏	20 (3.3)	0
咳嗽	11 (1.8)	0
労作性呼吸困難	4 (0.7)	1 (0.2)
湿性咳嗽	4 (0.7)	1 (0.2)
喀血	6 (1.0)	0
鼻の炎症	4 (0.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.2)	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0
鼻部不快感	1 (0.2)	0
鼻閉	3 (0.5)	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0

はじめに（適正
使用のお願い）

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q & A

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
喉頭紅斑	2 (0.3)	0
肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻痛	1 (0.2)	0
鼻粘膜障害	2 (0.3)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.2)	0
咽頭知覚不全	1 (0.2)	0
逆流性喉頭炎	1 (0.2)	0
急性肺水腫	1 (0.2)	0
胸水	1 (0.2)	0
低酸素症	1 (0.2)	1 (0.2)
肺うっ血	1 (0.2)	0
肺高血圧症	1 (0.2)	1 (0.2)
肺動脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻乾燥	1 (0.2)	0
鼻粘膜変色	1 (0.2)	0
頻呼吸	1 (0.2)	0
無気肺	1 (0.2)	0
胃腸障害	524 (85.8)	192 (31.4)
下痢	383 (62.7)	103 (16.9)
悪心	295 (48.3)	8 (1.3)
口内炎	286 (46.8)	75 (12.3)
嘔吐	166 (27.2)	12 (2.0)
腹痛	74 (12.1)	6 (1.0)
便秘	63 (10.3)	2 (0.3)
消化管出血	38 (6.2)	9 (1.5)
消化不良	27 (4.4)	1 (0.2)
上腹部痛	34 (5.6)	3 (0.5)
アフタ性口内炎	28 (4.6)	4 (0.7)
口内乾燥	15 (2.5)	0
口腔内潰瘍形成	18 (2.9)	2 (0.3)
放屁	11 (1.8)	0
口腔内痛	10 (1.6)	0
胃食道逆流性疾患	4 (0.7)	0
嚥下障害	6 (1.0)	0
腹部膨満	6 (1.0)	0
流涎過多	5 (0.8)	0
肛門周囲痛	9 (1.5)	0
痔核	8 (1.3)	0
小腸炎	7 (1.1)	4 (0.7)
肛門の炎症	7 (1.1)	2 (0.3)
歯肉痛	6 (1.0)	0
食道炎	7 (1.1)	1 (0.2)
大腸炎	6 (1.0)	4 (0.7)
腹部不快感	6 (1.0)	0
瘻孔	4 (0.7)	1 (0.2)
排便回数増加	2 (0.3)	0
舌痛	4 (0.7)	0

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
裂肛	5 (0.8)	2 (0.3)
嚥下痛	5 (0.8)	1 (0.2)
胃腸の炎症	4 (0.7)	3 (0.5)
下腹部痛	2 (0.3)	0
口唇炎	2 (0.3)	0
直腸炎	4 (0.7)	0
歯痛	3 (0.5)	0
イレウス	1 (0.2)	0
胃炎	3 (0.5)	0
口の錯感覚	3 (0.5)	0
口唇潰瘍	3 (0.5)	0
消化器痛	2 (0.3)	0
舌色素沈着	3 (0.5)	0
舌変色	1 (0.2)	0
腹水	1 (0.2)	0
便失禁	3 (0.5)	0
肛門直腸不快感	1 (0.2)	0
歯周病	2 (0.3)	1 (0.2)
歯の知覚過敏	2 (0.3)	0
びらん性胃炎	2 (0.3)	0
レッチング	2 (0.3)	0
直腸しぶり	2 (0.3)	0
軟便	2 (0.3)	0
肛門そう痒症	2 (0.3)	0
脂肪便	1 (0.2)	0
胃潰瘍	1 (0.2)	0
虚血性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔障害	1 (0.2)	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.2)	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.2)	0
口唇変色	1 (0.2)	0
好中球減少性大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
舌障害	1 (0.2)	0
舌潰瘍	1 (0.2)	0
大腸潰瘍	1 (0.2)	0
弛緩歯	1 (0.2)	0
腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
腸間膜静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)
腸潰瘍	1 (0.2)	0
直腸潰瘍	1 (0.2)	0
肛門潰瘍	1 (0.2)	0
齲歯	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	8 (1.3)	4 (0.7)
高ビリルビン血症	3 (0.5)	1 (0.2)
門脈血栓症	1 (0.2)	0
肝機能異常	1 (0.2)	1 (0.2)
肝細胞損傷	1 (0.2)	1 (0.2)

