

ザルトラップ点滴静注100mg、
ザルトラップ点滴静注200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは
できません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注 100mg／同 200mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 11

目 次

略号と用語の定義	3
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.1 疾患の概要及び治療法	4
1.2 開発の経緯	5
1.2.1 非臨床開発の経緯	5
1.2.2 臨床開発の経緯（海外）	6
1.2.3 臨床開発の経緯（国内）	7
1.2.3.1 第 I 相試験	7
1.2.3.2 第 II 相試験	7
1.2.3.3 承認申請	8
1.2.4 開発の経緯図	9

図 目 次

図 1 AVE0005 に係る開発の経緯図	10
-----------------------------	----

略号と用語の定義

略号・用語	定義
5-FU	5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)
CapeOX	カペシタビン、オキサリプラチン併用療法 (capecitabine/oxaliplatin)
CHO	チャイニーズハムスター卵巣 (chinese hamster ovary)
DLT	用量制限毒性 (dose limiting toxicity)
EGFR	上皮細胞増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor)
FOLFIRI	5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法 (5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan)
FOLFOX	5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン併用療法 (5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin)
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (good laboratory practice)
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (international conference on harmonisation)
Ig	免疫グロブリン (immunoglobulin)
kDa	キロダルトン (kilodalton)
MTD	最大耐量 (maximum tolerated dose)
OS	全生存期間 (overall survival)
PFS	無増悪生存期間 (progression free survival)
PIGF	胎盤増殖因子 (placental growth factor)
PK	薬物動態 (pharmacokinetics)
qw	1 週間隔 (every week)
q2w	2 週間隔 (every 2 weeks)
q3w	3 週間隔 (every 3 weeks)
RPTD	第 II 相試験推奨用量 (recommended phase II dose)
S-1	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 (tegafur gimeracil oteracil potassium combination)
VEGF	血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor)

1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1970年代後半に発見された血管内皮増殖因子 (VEGF) は、主に血管内皮に存在する2種の受容体 VEGFR1 (Flt-1) 及び VEGFR2 (KDR/Flk-1) に高親和性を持って結合し、活性化するホモ二量体蛋白質である。VEGFは内皮細胞に対する強力な分裂促進物質であり、正常組織及び腫瘍組織の増殖に必要とされる血管新生を促進する。

Aflibercept (INN) は、ヒト VEGFR-1 の第2 Ig ドメインとヒト VEGFR-2 の第3 Ig ドメインを融合し、さらにそれをヒト IgG1 の定常領域に融合することにより作製される分子量 [] キロダルトン (kDa) の二量体糖蛋白質である。総分子量の約 [] %はN-結合型オリゴ糖鎖の存在によるものであり、aflibercept ホモ二量体の総分子量は約 115 kDa である。遺伝子組換え蛋白質である aflibercept は、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) K1 細胞に発現させた後、濾過及びクロマトグラフィー法を組み合わせで精製される。

Aflibercept の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 VEGF 受容体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 Regeneron Pharmaceuticals (以下、Regeneron) において創製された。

Aflibercept は一般的に VEGF として知られる VEGF-A のみならず、胎盤増殖因子 (PlGF) 及び VEGF-B を含む他の VEGF ファミリーメンバーにも結合することが同社の非臨床試験により確認されている。臨床開発に進める妥当性に関する一連の非臨床開発は Regeneron により実施され、20 [] 年 [] 月には抗がん剤領域における臨床試験が開始された。その後、20 [] 年 [] 月に Regeneron と Sanofi が共同開発を行うこととなり、臨床開発に関して Sanofi が主導することとなった。日本における開発はサノフィ株式会社 (申請者) が主導している。

なお、Regeneron と Sanofi は、 []

[] 以後、Sanofi と Regeneron の進める抗がん剤領域における aflibercept (開発コード: AVE0005) の開発と、Regeneron 及びそのパートナー会社の眼科領域の開発は互いに一切干渉することなく、原薬・製剤の技術的な開発も独立して進められた。米国においては、両者は一般名 (USAN) でも区別されている (眼科用: aflibercept、抗がん剤: ziv-aflibercept)。

本邦においても、両剤の一般的名称 (JAN) はそれぞれアフリベルセプト (遺伝子組換え) (眼科用)、アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え) (抗がん剤) として区別されることとなった。

1.1 疾患の概要及び治療法

結腸・直腸癌は結腸又は直腸の粘膜より発生する悪性腫瘍であり、本邦での罹患率、死亡率はともに増加傾向にある。結腸・直腸癌の臨床病期は、原発腫瘍の深達度、所属リンパ節及び遠隔転移により Stage 0 から Stage IV に分類されている。Stage 0 から Stage III (リンパ節転移) に対しては外科的切

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

除が治療の中心であるが、切除不能な遠隔転移巣を有する Stage IV では、化学療法が治療の中心となっている。

転移性結腸・直腸癌の治療方針については、これまでに行われた他剤の第 III 相試験結果に基づいて国内外の治療ガイドラインが作成され、一次治療から四次治療が設定されており、それぞれについて推奨レジメンが存在する。特に一次治療、二次治療では、FOLFOX (5-FU、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン併用療法)、CapeOX (カペシタビン、オキサリプラチン併用療法) あるいは FOLFIRI (5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、イリノテカン併用療法) の基本レジメンがあり、フルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含むレジメンをすべて使いきることで生存に寄与することが示されている。これらの基本レジメンに抗 VEGF 抗体であるベバシズマブや抗上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 抗体などの分子標的薬を併用することで、基本レジメン単独に比べ、より高い有効性が期待できることが複数の第 III 相試験で実証され、各国のガイドラインで推奨されている。

Aflibercept は、オキサリプラチン主体の一次治療後に FOLFIRI レジメンと併用して全生存期間 (OS) 延長のベネフィットが立証された最初の VEGF 阻害分子標的薬である。転移性結腸・直腸癌患者にとって重要な新規の治療選択肢となり得ると考えられる。

1.2 開発の経緯

1.2.1 非臨床開発の経緯

腫瘍を対象とする臨床試験を実施するために必要なデータを収集し、癌患者の治療薬としての製造販売承認を得ることを目的として、aflibercept の非臨床薬理、薬物動態及び毒性試験を計画した。この非臨床試験計画は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) S6 及び ICH S9 ガイドラインに準拠している。

薬効薬理試験では、aflibercept の結合特性及び活性を評価することを目的とした *in vitro* 試験に加えて、腫瘍増殖及び腫瘍血管新生に対する阻害作用を評価することを目的としたマウス腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験を実施した。癌治療において、抗血管新生薬は化学療法剤と併用投与されることから、*in vivo* 試験では様々な化学療法剤と aflibercept の併用投与についても検討した。安全性薬理試験では、VEGF 経路の阻害に関連する正常組織の血管密度、血圧、創傷修復及び治癒に対する影響などのクラス効果をマウス・ラット及びウサギを用いて検討した。中枢神経系及び心血管系機能への影響は毒性試験で評価した。

薬物動態 (PK) 試験では、予定臨床投与経路 (静脈内投与) に加えて、非臨床毒性試験及び薬効薬理試験において使用された投与方法を支持するため、マウス、ラット及びカニクイザルに単回静脈内

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

及び皮下投与したときの遊離形 aflibercept の PK プロファイルを評価した。Aflibercept は ICH S6 ガイドラインに該当する融合蛋白質であることから、代謝試験は実施しなかった。

毒性試験では、予定臨床投与経路に基づき、aflibercept の全身投与 (静脈内又は皮下経路) による一般毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。反復投与毒性試験では、トキシコキネティクス解析並びに変化の回復性、進行又は遅発性の検討も行った。また、幼若動物における毒性評価や、性成熟したサルを用いて、いくつかの受胎能パラメータ (ホルモン濃度、膣出血、精子分析及び生殖器官の病理組織学的検査) も評価した。Aflibercept の生殖発生毒性を評価するため、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験も実施した。

以上の非臨床試験から、aflibercept を抗癌剤として臨床開発することの妥当性が確認された。

1.2.2 臨床開発の経緯 (海外)

海外における臨床開発は、進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者を対象にした、連続コホート、用量漸増、単剤第 I 相試験 (TED6113/6114) における週 1 回 (1 週間隔: qw) 及び週 2 回投与スケジュールの皮下投与で開始した。しかし、皮下用製剤ではより高い投与量を投与することに限界があり、投与経路を静脈内投与に変更し、同様のデザインの第 I 相試験 (TED6115/6116) を 2 週間隔 (q2w) スケジュールで実施した。その結果、内因性 VEGF に結合するための遊離形 aflibercept が過剰に存在する状態 (遊離形/結合形 aflibercept 比が 1 を超える) を維持し、かつ腫瘍縮小効果を示す投与量及び最大耐量 (MTD) に基づいて、q2w 投与における第 II 相試験推奨用量 (RPTD) を 4 mg/kg と決定した。その後、いくつかのベースとなる化学療法レジメンとの併用第 I 相試験を行った。その結果、q2w 投与において、イリノテカン/5-FU/ホリナートカルシウムとの併用は 4 mg/kg (TCD6118)、ゲムシタピンとの併用は 4 mg/kg (TCD6121)、3 週間隔 (q3w) 投与において、ドセタキセルとの併用では 6 mg/kg (TCD6120) をそれぞれ RPTD と決定した。

第 III 相試験は転移性結腸・直腸癌 (FOLFIRI 併用)、非小細胞肺癌 (ドセタキセル併用)、膵癌 (ゲムシタピン併用)、前立腺癌 (ドセタキセル/プレドニゾン併用) を対象に 4 試験を行った。その結果、転移性結腸・直腸癌において aflibercept の上乘せによる主要評価項目である OS、また副次評価項目である PFS の有意な延長が認められ、欧米で承認申請を行い、2012 年 8 月に米国、2013 年 2 月に欧州において承認を取得した。

その他の癌種に関して、承認申請は行っていない。膵臓癌における第 III 相試験は 20 年 月に早期の無効中止となった。非小細胞肺癌では対照群と比較して PFS に有意な延長が認められたが、主要評価項目である OS に差はみられず、前立腺癌では主要評価項目である OS の延長が達成されなかった。

1.2.3 臨床開発の経緯 (国内)

1.2.3.1 第 I 相試験

本邦における適応癌種は当初、胃癌 (S-1 をベースとするレジメンと併用)、ホルモン不応性前立腺癌及び非小細胞肺癌 (ドセタキセルと併用)、転移性膵癌 (S-1 と併用) の 4 癌種を対象とした。開発を開始するにあたり、2 つの第 I 相試験 (TED10089、TCD10091) における [redacted] に関して、20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) に対し医薬品 [redacted] 相談を行い、機構から [redacted] するように助言を受け、本邦における開発を 2007 年 3 月に開始した。

TED10089 試験の主要目的は S-1 との併用における aflibercept の RPTD を決定することであり、S-1 併用前に aflibercept 単剤投与期間 (1 回投与、S-1 併用前の 2 週間) を設けて、単剤投与時の薬物動態 (PK) についても検討した。その結果、aflibercept 2 mg/kg の忍容性及び安全性が確認され、次用量レベル (4 mg/kg) に移行し 3 名を組み入れた。しかし、日本における標準治療が変化し、この S-1 併用レジメンがもはや本邦における胃癌の治療に貢献しないと判断され、この時点で本第 I 相試験は早期中止となった。したがって、MTD には達せず、RPTD は決定できなかった。

TCD10091 試験の主要目的はドセタキセルとの併用における aflibercept の RPTD を決定することであった。その結果、開始用量である 2 mg/kg で用量制限毒性 (DLT) が 6 名中 3 名に発現し、ドセタキセルの用量を下げる等による新コホートを追加したが 3 名中 2 名に DLT が発現し、RPTD は決定できなかった。

その後、海外の開発状況に合わせ、適応癌種に転移性結腸・直腸癌を追加し、FOLFIRI と併用する TCD10794 試験を実施した。その結果、aflibercept の 2 及び 4 mg/kg q2w 投与において、DLT は発現せず、本用量における安全性プロファイル及び PK プロファイルより RPTD は海外推奨用量と同じ 4 mg/kg と決定した。また、既治療の転移性結腸・直腸癌の有効性に関する探索的な検討結果として、4 mg/kg において奏効率 8.3%、PFS の中央値 7.59 ヶ月が示された。

1.2.3.2 第 II 相試験

オキサリプラチンをベースとするレジメンが無効となった転移性結腸・直腸癌の二次治療を対象として、FOLFIRI を併用するプラセボ対照の国際共同第 III 相比較試験 (EFC10262) において、主要評価項目である OS の有意な延長が認められたことから、海外第 III 相試験成績を利用したデータパッケージを構成することを前提とした国内第 II 相試験 (EFC11885) を計画し、 [redacted] に関して、20 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品 [redacted] 相談を行った。機構から、 [redacted] との助言を

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

受け、EFC10262 試験と同様の患者を対象とし、PFS を主要評価項目とするプラセボ対照のアジア地域共同第 III 相試験 (EFC11338) に日本が参加するとともに、同様の日本人患者を対象とした単群の第 II 相試験 (EFC11885) を実施することとした。

EFC11885 試験の主要目的は FOLFIRI との併用における aflibercept の奏効率を検討することとし、副次目的は安全性、PFS、OS、PK、免疫原性とした。その結果、奏効率は 8.3%、PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 5.42 ヶ月及び 15.59 ヶ月であり、安全性に関しては忍容性が認められた。

1.2.3.3 承認申請

アジア地域共同第 III 相試験 (EFC11338) では治験薬の割付けミスが生じ、日本人患者 30 名のうち 25 名に影響があり、日本人患者集団の評価を用いなくなったことから、国内第 II 相試験 (EFC11885) 及び海外第 III 相試験 (EFC10262) を用いて、承認申請が可能かどうかについて検討した。

有効性に関して、日本人におけるプラセボを対照とする直接比較のデータはないが、単群の国内第 II 相試験と海外第 III 相試験を比べた結果、奏効率 (8.3%、19.8%、プラセボ群 11.1%) は国内試験が低かった。国内第 II 相試験と海外第 III 相試験の患者背景の主な相違点は、ペバシズマブ前治療の有無 (あり: 国内 83.3%、海外 30.4%) であり、この影響が考えられた (EFC10262 試験においてペバシズマブ前治療ありの患者では奏効率は 11.7%、前治療なしは 23.3%)。また、国内第 II 相試験の PFS は 5.42 ヶ月、OS は 15.59 ヶ月であり、海外第 III 相試験と同程度であり、ヒストリカル対照 (EFC10262 試験を含む公表文献 4 報の計 5 試験の FOLFIRI 群のメタ解析) に対して数字的に上回っていた。さらに、第 II 相試験の PK において、遊離形/結合形 aflibercept 比が投与期間を通して 1 を超えており、内因性 VEGF に結合するための遊離形 aflibercept が過剰に存在し、目標有効用量に達していると考えられた。これらのことから、日本人の転移性結腸・直腸癌に対して FOLFIRI に併用する aflibercept の効果があることが窺われ、海外第 III 相試験と同様の有効性が期待できると考えられた。

安全性に関して、FOLFIRI 併用の海外試験と国内試験に安全性プロファイルの相違はみられず、本剤単独及び FOLFIRI 併用時の aflibercept の PK についても両試験に類似性があると考えられた。

これらのことから、日本人においても海外第 III 相試験と同様に aflibercept の有用性が見込まれると判断した。そこで、国内第 II 相試験の結果を日本人における主な有効性/安全性の根拠としたデータパッケージで承認申請可能かどうかに関して、20 年 月 日に医薬品 相談を行った。機構から、

との助言を得た。これらのことに留意して、以下に示す申請効能・効果、申請用法・用量として、承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

【用法・用量】

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 AVE0005 - アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として4 mg/kg（体重）を1時間かけて点滴静注する。投与間隔は2週間とする。なお、患者の状態により適宜減量する。

1.2.4 開発の経緯図

Afliberceptの開発の経緯図を図1に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
 AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

図 1 AVE0005に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目	
第三部	品質に関する試験	
第四部	薬理試験	薬効薬理
		安全性薬理
	薬物動態試験	分析方法 バリデーション
		吸収
		分布
		排泄
		その他

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

資料区分	試験項目	
第四部	毒性試験	単回投与毒性
		反復投与毒性
		生殖発生毒性
		局所刺激性
		その他の毒性
第五部	臨床試験	分析方法 バリデーション
		第 I 相試験
		第 II 相試験
		第 III 相試験

■ : 国内試験

■ ■ ■ ■ ■ : 外国試験

数字は開始及び終了月を示す。



サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注 100mg／同 200mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 5

目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況.....	4
---	-----------------------	---

表 目 次

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2016 年 11 月調査).....	4
--	---

1 外国での承認(許可)及び使用状況

Aflibercept（開発コード：AVE0005、以下、本剤とする。）は、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、その適応は「本剤と5-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（mCRC）患者に適応となる」である。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ており、その適応は「本剤とイリノテカン/5-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（mCRC）の成人患者に適応となる」である。

これらの主要な国における申請・承認状況を表1に示す。

表1 主要な国における申請・承認状況 (2016年11月調査)

	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"> 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 1バイアルあたり薬液8mL中に有効成分200mgを含有する製剤 	
効能・効果	本剤と5-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（mCRC）患者に適応となる	本剤とイリノテカン/5-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（mCRC）の成人患者に適応となる

	米国	EU (中央審査方式)
用法・用量	<p>本剤 4 mg/kg を、2週ごとに1時間かけて点滴静注にて投与する。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。</p> <p>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。</p>	<p>本剤の推奨用量は、4 mg/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。</p> <p>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 180 mg/m² 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) 400 mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し、続いて 5-フルオロウラシル (5-FU) 400 mg/m² をポーラス静注後、5-FU 2400 mg/m² を 46 時間かけて持続点滴静注する。</p> <p>2週ごとに治療サイクルを繰り返し実施する。</p> <p>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。</p>

2016年9月現在において、本剤は世界の72カ国で承認されている。

なお、FDAはその審査の過程において、afliberceptの眼科用製剤(販売名: EYLEA)が同国で販売中であったため、
 [REDACTED]、米国一般名(USAN)を“aflibercept”とすることは認められないと結論した。FDAは [REDACTED] を提案し、本剤のUSANは“ziv-aflibercept”として承認された。

本剤の米国及び欧州(又はEU)の添付文書の概要、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

米国添付文書の概要

警告：出血、消化管穿孔、創傷治癒障害

出血：本剤と FOLFIRI の併用投与を受けた患者で、重度の、ときには致死的な出血（消化管出血を含む）が報告されている。消化管出血およびその他の重度の出血の徴候および症状について患者をモニターすること。重度の出血が認められる患者には本剤を投与しないこと [用法・用量 (2.2)、警告および使用上の注意 (5.1) を参照]。

消化管穿孔：本剤の投与を受けた患者に、消化管穿孔（致死的な消化管穿孔を含む）が発現する可能性がある。消化管穿孔が発現した患者については、本剤による治療を中止すること [用法・用量 (2.2)、警告および使用上の注意 (5.2) を参照]。

創傷治癒障害：本剤/FOLFIRI を受けた患者に、重度の創傷治癒障害が発現する可能性がある。創傷治癒障害が発現した患者については、本剤の投与を中止すること。待期的手術の前の少なくとも 4 週間は、本剤の投与を中止し、大手術後の少なくとも 4 週間、手術創が完全に治癒するまでは、本剤の投与を再開しないこと [用法・用量 (2.2)、警告および使用上の注意 (5.3) を参照]。

1 効能・効果

本剤と 5-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（mCRC）患者に適応となる [臨床成績 (14) を参照]。

2 用法・用量

2.1 推奨される投与量および投与スケジュール

本剤 4 mg/kg を、2 週ごとに 1 時間かけて点滴静注にて投与する。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 [臨床成績 (14) を参照]。

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。

2.2 用量調節/投与の見合わせに関する推奨

以下の事象が認められた場合には、本剤の投与を中止する：

- 重度の出血 [枠組み警告「警告および使用上の注意」(5.1) を参照]
- 消化管穿孔 [枠組み警告「警告および使用上の注意」(5.2) を参照]
- 創傷治癒障害 [枠組み警告「警告および使用上の注意」(5.3) を参照]
- 瘻孔形成 [警告および使用上の注意 (5.4) を参照]
- 高血圧性クレーゼまたは高血圧性脳症 [警告および使用上の注意 (5.5) を参照]
- 動脈血栓塞栓事象 [警告および使用上の注意 (5.6) を参照]

- ネフローゼ症候群または血栓性微小血管症（TMA） [警告および使用上の注意（5.7）を参照]
- 可逆性後白質脳症候群（RPLS） [警告および使用上の注意（5.10）を参照]

以下の場合には、本剤の投与を一時的に中止する：

- 待期的手術前の少なくとも4週間 [警告および使用上の注意（5.3）を参照]
- 再発性または重度の高血圧が発現した場合には、これがコントロールされるまで。投与再開時には、本剤の用量を2 mg/kgに恒久的に減量する [警告および使用上の注意（5.5）を参照]。
- 蛋白尿量が2 g/24時間となった場合。蛋白尿量が2 g/24時間未満になってから、本剤の投与を再開する。蛋白尿が再発する場合には、蛋白尿量が2 g/24時間未満となるまで、本剤の投与を中止し、以降の用量を2 mg/kgに恒久的に減量する [警告および使用上の注意（5.7）を参照]。

イリノテカン、5-フルオロウラシル（5-FU）またはロイコボリンに関連する毒性については、それぞれの最新の処方情報を参照のこと。

2.3 投与のための調製

使用する前に本剤の入ったバイアルを目視検査する。本剤は、澄明な無色～微黄色の溶液である。溶液が変色もしくは濁っているまたは不溶性微粒子を含む場合には、当該バイアルを使用しないこと。

注射針を一度穿刺したバイアルには、再度、注射針を刺入しないこと。バイアル内に残った未使用の溶液はすべて廃棄する。

本剤を処方する量だけ取り出し、0.9%食塩水（米国薬局方）または5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）で希釈して、最終的に0.6～8 mg/mLになるように濃度を調製する。

フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) を含有するポリ塩化ビニル (PVC) 製点滴静注バッグまたはポリオレフィン製点滴静注バッグを使用する。

希釈した本剤溶液の保存期間は、2～8° C (36～46° F) では、最大で24時間、管理された室温20～25° C (68～77° F) では、最大で8時間である。点滴静注バッグ内に残った未使用の溶液はすべて廃棄する。

2.4 投与

希釈した本剤溶液を0.2 μm ポリエーテルスルホン製フィルターに通して1時間かけて点滴静注として投与する。ポリフッ化ビニリデン (PVDF) 製またはナイロン製のフィルターは使用してはならない。

後押し静注またはボラス静注として投与してはならない。

同一の点滴静注バッグまたは静脈ライン内で、本剤と他剤を混合してはならない。

以下の材料のうちの一つで作られた点滴静注セットを使用して本剤を投与する：

- DEHP含有PVC
- トリメリット酸トリオクチル (TOTM) 含有DEHPフリーPVC

- ポリプロピレン
- ポリエチレンを裏打ちした PVC
- ポリウレタン

3 剤形および含量

本剤は 25 mg/mL 静注用濃縮液として、以下のように供給される：

- Ziv-アフリベルセプト 100 mg を含む 4 mL 溶液、単回使用バイアルで供給
- Ziv-アフリベルセプト 200 mg を含む 8 mL 溶液、単回使用バイアルで供給

4 禁忌

なし

5 警告および使用上の注意

5.1 出血

本剤の投与を受けた患者に、出血（重度の、ときには致死的な出血性事象を含む）のリスク増大が認められている。mCRC 患者における出血（全グレード）の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 38%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 19%と報告された。消化管出血、血尿および術後出血などのグレード 3~4 の出血の発現率は、本剤/FOLFIRI 群では 3%、プラセボ/FOLFIRI 群では 1% と報告された。本剤の投与を受けた患者には、致死的事象を含む重度の頭蓋内出血および肺出血/喀血も発現した。

出血の徴候および症状について、患者をモニターすること。重度の出血が認められる患者には、本剤の投与を開始しないこと。重度の出血が発現した患者については、本剤の投与を中止すること [用法・用量 (2.2) を参照]。

5.2 消化管穿孔

本剤の投与を受けた患者に、消化管穿孔（致死的な消化管穿孔を含む）が発現する可能性がある。3 件の第 III 相プラセボ対照試験（それぞれ、結腸直腸癌、膵癌および肺癌患者集団を対象）全体の消化管穿孔（全グレード）の発現率は、本剤の投与を受けた患者では 0.8%、プラセボの投与を受けた患者では 0.3%であった。本剤の投与を受けた患者の 0.8%、プラセボの投与を受けた患者の 0.2%にグレード 3~4 の消化管穿孔が発現した。

消化管穿孔の徴候および症状について、患者をモニターすること。消化管穿孔が発現した患者については、本剤による治療を中止すること [用法・用量 (2.2) を参照]。

5.3 創傷治癒障害

動物モデルにおいて、本剤は創傷治癒を障害した [非臨床毒性 (13.2) を参照]。本剤/FOLFIRI レジメン群の 2 例 (0.3%) で、グレード 3 の創傷治癒障害が報告された。プラセボ/FOLFIRI レジメン群では、報告されなかった。

