**2026年10月改訂（第４版、再審査結果）
*2024年９月改訂（第３版）

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

	ザルトラップ 点滴静注100mg	ザルトラップ 点滴静注200mg
承認番号	22900AMX00524	22900AMX00525
販売開始	2017年５月	2017年５月

ZALIeL04

抗悪性腫瘍剤/VEGF[注)]阻害剤
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

ザルトラップ® 点滴静注100mg
ザルトラップ® 点滴静注200mg
ZALTRAP® I.V. Infusion

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

ZALTRAP®
sanofi

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

3.2 製剤の性状

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

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

4. 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.1 好中球減少

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

7.2 血小板減少

75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。

7.3 高血圧

程度	処置
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。 ・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。
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]

7.4 尿蛋白

<table>
<tr><th rowspan="2">程度</th><th colspan="4">処置</th></tr>
<tr><th>今回の投与</th><th>今回投与後の尿蛋白量（最高値）</th><th>次回の投与(投与直近値で判断)</th><th>次々回の投与（投与直近値で判断）</th></tr>
<tr><td rowspan="7">1＜UPCR≦2で、血尿が認められない場合</td><td rowspan="7">投与を継続する。</td><td rowspan="3">＜3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">≧3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">＞3.5g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="5">・1＜UPCR≦2で、血尿が認められる場合
・UPCR＞2の場合</td><td rowspan="5">休薬する。</td><td rowspan="5">－</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">＞3.5g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">2mg/kgに減量しても再発した場合</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">ネフローゼ症候群
血栓性微小血管症</td><td colspan="2">投与を中止する。</td></tr>
</table>

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

［8.2、11.1.5、11.1.13 参照］

7.5 Infusion reaction

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

［11.1.8 参照］

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。［1.3、11.1.2 参照］

9.1.2 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。［1.2、11.1.1 参照］

9.1.3 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。［1.2、11.1.1 参照］

9.1.4 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。［7.3、8.1、11.1.4 参照］

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。

9.1.6 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。［8.4、11.1.9 参照］

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギ胚胎児試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から催奇形性及び胎児毒性が認められている[1)]。［2.2、9.4 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（31.1%）

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

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）

死亡に至る例も報告されている。［1.3、9.1.1 参照］

11.1.3 瘻孔（0.9%）

11.1.4 高血圧（37.4%）、**高血圧クリーゼ**（頻度不明）

［7.3、8.1、9.1.4 参照］

11.1.5 ネフローゼ症候群（0.3%）、**蛋白尿**（11.9%）

［7.4、8.2 参照］

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

11.1.7 重度の下痢（17.1%[注)]）

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

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

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

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

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

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

11.1.14 動脈解離（頻度不明）
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[2)]。

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	貧血
	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	悪心、嘔吐、便秘、腸閉塞
**	皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰		脱毛症
	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。

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、0.6～8 mg/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

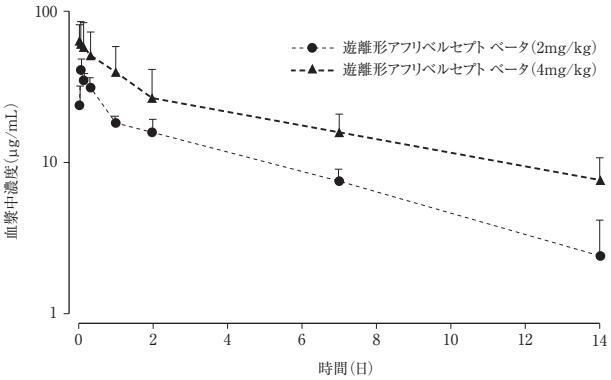
15.1 臨床使用に基づく情報
海外臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

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[3, 4)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与
日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3)]の遊離形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[5)]。



日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3)]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4 mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3)]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

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

幾何平均（CV%）、注1）中央値（最低値、最高値）注2）n=8

16.1.2 反復投与
FOLFIRIとの併用で本剤4 mg/kgを反復投与したとき、遊離形アフリベルセプト　ベータのトラフ濃度は5サイクルで定常状態（18.4μg/mL）に達した。母集団薬物動態解析に基づくと、本剤4 mg/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[6)]（外国人データ）。