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

付録

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
肝出血	1 (0.2)	0
肝臓痛	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性肝嚢胞	1 (0.2)	0
皮膚及び皮下組織障害	247 (40.4)	21 (3.4)
脱毛症	154 (25.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	59 (9.7)	16 (2.6)
皮膚色素過剰	38 (6.2)	0
発疹	23 (3.8)	1 (0.2)
多汗症	10 (1.6)	0
皮膚乾燥	12 (2.0)	0
爪の障害	10 (1.6)	0
そう痒症	6 (1.0)	0
皮膚変色	7 (1.1)	0
紅斑	4 (0.7)	0
色素沈着障害	6 (1.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0
皮膚炎	3 (0.5)	0
寝汗	1 (0.2)	0
皮膚潰瘍	4 (0.7)	2 (0.3)
蕁麻疹	3 (0.5)	0
皮膚亀裂	2 (0.3)	0
皮膚疼痛	3 (0.5)	0
湿疹	1 (0.2)	0
ざ瘡	1 (0.2)	0
そう痒性皮疹	2 (0.3)	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.3)	0
水疱	2 (0.3)	0
全身性そう痒症	1 (0.2)	0
全身性皮疹	2 (0.3)	0
爪甲離床症	1 (0.2)	0
爪色素沈着	1 (0.2)	0
爪破損	2 (0.3)	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0
紫斑	1 (0.2)	0
陰茎潰瘍形成	1 (0.2)	0
乾癬	1 (0.2)	0
顔面腫脹	1 (0.2)	0
血管浮腫	1 (0.2)	1 (0.2)
爪の不快感	1 (0.2)	0
爪軟化症	1 (0.2)	0
剥脱性発疹	1 (0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1 (0.2)
皮下出血	1 (0.2)	0
皮膚剥脱	1 (0.2)	0
皮膚反応	1 (0.2)	0
痂皮	1 (0.2)	0

	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
筋骨格系及び結合組織障害	59 (9.7)	5 (0.8)
背部痛	19 (3.1)	3 (0.5)
筋肉痛	10 (1.6)	0
筋痙攣	4 (0.7)	0
四肢痛	8 (1.3)	0
関節痛	9 (1.5)	2 (0.3)
頸部痛	5 (0.8)	0
筋骨格痛	3 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0
顎痛	2 (0.3)	0
筋力低下	1 (0.2)	0
四肢不快感	1 (0.2)	0
顎骨壊死	1 (0.2)	0
筋固縮	1 (0.2)	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0
軟骨炎	1 (0.2)	0
腱炎	1 (0.2)	0
腎及び尿路障害	73 (11.9)	26 (4.3)
蛋白尿	61 (10.0)	18 (2.9)
血尿	5 (0.8)	0
急性腎不全	3 (0.5)	3 (0.5)
排尿困難	1 (0.2)	0
ネフローゼ症候群	2 (0.3)	2 (0.3)
腎静脈血栓症	2 (0.3)	2 (0.3)
腎臓痛	1 (0.2)	0
腎機能障害	1 (0.2)	1 (0.2)
腎嚢胞出血	1 (0.2)	0
尿閉	1 (0.2)	0
生殖系及び乳房障害	7 (1.1)	1 (0.2)
腔出血	3 (0.5)	0
子宮出血	1 (0.2)	0
亀頭包皮炎	1 (0.2)	1 (0.2)
骨盤痛	1 (0.2)	0
腔の炎症	1 (0.2)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	347 (56.8)	104 (17.0)
疲労	254 (41.6)	69 (11.3)
無力症	81 (13.3)	26 (4.3)
発熱	26 (4.3)	2 (0.3)
末梢性浮腫	18 (2.9)	0
悪寒	8 (1.3)	0
非心臓性胸痛	6 (1.0)	0
医療機器関連の血栓症	5 (0.8)	2 (0.3)
倦怠感	6 (1.0)	2 (0.3)
注入部位静脈炎	6 (1.0)	0
注射部位反応	4 (0.7)	0
疼痛	2 (0.3)	0