待期的手術の前の少なくとも4週間は、本剤の投与を中止すること。大手術後の少なくとも4週間、そして手術創が完全に治癒するまでは、本剤の投与を開始しないこと。小手術（中心静脈アクセスポート留置、生検および抜歯を含む）後は、手術創が完全に治癒すれば、本剤の投与を開始/再開してもよい。創傷治癒障害が発現した患者については、本剤の投与を中止すること〔用法・用量 (2.2) を参照〕。

5.4 瘻孔形成

消化管および消化管以外の部位の瘻孔形成の発現率は、本剤の投与を受けた患者において高い。mCRC 患者について、本剤/FOLFIRI レジメン群の 611 例中 9 例 (1.5%)、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 605 例中 3 例 (0.5%) で、瘻孔（肛門、腸膀胱、腸管皮膚、結腸腔、腸管部位の瘻孔）が報告された。

本剤の投与を受けた 2 例 (0.3%) およびプラセボの投与を受けた 1 例 (0.2%) に、グレード 3 の消化管瘻孔形成が発現した。

瘻孔が発現した患者については、本剤による治療を中止すること〔用法・用量 (2.2) を参照〕。

5.5 高血圧

本剤は、グレード 3~4 の高血圧のリスクを増大させる。臨床試験で、これまでに NYHA 分類 III 度または IV 度の心不全患者に本剤が投与されたことはない。mCRC 患者におけるグレード 3（既存の降圧療法薬の用量調節または複数の医薬品による治療を必要とする）の高血圧の発現率は、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1.5%、本剤/FOLFIRI レジメン群では 19%と報告された。本剤/FOLFIRI レジメン群の 1 例 (0.2%) で、グレード 4 の高血圧（高血圧性クレーゼ）が報告された。グレード 3~4 の高血圧が発現した本剤/FOLFIRI レジメン群の患者の 54%は、2 回目の治療サイクルまでに発現した。

本剤による治療期間中は、2 週間に 1 回以上の頻度で血圧についてモニターすること。適切な降圧療法による治療を実施し、定期的に継続して血圧をモニターすること。コントロール不良の高血圧が発現した患者については、血圧がコントロールされるまで、本剤の投与を一時的に中止し、以降の治療サイクルで本剤の用量を恒久的に 2 mg/Kg に減量する。高血圧性クレーゼまたは高血圧性脳症が発現した患者については、本剤の投与を中止すること〔用法・用量 (2.2) を参照〕。

5.6 動脈血栓塞栓事象

本剤の投与を受けた患者に、動脈血栓塞栓事象（ATE）（一過性脳虚血性発作、脳血管発作および狭心症を含む）が、より多く発現した。mCRC 患者における ATE の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 2.6%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1.7% と報告された。本剤/FOLFIRI レジメン群の 11 例 (1.8%)、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 4 例 (0.7%) に、グレード 3~4 の ATE が発現した。

ATE が発現した患者については、本剤の投与を中止すること〔用法・用量 (2.2) を参照〕。

5.7 蛋白尿

本剤の投与を受けた患者に、重度の蛋白尿、ネフローゼ症候群および血栓性微小血管症（TMA）がより多く発現した。mCRC 患者における蛋白尿の発現率は、本剤/FOLFIRI 群では 62%、プラセボ/FOLFIRI 群では 41%と報告された。本剤/FOLFIRI レジメン群の 8%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 1%に、グレード 3~4 の蛋白尿が発現した〔副作用 (6.1) を参照〕。本剤/FOLFIRI

レジメン群の 2 例 (0.5%) にネフローゼ症候群が発現した。プラセボ/FOLFIRI 群には発現しなかった。完了した試験全体で登録された癌患者 2258 例中 3 例で、TMA が報告された。

本剤による治療期間中は、蛋白尿の発現または悪化について、尿試験紙検査および/または尿蛋白クレアチニン比 (UPCR) により、蛋白尿をモニターすること。尿試験紙検査で蛋白が 2+以上または UPCR が 1 を超える患者には、24 時間蓄尿検査を実施すること。

蛋白尿量が 2 g/24 時間以上となったときは、本剤の投与を中止し、2 g/24 時間未満になってから、本剤の投与を再開すること。再発した場合、蛋白尿量が 2 g/24 時間未満となるまで、本剤の投与を中止し、以降の用量を 2 mg/kg に恒久的に減量すること。

ネフローゼ症候群または TMA を発現した患者については、本剤の投与を中止すること [用法・用量 (2.2) を参照]。

5.8 好中球減少症および好中球減少合併症

本剤の投与を受けた患者に、好中球減少合併症 (発熱性好中球減少症および好中球減少性感染) がより多く発現した。mCRC 患者におけるグレード 3~4 の好中球減少症の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 37%、プラセボ/FOLFIRI 群では 30%であった [副作用 (6.1) を参照]。グレード 3~4 の発熱性好中球減少症の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 4%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 2%であった。グレード 3~4 の好中球減少性感染/敗血症の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 1.5%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1.2%であった。

ベースライン時および本剤を含む各治療サイクルの開始前に、白血球分画とともに CBC についてモニターすること。好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上になるまで、本剤/FOLFIRI の投与を見合わせる

5.9 下痢および脱水

本剤/FOLFIRI 群において、重度の下痢の発現率は高い。mCRC 患者におけるグレード 3~4 の下痢の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 19%、一方、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 8%と報告された。グレード 3~4 の脱水の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 4%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1%と報告された [副作用 (6.1) を参照]。65 歳以上の患者の下痢の発現率は、65 歳未満の患者よりも高い [高齢者への投与 (8.5) を参照]。下痢については、高齢患者を注意深くモニターすること。

5.10 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS)

本剤の単剤投与または本剤と他の化学療法の併用投与を受けた 3795 例の 0.5%で RPLS が報告された。

MRI により RPLS の診断を確定し、RPLS が発現した患者については本剤の投与を中止すること。症状は通常、数日以内に消失するか改善するが、神経学的後遺症が持続するか死亡に至る患者もいる [用法・用量 (2.2) を参照]。

6 副作用

以下の重篤な副作用については、ラベルの別の個所で考察されている：

- 出血 [枠組み警告「警告および使用上の注意」(5.1) を参照]

- 消化管穿孔 [枠組み警告「警告および使用上の注意」 (5.2) を参照]
- 創傷治癒障害 [枠組み警告「警告および使用上の注意」 (5.3) を参照]
- 瘻孔形成 [警告および使用上の注意 (5.4) を参照]
- 高血圧 [警告および使用上の注意 (5.5) を参照]
- 動脈血栓塞栓事象 [警告および使用上の注意 (5.6) を参照]
- 蛋白尿 [警告および使用上の注意 (5.7) を参照]
- 好中球減少症および好中球減少合併症 [警告および使用上の注意 (5.8) を参照]
- 下痢および脱水 [警告および使用上の注意 (5.9) を参照]
- 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) [警告および使用上の注意 (5.10) を参照]

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は、種々の患者集団を対象にさまざまな試験デザイン下で実施されるため、ある臨床試験で報告された副作用の発現率は、別の臨床試験で報告された当該副作用の発現率と容易には比較できず、臨床の場で実際に観察される発現率を反映していない可能性がある。

転移性結腸直腸癌の治療歴のある 1216 例を対象とした第 III 相無作為化 (1:1) 二重盲検プラセボ対照試験 (試験 1) で、本剤と FOLFIRI を併用したときの安全性を評価した。試験 1 では、611 例が FOLFIRI と本剤 4 mg/kg の併用投与 (これを治療 1 サイクルとする) を、605 例が FOLFIRI とプラセボの併用投与を 2 週ごとに受けた。患者が受けた治療サイクル数の中央値は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 9 サイクル、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 8 サイクルであった。

本剤/FOLFIRI レジメン群における発現率がプラセボ/FOLFIRI レジメン群よりも 2% 以上高いと報告された主な副作用 (全グレード、発現率: 20% 以上) は、発現率の高い順に、白血球減少症、下痢、好中球減少症、蛋白尿、AST 増加、口内炎、疲労、血小板減少症、ALT 増加、高血圧、体重減少、食欲減退、鼻出血、腹痛、発声障害、血清クレアチニン増加および頭痛であった (表 1 を参照)。

本剤/FOLFIRI レジメン群における発現率がプラセボ/FOLFIRI レジメン群よりも 2% 以上高いと報告されたグレード 3~4 の主な副作用 (発現率: 5% 以上) は、発現率の高い順に、好中球減少症、下痢、高血圧、白血球減少症、口内炎、疲労、蛋白尿および無力症であった (表 1 を参照)。

本剤/FOLFIRI レジメン群の 1% 以上に発現した、治療の恒久的中止に至った主な副作用は、無力症/疲労、感染症、下痢、脱水、高血圧、口内炎、静脈血栓塞栓事象、好中球減少症および蛋白尿であった。

本剤の用量を減量した患者および/または本剤の投与を見送った患者の割合は、本剤/FOLFIRI レジメン群の 17% であったのに対し、プラセボの用量を調節した患者の割合は、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 5% であった。7 日間を超えて治療サイクルの実施を見合わせた患者の割合は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 60%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 43% であった。

試験 1 の治験薬投与中に本剤と FOLFIRI の併用投与を受けた患者に発現した全グレードの発現率が 5% 以上の主な副作用および臨床検査値異常、ならびに本剤/FOLFIRI レジメン群における発現率がプラセボ/FOLFIRI レジメン群よりも 2% 以上高いと報告された副作用および臨床検査値異常を表 1 に示す。

表 1 – 試験 1 における特定の副作用および臨床検査所見：

主な器官別大分類 基本語 (%)	プラセボ/FOLFIRI群 (N=605)		本剤/FOLFIRI群 (N=611)	
	全グレード	グレード3~4	全グレード	グレード3~4
感染症および寄生虫症				
尿路感染	6%	0.8%	9%	0.8%
血液およびリンパ系障害				
白血球減少症	72%	12%	78%	16%
好中球減少症	57%	30%	67%	37%
血小板減少症	35%	2%	48%	3%
代謝および栄養障害				
食欲減退	24%	2%	32%	3%
脱水	3%	1%	9%	4%
神経系障害				
頭痛	9%	0.3%	22%	2%
血管障害				
高血圧	11%	1.5%	41%	19%
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	7%	0	28%	0.2%
発声障害	3%	0	25%	0.5%
呼吸困難	9%	0.8%	12%	0.8%
口腔咽頭痛	3%	0	8%	0.2%
鼻漏	2%	0	6%	0
胃腸障害				
下痢	57%	8%	69%	19%
口内炎	33%	5%	50%	13%
腹痛	24%	2%	27%	4%
上腹部痛	8%	1%	11%	1%
痔核	2%	0	6%	0
直腸出血	2%	0.5%	5%	0.7%
肛門周囲痛	2%	0.3%	5%	0.3%
皮膚および皮下組織障害				
手掌足底感覚異常症	4%	0.5%	11%	3%
皮膚色素過剰	3%	0	8%	0
腎および尿路障害				
蛋白尿*	41%	1%	62%	8%
血清クレアチニン増加	19%	0.5%	23%	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	39%	8%	48%	13%
無力症	13%	3%	18%	5%
臨床検査				
AST増加	54%	2%	62%	3%
ALT増加	39%	2%	50%	3%
体重減少	14%	0.8%	32%	3%

注：副作用は、MedDRA第13.1版を用い、NCI CTC第3.0版に従って分類した。

* 臨床データと臨床検査値データをまとめた。

感染症（尿路感染、鼻咽頭炎、上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染および歯感染を含む）の発現率は、プラセボ/FOLFIRI 群（全グレード：33%、グレード 3～4：7%）よりも本剤/FOLFIRI 群（全グレード：46%、グレード 3～4：12%）において高かった。

mCRC 患者における重度の過敏性反応の発現率は、本剤/FOLFIRI 群では 0.3%、プラセボ/FOLFIRI 群では 0.5%と報告された。

mCRC 患者における静脈血栓塞栓事象（VTE、主として深部静脈血栓症および肺塞栓症）の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 9%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 7%であった。本剤/FOLFIRI レジメン群の 8%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 6%に、グレード 3～4 の VTE が発現した。本剤/FOLFIRI レジメン群の 5%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 3.4%に肺塞栓症が発現した。

6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、ziv-アフリベルセプトは免疫原性を示す可能性がある。15 件の試験全体で ziv-アフリベルセプトの投与を受けたさまざまな癌患者のうち 1.4%（2862 例中 41 例）が、ベースライン時の検査の結果、抗薬物抗体（APA）陽性を示した。APA の発現率は、ziv-アフリベルセプトの静脈内投与を受けた患者では 3.1%（1687 例中 53 例）、プラセボの投与を受けた患者では 1.7%（1134 例中 19 例）であった。検査の結果 APA 陽性を示し、更なる検査のために十分な量の検体が残っていた患者については、ziv-アフリベルセプトの投与を受けた 48 例中 17 例、プラセボの投与を受けた 40 例中 2 例で中和抗体が検出された。

中和抗体陽性を示した患者における遊離形 ziv-アフリベルセプトの平均トラフ濃度は、全対象集団と比べて低かった。中和抗体が ziv-アフリベルセプトの有効性および安全性に及ぼす影響については、入手できるデータが限られていたことから、評価できなかった。

免疫原性のデータは、アッセイの感度と特異度に大きく左右される。さらに、あるアッセイにおいて観察される抗体陽性率は、検体の取扱い、検体採取の時期、併用薬および基礎疾患の有無などのいくつかの因子の影響を受ける可能性がある。このような理由から、本剤に対する抗体の発現率と他の薬剤に対する抗体発現率との比較では、誤った結論が導かれることがある。

6.3 市販後の経験

次に挙げる副作用は、市販後の本剤使用中に報告された。これらの副作用はサイズが不明な母集団において任意に報告されたものであるため、発生頻度を確実に測定したり、本剤投与との因果関係を確認したりすることは困難である。

筋骨格系および結合組織障害：顎骨壊死

心臓障害：心不全、駆出率低下

7 薬物相互作用

本剤の薬物-薬物相互作用に的を絞った試験はこれまでに実施されていない。試験間の比較および母集団薬物動態解析の結果に基づくと、ziv-アフリベルセプトとイリノテカン/SN-38 または 5-FU との間に、臨床的に重要な薬物動態学的な薬物-薬物相互作用は認められなかった。

8 特殊な集団への投与

8.1 妊婦への投与

Pregnancy Category (FDA 薬剤胎児危険度分類基準) : C

リスクの要約

妊婦を対象とした本剤に関する適切かつ十分に管理された比較対照試験は実施されていない。

本剤をウサギに投与したところ、ヒトへの推奨用量を投与したときの曝露量よりも低い曝露量で胎児毒性および催奇形性が認められ、胎児の外表奇形、内臓奇形および骨格形成異常の発生率が上昇した。潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ、本剤を妊婦に投与すること。

動物データ

器官形成期間中の妊娠ウサギに ziv-アフリベルセプトを 3 日ごとに静脈内投与したところ、検討した全用量 (3 mg/kg 以上) で、胚・胎児毒性が認められた。胚・胎児に対する有害作用には、着床後死胚、胎児の外表奇形 (重症全身浮腫、臍ヘルニア、横隔膜ヘルニアおよび腹壁破裂、口蓋裂、欠指症および閉鎖症を含む)、内臓奇形 (心臓、大血管および動脈の奇形) ならびに骨格形成異常 (椎骨癒合、胸骨分節癒合、肋骨癒合、過剰な外脛骨、過剰肋骨および不完全骨化を含む) の発現率の上昇が含まれた。本剤を 3 mg/kg の用量でウサギに投与したときの全身曝露量 (AUC) は、本剤を推奨用量で患者に投与したときの AUC の約 30% であった。胎児の異常の発生頻度および重症度は、用量の増量につれて上昇した。

8.3 授乳婦への投与

本剤が乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄されており、本剤により授乳中の乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、母体への本剤投与の重要性を考慮して、授乳を中止するか本剤の投与を中止するかの判断をすること。

8.4 小児への投与

小児患者において、本剤の安全性および有効性は確立されていない。用量漸増、安全性及び忍容性試験において、2~21 歳 (中央値 12.9) の固形癌患者 21 例に、本剤 2~3 mg/kg を静注にて 2 週間間隔で投与した。このうち 8 例 (5~17 歳) で遊離形 ziv-アフリベルセプトの薬物動態が検討された [薬物動態 (12.3) を参照]。本試験における最大耐用量は 2.5mg/kg であり、成人の mCRC 患者で安全性及び有効性が認められている用量よりも低かった。

8.5 高齢者への投与

本剤/FOLFIRI 群の mCRC 患者 611 例のうち 205 例 (34%) が 65 歳以上であり、33 例 (5%) が 75 歳以上であった。下痢、浮動性めまい、無力症、体重減少および脱水は、高齢患者 (65 歳以上) において、若年患者よりも (5% 以上) 高頻度に発現した。下痢および脱水については、高齢患者を、より注意深くモニターすること [警告および使用上の注意 (5.9) を参照]。

本剤が全生存期間に及ぼす影響は、本剤/FOLFIRI 群の 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者との間で同程度であった。

65 歳以上の患者に本剤の用量調節を推奨する必要はない。

8.6 肝機能障害を有する患者への投与

肝機能障害が ziv-アフリベルセプトの薬物動態に及ぼす影響の評価に的を絞った臨床試験はこれまでに実施されていない。

1507 例のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果に基づくと、軽度および中等度の肝機能障害を有する患者における ziv-アフリベルセプトの曝露量は、正常な肝機能を有する患者と同程度であった〔臨床薬理 (12.3) を参照〕。重度の肝機能障害を有する患者に関するデータはない。

8.7 腎機能障害を有する患者への投与

腎機能障害が ziv-アフリベルセプトの薬物動態に及ぼす影響の評価に的を絞った臨床試験はこれまでに実施されていない。

1507 例のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果に基づくと、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する患者における ziv-アフリベルセプトの曝露量は、正常な腎機能を有する患者と同程度であった〔臨床薬理 (12.3) を参照〕。

8.8 生殖能力を有する女性および男性への投与

サルを用いた試験の所見から、本剤による治療期間中は、男性および女性の生殖機能および受胎能は低下する可能性があることが示唆される〔非臨床毒性 (13.1) を参照〕。サルを用いた試験の所見では、当該動物の生殖機能および受胎能は、本剤の投与中止後 18 週間以内に回復した。生殖能力を有する女性および男性は、本剤による治療中、および最後の治療から少なくとも 3 カ月後までは、十分に効果的な方法で避妊すべきである。

10 過量投与

これまでに、本剤の過量投与例は報告されていない。本剤を、2 週ごとに 7 mg/kg 超の用量で、または 3 週ごとに 9 mg/kg 超の用量で投与したときの安全性に関する情報はない。

11 組成・性状

Ziv-アフリベルセプトは、ヒト VEGF 受容体 1 および 2 の細胞外ドメイン由来の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 結合部分がヒト IgG1 の Fc 部分に融合されて構成される組換え融合タンパク質である。Ziv-アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) K-1 哺乳類発現系を用いて、組換え DNA 技術により製造される。

Ziv-アフリベルセプトは、97 キロダルトン (kDa) のタンパク質分子量を有する二量体糖タンパク質であり、全分子量の 15% を追加的に構成するグリコシル化部位を含有し、結果的に全分子量は 115 kDa である。

本剤は、発熱性物質および保存剤を含まない無菌の澄明な無色～微黄色の点滴静注用溶液である。本剤は、注射用水 (米国薬局方) 中に、添加物としてポリソルベート 20 (0.1%)、塩化ナトリウム (100 mmol/L)、クエン酸ナトリウム (5 mmol/L)、リン酸ナトリウム (5 mmol/L) およびショ糖 (20%) を含み、ziv-アフリベルセプト濃度が 25 mg/mL となるよう製剤化された溶液 (pH:6.2 に調整) であり、ziv-アフリベルセプト 100 mg を含む本剤 4 mL 入りの単回使用バイアル、および ziv-アフリベルセプト 200 mg を含む本剤 8 mL 入りの単回使用バイアルで供給される。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Ziv-アフリベルセプトは、ヒト VEGF-A (VEGF-A₁₆₅ の平衡解離定数 [K_D] : 0.5 pM、VEGF-A₁₂₁ の K_D : 0.36 pM)、ヒト VEGF-B (K_D : 1.92 pM) およびヒト PlGF (PlGF-2 の K_D : 39 pM) に結合する可溶性受容体として作用する。Ziv-アフリベルセプトは、これらの内因性リガンドに結合することにより、内因性リガンドの同族受容体への結合および同族受容体の活性化を阻害しうる。このような阻害の結果、血管新生は減少し、血管透過性は低下しうる。

動物において、ziv-アフリベルセプトは内皮細胞の増殖を阻害し、これにより、新しい血管の増殖を阻害することが明らかになっている。Ziv-アフリベルセプトは、マウスに異種移植された結腸腫瘍の増殖を阻害した。

12.3 薬物動態

特定の固相酵素免疫測定法 (ELISA) を用いて、遊離形 ziv-アフリベルセプトおよび VEGF に結合した ziv-アフリベルセプトの血漿中濃度を測定した。遊離形 ziv-アフリベルセプトの血漿中濃度は、2~9 mg/kg の用量範囲では、線形の薬物動態を示すと考えられる。本剤を 2 週ごとに 4 mg/kg の用量で静脈内投与後の遊離形 ziv-アフリベルセプトの消失半減期は、約 6 日間 (範囲 : 4~7 日間) であった。遊離形 ziv-アフリベルセプトの濃度は、2 回目の投与で定常状態濃度に達した。本剤を 2 週ごとに 4 mg/kg の用量で投与後の遊離形 ziv-アフリベルセプトの蓄積比は、約 1.2 であった。

特殊な集団

母集団薬物動態解析の結果に基づくと、年齢、人種および性別は、遊離形 ziv-アフリベルセプトの曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。体重が 100 kg 以上の患者における遊離形 ziv-アフリベルセプトの全身曝露量は、体重が 50~100 kg の患者と比べて 29% 増加した。

肝機能障害を有する患者

軽度の肝機能障害 (SGOT/AST 値によらず、総ビリルビン >1.0 x ULN~1.5 x ULN、63 例) および中等度の肝機能障害 (SGOT/AST 値によらず、総ビリルビン >1.5 x ULN~3 x ULN、5 例) を有する患者を含む母集団薬物動態解析の結果に基づくと、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼが遊離形 ziv-アフリベルセプトのクリアランスに及ぼす影響は認められなかった。重度の肝機能障害 (SGOT/AST 値によらず、総ビリルビン >3 x ULN) を有する患者に関するデータは得られていない。

腎機能障害を有する患者

軽度の腎機能障害 (CL_{CR} : 50~80 mL/分、549 例)、中等度の腎機能障害 (CL_{CR} : 30~50 mL/分、96 例) および重度の腎機能障害 (CL_{CR} <30 mL/分、5 例) を有する患者を含む母集団薬物動態解析の結果に基づくと、クレアチニンクリアランスが遊離形 ziv-アフリベルセプトのクリアランスに及ぼす臨床的に重要な影響は認められなかった。

小児

固形癌患者 8 例 (5~17 歳) を対象として、本剤 2.0 mg/kg、2.5 mg/kg あるいは 3.0 mg/kg を 2 週ごとに静脈内投与したとき、遊離形 ziv-アフリベルセプトの消失半減期は、初回投与後、約 4 日間 (範囲 : 3~6 日間) であった。

12.6 心臓電気生理学

1 件の無作為化プラセボ対照試験で、固形腫瘍患者 87 例を対象として、本剤を 3 週ごとに 6 mg/kg の用量で静脈内投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響について評価した。当該試験では、Fridericia の補正法に基づいた QT 間隔の平均値にベースライン値からの大きな変化（プラセボ群の値に対する補正值として 20 ms 超の変化）は認められなかった。しかし、QTc 間隔の平均値にわずかな延長（10 ms 未満の延長）は、試験デザインの限界により、除外できない。

13 非臨床毒性

13.1 発癌、突然変異、受胎能障害

Ziv-アフリベルセプトの発癌性または変異原性を評価した試験は、これまでに実施されていない。

Ziv-アフリベルセプトは、サル生殖機能および受胎能を障害した。性的に成熟したサルを用いた 6 カ月間の反復投与毒性試験では、ziv-アフリベルセプトは、卵巣重量の減少、黄体組織量の減少、成熟卵胞数の減少、子宮内膜および子宮筋層の萎縮、膈萎縮、プロゲステロンピークの抑制ならびに月経出血によって証拠づけられるように、卵巣機能および卵胞発達を阻害した。雄のサルに、精子の形態の変化および精子の運動性の低下が認められた。最低用量（3 mg/kg）を含む検討した全用量で、このような影響が認められた。投与中止後 18 週以内に上記の影響からの回復が認められた。本剤を 3 mg/kg の用量でサルに投与したときの全身曝露量（AUC）は、本剤を推奨用量で患者に投与したときの AUC の約 60%であった。

13.2 動物における毒性および/または薬理

成長期の若齢成獣（性的に成熟した）カニクイザルに最大で 6 カ月間、毎週または 2 週ごとに ziv-アフリベルセプトを静脈内投与した結果、骨（成長板、四肢および体軸骨格に対する影響）、鼻腔（中隔および/または鼻甲介の萎縮/消失）、腎臓（炎症を伴う糸球体症）、卵巣（成熟卵胞、顆粒膜細胞および/または卵胞膜細胞数の減少）ならびに副腎（炎症を伴う空胞形成低下）に変化が認められた。Ziv-アフリベルセプト関連所見のほとんどが、検討した最低用量（3 mg/kg [ヒトでの推奨用量で投与したときの AUC の 60%に相当する用量]）で認められた。