16.3 分布

ラットに^{125}I標識-アフリベルセプト　ベータ１mg/kgを単回静脈内投与したところ、大部分の放射能が循環血中に限定された。組織内放射能は肝臓（11.4%）、腎臓（1.33%）、脾臓（0.42%）、肺（0.34%）、及び心臓（0.19%）の順であり、組織内に著しく蓄積する可能性は低いことが示唆された[7]。

16.5 排泄

腎摘出雌ラット及びシャムオペ雌ラットにアフリベルセプト　ベータ１mg/kgを単回静脈内投与した結果、アフリベルセプト　ベータの腎排泄はわずかであることが示唆された[8]。

注3）本剤の承認された通常１回用量は４mg/kgである。

17. 臨床成績

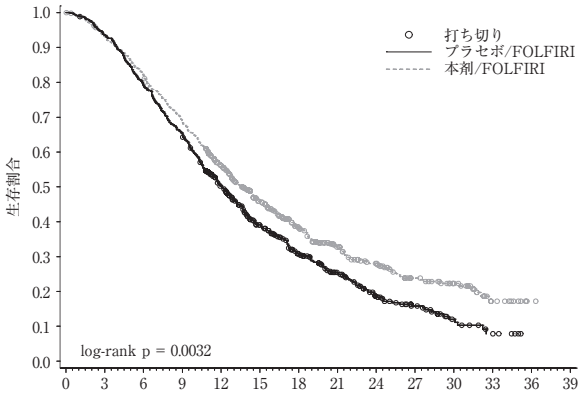
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第２相臨床試験

オキサリプラチン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・直腸癌患者62例を対象に、非盲検下で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療法（FOLFIRI[注)]）と本剤４mg/kgを併用投与した。その結果、主要評価項目である標的病変を有する患者集団における奏効率は8.3%（５/60例）［95%信頼区間：1.3-15.3］であった。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[9]。

17.1.2 海外第３相臨床試験

オキサリプラチン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・直腸癌患者1,226例を対象に二重盲検比較試験を実施し、FOLFIRI[注)] と本剤４mg/kg又はプラセボを併用投与した。その結果、主要評価項目である全生存期間の中央値は本剤/FOLFIRI群で13.5ヵ月［95%信頼区間：12.5-14.9］、プラセボ/FOLFIRI群で12.1ヵ月［95%信頼区間：11.1-13.1］であり、本剤/FOLFIRI群で全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比0.817、95.34%信頼区間：0.713-0.937、p値=0.0032、層別ログランク検定）。



リスク集団（at risk数）											
プラセボ群	614	573	485	401	286	193	131	87	51	31	14
本剤群	612	566	498	416	311	216	148	104	75	49	33

海外第３相臨床試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

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[10, 11]。

注）国内第２相臨床試験及び海外第３相臨床試験におけるFOLFIRIの投与方法
イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m^2、フルオロウラシルを400mg/m^2（ボーラス投与）、2400mg/m^2（46時間持続静脈内投与）及びレボホリナートカルシウム200mg/m^{2}又はホリナートカルシウム400mg/m^{2}を２週間間隔で投与した。
なお、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）における国内承認用法・用量は以下のとおり。
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^{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、年齢、症状により適宜増減する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[12]。

18.2 薬理作用

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マウスにおいて、アフリベルセプト　ベータは腫瘍増殖抑制作用を示した[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

23. 主要文献

1）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）
2）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
3）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）
4）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）
5）Yoshino T, et al.：Invest New Drugs. 2013;31(4):910-7
6）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、CTD2.7.2.3）
7）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）
8）社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト　ベータの腎排泄（2017年３月30日承認、CTD2.6.4.6）
9）社内資料：国内第２相臨床試験（2017年３月30日承認、CTD2.7.6.2）
10）Van Cutsem E, et al.：J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506
11）社内資料：海外第３相試験（2017年３月30日承認、CTD 2.7.6.2）
12）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）

13）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）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番２号
フリーダイヤル 0120-109-905
https://www.sanofimedicalinformation.com

26. 製造販売業者等

26.1 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