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

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

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

MedDRA version 18.0、NCI-CTC version 3.0

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

はじめに(適正
使用のお願い)

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q & A

3. 国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）における主な除外基準

登録時に、放射線療法、手術又は化学療法後28日未満の患者。登録時に、大手術後42日未満の患者。大手術とは、全身麻酔が必要な手術で、頭蓋、胸腔又は腹腔内の手術等をさす
登録時に、過去の癌治療による有害事象（脱毛及び末梢性感覚ニューロパチーを除く）がGrade 2（NCI-CTCAE ver4.03）以上の患者
20歳未満の患者
ECOG PS2以上の患者
予想生存期間が12週間未満の患者
脳転移、コントロール不良の脊髄圧迫又は癌性髄膜炎の既往を有する患者。脳転移や髄膜病変が新たに判明した患者
結腸・直腸癌以外の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、根治治療を受けた皮膚基底細胞癌・皮膚有棘細胞癌、子宮頸部上皮内癌、及び無病期間が5年を超えた悪性腫瘍は除く
登録前6ヵ月以内に以下に示すいずれかを有する患者：心筋梗塞、重症／不安定狭心症、冠動脈／末梢動脈バイパス術、NYHA分類Ⅲ度／Ⅳ度のうっ血性心不全、脳卒中、一過性脳虚血発作
登録前3ヵ月以内に以下に示すいずれかを有する患者：消化管出血（Grade 3又は4）、治療抵抗性の消化性潰瘍、治療抵抗性のびらん性食道炎又は胃炎、感染性腸炎（Grade 3又は4）、炎症性腸疾患、憩室炎、肺塞栓症、その他コントロール不良な血栓塞栓症
登録前4週間以内に深部静脈血栓症を有する患者
登録前2週間以内に輸血、血液製剤又はG-CSFを含む造血成長因子の投与を受けた患者
後天性免疫不全症候群（AIDS）に関連する疾病を有することが判明している患者又は抗レトロウィルス薬治療を要するHIV感染症を有することが判明している患者
活動性の水痘帯状疱疹感染症、症候性のC型肝炎、又はHBs抗原陽性であることが判明している患者
治験参加の妨げになる、又は治験結果の解釈を困難にする重症の急性／慢性疾患を有する患者
妊娠中又は授乳中の女性。妊娠可能な女性で妊娠検査（血清又は尿中のβ-hCG）が陽性の患者。閉経後（他の医学的理由がなく、最終月経から1年以上が経過）又は外科的不妊の患者は登録可能とする
男性及び妊娠可能な女性で、治験期間中及び治験薬投与終了後最低6ヵ月間にわたり効果的な避妊方法（ピル、コンドーム、禁欲等）を実施できない患者。効果的な避妊方法の定義は医師判断による
過去にベバシズマブの投与を、ネフローゼ症候群、高血圧フリーゼ、重度の出血、動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、消化管穿孔又は可逆性後白質脳症症候群により中止した患者
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。ただし、24時間蓄尿での尿中蛋白≤500mg/24時間の患者は除外しない
血清クレアチニン値＞1.5×正常範囲上限（ULN）、又は血清クレアチニン値＞1.0×ULNかつクレアチニークリアランス（Cockcroft-Gault式により算出）＜60mL/min
コントロール不良な高血圧を有する患者。コントロール不良な高血圧とは、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＞150mmHgかつ拡張期血圧＞100mmHg、又は拡張期血圧＜90mmHgかつ収縮期血圧＞180mmHgであった場合とする
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
臨床的に問題となる出血素因を有する患者、凝固障害を有する患者（例：ワルファリン等のビタミンK拮抗剤を投与していないのにINR＞1.5）、又は非治療性創傷を有する患者