性的に未成熟なカニクイザルを用いた別の試験（ziv-アフリベルセプトを 3 カ月間静脈内投与）でも、同様の影響が認められた。骨格および鼻腔に対する影響からの回復は、投与後の回復期間後でも認められなかった。

ウサギに ziv-アフリベルセプトを反復投与したところ、創傷治癒の遅延が認められた。全層切除および全層切開による皮膚創傷モデルに ziv-アフリベルセプトを投与したところ、線維性反応、血管新生、表皮過形成/再上皮化および線維の張力の低下が認められた。

14 臨床成績

試験 1 は、ベバシズマブによる前治療歴の有無にかかわらず、オキサリプラチンベースの併用化学療法に抵抗性を示す転移性結腸直腸癌（mCRC）患者、または当該療法の実施中もしくは実施後 6 カ月以内に疾患が進行した mCRC 患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。計 1226 例を、本剤（612 例、day 1 に 4 mg/kg の用量で 1 時間かけて点滴静注）またはプラセボ（614 例）と 5-フルオロウラシル+イリノテカン（FOLFIRI：day 1 に Y ラインを使用して、

イリノテカン 180 mg/m² を 90 分かけて点滴静注すると同時にロイコボリン [dl(ラセミ)体] 400 mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し、続いて 5-FU 400 mg/m² をボラス静注後、5-FU 2400 mg/m² を 46 時間かけて持続点滴静注する) の併用群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。両群で、上記治療サイクルを 2 週ごとに繰り返し実施した。疾患進行または許容できない毒性が認められるまで、患者に治療を実施した。有効性の主要評価項目は、全生存期間であった。ECOG パフォーマンスステータス (0、1、2) およびベバシズマブによる前治療歴の有無別に、治療割付けを層別した。

人口統計学的特性は、治療群間で類似していた。本試験に無作為に割り付けた 1226 例 (年齢中央値 : 61 歳) のうち、59% は男性、87% は白人、7% はアジア人、3.5% は黒人であり、98% はベースライン時の ECOG パフォーマンスステータス (PS) が 0 または 1 であった。本試験に無作為に割り付けた 1226 例について、プラセボ/FOLFIRI レジメン群および本剤/FOLFIRI レジメン群の患者のそれぞれ 89% および 90% に、転移/進行時のオキサリプラチンベースの併用化学療法による前治療歴があった。計 346 例 (28%) は、オキサリプラチンベースの前治療と併用して、ベバシズマブの投与を受けていた。

本剤/FOLFIRI レジメン群とプラセボ/FOLFIRI レジメン群とで比較した全体的な有効性の結果を、図 1 に示し表 2 に要約する。

図 1 – 全生存期間 (カ月) – 治療群別の Kaplan-Meier 曲線

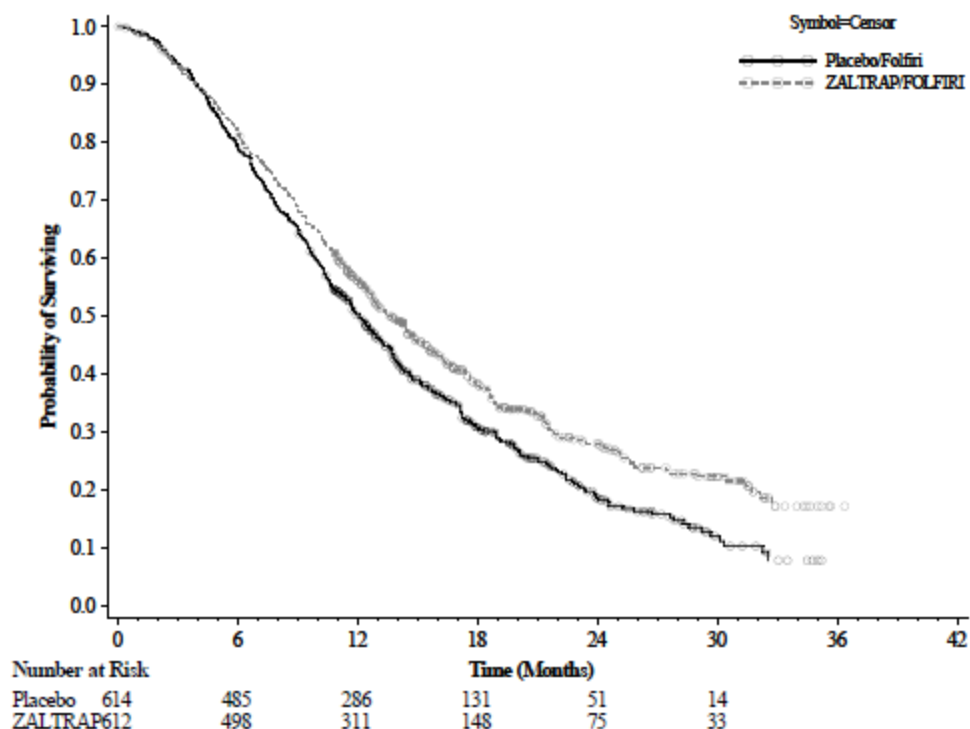


表 2 - 有効性の主要評価項目

	プラセボ/FOLFIRI群 (N=614)	本剤/FOLFIRI群 (N=612)
全生存期間		
死亡例数、n (%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)
全生存期間の中央値 (95% CI) (カ月)	12.06 (11.07~13.08)	13.50 (12.52~14.95)
層別化ハザード比 (95% CI)	0.817 (0.714~0.935)	
層別ログランク検定のp値	0.0032	
無増悪生存期間 (PFS) ^a		
件数、n (%)	454 (73.9%)	393 (64.2%)
PFS中央値 (95% CI) (カ月)	4.67 (4.21~5.36)	6.90 (6.51~7.20)
層別化ハザード比 (95% CI)	0.758 (0.661~0.869)	
層別ログランク検定のp値 ^b	0.00007	
奏効率 (CR+PR) (95% CI) (%) ^c	11.1 (8.5~13.8)	19.8 (16.4~23.2)
層別コクラン・マンテル・ヘンツェル検定のp値	0.0001	

^a PFS (IRCによる腫瘍の評価に基づく) : 有意水準の閾値を0.0001に設定

^b ECOGパフォーマンスステータス (0、1、2) およびベバシズマブによる前治療歴の有無別に層別

^c IRCが判定した客観的全奏効率

無作為化の時点で計画した全生存期間のサブグループ解析 (層別因子別) から得られた全生存期間の HR (95% CI) は、ベバシズマブによる前治療歴のある患者では 0.86 (0.68~1.1)、ベバシズマブによる前治療歴のない患者では 0.79 (0.67~0.93) であった。

16 包装/保存および取扱い

16.1 包装

本剤は、濃度 25 mg/mL の ziv-アフリベルセプトを含む溶液として 5 mL および 10 mL バイアルで供給される。包装サイズはそれぞれ以下のとおりである。

NDC 0024-5840-01 : Ziv-アフリベルセプト 100 mg を含む 4 mL 溶液入りの単回使用バイアル 1 本を含む紙箱

NDC 0024-5840-03 : Ziv-アフリベルセプト 100 mg を含む 4 mL 溶液入りの単回使用バイアル 3 本を含む紙箱

NDC 0024-5841-01 : Ziv-アフリベルセプト 200 mg を含む 8 mL 溶液入りの単回使用バイアル 1 本を含む紙箱

16.2 保存および取扱い

冷蔵庫に 2~8°C (36~46°F) で本剤を保存する。遮光のため、バイアルはオリジナルの外箱に保存する。

17 患者カウンセリング情報

患者には以下のことを助言する：

- 本剤は、重度の出血を引き起こす可能性がある。患者には、出血または出血症状（頭部ふらふら感を含む）がみられた場合には医療提供者に連絡するように助言する。
- 本剤は、創傷治癒障害のリスクを増大させる。患者には、医療提供者に最初に相談することなしに外科手術または医療手技（抜歯を含む）を受けないように指導する。
- 本剤は、高血圧を引き起こす、または既存の高血圧を悪化させる可能性がある。患者には、ルーチンに血圧のモニタリングを受け、血圧の上昇、または高血圧に起因する症状（重度の頭痛、頭部ふらふら感または神経症状を含む）がみられた場合には医療提供者に連絡するように指導する。
- 重度の下痢、嘔吐または腹痛が生じた場合には、医療提供者に知らせる。
- 発熱または他の感染徴候がみられた場合には、医療提供者に知らせる。
- 本剤による動脈血栓塞栓事象のリスク増大について説明する。
- 妊娠または授乳中に本剤を使用した場合の胎児または新生児に対する潜在的リスクについて説明する。また、男女ともに、本剤による治療中、および最後の治療後少なくとも3カ月間は、十分に効果的な方法で避妊する必要性について説明する。患者には、本剤による治療中に本人またはパートナーが妊娠した場合には、医療提供者に直ちに連絡するように助言する。

製造元：

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807,
A SANOFI COMPANY
米国認可番号 1752

ZALTRAP は、Regeneron Pharmaceuticals, Inc. の登録商標である。

© 2014 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. /sanofi-aventis U.S. LLC

2016年6月改訂

欧州添付文書の概要

▼本医薬品は、追加モニタリングの対象である。追加モニタリングにより、新たな安全性情報を迅速に確認できる。医療専門家は、疑われるすべての副作用を報告するように求められている。副作用の報告方法については、4.8項を参照のこと。

1. 医薬品の商品名

ZALTRAP 25 mg/mL concentrate for solution for infusion

2. 組成（成分および含有量）

静注用濃縮液 1 mL 中には、アフリベルセプト*25 mg を含む。

静注用濃縮液 4 mL 入りの各バイアル中には、アフリベルセプト 100 mg を含む。

静注用濃縮液 8 mL 入りの各バイアル中には、アフリベルセプト 200 mg を含む。

*アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）K-1 哺乳類発現系を用いて、組換え DNA 技術により製造される。

添加物の詳細な一覧については、6.1項を参照のこと。

3. 剤形

静注用濃縮液（滅菌濃縮液）

本濃縮液は、澄明な無色～微黄色の溶液である。

4. 臨床特性

4.1 適応症

本剤とイリノテカン/5-フルオロウラシル/フォリン酸（FOLFIRI）化学療法の併用は、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）の成人患者に適応となる。

4.2 用法・用量

抗腫瘍薬の使用経験のある医師の監督下で、本剤を投与すること。

用量

本剤の推奨用量は、4 mg/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 180 mg/m² 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）400 mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し、続いて 5-フルオロウラシル（5-FU）400 mg/m² をボラス静注後、5-FU 2400 mg/m² を 46 時間かけて持続点滴静注する。

2 週ごと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。

用量調節

以下が認められた場合、本剤の投与を中止すること（4.4項を参照）：

- 重度の出血
- 消化管（GI）穿孔
- 瘻孔形成
- 降圧療法で十分にコントロールできない高血圧または高血圧性クレーゼもしくは高血圧性脳症の発現
- 心不全および駆出率低下
- 動脈血栓塞栓事象（ATE）
- グレード4の静脈血栓塞栓事象（肺塞栓症を含む）
- ネフローゼ症候群または血栓性微小血管症（TMA）
- 重度の過敏性反応（気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫およびアナフィラキシーを含む）（4.3項および4.4項を参照）
- 医学的介入を必要とする創傷治癒障害
- 可逆性後白質脳症症候群（PRES） [別名、可逆性後白質脳症症候群（RPLS）]

待期的手術の前の少なくとも4週間は、本剤の投与を一時的に中止すること（4.4項を参照）。

本剤/FOLFIRIの投与の見合わせまたは用量調節	
好中球減少症または血小板減少症 （4.4項および4.8項を参照）	好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上、または血小板数が $75 \times 10^9/L$ 以上になるまで、本剤/FOLFIRIの投与を見合わせる こと。
発熱性好中球減少症または好中球減少性敗血症	以降の治療サイクルで、イリノテカンの用量を15%～20%減量すること。 再発した場合、以降の治療サイクルで、さらに5-FUのボラス静注および持続点滴静注の用量も20%減量すること。 イリノテカンおよび5-FUの減量後に再発した場合、本剤の用量を2 mg/kgまで減量することを検討できる。 顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用を検討してもよい。
軽度から中等度の本剤に対する過敏性反応（潮紅、発疹、蕁麻疹およびそう痒症を含む）（4.4項を参照）	反応が消失するまで、点滴静注を一時的に中止すること。臨床的に必要であれば、コルチコステロイドおよび/または抗ヒスタミン薬による治療を行うことができる。 以降の治療サイクルで、コルチコステロイドおよび/または抗ヒスタミン薬による前治療を検討してもよい。
重度の過敏性反応（気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫およびアナフィラキシーを含む）（4.3項および4.4項を参照）	本剤/FOLFIRIの投与を中止し、適切な薬物療法を実施すること。
本剤の投与の見合わせまたは用量調節	
高血圧 （4.4項を参照）	高血圧がコントロールされるまで、本剤の投与を一時的に中止すること。 至適治療の実施にもかかわらず、再発性の医学的に重大なまたは重度の高血圧がみられた場合、高血圧がコントロールされるまで本剤の投与を中止し、以降の治療サイクルでの本剤の用量を2 mg/kgに減量すること。

蛋白尿 (4.4 項を参照)	蛋白尿量が 2 g/24 時間以上となったときは、本剤の投与を中止し、2 g/24 時間未満になってから、投与を再開すること。 再発した場合、蛋白尿量が 2 g/24 時間未満となるまで、本剤の投与を中止し、以降の用量を 2 mg/kg に減量すること。
本剤と併用時の FOLFIRI の用量調節	
重度の口内炎および手掌・足底発赤 知覚不全症候群	5-FU のボラス静注の用量を減量し、5-FU の持続点滴静注の用量を 20% 減量すること。
重度の下痢	イリノテカンの用量を 15%～20% 減量すること。 以降の治療サイクルで重度の下痢が再発する場合、5-FU のボラス静注および持続点滴静注の用量も 20% 減量すること。 上記 2 段階の減量後も重度の下痢が持続する場合には、FOLFIRI の投与を中止すること。 必要に応じて、止痢薬および水分補給による治療を実施できる。

イリノテカン、5-FU またはフォリン酸に関連する毒性の追加情報については、それぞれの最新の製品特性概要を参照のこと。

特殊な集団

高齢者

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、患者の 28.2% が 65 歳以上 75 歳未満であり、患者の 5.4% が 75 歳以上であった。高齢者に対して、本剤の用量調節の必要はない。

肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者を対象として本剤を用いた正式な試験はこれまでに実施されていない (5.2 項を参照)。臨床データから、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対して、本剤の用量を変更する必要はないことが示唆される。重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与に関するデータはない。

腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者を対象として本剤を用いた正式な試験はこれまでに実施されていない (5.2 項を参照)。臨床データから、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者に対して、本剤の開始用量を変更する必要はないことが示唆される。重度の腎機能障害を有する患者への本剤の投与に関するデータは非常に限られている。したがって、これらの患者には、注意して本剤を投与すること。

小児集団

転移性結腸直腸癌を適応症とする本剤の使用は、小児集団には当てはまらない。

投与方法

本剤の投与方法は、1 時間かけての点滴静注に限られる。本剤は、高浸透圧性 (1000 mOsmol/kg) の濃縮液であるため、無希釈の濃縮液のまま、本剤を後押し静注またはボラス静注として投与してはならない。硝子体内注射液として本剤を投与してはならない。(4.3 項および 4.4 項を参照)。

静注用濃縮液の各バイアルは、単回使用 (単回投与) に限る。

本医薬品を取り扱う前または投与する前に払うべき注意点

投与前の本剤の希釈方法および投与の際に使用する点滴静注セットの使用方法については、6.6項を参照のこと。

4.3 禁忌

アフリベルセプトまたは添加物のいずれかに過敏症を有する患者（6.1項に記載）

本剤は高浸透圧性を有するため、眼/硝子体内への使用は禁忌である（4.4項を参照）。

FOLFIRI レジメンの成分（イリノテカン、5-FU およびフォリン酸）に関連する禁忌については、それぞれの最新の製品特性概要を参照のこと。

4.4 警告および使用上の注意

出血

本剤の投与を受けた患者で、重度のそして時には致死的な出血性事象などの出血のリスク増大が報告されている（4.8項を参照）。

消化管出血およびその他の重度の出血の徴候および症状について、患者をモニターすること。重度の出血がみられる患者には、本剤を投与しないこと（4.2項を参照）。

本剤/FOLFIRI レジメン群で、血小板減少症が報告されている。ベースライン時、本剤を含む各治療サイクルの開始前や臨床上の必要に応じて、血小板数とともに全血球数（CBC）のモニタリングが推奨される。血小板数が $\geq 75 \times 10^9/L$ 以上になるまで、本剤/FOLFIRI の投与を見合わせる（4.2項を参照）。

消化管穿孔

本剤の投与を受けた患者で、消化管穿孔（致死的な消化管穿孔を含む）が報告されている（4.8項を参照）。

消化管穿孔の徴候および症状について、患者をモニターすること。消化管穿孔が発現した患者には、本剤の投与を中止すること（4.2項を参照）。

瘻孔形成

本剤の投与を受けた患者に、消化管および消化管以外の部位の瘻孔形成が発現した（4.8項を参照）。

瘻孔が発現した患者には、本剤の投与を中止すること（4.2項を参照）。

高血圧

本剤/FOLFIRI レジメン群にグレード3~4の高血圧（高血圧既往の患者〔本態性高血圧症1例〕を含む）のリスク増大が認められている（4.8項を参照）。

本剤の投与開始前に、既存の高血圧を十分にコントロールしなければならない。高血圧を十分にコントロールできない場合には、本剤の投与を開始しないこと。本剤による治療期間中、2週ごとに、さらに各投与前、または臨床的に必要に応じて、血圧をモニターすることが推奨される。本剤の投与中に高血圧がみられた場合には、適切な降圧療法により血圧をコントロールすること。また、血圧を定期的にモニターすること。至適治療の実施にもかかわらず、再発性の医学的に重大なまたは重度の高血圧がみられた場合には、高血圧がコントロールされるまで、本剤の投与を中止すること。また、以降の治療サイクルでは、本剤の用量を2 mg/kg に減量すること。適切な降圧療法もしくは本剤の減量により高血圧を十分に管理できない場合、または、高血圧性クレーゼもしくは高血圧性脳症が発現した場合には、本剤の投与を恒久的に中止すること（4.2項を参照）。

患者が基礎疾患に心血管疾患を有する場合、高血圧はこれを悪化させることがある。冠動脈疾患またはうっ血性心不全などの臨床的に重大な心血管疾患の病歴がある患者に本剤を投与する場合には注意が必要である。NYHA 分類 III 度または IV 度のうっ血性心不全患者には、本剤を投与しないこと。

心不全および駆出率低下

本剤の投与を受けた患者に、心不全および駆出率低下の発現が認められている。本剤投与中は、左心室機能について、ベースラインの評価と定期的な評価を考慮すること。心不全および駆出率低下の徴候および症状について患者をモニターすること。心不全および駆出率低下が発現した患者には、本剤の投与を中止すること。

血栓塞栓事象

動脈血栓塞栓事象 (ATE)

本剤の投与を受けた患者に、ATE（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、動脈塞栓症および虚血性大腸炎を含む）の発現が認められている（4.8 項を参照）。

ATE が発現した患者には、本剤の投与を中止すること（4.2 項を参照）。

静脈血栓塞栓事象 (VTE)

本剤の投与を受けた患者で、VTE（深部静脈血栓症 [DVT] および肺塞栓症 [まれに致死的である] を含む）の発現が報告されている（4.8 項を参照）。

生命を脅かす（グレード 4）血栓塞栓事象（肺塞栓症を含む）が発現した患者には本剤の投与を中止すること（4.2 項を参照）。グレード 3 の DVT が発現した患者には、臨床的に必要であれば、抗凝固療法を実施し、本剤による治療を継続すること。適切な抗凝固療法の実施にもかかわらず再発した場合には、本剤の投与を中止すること。グレード 3 以下の血栓塞栓事象が発現した患者については、注意深くモニターする必要がある。

蛋白尿

本剤の投与を受けた患者に、重度の蛋白尿、ネフローゼ症候群および血栓性微小血管症（TMA）の発現が認められている（4.8 項を参照）。

毎回、本剤を投与する前に、蛋白尿の発現または悪化について尿試験紙検査および/または尿蛋白クレアチニン比（UPCR）により蛋白尿をモニターすること。尿試験紙検査で蛋白が 2+ 以上、UPCR が 1 を超えるまたは蛋白/クレアチニン比（PCR）が 100 mg/mmol を超える患者には、24 時間蓄尿検査を実施すること。

蛋白尿量が 2 g/24 時間以上となったときは、本剤の投与を中止し、2 g/24 時間未満になってから、投与を再開すること。再発した場合、蛋白尿量が 2 g/24 時間未満となるまで、本剤の投与を中止し、以降の用量を 2 mg/kg に減量すること。ネフローゼ症候群または TMA が発現した患者には、本剤の投与を中止すること（4.2 項を参照）。

好中球減少症および好中球減少合併症

本剤/FOLFIRI レジメン群に、好中球減少合併症（発熱性好中球減少症および好中球減少性感染）の高い発現率が認められている（4.8 項を参照）。

ベースライン時および本剤を含む各治療サイクルの開始前に、白血球分画とともに全血球数（CBC）のモニタリングが推奨される。好中球数が $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以上になるまで、本剤/FOLFIRI の投与を見合わせる（4.2 項を参照）。好中球減少合併症のリスクが高い可能性のある患者には、グレード 3 以上の好中球減少症の初回発現時に G-CSF の治療的使用を、また二次予防を検討してもよい。

下痢および脱水

本剤/FOLFIRI レジメン群に、重度の下痢の高い発現率が認められている（4.8 項を参照）。

必要に応じて、FOLFIRI レジメンの用量調節（4.2 項を参照）、止痢薬の投与および水分補給を行うこと。

過敏性反応

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群で、重度の過敏性反応が報告されている（4.8 項を参照）。

重度の過敏性反応（気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫およびアナフィラキシーを含む）が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な医療処置を実施すること（4.2 項を参照）。

本剤に対する軽度から中等度の過敏性反応（潮紅、発疹、蕁麻疹およびそう痒症を含む）が発現した場合には、反応が消失するまで、本剤の投与を一時的に中止すること。臨床的に必要であれば、コルチコステロイドおよび/または抗ヒスタミン薬による治療を開始することができる。

以降の治療サイクルでは、コルチコステロイドおよび/または抗ヒスタミン薬による前治療を検討してもよい（4.2 項を参照）。過敏性反応歴のある患者に本剤を再投与する場合には、コルチコステロイド投与などの予防法にかかわらず一部の患者で再発性の過敏性反応が観察されているため、注意を必要とする。

創傷治癒障害

動物モデルにおいて、本剤は創傷治癒を障害した（5.3 項を参照）。

本剤による創傷治癒障害（創離開、吻合部漏出）の可能性が報告されている（4.8 項を参照）。

待期的手術の前の少なくとも 4 週間は、本剤の投与を中止すること。

大手術後の少なくとも 4 週間、そして手術創が完全に治癒するまでは、本剤の投与を開始しないことが推奨される。小手術（中心静脈アクセスポート留置、生検および抜歯など）の場合には、手術創が完全に治癒すれば、本剤の投与を開始/再開してもよい。医学的介入を必要とする創傷治癒障害がみられる患者に対しては、本剤の投与を中止すること（4.2 項を参照）。

顎骨壊死（ONJ）

本剤の投与を受けた癌患者で顎骨壊死の発現が報告されており、その一部は、顎骨壊死を特定されたリスクとしてもつビスホスホネート系製剤の静脈内投与による前治療または併用療法を受けていた。本剤およびビスホスホネート系製剤の静脈内投与を併用または連続的に投与する場合には注意すること。

同様に、侵襲性の歯科処置も顎骨壊死のリスクファクターとされている。本剤での治療開始前に、歯科検診や予防歯科を考慮すること。可能であれば、本剤を投与された患者およびビスホスホネート系製剤を以前に投与していたあるいは投与している患者には、侵襲性の歯科処置は避けること（4.8 項を参照）。

可逆性後白質脳症症候群（PRES）

mCRC 患者を対象とした第 III 相ピボタル試験では、PRES の発現は報告されなかった。他の試験では、本剤の単独投与を受けた患者および本剤と他の化学療法薬との併用投与を受けた患者で PRES の発現が報告された（4.8 項を参照）。

PRES は、異常な精神状態、痙攣発作、悪心、嘔吐、頭痛または視覚障害を呈することがある。PRES の診断は、脳磁気共鳴断層撮影（MRI）によって確定される。

PRES を発現した患者には、本剤の投与を中止すること（4.2 項を参照）。

高齢者

65 歳以上の高齢者には、下痢、浮動性めまい、無力症、体重減少および脱水のリスク増大が認められた。下痢および脱水の徴候および症状を迅速に検出し治療するため、また、潜在的リスクを最小限に抑えるために慎重なモニタリングが推奨される（4.8 項を参照）。

腎機能障害を有する患者

重度の腎機能障害を有する患者への本剤の投与に関して入手できるデータは非常に限られている。本剤の用量調節の必要はない（4.2 項、4.8 項および 5.2 項を参照）。

パフォーマンスステータスおよび併存症

ECOG パフォーマンスステータスが 2 以上または重大な併存症を有する患者は、臨床転帰不良のリスクが高くなる可能性があり、早期の臨床症状の悪化について注意深くモニターする必要がある。

硝子体内への適応外使用

本剤は、高浸透圧溶液であり、眼内環境に適合するには製剤化されていない。硝子体内注射液として本剤を投与してはならない（4.3 項を参照）。

4.5 その他の薬物との相互作用およびその他の相互作用形態

母集団薬物動態解析および試験間の比較では、本剤と FOLFIRI レジメンとの間に、いかなる薬物動態学的な薬物-薬物相互作用も認められなかった。

4.6 受胎能、妊娠および授乳

妊娠可能な女性 / 男性および女性における避妊

妊娠可能な女性には、本剤での治療中は妊娠を避けるように助言し、胎児に及ぼし得る危険について知らせるべきである。妊娠可能な女性および生殖可能な男性は、本剤による治療中、および最後の治療から少なくとも 6 カ月後までは有効な避妊を実施すべきである。

妊娠

妊婦への本剤の使用に関するデータはない。動物試験では、本剤による生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。胎児の発生には血管新生が極めて重要であるため、本剤投与後の血管新生の阻害は、妊娠に悪影響を及ぼす可能性がある。潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ、本剤を妊婦に投与すること。患者が本剤による治療期間中に妊娠する場合、患者には胎児に対し及ぼし得る危険について知らせるべきである。

授乳

本剤が乳汁産生に及ぼす影響、母乳中への本剤の有無、または母乳中への本剤の存在が母乳栄養児に及ぼす影響を評価する試験はこれまでに実施されていない。

アフリベルセプトが乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。本剤による新生児/乳児に対するリスクは否定できない。乳児への授乳の有益性と患者への治療の有益性を考慮して、授乳を中止するか、本剤による治療を中止する/控えるかの判断をする必要がある。

受胎能

サルを用いた試験の結果に基づくと、本剤による治療期間中は、男性および女性の受胎能は低下する可能性がある（5.3 項を参照）。

4.7 運転能および機械操作能に及ぼす影響

本剤が運転能および機械操作能に及ぼす影響は、ないまたは無視できる程度のものである。患者に、視力、集中力または反応能力に影響を及ぼす症状がみられた場合には、運転や機械の操作をしないように助言すべきである（4.8 項を参照）。

4.8 有害事象

安全性プロファイルの概要

転移性結腸直腸癌の治療歴のある 1216 例を対象とした第 III 相試験で、本剤と FOLFIRI を併用したときの安全性を評価した。本試験では、611 例が FOLFIRI と併用して 2 週ごとに本剤 4

mg/kgの投与（これを治療1サイクルとする）を受け、605例がFOLFIRIとプラセボの併用投与を受けた。本剤/FOLFIRIレジメンを受けた患者ではサイクル数の中央値は9サイクルであった。

本剤/FOLFIRIレジメン群における発現率がプラセボ/FOLFIRIレジメン群よりも2%以上高いと報告された主な副作用（全グレード、発現率：20%以上）は、発現率の高い順に、白血球減少症、下痢、好中球減少症、蛋白尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、口内炎、疲労、血小板減少症、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、高血圧、体重減少、食欲減退、鼻出血、腹痛、発声障害、血清クレアチニン増加および頭痛であった（表1を参照）。

本剤/FOLFIRIレジメン群における発現率がプラセボ/FOLFIRIレジメン群よりも2%以上高いと報告されたグレード3~4の主な副作用（発現率：5%以上）は、発現率の高い順に、好中球減少症、下痢、高血圧、白血球減少症、口内炎、疲労、蛋白尿および無力症であった（表1を参照）。

本剤/FOLFIRIレジメン群の1%以上に発現した、治療の恒久的中止に至った主な副作用は、血管障害（3.8%、高血圧[2.3%]を含む）、感染症（3.4%）、無力症/疲労（1.6%、2.1%）、下痢（2.3%）、脱水（1%）、口内炎（1.1%）、好中球減少症（1.1%）、蛋白尿（1.5%）および肺塞栓症であった（1.1%）。

副作用の概要表

本剤/FOLFIRIレジメン群における発現率がプラセボ/FOLFIRIレジメン群よりも2%以上高いと報告された副作用および臨床検査値異常を、MedDRAの器官別大分類および発現頻度別に表1に示す。表1に示した副作用の定義は、mCRC患者を対象とした試験において本剤の投与群における発現率がプラセボ投与群よりも2%以上高かった臨床副作用または臨床検査値異常、である。なお、副作用には、上記の閾値を満たさないが、抗VEGF薬の薬剤クラスにみられる副作用と一致したもの、アフリベルセプトに関する試験のいずれにもみられたものを含む。副作用の重症度については、NCI CTC第3.0版（グレード3以上 = G≥3）に従って分類した。発現頻度は、全グレードの副作用に基づき、以下のように定義する：極めて高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上 1/10未満）、低頻度（1/1000以上 1/100未満）、まれ（1/10,000以上 1/1000未満）、極めてまれ（1/10,000未満）、不明（入手データからは推定できない）。

表1 - mCRC患者を対象とした試験において本剤/FOLFIRIレジメン群で報告された副作用

器官別大分類 発現頻度	副作用	
	全グレード	グレード3以上
感染症および寄生虫症		
極めて高頻度	感染(1)	感染(1)
高頻度	好中球減少性感染/敗血症(1) 尿路感染 鼻咽頭炎	好中球減少性感染/敗血症(1)
低頻度		尿路感染
血液およびリンパ系障害		
極めて高頻度	白血球減少症(2) 好中球減少症(1),(2) 血小板減少症(2)	白血球減少症(2) 好中球減少症(2)
高頻度	発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症 血小板減少症(2)

器官別大分類 発現頻度	副作用	
	全グレード	グレード3以上
免疫系障害		
高頻度	過敏症(1)	
低頻度		過敏症(1)
代謝および栄養障害		
極めて高頻度	食欲減退 体重減少	
高頻度	脱水(1)	脱水(1) 食欲減退 体重減少
心臓障害		
低頻度	心不全	
まれ	駆出率低下	
神経系障害		
極めて高頻度	頭痛	
高頻度		頭痛
低頻度	PRES(1),(4)	PRES(1),(4)
血管障害		
極めて高頻度	高血圧(1) 出血(1)	高血圧
高頻度	動脈血栓塞栓症(1) 静脈血栓塞栓症(1)	動脈血栓塞栓症(1) 静脈血栓塞栓症(1) 出血(1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
極めて高頻度	呼吸困難 鼻出血 発声障害	
高頻度	口腔咽頭痛 鼻漏	
低頻度		呼吸困難 鼻出血 発声障害 口腔咽頭痛
胃腸障害		
極めて高頻度	下痢(1) 口内炎 腹痛 上腹部痛	下痢(1) 口内炎
高頻度	直腸出血 瘻孔(1) アフタ性口内炎 痔核	腹痛 上腹部痛

器官別大分類 発現頻度	副作用	
	全グレード	グレード3以上
	肛門周囲痛 歯痛	
低頻度	消化管穿孔(1)	消化管穿孔(1) 直腸出血 瘻孔(1) アフタ性口内炎 肛門周囲痛
肝胆道系障害		
極めて高頻度	AST 増加(2) ALT 増加(2)	
高頻度		AST 増加(2) ALT 増加(2)
皮膚および皮下組織障害		
極めて高頻度	手掌・足底発赤知覚不全症候群	
高頻度	皮膚色素過剰	手掌・足底発赤知覚不全症候群
低頻度	創傷治癒障害(1)	創傷治癒障害(1)
筋骨格系および結合組織障害		
低頻度	顎骨壊死 (ONJ)	
腎および尿路障害		
極めて高頻度	蛋白尿(1),(3) 血清クレアチニン増加	
高頻度		蛋白尿(1),(3)
低頻度	ネフローゼ症候群(1) 血栓性微小血管症(1)	ネフローゼ症候群(1) 血栓性微小血管症(1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
極めて高頻度	無力症	無力症
注：副作用は、MedDRA 第 13.1 版を用い、NCI CTC 第 3.0 版に従って分類した。		
(1) 本項の"特定の副作用の説明"を参照		
(2) 臨床検査値に基づく（臨床検査による評価を受けた患者について、発現率を算出）		
(3) 臨床データと臨床検査値データをまとめた。		
(4) mCRC 患者を対象とした試験では報告されなかったが、患者に本剤を単独投与および FOLFIRI 以外の化学療法薬と併用投与した他の試験で報告された PRES。		

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、貧血、悪心、嘔吐、便秘、脱毛症、アルカリホスファターゼ増加および高ビリルビン血症が、患者の 20%以上に発現した。これらの副作用の発現率は群間で同程度であり、本剤/FOLFIRI レジメン群とプラセボ/FOLFIRI レジメン群を比較して、発現率に 2%を超える群間差は認められなかった。

特定の副作用の説明

出血

本剤の投与を受けた患者に、重度のそして時には致死的な出血性事象などの出血のリスク増大が認められている。mCRC 患者を対象としたピボタル試験での出血事象（全グレード）の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 37.8%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 19.0%と報告された。最も多く報告された出血のエピソードは、軽度（グレード 1～2）の鼻出血であり、本剤/FOLFIRI レジメン群の 27.7%に発現した。消化管出血、血尿および術後出血などのグレード 3～4 の出血の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 2.9%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1.7% と報告された。他の試験では、致死的事象を含む重度の頭蓋内出血および肺出血/咯血が、本剤の投与を受けた患者に発現した（4.4 項を参照）。

消化管穿孔

本剤の投与を受けた患者で、消化管穿孔（致死的な消化管穿孔を含む）が報告されている。mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、消化管穿孔（全グレード）が、本剤/FOLFIRI レジメン群の 611 例中 3 例（0.5%）で、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 605 例中 3 例（0.5%）で報告された。グレード 3～4 の消化管穿孔が、本剤/FOLFIRI レジメン群の 3 例（0.5%）に、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 2 例（0.3%）に発現した。3 件の第 III 相プラセボ対照試験（それぞれ、結腸直腸癌、膵癌および肺癌患者集団を対象）全体の消化管穿孔（全グレード）の発現率は、本剤の投与を受けた患者では 0.8%、プラセボ投与を受けた患者では 0.3%であった。本剤の投与を受けた患者の 0.8%、プラセボ投与を受けた患者の 0.2%にグレード 3～4 の消化管穿孔が発現した（4.4 項を参照）。

瘻孔形成

本剤の投与を受けた患者に、消化管および消化管以外の部位の瘻孔形成が発現した。mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 611 例中 9 例（1.5%）、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 605 例中 3 例（0.5%）で、瘻孔（肛門、腸膀、腸管皮膚、結腸腔、腸管部位）が報告された。本剤の投与を受けた 2 例（0.3%）、プラセボの投与を受けた 1 例（0.2%）に、グレード 3 の消化管瘻孔形成が発現した。3 件の第 III 相プラセボ対照試験（それぞれ、結腸直腸癌、膵癌および肺癌患者集団を対象）全体の瘻孔（全グレード）の発現率は、本剤の投与を受けた患者では 1.1%、プラセボの投与を受けた患者では 0.2%であった。本剤の投与を受けた患者の 0.2%、プラセボ投与を受けた患者の 0.1%に、グレード 3～4 の瘻孔が発現した（4.4 項を参照）。

高血圧

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 41.2%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 10.7%で、高血圧（全グレード）が報告されている。本剤/FOLFIRI レジメン群の患者に、グレード 3～4 の高血圧（高血圧既往の患者 [本態性高血圧症 1 例] を含む）のリスク増大が認められている。プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 1.5%、本剤/FOLFIRI レジメン群の 19.1%で、グレード 3 の高血圧（既存の降圧療法薬の用量調節または複数の医薬品による治療を必要とする）が報告された。本剤/FOLFIRI レジメン群の 1 例（0.2%）で、グレード 4 の高血圧（高血圧性クレーゼ）が報告された。グレード 3～4 の高血圧が発現した本剤/FOLFIRI レジメン群の患者の 54%が、初めての治療の 2 回目の治療サイクル中に発現した（4.4 項を参照）。

血栓塞栓事象

動脈血栓塞栓事象

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 2.6%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 1.5%で、ATE（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、動脈塞栓症および虚血性大腸炎を含む）が報告された。本剤/FOLFIRI レジメン群の 11 例（1.8%）、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 3 例（0.5%）に、グレード 3～4 の ATE が発現した。3 件の第 III 相プラセボ対照試験（それぞれ、結腸直腸癌、膵癌および肺癌患者集団を対象）全体の ATE（全グレード）の発現率は、本剤の投与を受けた患者では 2.3%、プラセボ投与を受けた患者では 1.7%であった。本剤の投与を受けた患者の 1.7%、プラセボ投与を受けた患者の 1.0%に、グレード 3～4 の ATE が発現した（4.4 項を参照）。

静脈血栓塞栓事象

静脈血栓塞栓事象（VTE）には、深部静脈血栓症および肺塞栓症が含まれる。mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 9.3%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 7.3%に、VTE（全グレード）が発現した。本剤/FOLFIRI レジメン群の 7.9%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 6.3%に、グレード 3～4 の VTE が発現した。本剤/FOLFIRI レジメン群の 4.6%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 3.5%に肺塞栓症が発現した。3 件の第 III 相プラセボ対照試験（それぞれ、結腸直腸癌、膵癌および肺癌患者集団を対象）全体の VTE（全グレード）の発現率は、本剤の投与を受けた患者では 7.1%、プラセボ投与を受けた患者では 7.1%であった。

蛋白尿

mCRC 患者を対象としたピボタル試験での蛋白尿の発現率（臨床データと臨床検査値データをまとめた）は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 62.2%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 40.7%と報告された。グレード 3～4 の蛋白尿の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 7.9%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1.2%であった。本剤/FOLFIRI レジメン群の 2 例（0.5%）にネフローゼ症候群が発現した。一方、プラセボ/FOLFIRI レジメン群には発現しなかった。蛋白尿および高血圧が認められた本剤/FOLFIRI レジメン群の 1 例は、血栓性微小血管症（TMA）と診断された。3 件の第 III 相プラセボ対照試験（それぞれ、結腸直腸癌、膵癌および肺癌患者集団を対象）全体のネフローゼ症候群の発現率は、本剤の投与を受けた患者では 0.5%、プラセボ投与を受けた患者では 0.1%であった（4.4 項を参照）。

好中球減少症および好中球減少合併症

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 67.8%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 56.3%で、好中球減少症（全グレード）が報告されている。グレード 3～4 の好中球減少症の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 36.7%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 29.5%であった。最も多くみられたグレード 3～4 の好中球減少合併症は発熱性好中球減少症であり、その発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 4.3%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1.7%であった。本剤/FOLFIRI レジメン群の 1.5%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 1.2%に、グレード 3～4 の好中球減少性感染/敗血症が発現した（4.4 項を参照）。

感染症

感染症（尿路感染、鼻咽頭炎、上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染および菌感染を含む）の発現率は、プラセボ/FOLFIRI レジメン群（全グレード：32.7%、グレード 3～4：6.9%）よりも本剤/FOLFIRI レジメン群（全グレード：46.2%、グレード 3～4：12.3%）で高かった。

下痢および脱水

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 69.2%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 56.5%に、下痢（全グレード）が発現した。本剤/FOLFIRI レジメン群の 9.0%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 3.0%に、脱水（全グレード）が発現した。グレード 3～4 の下痢の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 19.3%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 7.8%と報告された。グレード 3～4 の脱水の発現率は、本剤/FOLFIRI レジメン群では 4.3%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群では 1.3%と報告された（4.4 項を参照）。

過敏性反応

mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 0.3%、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 0.5%で重度の過敏性反応が報告されている（4.4 項を参照）。

創傷治癒障害

本剤の投与により、創傷治癒障害（創離開、吻合部漏出）が生じる可能性がある。mCRC 患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 3 例（0.5%）、プラセボ/FOLFIRI レジメン群の 5 例（0.8%）で、創傷治癒障害が報告された。本剤/FOLFIRI レジメン群の 2 例（0.3%）で、グレード 3 の創傷治癒障害が報告された。プラセボ/FOLFIRI レジメン群では、報告されなかった。3 件の第 III 相プラセボ対照試験（それぞれ、結腸直腸癌、膵癌および肺癌患者集団を対象）全体の創傷治癒障害（全グレード）の発現率は、本剤の投与

を受けた患者では0.5%、プラセボ投与を受けた患者では0.4%であった。本剤の投与を受けた患者の0.2%に、グレード3~4の創傷治癒障害が発現した。プラセボ投与を受けた患者には発現しなかった(4.4項を参照)。

可逆性後白質脳症症候群 (PRES)

mCRC患者を対象とした第III相ピボタル試験では、PRESは報告されなかった。他の試験では、本剤の単剤療法群(0.5%)および本剤と他の化学療法薬の併用群でPRESが報告された(4.4項を参照)。

本剤/FOLFIRIレジメン群とプラセボ/FOLFIRIレジメン群における発現率の差が5%以上あるとして追加報告された副作用および臨床検査値異常(全グレード)

本剤/FOLFIRIレジメン群とプラセボ/FOLFIRIレジメン群における発現率の差が5%以上あるとして報告された副作用および臨床検査値異常(全グレード)を(発現率の高い順に)以下に示す:白血球減少症(全グレード:78.3%、72.4%、グレード3~4:15.6%、12.2%)、AST増加(全グレード:57.5%、50.2%、グレード3~4:3.1%、1.7%)、口内炎(全グレード:50.1%、32.9%、グレード3~4:12.8%、4.6%)、疲労(全グレード:47.8%、39.0%、グレード3~4:12.6%、7.8%)、血小板減少症(全グレード:47.4%、33.8%、グレード3~4:3.3%、1.7%)、ALT増加(全グレード:47.3%、37.1%、グレード3~4:2.7%、2.2%)、食欲減退(全グレード:31.9%、23.8%、グレード3~4:3.4%、1.8%)、体重減少(全グレード:31.9%、14.4%、グレード3~4:2.6%、0.8%)、発声障害(全グレード:25.4%、3.3%、グレード3~4:0.5%、0%)、頭痛(全グレード:22.3%、8.8%、グレード3~4:1.6%、0.3%)、無力症(全グレード:18.3%、13.2%、グレード3~4:5.1%、3.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(全グレード:11.0%、4.3%、グレード3~4:2.8%、0.5%)および皮膚色素過剰(全グレード:8.2%、2.8%、グレード3~4:0%、0%)。

小児集団

小児患者における本剤の安全性は確立されていない。

その他の特殊な集団

高齢者

mCRC患者を対象としたピボタル試験では、本剤/FOLFIRIレジメン群の611例中172例(28.2%)が、65歳以上75歳未満であり、33例(5.4%)が75歳以上であった。高齢者(65歳以上)の方が本剤による副作用が多く発現する可能性がある。高齢者における下痢、浮動性めまい、無力症、体重減少および脱水の発現率は、若年患者よりも5%高かった。下痢および可能性のある脱水の発現について、高齢者を注意深くモニターする必要がある(4.4項を参照)。

腎機能障害を有する患者

3件の第III相プラセボ対照試験で本剤の投与を受けた患者のうちベースライン時に軽度の腎機能障害が認められた患者(352例)における副作用の発現率は、腎機能障害のない患者(642例)と同程度であった。ベースライン時に中等度/重度の腎機能障害が認められ、本剤の投与を受けた患者数(49例)は限られていた。これらの患者のうち、腎機能障害を有する患者と腎機能障害のない患者との間で腎臓に関連しない事象の発現率は、全般的に同程度であった。ただし、発現率が10%を超えた脱水(全グレード)を除く(4.4項を参照)。

免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、本剤は免疫原性を示す可能性がある。

すべての抗癌剤の臨床試験において、プラセボの投与を受けた患者と本剤の投与を受けた患者の双方で、ADAアッセイにおいて、抗体価の低い抗薬物抗体(ADA)反応(ベースライン後)が同程度の頻度(それぞれ、3.3%と3.8%)で認められた。抗体価の高い抗アフリベルセプト抗体反応が検出された患者はいなかった。本剤の投与を受けた17例(1.6%)およびプラセボの投与を受けた2例(0.2%)が、中和抗体アッセイでも陽性を示した。mCRC患者を対象としたピボタル試験では、ADAアッセイで陽性を示した頻度は、本剤/FOLFIRIレジメン群(521例中8例[1.5%])よりも、プラセボ/FOLFIRIレジメン群(18/526[3.4%])にお

いて高かった。mCRC 患者を対象としたピボタル試験での中和抗体アッセイで陽性を示した頻度も、本剤/FOLFIRI レジメン群（521 例中 1 例 [0.19%]）よりも、プラセボ/FOLFIRI レジメン群（526 例中 2 例 [0.38%]）において高かった。免疫原性アッセイで陽性を示した患者において、本剤の薬物動態プロファイルに対する影響は認められなかった。

プラセボの投与を受けた患者と本剤の投与を受けた患者において ADA アッセイの結果が類似していたことを考慮すると、これらのアッセイに基づく本剤の免疫原性の実際の発現率は、過大評価されている可能性が高い。

免疫原性のデータは、アッセイの感度と特異度に大きく左右される。さらに、あるアッセイにおいて観察される抗体陽性率は、検体の取扱い、検体採取の時期、併用薬および基礎疾患の有無などのいくつかの因子の影響を受ける可能性がある。このような理由から、本剤に対する抗体の発現率と他の薬剤に対する抗体発現率との比較では、誤った結論が導かれることがある。

疑われる副作用の報告

医薬品の販売承認後の疑われる副作用の報告は重要である。このような報告により、医薬品のベネフィット・リスク・バランスを継続的にモニタリングすることができる。医療専門家は、[付録 V](#)に記載されている全国報告システムを通じて、疑われるすべての副作用を報告するように求められている。

4.9 過量投与

本剤を 2 週ごとに 7 mg/kg または 3 週間ごとに 9 mg/kg の用量を超えて投与したときの安全性に関する情報は無い。これらの用量で投与したときと治療用量で投与したときにみられる主な副作用は類似していた。

本剤を過量投与したときの特異的解毒剤はない。過量投与した場合には、特に高血圧および蛋白尿のモニタリングおよび治療に関して、適切な補助的処置によりこれを管理すること。いかなる副作用もモニターできるように、患者を十分な医学的管理下におくこと（4.8 項を参照）。

5. 薬理学的性質

5.1 薬力学的特性

本剤が属する薬物治療薬群：抗腫瘍薬、その他の抗腫瘍薬（ATC コード：L01XX44）

作用機序

血管内皮細胞増殖因子 A および B（VEGF-A および VEGF-B）ならびに胎盤増殖因子（PlGF）は、血管新生因子の一つである VEGF ファミリーに属し、内皮細胞の強力な分裂促進因子、走化性因子および血管透過性因子として作用する。VEGF-A は、内皮細胞表面に存在する 2 種の受容体チロシンキナーゼである VEGFR-1 および VEGFR-2 を介して作用する。PlGF および VEGF-B は、白血球表面にも存在する VEGFR-1 にのみ結合する。VEGF-A によってこれらの受容体が過剰活性化する結果、病理学的血管新生が生じ、過剰な血管透過性が亢進する。PlGF も、病理学的血管新生および炎症細胞の腫瘍への動員に関連する。

科学文献では VEGF トラップとしても知られているアフリベルセプトは、ヒト VEGF 受容体 1 および 2 の細胞外ドメイン由来の VEGF 結合部分がヒト IgG1 の Fc 部分に融合されて構成される組換え融合タンパク質である。アフリベルセプトは、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）K-1 哺乳類発現系を用いて、組換え DNA 技術により製造される。アフリベルセプトは、97 キロダルトン（kDa）のタンパク質分子量を有する二量体糖タンパク質であり、全分子量の 15% を追加的に構成するグリコシル化部位を含有し、結果的に全分子量は 115 kDa である。

アフリベルセプトは、VEGF-A に結合する可溶性のデコイ受容体として作用し、VEGF に対する結合親和性は、VEGF-A の天然受容体だけでなく関連リガンドである PIGF および VEGF-B よりも高い。アフリベルセプトは、リガンドトラップとして作用することにより、内因性リガンドの同族受容体への結合を阻止し、これにより、受容体を介するシグナル伝達を阻害する。

アフリベルセプトは、VEGF 受容体の活性化および内皮細胞の増殖を阻害し、これにより、腫瘍に酸素と栄養分を供給する新しい血管の増殖を阻害する。

アフリベルセプトは、ヒト VEGF-A (VEGF-A₁₆₅ の平衡解離定数 [K_D] 0.5 pM ; VEGF-A₁₂₁ の K_D 0.36 pM)、ヒト PIGF (PIGF-2 の K_D 39 pM) およびヒト VEGF-B (K_D 1.92 pM) に結合し、検出可能な生物学的活性を有さない安定な不活性複合体を形成する。