はじめに（適正使用のお願）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

4. 国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）での化学療法の用量変更

国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）の実施計画書では、化学療法（FOLFIRI）の用量変更について、以下のとおり規定されていました。なお、化学療法（FOLFIRI）の処置につきましては、各製品の最新の製品電子添文をご確認ください。

FOLFIRIの減量

	初回投与量 (mg/m ²)	減量レベル-1 (mg/m ²)	減量レベル-2 (mg/m ²)
イリノテカン	180	150	120
5-FUポース	400	320	240
5-FU持続投与	2,400	2,000	1,500

血液毒性による化学療法（FOLFIRI）の用量変更

	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球減少症	減量なし	Grade 3又は7日間以内のGrade 4：減量なし* 7日を超えるGrade 4：以下の発熱性好中球減少症の推奨に従う	
発熱性好中球減少症 好中球減少性敗血症	1回目：イリノテカンの用量を1レベル減量 2回目：5-FUボースの用量を1レベル減量 3回目：イリノテカンの用量を2レベル減量(レベル-2) 4回目：FOLFIRIを中止		
血小板減少症	減量なし	1回目：5-FUボース及び点滴静注の用量をそれぞれ1レベル減量 2回目：イリノテカンの用量を1レベル減量 3回目：FOLFIRIを中止	

※UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28又はUGT1A1*6/*28のいずれかを有する患者では、好中球減少症の重症度に応じ、イリノテカンの減量を考慮してもよい。

本邦でのイリノテカンの用法及び用量

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

非血液毒性による化学療法 (FOLFIRI) の用量変更

	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下痢	減量なし	1回目：イリノテカンの用量を1レベル減量 2回目：5-FUボース及び点滴静注の用量をそれぞれ1レベル減量 3回目：イリノテカンの用量を2レベル減量（レベル-2） 4回目：FOLFIRIを中止	
口内炎	減量なし	5-FUボース及び点滴静注の用量をそれぞれ1レベル減量	5-FUボース及び点滴静注の用量をそれぞれ2レベル減量
手掌・足底発赤知覚不全	減量なし	5-FUボース及び点滴静注の用量をそれぞれ1レベル減量	5-FUボース及び点滴静注の用量をそれぞれ2レベル減量
ビリルビン増加	●Grade 1以下（ビリルビン $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ）に回復するまで次投与延期 1回目：減量なし 2回目：イリノテカンの用量を1レベル減量 3回目：イリノテカンの用量をレベル-2へ減量 4回目：イリノテカン中止 ●2週間投与延期してもGrade 2（ビリルビン $> 1.5 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 3 \times \text{ULN}$ ）であった場合： 1回目：イリノテカン2レベル減量 2回目：イリノテカン中止	●Grade 2以下（ビリルビン $\leq 3 \times \text{ULN}$ ）に回復するまで次投与延期 ●2週間投与延期してもGrade 3（ビリルビン $> 3 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 10 \times \text{ULN}$ ）であった場合： イリノテカン中止	FOLFIRIを中止
トランスアミナーゼ（ALT又はAST）増加	減量なし	●Grade 2以下に回復するまで次投与延期 ●2週間投与延期してもGrade 3であった場合： イリノテカン中止	FOLFIRIを中止
アルカリホスファターゼ（ALP）増加	減量なし	●Grade 2以下に回復するまで次投与延期 ●2週間投与延期してもGrade 3であった場合： イリノテカン中止	FOLFIRIを中止
過敏反応	イリノテカンと関連のある場合：イリノテカン中止		

はじめに（適正使用のお願い）

適正使用に関する事項

患者選択における注意点

投与スケジュール

投与にあたって

投与期間中の留意点

特に注意を要する副作用

付録

Q & A

5. 高齢の患者で多く認められた有害事象

国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）及び国内第Ⅰ相臨床試験（TCD10794試験）の併合解析

国内臨床試験において、高齢の患者で多く認められた有害事象は以下のとおりです。

65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で10%以上高い頻度で認められた有害事象（全Grade）

	65歳未満 (n=44)	65歳以上 (n=31)
蛋白尿	25.0%	38.7%
疲労	61.4%	77.4%
脱水	2.3%	12.9%
末梢性感覚ニューロパチー	0%	12.9%

65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で高い頻度で認められた有害事象（Grade 3以上）

	65歳未満 (n=44)	65歳以上 (n=31)
脱水	0%	9.7%
高血糖	0%	6.5%
イレウス	2.3%	9.7%
発熱性好中球減少症	6.8%	12.9%

海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕

ザルトラップ群611例において、高齢の患者で多く認められた有害事象は以下のとおりです。

65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で5%以上高い頻度で認められた有害事象(全Grade)

	65歳未満 (n=406)	65歳以上 (n=205)
脱水	6.2%	14.6%
体重減少	27.3%	41.0%
下痢	67.0%	73.7%
浮動性めまい	4.2%	9.3%
無力症	16.5%	22.0%
末梢性浮腫	5.7%	10.7%

65歳未満の患者に比べて65歳以上の患者で高い頻度で認められた有害事象(Grade 3以上)

	65歳未満 (n=406)	65歳以上 (n=205)
肺炎	1.0%	3.4%
脱水	2.5%	7.8%
食欲減退	2.2%	5.9%
下痢	16.7%	24.4%
無力症	3.7%	7.8%

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。

【製品電子添文：9. 8 高齢者】

はじめに（適正
使用のお願い）

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q & A

6. 国内第Ⅱ相臨床試験と海外第Ⅲ相臨床試験との間で5%以上の差異が認められた有害事象

国内外の臨床試験で10%以上の差異が認められた有害事象のうち、日本人の発現率が高かったものは、好中球減少症、食欲減退、鼻出血、脱毛症、蛋白尿であり、海外で高かったものは、頭痛、呼吸困難、腹痛、体重減少でした。なお、疲労は無力症を足し合わせると、同程度の発現率でした。Grade 3以上の有害事象のうち、日本人の発現率が5%以上高かったものは、好中球減少症、食欲減退、高血圧、イレウス、蛋白尿であり、海外で高かったものは、疲労でした。

日本人では、ザルトラップに特徴的な有害事象である高血圧、出血（特に鼻出血）、蛋白尿が高頻度にみられました。また、FOLFIRIでも発現する有害事象である食欲減退、好中球減少症、下痢、疲労、悪心、口内炎、脱毛症も高頻度でした。しかし、海外臨床試験と比べて国内臨床試験で新たな安全性上の懸念はみられず、日本人の安全性プロファイルは海外臨床試験と同様でした。

日本人患者と外国人患者との間で5%以上の差異が認められた有害事象

	発現例数(%)			
	海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕 (n=611)		国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕 (n=62)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症及び寄生虫症				
尿路感染	56 (9.2%)	5 (0.8%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)
鼻咽頭炎	26 (4.3%)	0	6 (9.7%)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	238 (39.0%)	153 (25.0%)	46 (74.2%)	38 (61.3%)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	195 (31.9%)	21 (3.4%)	46 (74.2%)	8 (12.9%)
神経系障害				
頭痛	136 (22.3%)	10 (1.6%)	7 (11.3%)	0
末梢性ニューロパチー	34 (5.6%)	7 (1.1%)	0	0
嗜眠	33 (5.4%)	8 (1.3%)	0	0
血管障害				
高血圧	252 (41.2%)	117 (19.1%)	29 (46.8%)	17 (27.4%)
ほてり	3 (0.5%)	0	4 (6.5%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	169 (27.7%)	1 (0.2%)	25 (40.3%)	0
呼吸困難	72 (11.8%)	5 (0.8%)	1 (1.6%)	0
しゃっくり	28 (4.6%)	1 (0.2%)	7 (11.3%)	0