薬力学的作用

異種移植腫瘍または同種移植腫瘍を有するマウスにアフリベルセプトを投与したところ、さまざまな癌種の増殖が阻害された。

臨床的有効性および安全性

ベバシズマブによる前治療歴の有無にかかわらず、オキサリプラチンベースの前治療歴のある転移性結腸直腸癌患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、本剤の有効性および安全性を評価した。計 1226 例を、本剤 (612 例、day 1 に 4 mg/kg の用量で 1 時間かけて点滴静注) またはプラセボ (614 例) と 5-フルオロウラシル+イリノテカン (FOLFIRI : day 1 に Y ラインを使用して、イリノテカン 180 mg/m² 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] 400 mg/m² を 2 時間かけて点滴静注し、続いて 5-FU 400 mg/m² をボラス静注後、5-FU 2400 mg/m² を 46 時間かけて持続点滴静注する) の併用群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。両群で、上記治療サイクルを 2 週ごとに繰り返し実施した。疾患進行または許容できない毒性が認められるまで、患者に治療を実施した。有効性の主要評価項目は、全生存期間であった。ECOG パフォーマンスステータス (0、1、2) およびベバシズマブによる前治療歴の有無別に、治療割付けを層別した。

人口統計的データ (年齢、人種、ECOG パフォーマンスステータスおよびベバシズマブによる前治療歴の有無) は、治療群間で良くバランスがとれていた。本試験に無作為に割り付けた 1226 例 (年齢中央値 : 61 歳) のうち、58.6% は男性であり、97.8% はベースライン時の ECOG パフォーマンスステータス (PS) が 0 または 1 であり、2.2% はベースライン時の ECOG パフォーマンスステータス (PS) が 2 であった。本試験に無作為に割り付けた 1226 例について、プラセボ/FOLFIRI レジメン群および本剤/FOLFIRI レジメンの患者のそれぞれ 89.4% および 90.2% に、転移/進行時のオキサリプラチンベースの併用化学療法による前治療歴があった。患者の約 10% (プラセボ/FOLFIRI レジメン群および本剤/FOLFIRI レジメンの患者のそれぞれ 10.4% および 9.8%) には、オキサリプラチンベースのアジュバント化学療法による前治療歴および、アジュバント化学療法の実施中または終了後 6 カ月以内の病勢進行歴があった。373 例 (30.4%) で、オキサリプラチンベースの治療レジメンは、ベバシズマブによる治療レジメンと併用されていた。

本剤/FOLFIRI レジメン群とプラセボ/FOLFIRI レジメン群とで比較した全体的な有効性の結果を、図 1 に示し表 2 に要約する。

図 1 – 全生存期間（カ月） – 治療群別の Kaplan・マイヤー曲線 – ITT 解析対象集団

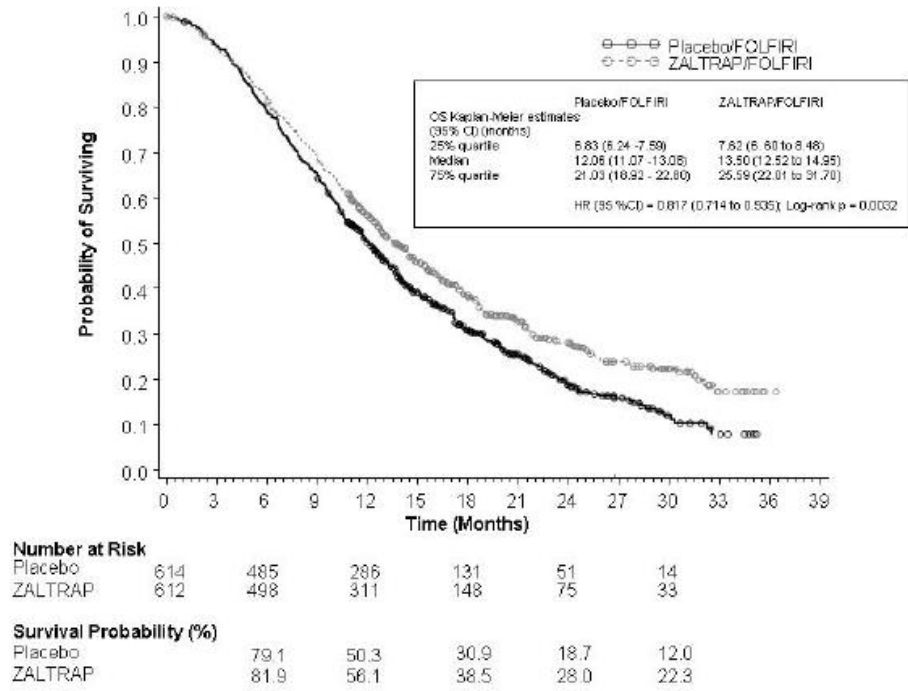


表2 - 有効性の主要評価項目^a - ITT 解析対象集団

	プラセボ/FOLFIRI 群 (N=614)	本剤/FOLFIRI 群 (N=612)
全生存期間 (OS)		
死亡例数、n (%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)
全生存期間の中央値 (95% CI) (カ月)	12.06 (11.07~13.08)	13.50 (12.52~14.95)
層別化ハザード比 (95% CI)	0.817 (0.714~0.935)	
層別ログランク検定の p 値	0.0032	
無増悪生存期間 (PFS) ^b		
件数、n (%)	454 (73.9%)	393 (64.2%)
PFS 中央値 (95% CI) (カ月)	4.67 (4.21~5.36)	6.90 (6.51~7.20)
層別化ハザード比 (95% CI)	0.758 (0.661~0.869)	
層別ログランク検定の p 値	0.00007	
全奏効率 (CR+PR) (95% CI) (%) ^c		
	11.1 (8.5~13.8)	19.8 (16.4~23.2)
層別コクラン・マンテル・ヘンツェル検定の p 値	0.0001	

^a ECOG パフォーマンスステータス (0、1、2) およびベバシズマブによる前治療歴の有無別に層別化

^b PFS (IRC による腫瘍の評価に基づく) : 有意水準の閾値を 0.0001 に設定

^c IRC が判定した客観的全奏効率

層別因子別に全生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS) について解析した。ベバシズマブによる前治療歴のある患者の本剤/FOLFIRI レジメンによる OS に対する治療効果は、ベバシズマブによる前治療歴のない患者と比べて数値的に低いことが報告された。なお、治療効果が均一ではないことを示す証拠は認められなかった (検定では有意な交互作用は認められなかった)。ベバシズマブによる前治療歴の有無別の OS および PFS の結果を表 3 に要約する。

表3 - ベバシズマブによる前治療歴の有無別の OS および PFS^a - ITT 解析対象集団

	プラセボ/FOLFIRI 群 (N=614)	本剤/FOLFIRI 群 (N=612)
全生存期間		
ベバシズマブによる前治療歴のある患者、n (%)	187 (30.5%)	186 (30.4%)
OS 中央値 (95% CI) (カ月)	11.7 (9.96~13.77)	12.5 (10.78~15.47)
ハザード比 (95% CI)	0.862 (0.676~1.100)	
ベバシズマブによる前治療歴のない患者、n (%)	427 (69.5%)	426 (69.6%)
OS 中央値 (95% CI) (カ月)	12.4 (11.17~13.54)	13.9 (12.72~15.64)
ハザード比 (95% CI)	0.788 (0.671~0.925)	
無増悪生存期間		
ベバシズマブによる前治療歴のある患者、n (%)	187 (30.5%)	186 (30.4%)
PFS 中央値 (95% CI) (カ月)	3.9 (3.02~4.30)	6.7 (5.75~8.21)
ハザード比 (95% CI)	0.661 (0.512~0.852)	
ベバシズマブによる前治療歴のない患者、n (%)	427 (69.5%)	426 (69.6%)
PFS 中央値 (95% CI) (カ月)	5.4 (4.53~5.68)	6.9 (6.37~7.20)
ハザード比 (95% CI)	0.797 (0.679~0.936)	

^a IVRS により判定

ECOG PS 別の OS および PFS の解析も実施した。全生存期間のハザード比 (95% CI) は、ECOG パフォーマンスステータスが 0 の患者では 0.77 (0.64~0.93)、ECOG パフォーマンスステータスが 1 の患者では 0.87 (0.71~1.06) であった。無増悪生存期間のハザード比 (95% CI) は、ECOG パフォーマンスステータスが 0 の患者では 0.76 (0.63~0.91)、ECOG パフォーマンスステータスが 1 の患者では 0.75 (0.61~0.92) であった。

ベバシズマブによる前治療歴の有無にかかわらず、アジュバント化学療法の実施中または終了後 6 カ月以内に疾患が進行した患者を除く事後解析の結果を、表 4 に要約する。

表 4 - アジュバント化学療法の実施中または終了後 6 カ月以内に疾患が進行した患者を除く事後解析の結果^{a,b}

	プラセボ/FOLFIRI 群 (N=550)	本剤/FOLFIRI 群 (N=552)
ベバシズマブによる前治療歴のある患者のみ、n (%)	179 (32.5%)	177 (32.1%)
全生存期間の中央値 (95% CI) (カ月)	11.7 (9.66~13.27)	13.8 (11.01~15.87)
ハザード比 (95% CI)	0.812 (0.634~1.042)	
PFS 中央値 (95% CI) (カ月)	3.9 (3.02~4.30)	6.7 (5.72~8.21)
ハザード比 (95% CI)	0.645 (0.498~0.835)	
ベバシズマブによる前治療歴のない患者のみ、n (%)	371 (67.5%)	375 (67.9%)
全生存期間の中央値 (95% CI) (カ月)	12.4 (11.17~13.54)	13.7 (12.71~16.03)
ハザード比 (95% CI)	0.766 (0.645 to 0.908)	
PFS 中央値 (95% CI) (カ月)	5.3 (4.50~5.55)	6.9 (6.24~7.20)
ハザード比 (95% CI)	0.777 (0.655 to 0.921)	

^a IVRS により判定

^b アジュバント化学療法の実施中または終了後 6 カ月以内に疾患が進行した患者を除く ITT 解析対象集団における全生存期間 (OS 中央値 [95% CI] は、プラセボ/FOLFIRI 群では 11.9 カ月 [10.88~13.01]、本剤/FOLFIRI 群では 13.8 カ月 [12.68~15.44]) から、HR (95% CI) は 0.78 (0.68~0.90) と算出された。

全生存期間および無増悪生存期間のその他のサブグループ解析 (年齢 [65 歳未満と 65 歳以上]、性別、肝転移のみの発生の有無、高血圧歴および転移した臓器の数により分類して解析) では、プラセボ/FOLFIRI レジメンよりも本剤/FOLFIRI レジメンの方が治療効果は優れていることが明らかになった。

全生存期間についてのサブグループ解析では、本剤/FOLFIRI レジメン群の 65 歳未満と 65 歳以上の患者の双方で、全対象集団と一致する治療効果が認められた。

小児集団

欧州医薬品庁によって、結腸および直腸の腺癌を有する小児患者集団の全サブセットを対象として本剤の治験を実施する義務は免除された (小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照)。

5.2 薬物動態特性

以下に説明する薬物動態特性は主として、さまざまな種類の進行悪性腫瘍を有する患者 1507 例のデータを用いた母集団薬物動態解析から得られたものである。

吸収

前臨床腫瘍モデルでは、アフリベルセプトの生物学的活性用量は、VEGF に結合したアフリベルセプトを超える循環血中濃度の遊離形アフリベルセプトを得るのに必要な用量と関連した。VEGF に結合したアフリベルセプトの循環血中濃度は、利用可能な VEGF のほとんどが

アフリベルセプトに結合するまで、アフリベルセプトの用量が増加するにつれて上昇する。その後、アフリベルセプトの用量をさらに増加させると、遊離形アフリベルセプトの循環血中濃度は用量依存的に上昇するが、VEGF に結合したアフリベルセプトの循環血中濃度はごくわずしか上昇しない。

患者には、VEGF に結合したアフリベルセプトよりも循環血中の遊離形アフリベルセプトが過剰になるように、2週ごとに 4 mg/kg の用量で本剤を静脈内投与する。

2週ごとに 4 mg/kg を投与するという推奨用法で、遊離形アフリベルセプトの濃度は、治療 2 サイクル目までに、本質的に蓄積はなく（初回投与時に対する定常状態時の蓄積比：1.2）、ほぼ定常状態濃度に達した。

分布

定常状態時の遊離形アフリベルセプトの分布容積は、約 8 L である。

代謝

アフリベルセプトはタンパク質の一種であるため、アフリベルセプトに関する代謝試験は実施されていない。アフリベルセプトは、小ペプチドと個々のアミノ酸に分解されると予想される。

排泄

遊離形アフリベルセプトは、内因性 VEGF に結合し安定な不活性複合体を形成することによって主に排泄される。他の高分子量のタンパク質と同様に、遊離形アフリベルセプトと VEGF に結合したアフリベルセプトはともに、タンパク分解性の異化作用などの他の生物学的機構によって緩徐に排泄されると予想される。

2 mg/kg を超える用量では、遊離形アフリベルセプトのクリアランスは約 1.0 L/日であり、消失半減期は 6 日間であった。

高分子量のタンパク質は腎経路によって排泄されないため、アフリベルセプトの腎排泄はわずかであると予想される。

薬物動態の線形性/非線形性

標的を介した薬物動態と一致して、遊離形アフリベルセプトは、2 mg/kg 未満の用量では迅速な（非線形の）クリアランスを示す。これは、内因性 VEGF に対するアフリベルセプトの高い結合親和性による可能性が高い。2~9 mg/kg の用量範囲でみられた線形のクリアランスは、タンパク異化作用などの非飽和性の生物学的排泄機構による可能性が高い。

その他の特殊な集団

高齢者

遊離形アフリベルセプトの薬物動態に対する年齢の影響は認められなかった。

人種

母集団薬物動態解析では、人種の影響は認められなかった。

性別

性別は、遊離形アフリベルセプトのクリアランスおよび分布容積の個人間変動を説明する最も有意な共変量であり、女性と比べて男性におけるクリアランスは 15.5% 大きく、分布容積は 20.6% 大きかった。体重ベースの用量を用いるため、このような差異が曝露量に影響を及ぼすことはなく、性別により用量調節の必要はない。

体重

体重は、遊離形アフリベルセプトのクリアランスおよび分布容積に影響を及ぼし、100 kg 以上の患者におけるアフリベルセプトの曝露量は 29% 増加した。

肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者を対象として本剤を用いた正式な試験はこれまでに実施されていない。化学療法歴の有無にかかわらず本剤による治療を受けたさまざまな種類の進行悪性腫瘍を有する患者 1507 例のデータを用いた母集団薬物動態解析では、軽度の肝機能障害（AST 値によらず、総ビリルビン $>1.0 \times \text{ULN} \sim 1.5 \times \text{ULN}$ ）を有する 63 例および中等度の肝機能障害（AST 値によらず、総ビリルビン $>1.5 \times \text{ULN} \sim 3 \times \text{ULN}$ ）を有する 5 例が本剤による治療を受けていた。このような軽度および中等度の肝機能障害を有する患者に、アフリベルセプトのクリアランスに対する影響は認められなかった。重度の肝機能障害（AST 値によらず、総ビリルビン $>3 \times \text{ULN}$ ）を有する患者に関するデータは得られていない。

腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者を対象として本剤を用いた正式な試験はこれまでに実施されていない。化学療法歴の有無にかかわらず本剤による治療を受けたさまざまな種類の進行悪性腫瘍を有する患者 1507 例のデータを用いて母集団薬物動態解析が実施された。この解析対象集団には、軽度の腎機能障害（ CL_{CR} : $50 \sim 80 \text{ mL/分}$ ）を有する 549 例、中等度の腎機能障害（ CL_{CR} : $30 \sim 50 \text{ mL/分}$ ）を有する 96 例および重度の腎機能障害（ $\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/分}$ ）を有する患者 5 例が含まれていた。この母集団薬物動態解析では、検討した全対象集団と中等度および軽度の腎機能障害を有する患者との間で、 4 mg/kg の用量で本剤を投与したときの遊離形アフリベルセプトのクリアランスまたは全身曝露量（AUC）に、臨床的に意義のある差は認められないことが明らかになった。重度の腎機能障害を有する患者については、入手可能なデータが非常に限られているため、結論は得られていない。重度の腎機能障害を有する少数の患者における薬物曝露量は、正常な腎機能を有する患者と同程度であった。

5.3 前臨床安全性データ

動物における毒性および薬理

カニクイザルに最大で 6 カ月間、毎週または 2 週ごとにアフリベルセプトを静脈内投与したところ、骨（成長板、四肢および体軸骨格に対する影響）、鼻腔、腎臓、卵巣および副腎に変化が認められた。アフリベルセプト関連所見のほとんどは、検討した最低用量（治療用量で投与を受けた患者において得られたのと同様）から認められた。アフリベルセプトによる影響のほとんどは、骨格および鼻腔に関する所見を除いて、投与中止から 5 カ月後に回復した。ほとんどの所見が、アフリベルセプトの薬理活性に関連すると考えられた。

ウサギにアフリベルセプトを投与したところ、創傷治癒の遅延が認められた。全層切除および全層切開による皮膚創傷モデルにアフリベルセプトを投与したところ、線維性反応、血管新生、表皮過形成/再上皮化および線維の張力の低下が認められた。正常血圧のげっ歯類にアフリベルセプトを投与したところ、血圧の上昇が認められた。

発癌および突然変異

アフリベルセプトの発癌性または変異原性を評価する試験は、これまでに実施されていない。

受胎能障害

受胎能に対するアフリベルセプトの影響を評価する特定の動物試験はこれまでに実施されていない。しかし、反復投与毒性試験の結果から、アフリベルセプトには生殖機能および受胎能を障害する可能性があることが示唆される。性的に成熟した雌のカニクイザルにおいて、アフリベルセプトにより卵巣機能および卵胞発達が阻害されることが証明された。これらの動物では、アフリベルセプトにより月経周期に異常が生じることも認められた。性的に成熟した雄のカニクイザルにおいてアフリベルセプトにより精子の運動性が低下し、精子の形態学的異常の発生率が上昇することが認められた。これらの影響に関して、患者に対する曝露マージンは得られていない。これらの影響は、アフリベルセプトの最終投与後 8~18 週間以内に完全に回復した。

生殖・発生毒性

アフリベルセプトは、器官形成期間中（妊娠日齢：6～18日）の妊娠ウサギに、ヒト用量（2週ごとに4 mg/kgの投与）の約1～15倍の用量で、3日ごとに静脈内投与したときに、胎児毒性および催奇形性が認められることが明らかになっている。観察されたアフリベルセプトによる影響には、母動物の体重減少、吸収胚の数の増加ならびに、外表奇形、内臓奇形および胎児骨格形成異常の発生率の上昇が含まれた。

6. 薬剤特性

6.1 添加物一覧

ショ糖
塩化ナトリウム
クエン酸ナトリウム二水和物
クエン酸一水和物
ポリソルベート 20
リン酸水素二ナトリウム七水和物
リン酸一ナトリウム一水和物
水酸化ナトリウム および/または塩酸（pH調整用）
注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験を実施していないため、本剤を 6.6 項に述べる医薬品または溶媒を除く他の医薬品または溶媒と混合してはならない。

6.3 保存期間

未開封のバイアル

3年間

点滴静注バッグ内で希釈後

使用時の化学的および物質的な安定性は、2°C～8°Cで24時間、25°Cで8時間で保たれることが実証されている。

微生物学的見地から、希釈後は点滴静注液を直ちに使用する必要がある。直ちに使用しない場合、使用前の点滴静注液の保存期間および保存条件については、使用者が責任を負うものとし、管理され検証された無菌状態で希釈しない限り、通常は2°C～8°Cで24時間を超えて保存しないものとする。

6.4 保存上の特別注意事項

冷蔵庫に保存する（2°C～8°C）。
遮光のため、原包装内にて保存する。

本医薬品を希釈後の保存条件については、6.3項を参照のこと。

6.5 容器の性質および内容

- フリップオフキャップを備え、被覆した密閉ディスク内蔵のフランジ付きストッパーで密封された5 mLの透明なホウケイ酸ガラスバイアル（EU薬局法タイプ1）に本剤濃縮液4 mLを充填。包装サイズ：1バイアルまたは3バイアル

- フリップオフキャップを備え、被覆した密閉ディスク内蔵のフランジ付きストッパーで密封された 10 mL の透明なホウケイ酸ガラスバイアル（EU 薬局法タイプ 1）に本剤濃縮液 8 mL を充填。包装サイズ：1 バイアル

本医薬品は、すべての包装サイズが市販されているとは限らない。

6.6 廃棄および取扱い上の特別な注意事項

本剤は、保存剤および発熱性物質を含まない無菌の濃縮液である。したがって、医療専門家が、安全な取り扱い手順により無菌的に本剤の点滴静注液を調製すること。

本剤を取り扱う場合には、封じ込め装置や個人用防御用具（例えば、手袋）の使用および調製手順を考慮して注意して行うこと。

点滴静注液の調製

- 使用する前に本剤の入ったバイアルを目視検査する。使用する本剤の濃縮液は、澄明でなければならず、不溶性微粒子があってはならない。
- 患者に必要な用量に応じて、必要な量の本剤濃縮液をバイアルから取り出す。点滴静注液の調製には、複数のバイアルを必要とすることがある。
- 9 mg/mL (0.9%) 食塩水または 5%ブドウ糖液で、本剤の濃縮液を希釈して、投与に必要な量の点滴静注液を調製する。点滴静注用に最終的に調製する本剤溶液の濃度は、アフリベルセプト換算で 0.6 mg/mL～8 mg/mL の範囲内に保つこと。
- DEHP 含有 PVC 製点滴静注バッグまたはポリオレフィン製点滴静注バッグを使用すること。
- 投与前に、本剤の希釈溶液に不溶性微粒子および変色がみられないことを目視で確認すること。本剤の希釈溶液に不溶性微粒子および変色がみられる場合には、これを廃棄すること。
- 本剤は単回使用バイアルで供給される。注射針を一度穿刺したバイアルには、再度、注射針を刺入しないこと。バイアル内に残った未使用の本剤濃縮液はすべて廃棄すること。

点滴静注液の投与

0.2 μ のポリエーテルスルホン製フィルターを備えた点滴静注セットを用いて、本剤の希釈溶液を投与すること。

以下の材料のうちの一つで作られた点滴静注セットを使用すること。

- フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) 含有ポリ塩化ビニル (PVC)
- トリメリット酸トリオクチル (TOTM) 含有 DEHP フリーPVC
- ポリプロピレン
- ポリエチレンをライニングした PVC
- ポリウレタン

ポリフッ化ビニリデン (PVDF) またはナイロン製のフィルターは使用してはならない。

廃棄

未使用の医薬品または廃棄物はすべて、地域の規制要件に従って廃棄すること。

7. 製造販売業者

sanofi-aventis groupe
54、rue La Boétie
75008 Paris
France

8. 販売許可番号

EU/1/12/814/001

EU/1/12/814/002

EU/1/12/814/003

9. 初回認可/認可更新日

初回認可日：2013年2月1日

10. 記載事項の改定日

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手可能である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ZALTRAP safely and effectively. See full prescribing information for ZALTRAP.

ZALTRAP® (ziv-aflibercept)
Injection for Intravenous Infusion
Initial U.S. Approval: 2012

WARNING: HEMORRHAGE, GASTROINTESTINAL PERFORATION, COMPROMISED WOUND HEALING
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Hemorrhage:** Severe and sometimes fatal hemorrhage, including gastrointestinal (GI) hemorrhage, has been reported in patients who have received ZALTRAP. Do not administer ZALTRAP to patients with severe hemorrhage. (5.1)
- **Gastrointestinal Perforation:** Discontinue ZALTRAP therapy in patients who experience GI perforation. (5.2)
- **Compromised Wound Healing:** Discontinue ZALTRAP in patients with compromised wound healing. Suspend ZALTRAP for at least 4 weeks prior to elective surgery, and do not resume for at least 4 weeks following major surgery and until the surgical wound is fully healed. (5.3)

INDICATIONS AND USAGE

ZALTRAP, in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan (FOLFIRI), is indicated for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) that is resistant to or has progressed following an oxaliplatin-containing regimen. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 4 mg/kg as an intravenous infusion over 1 hour every 2 weeks. (2.1, 2.4)
- Do not administer as an intravenous (IV) push or bolus. (2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Single-use vials: 100 mg/4 mL (25 mg/mL), 200 mg/8 mL (25 mg/mL) (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Adverse reactions, sometimes severe and life-threatening or fatal, have been seen in clinical trials with ZALTRAP, including:

- **Fistula Formation:** Discontinue ZALTRAP if fistula occurs. (2.2, 5.4)
- **Hypertension:** Monitor blood pressure and treat hypertension. Temporarily suspend ZALTRAP if hypertension is not controlled. Discontinue ZALTRAP if hypertensive crisis develops. (2.2, 5.5)
- **Arterial Thromboembolic Events (ATE)** (e.g., transient ischemic attacks, cerebrovascular accident, angina pectoris): Discontinue ZALTRAP if ATE develops. (5.6)
- **Proteinuria:** Monitor urine protein. Suspend ZALTRAP when proteinuria ≥ 2 grams per 24 hours. Discontinue ZALTRAP if nephrotic syndrome or thrombotic microangiopathy (TMA) develops. (2.2, 5.7)
- **Neutropenia and Neutropenic Complications:** Delay administration of ZALTRAP/FOLFIRI until neutrophil count is $\geq 1.5 \times 10^9/L$. (5.8)
- **Diarrhea and Dehydration:** Incidence of severe diarrhea and dehydration is increased. Monitor elderly patients more closely. (5.9, 8.5)
- **Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS):** Discontinue ZALTRAP. (5.10)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (all grades, $\geq 20\%$ incidence and at least 2% greater incidence for the ZALTRAP/FOLFIRI regimen) were leukopenia, diarrhea, neutropenia, proteinuria, AST increased, stomatitis, fatigue, thrombocytopenia, ALT increased, hypertension, weight decreased, decreased appetite, epistaxis, abdominal pain, dysphonia, serum creatinine increased, and headache. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact sanofi-aventis at 1-800-633-1610 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pregnancy:** Based on animal data, ZALTRAP may cause fetal harm. (8.1)
- **Nursing Mothers:** Discontinue drug or nursing taking into account the importance of the drug to the mother. (8.3)
- **Females and Males of Reproductive Potential:** Use highly effective contraception during and up to a minimum of 3 months after the last dose (8.8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 6/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: HEMORRHAGE, GASTROINTESTINAL PERFORATION, COMPROMISED WOUND HEALING

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose and Schedule
- 2.2 Dose Modification/Treatment Delay Recommendations
- 2.3 Preparation for Administration
- 2.4 Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hemorrhage
- 5.2 Gastrointestinal Perforation
- 5.3 Compromised Wound Healing
- 5.4 Fistula Formation
- 5.5 Hypertension
- 5.6 Arterial Thromboembolic Events
- 5.7 Proteinuria
- 5.8 Neutropenia and Neutropenic Complications
- 5.9 Diarrhea and Dehydration
- 5.10 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience
- 6.2 Immunogenicity
- 6.3 Post Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment
- 8.8 Females and Males of Reproductive Potential

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Cardiac Electrophysiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: HEMORRHAGE, GASTROINTESTINAL PERFORATION, COMPROMISED WOUND HEALING

Hemorrhage: Severe and sometimes fatal hemorrhage, including gastrointestinal (GI) hemorrhage, has been reported in the patients who have received ZALTRAP in combination with FOLFIRI. Monitor patients for signs and symptoms of GI bleeding and other severe bleeding. Do not administer ZALTRAP to patients with severe hemorrhage [*see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.1)*].