付録

	発現例数 (%)			
	海外第Ⅲ相臨床試験〔EFC10262試験〕 (n=611)		国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕 (n=62)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害				
嘔吐	201 (32.9%)	17 (2.8%)	17 (27.4%)	0
腹痛	164 (26.8%)	27 (4.4%)	9 (14.5%)	0
便秘	137 (22.4%)	5 (0.8%)	10 (16.1%)	0
上腹部痛	66 (10.8%)	7 (1.1%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
消化不良	50 (8.2%)	1 (0.2%)	0	0
直腸出血	32 (5.2%)	4 (0.7%)	0	0
イレウス	4 (0.7%)	2 (0.3%)	4 (6.5%)	4 (6.5%)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	164 (26.8%)	0	30 (48.4%)	0
腎及び尿路障害				
蛋白尿	63 (10.3%)	18 (2.9%)	19 (30.6%)	6 (9.7%)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	292 (47.8%)	77 (12.6%)	39 (62.9%)	3 (4.8%)
無力症	112 (18.3%)	31 (5.1%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
発熱	82 (13.4%)	3 (0.5%)	13 (21.0%)	0
臨床検査				
体重減少	195 (31.9%)	16 (2.6%)	6 (9.7%)	2 (3.2%)

はじめに（適正
使用のお願い）

適正使用に
関する事項

患者選択に
おける注意点

投与
スケジュール

投与にあたって

投与期間中の
留意点

特に注意を
要する副作用

付録

Q & A

7. 推奨される避妊期間

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

【製品電子添文：9. 4 生殖能を有する者】

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。

【製品電子添文：9. 5 妊婦】

推奨される避妊期間

ザルトラップ投与中及び投与終了後6ヵ月間

推奨される避妊期間の設定根拠

一般的に薬物は半減期の約5倍でほぼ血中から消失すると考えられています。ザルトラップの投与を受けた患者における遊離形アフリベルセプト ベータの半減期は約4～6日であることより、薬物の消失期間は、約30日、つまり約1ヵ月と推定されます。

男性では、精子形成に最大約3ヵ月を要すると考えられており、ザルトラップによる治療終了後、精子への潜在的影響を回避するためには、薬物の消失時間（約1ヵ月）及び精子形成期間（約3ヵ月）を足した合計4ヵ月間は少なくとも避妊が必要であると考えられます。

また、非臨床試験の結果として、雌雄の成熟したカニクイザルを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験にて、雄における主要なアフリベルセプト ベータ誘発性の変化として、精子運動能低下及び精子形態異常の発現頻度増加が認められました。これらの変化は、いずれも13週間の休薬期間後には完全に回復しました。このサルのデータより精子機能の回復に必要な最大期間13週間（約3ヵ月）を考慮しても、上記で算出したとおり、少なくとも約4ヵ月間の避妊期間が必要であると考えられます。

女性では、排卵周期は約1ヵ月と考えられます。よって、本剤による治療終了後、排卵機能への潜在的影響を回避するためには、薬物の消失時間（約1ヵ月）及び排卵周期（約1ヵ月）を足した合計2ヵ月間は少なくとも避妊が必要であると考えられます。

一方、非臨床試験の結果として、雌雄の成熟したカニクイザルを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雌では卵巣機能及び卵胞の発育の抑制が認められました。これらのアフリベルセプト ベータ誘発性の卵巣機能抑制は、最終投与後18週間以内に回復しました。このサルのデータより、卵巣機能の回復に必要な最大期間（18週間：約4.5ヵ月）と、薬物の消失時間（1ヵ月）を考慮すると合計5.5ヵ月間は少なくとも避妊が必要であると考えられます。

以上より、薬物の消失期間、ヒトでの精子形成及び排卵周期、並びにサルを用いた試験で得られたデータに基づき、避妊期間として少なくとも男性では約4ヵ月、女性では約5.5ヵ月必要であると考えられたため、安全性を考慮して、避妊期間はザルトラップ最終投与後6ヵ月間を推奨しています。

《参考》国内第Ⅱ相臨床試験〔EFC11885試験〕での除外基準

男性及び妊娠可能な女性で、治験期間中及び治験薬投与終了後最低6ヵ月間にわたり効果的な避妊方法（ピル、コンドーム、禁欲等）を実施できない患者。効果的な避妊方法の定義は医師判断による。

Q1

高齢者にザルトラップを投与できますか？

Answer

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現に注意してください。

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い結果でした。高齢者では、下痢及び脱水の発現について、十分に観察を行ってください。

高齢の患者で多く認められた有害事象の詳細につきましては、P58を参照ください。

Q2

Infusion reactionが発現した患者にザルトラップを再投与できますか？

Answer

重度のinfusion reactionが発現した場合は、直ちにザルトラップの投与を中断し、ザルトラップの再投与はしないでください。

軽度及び中等度のinfusion reactionが発現した場合は、直ちにザルトラップの投与を中断し、回復してから、ザルトラップの投与を再開してください。

詳細につきましては、P29、P30(重大な副作用、Infusion reaction)を参照ください。

Q3

ザルトラップの投与に入院は必要ですか？外来での投与は可能ですか？

Answer

ザルトラップ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ため、緊急時に十分対応できる医療施設において投与してください。

外来治療であっても、定期的に血圧測定、尿検査、血液検査を必ず実施し、結果を確認するとともに、患者の状態を把握し、製品電子添文の「禁忌」「特定の背景を有する患者に関する注意」の各項目について確認した上で、ザルトラップ投与の適否を慎重に判断してください。

Q4

腎機能や肝機能が低下した患者にザルトラップを投与できますか？

Answer

転移性結腸・直腸癌患者にFOLFIRI併用下でザルトラップを投与したときの安全性を国内及び海外臨床試験で評価した結果、ベースラインで腎機能障害又は肝機能障害のある患者での安全性プロファイル(VEGF阻害作用による有害事象又は化学療法剤で誘発される副作用)は、腎機能又は肝機能が正常であった患者のものと大きな違いはありませんでした。

ただし、腎機能障害患者や肝機能障害患者に投与する際は、十分にご注意ください。

Q5

手術後いつからザルトラップを投与できますか？
手術を予定している場合、ザルトラップの投与を継続できますか？

Answer

国内第Ⅱ相臨床試験（EFC11885試験）では、登録時に、放射線療法・手術又は化学療法後28日未満の患者や、大手術^{*}後42日未満の患者を選択除外基準としていました。

手術を予定している場合は、手術の前にザルトラップの投与を中断し、ザルトラップ中断後十分な期間を置いてから、手術を行ってください。

※大手術とは、全身麻酔が必要な手術で、頭蓋、胸腔又は腹腔内の手術等が該当します。

抗悪性腫瘍剤／VEGF^注阻害剤

薬価基準収載

ザルトラップ[®]

点滴静注

100mg

200mg

ZALTRAP[®]

アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
注) VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (血管内皮増殖因子)

販売名		承認番号	日本標準商品分類番号	874291
和名	ザルトラップ点滴静注100mg	22900AMX00524	承認年月	2017年3月
洋名	ZALTRAP		薬価基準収載年月	2017年5月
和名	ザルトラップ点滴静注200mg	22900AMX00525	販売開始年月	2017年5月
洋名	ZALTRAP		国際誕生年月	2012年8月
一般的名称		アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)		
		再審査期間満了年月		
		2025年3月 (8年)		

貯 法：2～8℃で保存 有効期間：36 箇月

1. 警告

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

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

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

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2. 1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2. 2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9. 5参照]

3. 組成・性状

3. 1 組成

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

3. 2 製剤の性状

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

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

4. 効能又は効果

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5. 1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5. 2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7. 1 好中球減少
1,500/mm³以上に回復するまで休業する。[8. 3.、11. 1. 6参照]

7. 2 血小板減少
75,000/mm³以上に回復するまで休業する。

7. 3 高血圧

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

GradeはNCI-CTCAE ver.3.0に準じる。
[8. 1. 9. 1. 4.、11. 1. 4参照]