Gastrointestinal Perforation: Gastrointestinal (GI) perforation including fatal GI perforation can occur in patients receiving ZALTRAP. Discontinue ZALTRAP therapy in patients who experience GI perforation [*see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.2)*].

Compromised Wound Healing: Severe compromised wound healing can occur in patients receiving ZALTRAP/FOLFIRI. Discontinue ZALTRAP in patients with compromised wound healing. Suspend ZALTRAP for at least 4 weeks prior to elective surgery, and do not resume ZALTRAP for at least 4 weeks following major surgery and until the surgical wound is fully healed [*see Dosage and Administration (2.2), Warnings and Precautions (5.3)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

ZALTRAP, in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan-(FOLFIRI), is indicated for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) that is resistant to or has progressed following an oxaliplatin-containing regimen [*see Clinical Studies (14)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose and Schedule

Administer ZALTRAP 4 mg per kg as an intravenous (IV) infusion over 1 hour every two weeks. Administer ZALTRAP prior to any component of the FOLFIRI regimen on the day of treatment [*see Clinical Studies (14)*].

Continue ZALTRAP until disease progression or unacceptable toxicity.

2.2 Dose Modification/Treatment Delay Recommendations

Discontinue ZALTRAP for:

- Severe hemorrhage [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]
- Gastrointestinal perforation [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)*]
- Compromised wound healing [*see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)*]
- Fistula formation [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy [*see Warnings and Precautions (5.5)*]

- Arterial thromboembolic events [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Nephrotic syndrome or thrombotic microangiopathy (TMA) [*see Warnings and Precautions (5.7)*]
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) [*see Warnings and Precautions (5.10)*]

Temporarily suspend ZALTRAP:

- At least 4 weeks prior to elective surgery [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- For recurrent or severe hypertension, until controlled. Upon resumption, permanently reduce the ZALTRAP dose to 2 mg per kg [*see Warnings and Precautions (5.5)*].
- For proteinuria of 2 grams per 24 hours. Resume when proteinuria is less than 2 grams per 24 hours. For recurrent proteinuria, suspend ZALTRAP until proteinuria is less than 2 grams per 24 hours and then permanently reduce the ZALTRAP dose to 2 mg per kg [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

For toxicities related to irinotecan, 5-fluorouracil (5-FU), or leucovorin, refer to the current respective prescribing information.

2.3 Preparation for Administration

Inspect vials visually prior to use. ZALTRAP is a clear, colorless to pale yellow solution. Do not use vial if the solution is discolored or cloudy or if the solution contains particles.

Do not re-enter the vial after the initial puncture. Discard any unused portion left in the vial.

Withdraw the prescribed dose of ZALTRAP and dilute in 0.9% sodium chloride solution, USP or 5% dextrose solution for injection, USP to achieve a final concentration of 0.6-8 mg/mL.

Use polyvinyl chloride (PVC) infusion bags containing bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) or polyolefin infusion bags.

Store diluted ZALTRAP at 2°-8°C (36°-46°F) for up to 24 hours, or at controlled room temperature 20°-25°C (68°-77°F) for up to 8 hours. Discard any unused portion left in the infusion bag.

2.4 Administration

Administer the diluted ZALTRAP solution as an intravenous infusion over 1 hour through a 0.2 micron polyethersulfone filter. Do not use filters made of polyvinylidene fluoride (PVDF) or nylon.

Do not administer as an intravenous (IV) push or bolus.

Do not combine ZALTRAP with other drugs in the same infusion bag or intravenous line.

Administer ZALTRAP using an infusion set made of one of the following materials:

- PVC containing DEHP
- DEHP free PVC containing trioctyl-trimellitate (TOTM)
- polypropylene
- polyethylene lined PVC
- polyurethane

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ZALTRAP is available as:

- 100 mg per 4 mL (25 mg per mL) solution, single-use vial
- 200 mg per 8 mL (25 mg per mL) solution, single-use vial

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hemorrhage

Patients treated with ZALTRAP have an increased risk of hemorrhage, including severe and sometimes fatal hemorrhagic events. In patients with mCRC, bleeding/hemorrhage (all grades) were reported in 38% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to 19% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 hemorrhagic events, including gastrointestinal hemorrhage, hematuria, and post-procedural hemorrhage, were reported in 3% of patients receiving ZALTRAP/FOLFIRI compared with 1% of patients receiving placebo/FOLFIRI. Severe intracranial hemorrhage and pulmonary hemorrhage/hemoptysis including fatal events have also occurred in patients receiving ZALTRAP.

Monitor patients for signs and symptoms of bleeding. Do not initiate ZALTRAP in patients with severe hemorrhage. Discontinue ZALTRAP in patients who develop severe hemorrhage [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.2 Gastrointestinal Perforation

Gastrointestinal (GI) perforation including fatal GI perforation can occur in patients receiving ZALTRAP. Across three Phase 3 placebo-controlled clinical studies (colorectal, pancreatic, and lung cancer populations), the incidence of GI perforation (all grades) was 0.8% for patients treated with ZALTRAP and 0.3% for patients treated with placebo. Grade 3-4 GI perforation events occurred in 0.8% of patients treated with ZALTRAP and 0.2% of patients treated with placebo.

Monitor patients for signs and symptoms of GI perforation. Discontinue ZALTRAP therapy in patients who experience GI perforation [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.3 Compromised Wound Healing

ZALTRAP impairs wound healing in animal models [*see Nonclinical Toxicology (13.2)*]. Grade 3 compromised wound healing was reported in 2 patients (0.3%) treated with ZALTRAP/FOLFIRI regimen and in none of the patients treated with placebo/FOLFIRI regimen.

Suspend ZALTRAP for at least 4 weeks prior to elective surgery. Do not resume ZALTRAP for at least 4 weeks following major surgery and until the surgical wound is fully healed. For minor surgery such as central venous access port placement, biopsy, and tooth extraction, ZALTRAP may be initiated/resumed once the surgical wound is fully healed. Discontinue ZALTRAP in patients with compromised wound healing [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.4 Fistula Formation

Fistula formation involving gastrointestinal and non-gastrointestinal sites occurs at a higher incidence in patients treated with ZALTRAP. In patients with mCRC, fistulas (anal, enterovesical, enterocutaneous, colovaginal, intestinal sites) were reported in 9 of 611 patients (1.5%) treated with ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 3 of 605 patients (0.5%) treated with placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3 GI fistula formation occurred in 2 patients treated with ZALTRAP (0.3%) and in 1 placebo-treated patient (0.2%).

Discontinue ZALTRAP therapy in patients who develop fistula [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.5 Hypertension

ZALTRAP increases the risk of Grade 3-4 hypertension. There is no clinical trial experience administering ZALTRAP to patients with NYHA class III or IV heart failure. In patients with mCRC, Grade 3 hypertension (defined as requiring adjustment in existing anti-hypertensive therapy or treatment with more than one drug) was reported in 1.5% of patients treated with placebo/FOLFIRI and 19% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI. Grade 4 hypertension (hypertensive crisis) was reported in 1 patient (0.2%) treated with ZALTRAP/FOLFIRI. Among those patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI developing Grade 3-4 hypertension, 54% had onset during the first two cycles of treatment.

Monitor blood pressure every two weeks or more frequently as clinically indicated during treatment with ZALTRAP. Treat with appropriate anti-hypertensive therapy and continue monitoring blood pressure regularly. Temporarily suspend ZALTRAP in patients with uncontrolled hypertension until controlled, and permanently reduce ZALTRAP dose to 2 mg per kg for subsequent cycles. Discontinue ZALTRAP in patients with hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.6 Arterial Thromboembolic Events

Arterial thromboembolic events (ATE), including transient ischemic attack, cerebrovascular accident, and angina pectoris, occurred more frequently in patients who have received ZALTRAP. In patients with mCRC, ATE was reported in 2.6% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 1.7% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 events occurred in 11 patients (1.8%) treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 4 patients (0.7%) treated with placebo/FOLFIRI.

Discontinue ZALTRAP in patients who experience an ATE [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.7 Proteinuria

Severe proteinuria, nephrotic syndrome, and thrombotic microangiopathy (TMA) occurred more frequently in patients treated with ZALTRAP. In patients with mCRC, proteinuria was reported in 62% patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to 41% patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 proteinuria occurred in 8% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to 1% of patients treated with placebo/FOLFIRI [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Nephrotic syndrome occurred in 2 patients (0.5%) treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to none of the patients treated with placebo/FOLFIRI. TMA was reported in 3 of 2258 patients with cancer enrolled across completed studies.

Monitor proteinuria by urine dipstick analysis and/or urinary protein creatinine ratio (UPCR) for the development or worsening of proteinuria during ZALTRAP therapy. Patients with a dipstick of $\geq 2+$ for protein or a UPCR greater than 1 should undergo a 24-hour urine collection.

Suspend ZALTRAP administration for proteinuria 2 grams per 24 hours or more, and resume when proteinuria is less than 2 grams per 24 hours. If recurrent, suspend until proteinuria is less than 2 grams per 24 hours and then permanently reduce the ZALTRAP dose to 2 mg per kg. Discontinue ZALTRAP in patients who develop nephrotic syndrome or TMA [*see Dosage and Administration (2.2)*].

5.8 Neutropenia and Neutropenic Complications

A higher incidence of neutropenic complications (febrile neutropenia and neutropenic infection) occurred in patients receiving ZALTRAP. In patients with mCRC, Grade 3-4 neutropenia occurred in 37% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to 30% patients treated with placebo/FOLFIRI [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Grade 3-4 febrile neutropenia occurred in 4% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to 2% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 neutropenic infection/sepsis occurred in 1.5% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 1.2% of patients treated with placebo/FOLFIRI.

Monitor CBC with differential count at baseline and prior to initiation of each cycle of ZALTRAP. Delay ZALTRAP/FOLFIRI until neutrophil count is at or above $1.5 \times 10^9/L$.

5.9 Diarrhea and Dehydration

The incidence of severe diarrhea is increased in patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI. In patients with mCRC, Grade 3-4 diarrhea was reported in 19% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to 8% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 dehydration was reported in 4% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to 1% of patients treated with placebo/FOLFIRI [see *Adverse Reactions (6.1)*]. The incidence of diarrhea is increased in patients who are age 65 years or older as compared to patients younger than 65 years of age [see *Geriatric Use (8.5)*]. Monitor elderly patients closely for diarrhea.

5.10 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS)

RPLS (also known as posterior reversible encephalopathy syndrome) was reported in 0.5% of 3795 patients treated with ZALTRAP monotherapy or in combination with chemotherapy.

Confirm the diagnosis of RPLS with MRI and discontinue ZALTRAP in patients who develop RPLS. Symptoms usually resolve or improve within days, although some patients have experienced ongoing neurologic sequelae or death [see *Dosage and Administration (2.2)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Hemorrhage [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]
- Gastrointestinal Perforation [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)*]
- Compromised Wound Healing [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)*]
- Fistula Formation [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hypertension [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Arterial Thromboembolic Events [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Proteinuria [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Neutropenia and Neutropenic Complications [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Diarrhea and Dehydration [see *Warnings and Precautions (5.9)*]
- Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) [see *Warnings and Precautions (5.10)*]

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under varying designs and in different patient populations, the adverse reaction rates reported in one clinical trial may not be easily compared to those rates reported in another clinical trial, and may not reflect the rates actually observed in clinical practice.

The safety of ZALTRAP in combination with FOLFIRI was evaluated in 1216 previously treated patients with metastatic colorectal cancer (Study 1) who were treated with ZALTRAP 4 mg per kg intravenous (N=611) or placebo (N=605) every two weeks (one cycle) in a randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled Phase 3 study. Patients received a median of 9 cycles of ZALTRAP/FOLFIRI or 8 cycles of placebo/FOLFIRI.

The most common adverse reactions (all grades, $\geq 20\%$ incidence) reported at a higher incidence (2% or greater between-arm difference) in the ZALTRAP/FOLFIRI arm, in order of decreasing frequency, were leukopenia, diarrhea, neutropenia, proteinuria, AST increased, stomatitis, fatigue, thrombocytopenia, ALT increased, hypertension, weight decreased, decreased appetite, epistaxis, abdominal pain, dysphonia, serum creatinine increased, and headache (see Table 1).

The most common Grade 3-4 adverse reactions ($\geq 5\%$) reported at a higher incidence (2% or greater between-arm difference) in the ZALTRAP/FOLFIRI arm, in order of decreasing frequency, were neutropenia, diarrhea, hypertension, leukopenia, stomatitis, fatigue, proteinuria, and asthenia (see Table 1).

The most frequent adverse reactions leading to permanent discontinuation in $\geq 1\%$ of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI regimen were asthenia/fatigue, infections, diarrhea, dehydration, hypertension, stomatitis, venous thromboembolic events, neutropenia, and proteinuria.

The ZALTRAP dose was reduced and/or omitted in 17% of patients compared to placebo-dose modification in 5% of patients. Cycle delays >7 days occurred in 60% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared with 43% of patients treated with placebo/FOLFIRI.

The most common adverse reactions and laboratory abnormalities during study treatment in Study 1 where the incidence was $\geq 5\%$ (all grades) in patients receiving ZALTRAP in combination with FOLFIRI and which occurred at $\geq 2\%$ higher frequency in patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI compared to placebo/FOLFIRI are shown in Table 1.

Table 1 – Selected Adverse Reactions and Laboratory Findings in Study 1:

Primary System Organ Class Preferred Term (%)	Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
	All grades	Grades 3-4	All grades	Grades 3-4
Infections and infestations				
Urinary Tract Infection	6%	0.8%	9%	0.8%
Blood and lymphatic system disorders				
Leukopenia	72%	12%	78%	16%
Neutropenia	57%	30%	67%	37%
Thrombocytopenia	35%	2%	48%	3%
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased Appetite	24%	2%	32%	3%
Dehydration	3%	1%	9%	4%
Nervous system disorders				
Headache	9%	0.3%	22%	2%
Vascular disorders				
Hypertension	11%	1.5%	41%	19%

Primary System Organ Class Preferred Term (%)	Placebo/ FOLFIRI (N=605)		ZALTRAP/ FOLFIRI (N=611)	
	All grades	Grades 3-4	All grades	Grades 3-4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Epistaxis	7%	0	28%	0.2%
Dysphonia	3%	0	25%	0.5%
Dyspnea	9%	0.8%	12%	0.8%
Oropharyngeal Pain	3%	0	8%	0.2%
Rhinorrhea	2%	0	6%	0
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	57%	8%	69%	19%
Stomatitis	33%	5%	50%	13%
Abdominal Pain	24%	2%	27%	4%
Abdominal Pain Upper	8%	1%	11%	1%
Hemorrhoids	2%	0	6%	0
Rectal Hemorrhage	2%	0.5%	5%	0.7%
Proctalgia	2%	0.3%	5%	0.3%
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome	4%	0.5%	11%	3%
Skin Hyperpigmentation	3%	0	8%	0
Renal and urinary disorders				
Proteinuria*	41%	1%	62%	8%
Serum creatinine increased	19%	0.5%	23%	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	39%	8%	48%	13%
Asthenia	13%	3%	18%	5%
Investigations				
AST increased	54%	2%	62%	3%
ALT increased	39%	2%	50%	3%
Weight decreased	14%	0.8%	32%	3%

Note: Adverse Reactions are reported using MedDRA version MEDDRA13.1 and graded using NCI CTC version 3.0

* Compilation of clinical and laboratory data

Infections occurred at a higher frequency in patients receiving ZALTRAP/FOLFIRI (46%, all grades; 12%, Grade 3-4) than in patients receiving placebo/FOLFIRI (33%, all grades; 7%, Grade 3-4), including urinary tract infection, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pneumonia, catheter site infection, and tooth infection.

In patients with mCRC, severe hypersensitivity reactions have been reported with ZALTRAP/FOLFIRI (0.3%) and placebo/FOLFIRI (0.5%).

In patients with mCRC, venous thromboembolic events (VTE), consisting primarily of deep venous thrombosis and pulmonary embolism, occurred in 9% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 7% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 VTE occurred in 8% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and in 6% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Pulmonary embolism occurred in 5% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 3.4% of patients treated with placebo/FOLFIRI.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. In patients with various cancers across 15 studies, 1.4% (41/2862) of patients tested positive for anti-product antibody (APA) at baseline. The incidence of APA development was 3.1% (53/1687) in patients receiving intravenous ziv-aflibercept and 1.7% (19/1134) in patients receiving placebo. Among patients who tested positive for APA and had sufficient samples for further testing, neutralizing antibodies were detected in 17 of 48 ziv-aflibercept-treated patients and in 2 of 40 patients receiving placebo.

The mean free ziv-aflibercept trough concentrations were lower in patients with positive neutralizing antibodies than in the overall population. The impact of neutralizing antibodies on efficacy and safety could not be assessed based on limited available data.

Immunogenicity data are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ZALTRAP with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

6.3 Post Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ZALTRAP. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Osteonecrosis of the jaw

Cardiac disorders: Cardiac failure, Ejection fraction decreased

7 DRUG INTERACTIONS

No dedicated drug-drug interaction studies have been conducted for ZALTRAP. No clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions were found between ziv-aflibercept and irinotecan/SN-38 or 5-FU, based on cross-study comparisons and population pharmacokinetic analyses.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies with ZALTRAP in pregnant women. ZALTRAP was embryotoxic and teratogenic in rabbits at exposure levels lower than human exposures at the recommended dose, with increased incidences of external, visceral, and skeletal fetal malformations. ZALTRAP should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Animal Data

Ziv-aflibercept produced embryo-fetal toxicity when administered every 3 days during organogenesis in pregnant rabbits at all intravenous doses tested, ≥ 3 mg per kg. Adverse embryo-fetal effects included increased incidences of postimplantation losses and external (including anasarca, umbilical hernia, diaphragmatic hernia and gastroschisis, cleft palate, ectrodactyly, and atresia), visceral (in the heart, great vessels, and arteries), and skeletal fetal malformations (including fused vertebrae, sternbrae, and ribs; supernumerary arches and ribs, and incomplete ossification). Administration of the 3 mg per kg dose to rabbits resulted in systemic exposure (AUC) that was approximately 30% of the AUC in patients at the recommended dose. The incidence and severity of fetal anomalies increased with increasing dose.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether ZALTRAP is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ZALTRAP, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. In a dose-escalation, safety, and tolerability study, 21 patients ages 2 to 21 years (median age 12.9) with solid tumors received ZALTRAP at doses ranging from 2 to 3 mg/kg, IV, every two weeks. The pharmacokinetics of free ziv-aflibercept were evaluated in 8 of these patients (ages 5 to 17 years) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The maximum tolerated dose in the study was 2.5 mg/kg, below the dose known to be safe and effective in adults with mCRC.

8.5 Geriatric Use

Of the 611 patients with mCRC, patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI, 205 (34%) were 65 years or older, and 33 (5%) were 75 years or older. Elderly patients (≥ 65 years of age) experienced higher incidences ($\geq 5\%$) of diarrhea, dizziness, asthenia, weight decrease, and

dehydration when compared to younger patients. Monitor elderly patients more closely for diarrhea and dehydration [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

The effect of ZALTRAP on overall survival was similar in patients <65 years old and ≥65 years old who received ZALTRAP/FOLFIRI.

No dose adjustment of ZALTRAP is recommended for patients greater than or equal to 65 years of age.

8.6 Hepatic Impairment

No dedicated clinical studies have been conducted to evaluate the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of ziv-aflibercept.

Based on a population PK analysis with data from 1507 patients, ziv-aflibercept exposure in patients with mild and moderate hepatic impairment were similar to those in patients with normal hepatic function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. There are no data available for patients with severe hepatic impairment.

8.7 Renal Impairment

No dedicated clinical studies have been conducted to evaluate the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of ziv-aflibercept.

Based on a population PK analysis with data from 1507 patients, ziv-aflibercept exposure in patients with mild, moderate, and severe renal impairment were similar to those in patients with normal renal function [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.8 Females and Males of Reproductive Potential

Male and female reproductive function and fertility may be compromised during treatment with ZALTRAP, as suggested by findings in monkeys [see *Nonclinical Toxicology* (13.1)]. These animal findings were reversible within 18 weeks after cessation of treatment. Females and males of reproductive potential should use highly effective contraception during and up to a minimum of 3 months after the last dose of treatment.

10 OVERDOSAGE

There have been no cases of overdose reported with ZALTRAP. There is no information on the safety of ZALTRAP given at doses exceeding 7 mg per kg every 2 weeks or 9 mg per kg every 3 weeks.

11 DESCRIPTION

Ziv-aflibercept is a recombinant fusion protein consisting of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-binding portions from the extracellular domains of human VEGF Receptors 1 and 2 fused to the Fc portion of the human IgG1. Ziv-aflibercept is produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) K-1 mammalian expression system.

Ziv-aflibercept is a dimeric glycoprotein with a protein molecular weight of 97 kilodaltons (kDa) and contains glycosylation, constituting an additional 15% of the total molecular mass, resulting in a total molecular weight of 115 kDa.

ZALTRAP is a sterile, clear, colorless to pale yellow, non-pyrogenic, preservative-free, solution for administration by intravenous infusion. ZALTRAP is supplied in single-use vials of 100 mg per 4 ml and 200 mg per 8 ml formulated as 25 mg/mL ziv-aflibercept in polysorbate 20 (0.1%), sodium chloride (100 mM), sodium citrate (5 mM), sodium phosphate (5 mM), and sucrose (20%), in Water for Injection USP, at a pH of 6.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Ziv-aflibercept acts as a soluble receptor that binds to human VEGF-A (equilibrium dissociation constant K_D of 0.5 pM for VEGF-A₁₆₅ and 0.36 pM for VEGF-A₁₂₁), to human VEGF-B (K_D of 1.92 pM), and to human PlGF (K_D of 39 pM for PlGF-2). By binding to these endogenous ligands, ziv-aflibercept can inhibit the binding and activation of their cognate receptors. This inhibition can result in decreased neovascularization and decreased vascular permeability.

In animals, ziv-aflibercept was shown to inhibit the proliferation of endothelial cells, thereby inhibiting the growth of new blood vessels. Ziv-aflibercept inhibited the growth of xenotransplanted colon tumors in mice.

12.3 Pharmacokinetics

Plasma concentrations of free and VEGF-bound ziv-aflibercept were measured using specific enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs). Free ziv-aflibercept concentrations appear to exhibit linear pharmacokinetics in the dose range of 2-9 mg/kg. Following 4 mg/kg every two weeks intravenous administration of ZALTRAP, the elimination half-life of free ziv-aflibercept was approximately 6 days (range 4-7 days). Steady state concentrations of free ziv-aflibercept were reached by the second dose. The accumulation ratio for free ziv-aflibercept was approximately 1.2 after administration of 4 mg/kg every two weeks.

Specific Populations

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, race, and gender did not have a clinically important effect on the exposure of free ziv-aflibercept. Patients weighing ≥ 100 kg had a 29% increase in systemic exposure compared to patients weighing 50 to 100 kg.

Hepatic impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis which included patients with mild (total bilirubin >1.0x-1.5x ULN and any SGOT/AST, n=63) and moderate (total bilirubin >1.5x-3x ULN and any SGOT/AST, n=5) hepatic impairment, there was no effect of total bilirubin, aspartate amino transferase, and alanine amino transferase on the clearance of free ziv-aflibercept. There is no data available for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin >3x ULN and any SGOT/AST).

Renal impairment

Based on a population pharmacokinetic analysis which included patients with mild (CL_{CR} 50-80 mL/min, n=549), moderate (CL_{CR} 30-50 mL/min, n=96), and severe renal impairment (CL_{CR} <30 mL/min, n=5), there was no clinically important effect of creatinine clearance on the clearance of free ziv-aflibercept.