7. 4 尿蛋白

程 度	処 置						
	今回の投与	今回投与後の尿蛋白量 (最高値)	次回投与 (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: 休業する。	≤2g/日: 2mg/kgに減量する。 >2g/日: 投与を中止する。			
		≥3.5g/日	≤2g/日: 2mg/kgに減量する。				
			>2g/日かつ ≤3.5g/日: 休業する。	≤2g/日: 2mg/kgに減量する。 >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	休業する。	-	>3.5g/日: 投与を中止する。				
			≤2g/日: 投与を継続する。				
			>2g/日かつ ≤3.5g/日: 休業する。	≤2g/日: 2mg/kgに減量する。 >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]

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すること。[11. 1. 13参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 1 合併症・既往歴等のある患者

9. 1. 1 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1. 3、11. 1. 2参照]

9. 1. 2 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。[1. 2、11. 1. 1参照]

9. 1. 3 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。[1. 2、11. 1. 1参照]

9. 1. 4 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7. 3、8. 1、11. 1. 4参照]

9. 1. 5 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。

9. 1. 6 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。[8. 4、11. 1. 9参照]

*9. 4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9. 5参照]

9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギ胚胎児試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から催奇形性及び胎児毒性が認められている。[2. 2、9. 4参照]

9. 6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。また、非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

9. 7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

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

10. 相互作用

10. 2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 出血(31.1%)

消化管出血(6.2%)、血尿(0.7%)、術後出血(頻度不明)、鼻出血(25.7%)、頭蓋内出血(頻度不明)、肺出血(頻度不明)、喀血(0.9%)等があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されている。[1. 2、9. 1. 2、9. 1. 3参照]

11. 1. 2 消化管穿孔(頻度不明)

死亡に至る例も報告されている。[1. 3、9. 1. 1参照]

11. 1. 3 瘻孔(0.9%)

11. 1. 4 高血圧(37.4%)、高血圧クリーゼ(頻度不明)

[7. 3、8. 1、9. 1. 4参照]

11. 1. 5 ネフロゼ症候群(0.3%)、蛋白尿(11.9%)

[7. 4、8. 2参照]

11. 1. 6 好中球減少症(42.6%)、発熱性好中球減少症(3.7%)

[7. 1、8. 3参照]

11. 1. 7 重度の下痢(17.1%^(注))

11. 1. 8 Infusion reaction(15.8%)

気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫及びアナフィラキシー等のinfusion reactionがあらわれることがある。[7. 5参照]

11. 1. 9 創傷治癒遅延(頻度不明)

創離開、縫合不全(いずれも頻度不明)等の創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあるので、創傷治癒遅延による合併症が認められた場合には創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8. 4、9. 1. 6参照]

11. 1. 10 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)

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

11. 1. 11 動脈血栓塞栓症(2.1%)

一過性脳虚血発作(0.3%)、脳血管発作(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%)

破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[7. 4、8. 5参照]

*11. 1. 14 動脈解離(頻度不明)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11. 2 その他の副作用

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

注)臨床試験で認められたGrade 3以上の副作用の頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製前の注意

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

14. 2 薬剤調製時の注意

14. 2. 1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14. 2. 2 必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8mg/mLの濃度になるように調製すること。

14. 2. 3 DEHP[di-(2-ethylhexyl) phthalate:フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含むポリ塩化ビニル(PVC)製あるいはポリオレフィン(ポリエチレン、ポリプロピレン等)製の輸液バッグを使用すること。

14. 2. 4 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、2～8℃では24時間、25℃では8時間以内に使用すること。

14. 2. 5 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。本剤は保存剤を含まない。

14. 3 薬剤投与時の注意

14. 3. 1 本剤は0.2ミクロンのポリエーテルスルホン製フィルターを用いて投与すること。ポリフッ化ビニリデン(PVDF)製又はナイロン製のフィルターは使用しないこと。

14. 3. 2 他の薬剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

*15. 2 非臨床試験に基づく情報

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 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

*2024年2月改訂(第2版)

★「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。 ★その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元: サノフィ株式会社

〒163-1488

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



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