Pediatrics

Following intravenous administration of ZALTRAP 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, or 3.0 mg/kg every two weeks to 8 pediatric patients with solid tumors (ages 5 to 17 years), the mean elimination half-life of free ziv-aflibercept, determined after the first dose, was approximately 4 days (range 3-6 days).

12.6 Cardiac Electrophysiology

The effect of 6 mg/kg intravenous ZALTRAP every three weeks on QTc interval was evaluated in 87 patients with solid tumors in a randomized, placebo-controlled study. No large changes in the mean QT interval from baseline (i.e., greater than 20 ms as corrected for placebo) based on Fridericia correction method were detected in the study. However, a small increase in the mean QTc interval (i.e., less than 10 ms) cannot be excluded due to limitations of the study design.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been conducted to evaluate carcinogenicity or mutagenicity of ziv-aflibercept.

Ziv-aflibercept impaired reproductive function and fertility in monkeys. In a 6-month repeat-dose toxicology study in sexually mature monkeys, ziv-aflibercept inhibited ovarian function and follicular development, as evidenced by: decreased ovary weight, decreased amount of luteal tissue, decreased number of maturing follicles, atrophy of uterine endometrium and myometrium, vaginal atrophy, abrogation of progesterone peaks and menstrual bleeding. Alterations in sperm morphology and decreased sperm motility were noted in male monkeys. These effects were observed at all doses tested including the lowest dose tested, 3 mg per kg. Reversibility was observed within 18 weeks after cessation of treatment. Systemic exposure (AUC) with a 3 mg per kg per dose in monkeys was approximately 60% of the AUC in patients at the recommended dose.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Weekly/every two weeks intravenous administration of ziv-aflibercept 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). Most ziv-aflibercept-related findings were noted from the lowest dose tested (3 mg per kg per dose) correlating to 60% of the AUC at the human recommended dose.

In another study in sexually immature cynomolgus monkeys (treated intravenous for 3 months), similar effects were observed. The skeletal and nasal cavity effects were not reversible after a post-dosing recovery period.

Repeated administration of ziv-aflibercept resulted in a delay in wound healing in rabbits. In full-thickness excisional and incisional skin wound models, ziv-aflibercept administration reduced fibrous response, neovascularization, epidermal hyperplasia/re-epithelialization, and tensile strength.

14 CLINICAL STUDIES

Study 1 was a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who are resistant to or have progressed during or within 6 months of receiving oxaliplatin-based combination chemotherapy, with or without prior bevacizumab. A total of 1226 patients were randomized (1:1) to receive either ZALTRAP (N=612; 4 mg per kg as a 1 hour intravenous infusion on day 1) or placebo (N=614), in combination with 5-fluorouracil plus irinotecan [FOLFIRI: irinotecan 180 mg per m² IV infusion over 90 minutes and leucovorin (dl racemic) 400 mg per m² intravenous infusion over 2 hours at the same time on day 1 using a Y-line, followed by 5-FU 400 mg per m² intravenous bolus, followed by 5-FU 2400 mg per m² continuous intravenous infusion over 46-hours]. The treatment cycles on both arms were repeated every 2 weeks. Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity. The primary efficacy endpoint was overall survival. Treatment assignment was stratified by the ECOG performance status (0 versus 1 versus 2) and according to prior therapy with bevacizumab (yes or no).

Demographics characteristics were similar between treatment arms. Of the 1226 patients randomized, the median age was 61 years, 59% were men, 87% were White, 7% were Asian, 3.5% were Black, and 98% had a baseline ECOG performance status (PS) of 0 or 1. Among the 1226 randomized patients, 89% and 90% of patients treated with placebo/FOLFIRI and ZALTRAP/FOLFIRI, respectively, received prior oxaliplatin-based combination chemotherapy in the metastatic/advanced setting. A total of 346 patients (28%) received bevacizumab in combination with the prior oxaliplatin-based treatment.

Overall efficacy results for the ZALTRAP/FOLFIRI regimen versus the placebo/FOLFIRI regimen are summarized in Figure 1 and Table 2.

Figure 1 – Overall survival (months) – Kaplan-Meier curves by treatment group

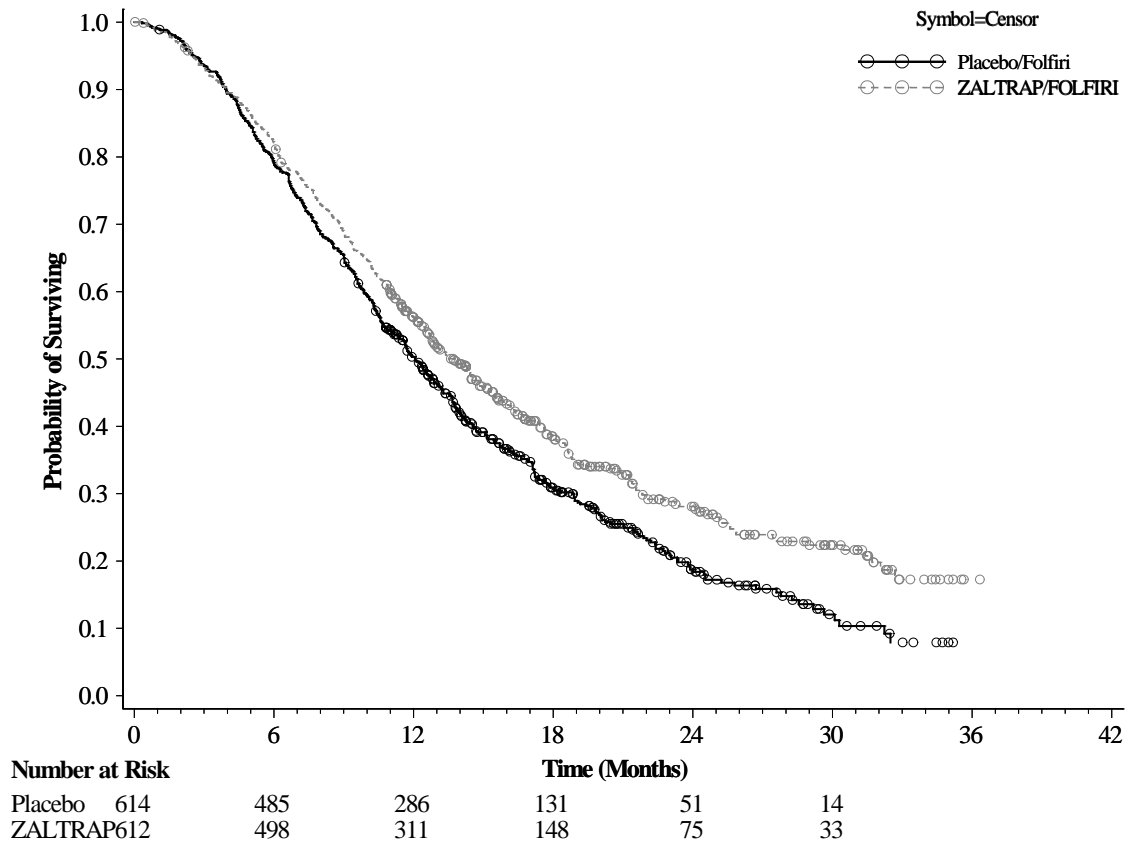


Table 2 - Main efficacy outcome measures^a

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Overall Survival		
Number of deaths, n (%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)
Median overall survival (95% CI) (months)	12.06 (11.07 to 13.08)	13.50 (12.52 to 14.95)
Stratified Hazard ratio (95% CI)	0.817 (0.714 to 0.935)	
Stratified Log-Rank test p-value	0.0032	
Progression Free Survival (PFS)^a		
Number of events, n (%)	454 (73.9%)	393 (64.2%)
Median PFS (95% CI) (months)	4.67 (4.21 to 5.36)	6.90 (6.51 to 7.20)
Stratified Hazard ratio (95% CI)	0.758 (0.661 to 0.869)	
Stratified Log-Rank test p-value ^b	0.00007	
Overall Response Rate (CR+PR) (95% CI) (%)^c		
	11.1 (8.5 to 13.8)	19.8 (16.4 to 23.2)
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value	0.0001	

^a PFS (based on tumor assessment by the IRC): Significance threshold is set to 0.0001.

^b Stratified on ECOG Performance Status (0 vs 1 vs 2) and Prior Bevacizumab (yes vs no)

^c Overall objective response rate by IRC

Planned subgroup analyses for overall survival based on stratification factors at randomization yielded an HR of 0.86 (95% CI: 0.68 to 1.1) in patients who received prior bevacizumab and an HR of 0.79 (95% CI: 0.67 to 0.93) in patients without prior bevacizumab exposure.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ZALTRAP is supplied in 5 mL and 10 mL vials containing ziv-aflibercept at a concentration of 25 mg/mL.

NDC 0024-5840-01: carton containing one (1) single-use vial of 100 mg per 4mL (25 mg/mL)

NDC 0024-5840-03: carton containing three (3) single-use vials of 100 mg per 4 mL (25 mg/mL)

NDC 0024-5841-01: carton containing one (1) single-use vial of 200 mg per 8 mL (25 mg/mL)

16.2 Storage and Handling

Store ZALTRAP vials in a refrigerator at 2 to 8°C (36 to 46°F). Keep the vials in the original outer carton to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients:

- That ZALTRAP can cause severe bleeding. Advise patients to contact their health care provider for bleeding or symptoms of bleeding including lightheadedness.
- That ZALTRAP increases the risk of compromised wound healing. Instruct patients not to undergo surgery or procedures (including tooth extractions) without discussing first with their health care provider.
- That ZALTRAP can cause or exacerbate existing hypertension. Advise patients to undergo routine blood pressure monitoring and to contact their health care provider if blood pressure is elevated or if symptoms from hypertension occur including severe headache, lightheadedness, or neurologic symptoms.
- To notify the health care provider of severe diarrhea, vomiting, or severe abdominal pain.
- To notify their health care provider of fever or other signs of infection.
- Of an increased risk of arterial thromboembolic events.
- Of the potential risks to the fetus or neonate using ZALTRAP during pregnancy or nursing and of the need to use highly effective contraception in both males and females during and for at least 3 months following last dose of ZALTRAP therapy. Advise the patient to immediately contact the healthcare provider if they or their partner becomes pregnant during treatment with ZALTRAP.

Manufactured by:
sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807
A SANOFI COMPANY
U.S. License # 1752

ZALTRAP is a registered trademark of Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

© 2016 sanofi-aventis U.S. LLC

Revision Date 6/2016

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ZALTRAP 25 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of concentrate for solution for infusion contains 25 mg aflibercept*.

One vial of 4 ml of concentrate contains 100 mg of aflibercept.

One vial of 8 ml of concentrate contains 200 mg of aflibercept.

* Aflibercept is produced in a Chinese hamster ovary (CHO) K-1 mammalian expression system by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

The concentrate is a clear colourless to pale yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

ZALTRAP in combination with irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) chemotherapy is indicated in adults with metastatic colorectal cancer (MCRC) that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen.

4.2 Posology and method of administration

ZALTRAP should be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antineoplastic medicinal products.

Posology

The recommended dose of ZALTRAP, administered as an intravenous infusion over 1 hour, is 4 mg/kg of body weight, followed by the FOLFIRI regimen. This is considered as one treatment cycle.

The FOLFIRI regimen to be used is irinotecan 180 mg/m² intravenous infusion over 90 minutes and folinic acid (dl racemic) 400 mg/m² intravenous infusion over 2 hours at the same time on day 1 using a Y-line, followed by 5-fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² intravenous bolus, followed by 5-FU 2400 mg/m² continuous intravenous infusion over 46 hours.

The treatment cycle is repeated every 2 weeks.

ZALTRAP treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Dose modification

ZALTRAP should be discontinued for (see section 4.4):

- Severe haemorrhage
- Gastrointestinal (GI) perforation
- Fistula formation
- Hypertension that is not adequately controlled with anti-hypertensive therapy or occurrence of hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy
- Cardiac failure and ejection fraction decreased
- Arterial thromboembolic events (ATE)
- Grade 4 venous thromboembolic events (including pulmonary embolism)
- Nephrotic syndrome or thrombotic microangiopathy (TMA)
- Severe hypersensitivity reactions (including bronchospasm, dyspnoea, angioedema, and anaphylaxis) (see sections 4.3 and 4.4)
- Compromised wound healing requiring medical intervention
- Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (also known as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

ZALTRAP should be temporarily suspended for at least 4 weeks prior to elective surgery (see section 4.4).

ZALTRAP/FOLFIRI Treatment delay or dose modification	
Neutropenia or thrombocytopenia (see sections 4.4 and 4.8)	Administration of ZALTRAP/FOLFIRI should be delayed until neutrophil count is $\geq 1.5 \times 10^9/L$ or platelet count is $\geq 75 \times 10^9/L$.
Febrile neutropenia or neutropenic sepsis	Irinotecan dose should be reduced by 15-20% in subsequent cycles. If recurrence, 5-FU bolus and infusion doses should additionally be reduced by 20% in subsequent cycles. If recurrence after irinotecan and 5-FU dose reductions, reduction of ZALTRAP dose to 2 mg/kg could be considered. The use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) may be considered.
Mild to moderate hypersensitivity reactions to ZALTRAP (including flushing, rash, urticaria, and pruritus) (see section 4.4)	The infusion should be temporarily suspended until the reaction resolves. Treatment with corticosteroids and/or antihistamines can be used as clinically indicated. Pre-treatment with corticosteroids and/or antihistamines may be considered in subsequent cycles.
Severe hypersensitivity reactions (including bronchospasm, dyspnoea, angioedema, and anaphylaxis) (see sections 4.3 and 4.4)	ZALTRAP/FOLFIRI should be discontinued and appropriate medical therapy should be administered.
ZALTRAP Treatment delay and dose modification	
Hypertension (see section 4.4)	ZALTRAP should be temporarily suspended until hypertension is controlled. In case of recurrent medically significant or severe hypertension, despite optimal treatment, ZALTRAP should be suspended until the hypertension is controlled and the dose reduced to 2 mg/kg for subsequent cycles.

Proteinuria (see section 4.4)	ZALTRAP should be suspended when proteinuria ≥ 2 grams per 24 hours and resumed when proteinuria < 2 grams per 24 hours. If recurrence, the treatment should be suspended until < 2 grams per 24 hours and then the dose reduces to 2 mg/kg.
FOLFIRI Dose modification when used in combination with ZALTRAP	
Severe stomatitis and Palmar-Plantar Erythrodysesthesia syndrome	5-FU bolus should be reduced and the infusion dose reduced by 20%.
Severe diarrhoea	Irinotecan dose should be reduced by 15-20%. If severe diarrhoea recurs on a subsequent cycle, the 5-FU bolus and infusion dose should also be reduced by 20%. If severe diarrhoea persists with both dose reductions, FOLFIRI should be discontinued. Treatment with anti-diarrhoeal medicinal products and rehydration can be used as needed.

For additional toxicities related to irinotecan, 5-FU, or folinic acid, refer to the current respective summary of product characteristics.

Special populations

Older people

In the pivotal MCRC study, 28.2% of patients were aged ≥ 65 and < 75 and 5.4% of patients were aged ≥ 75 . No dose adjustments of ZALTRAP is required in the older people.

Hepatic impairment

There have been no formal studies with ZALTRAP in patients with hepatic impairment (see section 5.2). Clinical data suggest that no change in aflibercept dose is required in patients with mild to moderate hepatic impairment. There are no data regarding the administration of aflibercept in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment

There have been no formal studies with ZALTRAP in patients with renal impairment (see section 5.2). Clinical data suggest that no change in starting dose is required in patients with mild to moderate renal impairment. There are very limited data in patients with severe renal impairment; therefore, these patients should be treated with caution.

Paediatric population

There is no relevant use of ZALTRAP in the paediatric population for the indication of metastatic colorectal cancer.

Method of administration

ZALTRAP is to be administered only as an intravenous infusion over 1 hour. Due to hyperosmolality (1000 mOsmol/kg) of the ZALTRAP concentrate, undiluted ZALTRAP concentrate must not be administered as an intravenous push or bolus. ZALTRAP must not be administered as an intravitreal injection (see sections 4.3 and 4.4).

Each vial of concentrate for solution for infusion is for single use (single-dose) only.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, and on infusion sets for administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to aflibercept or to any of the excipients listed in section 6.1.

Ophthalmic / intravitreal use due to hyperosmotic properties of ZALTRAP (see section 4.4).

For contraindications related to FOLFIRI components (irinotecan, 5-FU, and folinic acid), refer to the current respective summary of product characteristics.

4.4 Special warnings and precautions for use

Haemorrhage

An increased risk of haemorrhage, including severe and sometimes fatal haemorrhagic events has been reported in patients treated with aflibercept (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of GI bleeding and other severe bleeding. Aflibercept should not be administered to patients with severe haemorrhage (see section 4.2).

Thrombocytopenia has been reported in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen. Monitoring of complete blood count (CBC) with platelets is recommended at baseline, prior to initiation of each cycle of aflibercept, and as clinically necessary. Administration of the ZALTRAP/FOLFIRI should be delayed until platelet count is $\geq 75 \times 10^9/L$ (see section 4.2).

Gastrointestinal perforation

GI perforation including fatal GI perforation has been reported in patients treated with aflibercept (see section 4.8).

Patients should be monitored for signs and symptoms of GI perforation. Aflibercept treatment should be discontinued in patients who experience GI perforation (see section 4.2).

Fistula formation

Fistula formation involving GI and non-GI sites has occurred in patients treated with aflibercept (see section 4.8).

Aflibercept treatment should be discontinued in patients who develop fistula (see section 4.2).

Hypertension

An increased risk of grade 3-4 hypertension (including hypertension and one case of essential hypertension) has been observed in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen (see section 4.8).

Pre-existing hypertension must be adequately controlled before starting aflibercept. If hypertension cannot be adequately controlled, treatment with aflibercept should not be initiated. It is recommended to monitor blood pressure every two weeks, including before each administration or as clinically indicated during treatment with aflibercept. In the event of hypertension on aflibercept treatment, blood pressure should be controlled with appropriate anti-hypertensive therapy and blood pressure should be monitored regularly. In case of recurrent medically significant or severe hypertension, despite optimal treatment, aflibercept should be suspended until the hypertension is controlled and the aflibercept dose should be reduced to 2 mg/kg for subsequent cycles. Aflibercept should be permanently discontinued if hypertension cannot be adequately managed with appropriate anti-hypertensive therapy or aflibercept dose reduction, or if hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy occurs (see section 4.2).

Hypertension may exacerbate underlying cardiovascular disease. Caution should be exercised when treating patients with history of clinically significant cardiovascular disease such as coronary artery disease, or congestive heart failure with ZALTRAP. Patients with NYHA class III or IV congestive heart failure should not be treated with ZALTRAP.

Cardiac failure and ejection fraction decreased

Cardiac failure and ejection fraction decreased have been reported in patients treated with ZALTRAP. Baseline and periodic evaluations of left ventricular function should be considered while the patient is receiving Zaltrap. Patients should be monitored for signs and symptoms of cardiac failure and ejection fraction decreased. Discontinue ZALTRAP in patients who experience cardiac failure and ejection fraction decreased.

Thrombotic and embolic events

Arterial thromboembolic events (ATE)

ATE (including transient ischaemic attack, cerebrovascular accident, angina pectoris, intracardiac thrombus, myocardial infarction, arterial embolism, and ischaemic colitis) have been observed in patients treated with aflibercept (see section 4.8).

Aflibercept treatment should be discontinued in patients who experience an ATE (see section 4.2).

Venous thromboembolic events (VTE)

VTE including deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (infrequently fatal) have been reported in patients treated with aflibercept (see section 4.8).

ZALTRAP should be discontinued in patients with life-threatening (Grade 4) thromboembolic events (including pulmonary embolism) (see section 4.2). Patients with Grade 3 DVT should be treated with anticoagulation as clinically indicated, and aflibercept therapy should be continued. In the event of recurrence, despite appropriate anticoagulation, aflibercept treatment should be discontinued. Patients with thromboembolic events of Grade 3 or lower need to be closely monitored.

Proteinuria

Severe proteinuria, nephrotic syndrome, and thrombotic microangiopathy (TMA) have been observed in patients treated with aflibercept (see section 4.8).

Proteinuria should be monitored by urine dipstick analysis and/or urinary protein creatinine ratio (UPCR) for the development or worsening of proteinuria before each aflibercept administration. Patients with a dipstick of $\geq 2+$ for protein or a UPCR > 1 or a protein/creatinine ratio (PCR) > 100 mg/mmol should undergo a 24-hour urine collection.

Aflibercept administration should be suspended for ≥ 2 grams of proteinuria/24 hours and restarted when proteinuria is < 2 grams/24 hours. If there is recurrence, the administration should be suspended until < 2 grams/24 hours and then the dose reduced to 2 mg/kg. Aflibercept treatment should be discontinued in patients who develop nephrotic syndrome or TMA (see section 4.2).

Neutropenia and neutropenic complications

A higher incidence of neutropenic complications (febrile neutropenia and neutropenic infection) has been observed in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen (see section 4.8).

Monitoring of complete blood count (CBC) with differential count is recommended at baseline and prior to initiation of each cycle of aflibercept. Administration of ZALTRAP/FOLFIRI should be delayed until neutrophil count is $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (see section 4.2). Therapeutic use of G-CSF at first occurrence of grade ≥ 3 neutropenia and secondary prophylaxis may be considered in patients who may be at increased risk for neutropenia complications.

Diarrhoea and dehydration

A higher incidence of severe diarrhoea has been observed in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen (see section 4.8).

Dose modification of FOLFIRI regimen (see section 4.2), anti-diarrhoeal medicinal products, and rehydration as needed should be instituted.

Hypersensitivity reactions

In the pivotal study of MCRC patients, severe hypersensitivity reactions have been reported in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen (see section 4.8).

In the event of a severe hypersensitivity reaction (including bronchospasm, dyspnoea, angioedema, and anaphylaxis), aflibercept should be discontinued and appropriate medical measures should be administered (see section 4.2).

In the event of a mild to moderate hypersensitivity reaction to ZALTRAP (including flushing, rash, urticaria, and pruritus), aflibercept should be temporarily suspended until the reaction is resolved. Treatment with corticosteroids and/or antihistamines can be initiated as clinically indicated. Pre-treatment with corticosteroids and/or antihistamines may be considered in subsequent cycles (see section 4.2). Caution should be used when retreating patients with prior hypersensitivity reactions as recurrent hypersensitivity reactions have been observed in some patients despite prophylaxis, including corticosteroids.

Compromised wound healing

Aflibercept impaired wound healing in animal models (see section 5.3).

Potential for compromised wound healing (wound dehiscence, anastomotic leakage) has been reported with aflibercept (see section 4.8).

Aflibercept should be suspended for at least 4 weeks prior to elective surgery.

It is recommended that aflibercept not be initiated for at least 4 weeks following major surgery and not until the surgical wound is fully healed. For minor surgery such as central venous access port placement, biopsy, and tooth extraction, aflibercept may be initiated/restarted once the surgical wound is fully healed. Aflibercept should be discontinued in patients with compromised wound healing requiring medical intervention (see section 4.2).

Osteonecrosis of the jaw (ONJ)

Cases of ONJ have been reported in cancer patients treated with Zaltrap, several of whom had received prior or concomitant treatment with intravenous bisphosphonates, for which ONJ is an identified risk. Caution should be exercised when Zaltrap and intravenous bisphosphonates are administered concurrently or sequentially.

Invasive dental procedures are also an identified risk factor. A dental examination and appropriate preventive dentistry should be considered prior to starting the treatment with Zaltrap. Invasive dental procedures should, if possible, be avoided in patients treated with Zaltrap and who have previously received or are receiving intravenous bisphosphonates (see section 4.8).

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

PRES was not reported in the pivotal phase III study of MCRC patients. In other studies, PRES was reported in patients treated with aflibercept as monotherapy and in combination with other chemotherapies (see section 4.8).

PRES may present with altered mental status, seizure, nausea, vomiting, headache, or visual disturbances. The diagnosis of PRES is confirmed by brain Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Aflibercept should be discontinued in patients that develop PRES (see section 4.2).

Older people

Older people patients ≥ 65 years had an increased risk of diarrhoea, dizziness, asthenia, weight loss and dehydration. Careful monitoring is recommended in order to rapidly detect and treat signs and symptoms of diarrhoea and dehydration and to minimize potential risk (see section 4.8).

Renal impairment

There are very limited data available for patients with severe renal impairment treated with aflibercept. No dose adjustment is required for aflibercept (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

Performance status and co-morbidities

Patients with ECOG performance status ≥ 2 or having significant co-morbidities may be at greater risk for a poor clinical outcome and should be carefully monitored for early clinical deterioration.

Off-label intravitreal use

ZALTRAP is a hyperosmotic solution, which is not formulated for compatibility with the intraocular environment. ZALTRAP must not be administered as an intravitreal injection (see section 4.3).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Population pharmacokinetics analysis and inter study comparisons did not reveal any pharmacokinetic drug-drug interaction between aflibercept and the FOLFIRI regimen.

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 newborns/infants 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).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

ZALTRAP has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. If patients are experiencing symptoms that affect their vision or concentration, or their ability to react, they should be advised not to drive or use machines (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of ZALTRAP in combination with FOLFIRI was evaluated in 1216 patients previously treated for metastatic colorectal cancer, of which 611 patients were treated with ZALTRAP 4 mg/kg every two weeks (one cycle) and 605 patients were treated with placebo/FOLFIRI in a phase III study. Patients received a median number of 9 cycles of the ZALTRAP/FOLFIRI regimen.

The most common adverse reactions (all grades, $\geq 20\%$ incidence) reported at least 2% greater incidence for the ZALTRAP/FOLFIRI regimen as compared to the placebo/FOLFIRI regimen in order of decreasing frequency were leucopenia, diarrhoea, neutropenia, proteinuria, increased aspartate aminotransferase (AST), stomatitis, fatigue, thrombocytopenia, increased alanine aminotransferase (ALT), hypertension, weight loss, decreased appetite, epistaxis, abdominal pain, dysphonia, increased serum creatinine, and headache (see Table 1).

The most common reported grades 3-4 reactions ($\geq 5\%$ incidence) reported at least 2% greater incidence for the ZALTRAP/FOLFIRI regimen as compared to the placebo/FOLFIRI regimen in order of decreasing frequency, were neutropenia, diarrhoea, hypertension, leucopenia, stomatitis, fatigue, proteinuria, and asthenia (see Table 1).

The most frequent adverse reactions leading to permanent discontinuation in $\geq 1\%$ of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen were vascular disorders (3.8%) including hypertension (2.3%), infections (3.4%), asthenia/fatigue (1.6%, 2.1%), diarrhoea (2.3%), dehydration (1%), stomatitis (1.1%), neutropenia (1.1%), proteinuria (1.5%), and pulmonary embolism (1.1%).

Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions and laboratory abnormalities reported in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen are listed in Table 1 according to MedDRA system organ class and frequency categories. Adverse reactions in Table 1 are defined as either any adverse clinical reaction or laboratory abnormality having $\geq 2\%$ greater incidence (all grades) in the aflibercept treatment group in comparison to the placebo treatment group in the MCRC study including those that do not meet this threshold but were consistent with the anti-VEGF class and were seen in any study with aflibercept. Intensity of the adverse reactions is graded according to NCI CTC version 3.0 (grade $\geq 3 = G \geq 3$). Frequencies are based on all grades and defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1 - Adverse reactions reported in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen from the MCRC study

System Organ Class	Adverse Reaction	
	All grades	Grades ≥ 3
Frequency Category		
Infections and infestations		
Very common	Infection (1)	Infection (1)

System Organ Class Frequency Category	Adverse Reaction	
	All grades	Grades ≥ 3
Common	Neutropenic infection/sepsis (1) Urinary tract infection Nasopharyngitis	Neutropenic infection/sepsis (1)
Uncommon		Urinary tract infection
Blood and lymphatic system disorders		
Very common	Leucopenia (2) Neutropenia (1),(2) Thrombocytopenia (2)	Leucopenia (2) Neutropenia (2)
Common	Febrile neutropenia	Febrile neutropenia Thrombocytopenia (2)
Immune system disorders		
Common	Hypersensitivity (1)	
Uncommon		Hypersensitivity (1)
Metabolism and nutrition disorders		
Very common	Decreased appetite Weight loss	
Common	Dehydration (1)	Dehydration (1) Decreased appetite Weight loss
Cardiac disorders		
Uncommon	Cardiac failure	
Rare	Ejection fraction decreased	
Nervous system disorders		
Very common	Headache	
Common		Headache
Uncommon	PRES (1),(4)	PRES (1),(4)
Vascular disorders		
Very common	Hypertension (1) Haemorrhage (1)	Hypertension
Common	Arterial thromboembolism (1) Venous thromboembolism (1)	Arterial thromboembolism (1) Venous thromboembolism (1) Haemorrhage (1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Very common	Dyspnoea Epistaxis Dysphonia	
Common	Oropharyngeal pain Rhinorrhoea	

System Organ Class	Adverse Reaction	
Frequency Category	All grades	Grades ≥ 3
Uncommon		Dyspnoea Epistaxis Dysphonia Oropharyngeal pain
Gastrointestinal disorders		
Very common	Diarrhoea (1) Stomatitis Abdominal pain Abdominal pain upper	Diarrhoea (1) Stomatitis
Common	Rectal haemorrhage Fistula (1) Aphthous stomatitis Haemorrhoids Proctalgia Toothache	Abdominal pain Abdominal pain upper
Uncommon	GI perforation (1)	GI perforation (1) Rectal haemorrhage Fistula (1) Aphthous stomatitis Proctalgia
Hepatobiliary disorders		
Very common	Increased AST (2) Increased ALT (2)	
Common		Increased AST (2) Increased ALT (2)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Very common	Palmar-Plantar Erythrodysesthesia syndrome	
Common	Skin hyperpigmentation	Palmar-Plantar Erythrodysesthesia syndrome
Uncommon	Compromised wound healing (1)	Compromised wound healing (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Uncommon	Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)	
Renal and urinary disorders		
Very common	Proteinuria (1),(3) Increased serum creatinine	
Common		Proteinuria (1),(3)
Uncommon	Nephrotic syndrome (1) Thrombotic microangiopathy (1)	Nephrotic syndrome (1) Thrombotic microangiopathy (1)
General disorders and administration site conditions		
Very common	Asthenic conditions	Asthenic conditions

System Organ Class Frequency Category	Adverse Reaction	
	All grades	Grades ≥ 3
Note: Adverse reactions are reported using MedDRA version MEDDRA13.1 and graded using NCI CTC version 3.0 (1) See “Description of selected adverse reactions” in this section (2) Based on laboratory values (percentages done on patients with laboratory assessments) (3) Compilation of clinical and laboratory data (4) Not reported in MCRC study; however, PRES was reported in patients from other studies treated with aflibercept as monotherapy and in combination with chemotherapies other than FOLFIRI		

In the pivotal MCRC study, anaemia, nausea, vomiting, constipation, alopecia, increased alkaline phosphatase, and hyperbilirubinaemia occurred in $\geq 20\%$ of patients. These were comparable between groups, and the difference between groups did not exceed $\geq 2\%$ incidence for the ZALTRAP/FOLFIRI regimen.

Description of selected adverse reactions

Haemorrhage

Patients treated with ZALTRAP have an increased risk of haemorrhage, including severe and sometimes fatal haemorrhagic events. In the pivotal study of MCRC patients, episodes of bleeding/haemorrhage (all grades) was reported in 37.8% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to 19.0% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. The most common reported form of bleeding was minor (grade 1-2) epistaxis occurring in 27.7% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen. Grade 3-4 haemorrhage including GI haemorrhage, haematuria, and post-procedural haemorrhage was reported in 2.9% of patients receiving the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared with 1.7% of patients receiving the placebo/FOLFIRI regimen. In other studies, severe intracranial haemorrhage and pulmonary haemorrhage/haemoptysis including fatal events have occurred in patients receiving ZALTRAP (see section 4.4).

Gastrointestinal perforation

GI perforation including fatal GI perforation has been reported in patients treated with ZALTRAP. In the pivotal study of MCRC patients, GI perforation (all grades) was reported in 3 of 611 patients (0.5%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 3 of 605 patients (0.5%) treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3-4 GI perforation events occurred in all 3 patients (0.5%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and in 2 patients (0.3%) treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Across the three Phase III placebo-controlled clinical studies (colorectal, pancreatic, and lung cancer populations), the incidence of GI perforation (all grades) was 0.8% for patients treated with ZALTRAP and 0.3% for patients treated with placebo. Grade 3-4 GI perforation events occurred in 0.8% of patients treated with ZALTRAP and 0.2% of patients treated with placebo (see section 4.4).

Fistula formation

Fistula formation involving GI and non-GI sites has occurred in patients treated with ZALTRAP. In the pivotal study of MCRC patients, fistulas (anal, enterovesical, enterocutaneous, colovaginal, intestinal sites) were reported in 9 of 611 patients (1.5%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 3 of 605 patients (0.5%) treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3 GI fistula formation occurred in 2 patients treated with ZALTRAP (0.3%) and in 1 placebo-treated patient (0.2%). Across the three Phase III placebo-controlled clinical studies (colorectal, pancreatic, and lung cancer populations), the incidence of fistula (all grades) was 1.1% for patients treated with ZALTRAP and 0.2% for patients treated with placebo. Grade 3-4 fistula occurred in 0.2% of patients treated with ZALTRAP and 0.1% of patients treated with placebo (see section 4.4).

Hypertension

In the pivotal study of MCRC patients, hypertension (all grades) has been reported in 41.2% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 10.7% of patients treated with placebo/FOLFIRI. An

increased risk of grade 3-4 hypertension (including hypertension and one case of essential hypertension) has been observed in patients receiving the ZALTRAP/FOLFIRI regimen. Grade 3 hypertension (requiring adjustment in existing anti-hypertensive therapy or treatment with more than one medicinal product) was reported in 1.5% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen and 19.1% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen. Grade 4 hypertension (hypertensive crisis) was reported in 1 patient (0.2%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen. Among those patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen developing grade 3-4 hypertension, 54% had onset during the first two cycles of treatment (see section 4.4).

Thrombotic and embolic events

Arterial thromboembolic events

In the pivotal study of MCRC patients, ATE (including transient ischaemic attack, cerebrovascular accident, angina pectoris, intracardiac thrombus, myocardial infarction, arterial embolism, and ischaemic colitis) were reported in 2.6% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 1.5% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3-4 events occurred in 11 patients (1.8%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 3 patients (0.5%) treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Across the three Phase III placebo-controlled clinical studies (colorectal, pancreatic, and lung cancer populations), the incidence of ATE (all grades) was 2.3% for patients treated with ZALTRAP and 1.7% for patients treated with placebo. Grade 3-4 ATE occurred in 1.7% of patients treated with ZALTRAP and 1.0% of patients treated with placebo (see section 4.4).

Venous thromboembolic events

Venous thromboembolic events (VTE) include deep venous thrombosis and pulmonary embolism. In the pivotal study of MCRC patients, all grades VTE occurred in 9.3% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 7.3% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3-4 VTE occurred in 7.9% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and in 6.3% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Pulmonary embolism occurred in 4.6% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 3.5% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Across the three Phase III placebo-controlled clinical studies (colorectal, pancreatic, and lung cancer populations), the incidence of VTE (all grades) was 7.1% for patients treated with ZALTRAP and 7.1% for patients treated with placebo.

Proteinuria

In the pivotal study of MCRC patients, proteinuria (compiled from clinical and laboratory data) was reported in 62.2% patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to 40.7% patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3-4 proteinuria occurred in 7.9% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to 1.2% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Nephrotic syndrome occurred in 2 patients (0.5%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to none of the patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. One patient treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen presenting with proteinuria and hypertension was diagnosed with thrombotic microangiopathy (TMA). Across the three Phase III placebo-controlled clinical studies (colorectal, pancreatic, and lung cancer populations), the incidence of nephrotic syndrome was 0.5% of patients treated with ZALTRAP and 0.1% of patients treated with placebo (see section 4.4).

Neutropenia and neutropenic complications

In the pivotal study of MCRC patients, neutropenia (all grades) has been reported in 67.8% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 56.3% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 neutropenia was observed in 36.7% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to 29.5% patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. The most common grade 3-4 neutropenic complication was the occurrence of febrile neutropenia in 4.3% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to 1.7% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3-4 neutropenic infection/sepsis occurred in 1.5% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 1.2% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen (see section 4.4).

Infections

Infections occurred at a higher frequency in patients receiving the ZALTRAP/FOLFIRI regimen (46.2%, all grades; 12.3%, grade 3-4) than in patients receiving the placebo/FOLFIRI regimen (32.7%, all grades; 6.9%, grade 3-4), including urinary tract infection, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, pneumonia, catheter site infection, and tooth infection.

Diarrhoea and dehydration

In the pivotal study of MCRC patients, diarrhoea (all grades) has been observed in 69.2% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 56.5% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Dehydration (all grades) has been observed in 9.0% of patients treated with ZALTRAP/FOLFIRI and 3.0% of patients treated with placebo/FOLFIRI. Grade 3-4 diarrhoea was reported in 19.3% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to 7.8% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3-4 dehydration was reported in 4.3% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen compared to 1.3% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen (see section 4.4).

Hypersensitivity reactions

In the pivotal study of MCRC patients, severe hypersensitivity reactions have been reported in 0.3% of patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 0.5% of patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen (see section 4.4).

Compromised wound healing

Treatment with ZALTRAP is associated with potential for compromised wound healing (wound dehiscence, anastomotic leakage). In the pivotal study for MCRC, compromised wound healing was reported in 3 patients (0.5%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and 5 patients (0.8%) treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Grade 3 compromised wound healing was reported in 2 patients (0.3%) treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen and in none of the patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen. Across the three Phase III placebo-controlled clinical studies (colorectal, pancreatic, and lung cancer populations), the incidence of compromised wound healing (all grades) was 0.5% for patients treated with ZALTRAP and 0.4% for patients treated with placebo. Grade 3-4 compromised wound healing occurred in 0.2% of patients treated with ZALTRAP and none of patients treated with placebo (see section 4.4).

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

PRES was not reported in the pivotal Phase III study of MCRC patients. In other studies, PRES was reported in patients treated with monotherapy ZALTRAP (0.5%) and in combination with other chemotherapies (see section 4.4).

Additional adverse reactions and laboratory abnormalities reported with a $\geq 5\%$ difference (all grades) in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen versus the placebo/FOLFIRI regimen

The following adverse reactions and laboratory abnormalities were reported with a $\geq 5\%$ difference (all grades) in patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen versus the placebo/FOLFIRI regimen (in order of decreasing frequency): leucopenia (78.3% versus 72.4% all grades; 15.6% versus 12.2% Grades 3-4), increased AST (57.5% versus 50.2% all grades; 3.1% versus 1.7% Grades 3-4), stomatitis (50.1% versus 32.9% all grades; 12.8% versus 4.6% Grades 3-4), fatigue (47.8% versus 39.0% all grades; 12.6% versus 7.8% Grade 3-4), thrombocytopenia (47.4% versus 33.8% all grades; 3.3% versus 1.7% Grades 3-4), increased ALT (47.3% versus 37.1% all grades; 2.7% versus 2.2% Grades 3-4), decreased appetite (31.9% versus 23.8% all grades; 3.4% versus 1.8% Grade 3-4), weight loss (31.9% versus 14.4% all grades; 2.6% versus 0.8% Grades 3-4), dysphonia (25.4% versus 3.3% all grades; 0.5% versus 0 Grades 3-4), headache (22.3% versus 8.8% all grades; 1.6% versus 0.3% Grades 3-4), asthenia (18.3% versus 13.2% all grades; 5.1% versus 3.0% Grades 3-4), Palmar-Plantar Erythrodysesthesia syndrome (11.0% versus 4.3% all grades; 2.8% versus 0.5% Grades 3-4), and skin hyperpigmentation (8.2% versus 2.8% all grades; 0 versus 0 Grades 3-4).

Paediatric population

The safety in paediatric patients has not been established.

Other special populations

Older people

Of the 611 patients treated with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen in the pivotal study of MCRC patients, 172 (28.2%) were aged ≥ 65 and < 75 and 33 (5.4%) were age ≥ 75 . Older people (≥ 65 years of age) may be more likely to experience adverse reactions. The incidence of diarrhoea, dizziness, asthenia, weight decrease, and dehydration was increased by $\geq 5\%$ in older people compared to younger patients. Older people should be closely monitored for the development of diarrhoea and potential dehydration (see section 4.4).

Renal impairment

In patients receiving ZALTRAP, the adverse reactions in patients with mild renal impairment at baseline in three Phase III placebo-controlled clinical studies (N=352) were comparable with those of patients without renal impairment (N=642). A limited number of patients having moderate/severe renal impairment at baseline (N=49) were treated with ZALTRAP. In these patients, non-renal events were generally comparable between patients with renal impairment and those without renal impairment, except a $>10\%$ higher incidence in dehydration (all grades) was noted (see section 4.4).

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with ZALTRAP.

Overall across all clinical oncology studies, similar incidence of low titre anti-drug antibody (ADA) responses (post baseline) in the ADA assay were observed in both patients treated with placebo and ZALTRAP (3.3% and 3.8%, respectively). High-titre antibody responses to aflibercept were not detected in any patients. Seventeen (17) patients treated with ZALTRAP (1.6 %) and two (2) placebo-treated patients (0.2%) were also positive in the neutralising antibody assay. In the pivotal study of MCRC patients, positive responses in the ADA assay were observed at higher levels in patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen [18/526 (3.4%)] than with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen [8/521 (1.5%)]. Positive results in the neutralising antibody assay in the MCRC pivotal study were also higher in patients treated with the placebo/FOLFIRI regimen [2/526 (0.38%)] than with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen [1/521 (0.19%)]. There was no observed impact on the pharmacokinetic profile of aflibercept in patients who were positive in the immunogenicity assays.

Given the similar ADA assay results in patients treated with placebo or ZALTRAP, the actual incidence of immunogenicity with ZALTRAP based on these assays is likely to be overestimated.

Immunogenicity data are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including sample handling, timing of sample collection, concomitant medicinal products, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to ZALTRAP with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **the national reporting system listed in [Appendix V](#)**.

4.9 Overdose

There is no information on the safety of aflibercept given at doses exceeding 7 mg/kg every 2 weeks or 9 mg/kg every 3 weeks. The most commonly observed adverse reactions at these doses were similar to those observed at the therapeutic dose.

There is no specific antidote to ZALTRAP overdose. Cases of overdose should be managed by appropriate supportive measures particularly with regard to monitoring and treatment of hypertension and proteinuria. The patient should remain under close medical supervision to monitor any adverse reactions (see section 4.8).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, other antineoplastic agents, ATC code: L01XX44

Mechanism of action

Vascular endothelial growth factor A and B (VEGF-A, VEGF-B), and placental growth factor (PlGF) are members of the VEGF family of angiogenic factors that can act as potent mitogenic, chemotactic, and vascular permeability factors for endothelial cells. VEGF-A acts via two receptor tyrosine kinases, VEGFR-1 and VEGFR-2, present on the surface of endothelial cells. PlGF and VEGF-B bind only to VEGFR-1, which is also present on the surface of leucocytes. Excessive activation of these receptors by VEGF-A can result in pathological neovascularisation and excessive vascular permeability. PlGF is also linked to pathological neovascularisation and recruitment of inflammatory cells into tumours.

Aflibercept, also known as VEGF TRAP in the scientific literature, is a recombinant fusion protein consisting of VEGF-binding portions from the extracellular domains of human VEGF receptors 1 and 2 fused to the Fc portion of the human IgG1. Aflibercept is produced by recombinant DNA technology in a Chinese hamster ovary (CHO) K-1 mammalian expression system. Aflibercept is a dimeric glycoprotein with a protein molecular weight of 97 kilodaltons (kDa) and contains glycosylation, constituting an additional 15% of the total molecular mass, resulting in a total molecular weight of 115 kDa.

Aflibercept acts as a soluble decoy receptor that binds to VEGF-A, with higher affinity than its native receptors, as well as the related ligands PlGF and VEGF-B. By acting as a ligand trap, aflibercept prevents binding of endogenous ligands to their cognate receptors and thereby blocks receptor mediated signaling.

Aflibercept blocks the activation of VEGF receptors and the proliferation of endothelial cells, thereby inhibiting the growth of new vessels that supply tumours with oxygen and nutrients.

Aflibercept binds to human VEGF-A (equilibrium dissociation constant K_D of 0.5 pM for VEGF-A₁₆₅ and 0.36 pM for VEGF-A₁₂₁), to human PlGF (K_D of 39 pM for PlGF-2), and to human VEGF-B (K_D of 1.92 pM) to form a stable, inert complex which has no detectable biological activity.

Pharmacodynamic effects

Administration of aflibercept to mice bearing xenotransplant or allotransplant tumours inhibited the growth of various cancer types.

Clinical efficacy and safety

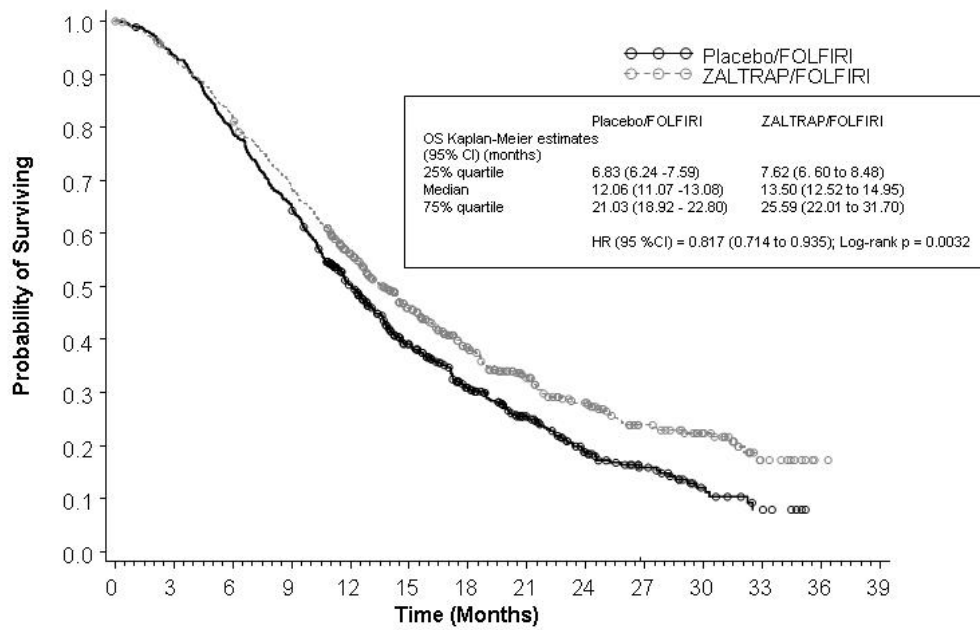
The efficacy and safety of ZALTRAP were evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with metastatic colorectal cancer who had previously been treated with an oxaliplatin-based treatment with or without prior bevacizumab. A total of 1226 patients were randomised (1:1) to receive either ZALTRAP (N=612; 4 mg/kg as a 1 hour intravenous infusion on

day 1) or placebo (N=614), in combination with 5-fluoracil plus irinotecan [FOLFIRI: irinotecan 180 mg/m² intravenous infusion over 90 minutes and folinic acid (dl racemic) 400 mg/m² intravenous infusion over 2 hours at the same time on day 1 using a Y-line, followed by 5-FU 400 mg/m² intravenous bolus, followed by 5-FU 2400 mg/m² continuous intravenous infusion over 46-hours]. The treatment cycles on both arms were repeated every 2 weeks. Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity. The primary efficacy endpoint was overall survival. Treatment assignment was stratified by the ECOG performance status (0 versus 1 versus 2) and according to prior therapy with bevacizumab (yes or no).

Demographics were well balanced between the treatment arms (age, race, ECOG performance status, and prior bevacizumab status). Of the 1226 patients randomised in the study, the median age was 61 years, 58.6% were male, 97.8% had a baseline ECOG performance status (PS) of 0 or 1, and 2.2% had a baseline ECOG performance status (PS) of 2. Among the 1226 randomised patients, 89.4% and 90.2% of patients treated with the placebo/FOLFIRI and ZALTRAP/FOLFIRI regimens, respectively, received prior oxaliplatin-based combination chemotherapy in the metastatic/advanced setting. Approximately 10% of patients (10.4% and 9.8% of patients treated with the placebo/FOLFIRI and ZALTRAP/FOLFIRI regimens, respectively) received prior oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy and progressed on or within 6 months of completion of adjuvant chemotherapy. Oxaliplatin-based regimens were administered in combination with bevacizumab in 373 patients (30.4%).

Overall efficacy results for the ZALTRAP/FOLFIRI regimen versus the placebo/FOLFIRI regimen are summarised in Figure 1 and Table 2.

Figure 1 – Overall survival (months) – Kaplan-Meier curves by treatment group – ITT population



Number at Risk		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	614	485	286	131	51	14							
ZALTRAP	612	498	311	148	75	33							
Survival Probability (%)													
Placebo		79.1	50.3	30.9	18.7	12.0							
ZALTRAP		81.9	56.1	38.5	28.0	22.3							

Table 2 - Main efficacy endpoints^a – ITT population

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Overall Survival (OS)		
Number of death events, n (%)	460 (74.9%)	403 (65.8%)
Median overall survival (95% CI) (months)	12.06 (11.07 to 13.08)	13.50 (12.52 to 14.95)
Stratified hazard ratio (95% CI)	0.817 (0.714 to 0.935)	
Stratified log-rank test p-value	0.0032	
Progression Free Survival (PFS) ^b		
Number of events, n (%)	454 (73.9%)	393 (64.2%)
Median PFS (95% CI) (months)	4.67 (4.21 to 5.36)	6.90 (6.51 to 7.20)
Stratified hazard ratio (95% CI)	0.758 (0.661 to 0.869)	
Stratified log-rank test p-value	0.00007	
Overall Response Rate (CR+PR) (95% CI) (%) ^c		
	11.1 (8.5 to 13.8)	19.8 (16.4 to 23.2)
Stratified Cochran-Mantel-Haenszel test p-value	0.0001	

^a Stratified on ECOG performance status (0 versus 1 versus 2) and prior bevacizumab (yes versus no).

^b PFS (based on tumour assessment by the IRC): Significance threshold is set to 0.0001

^c Overall objective response rate by IRC

Analyses for Overall survival (OS) and Progression Free Survival (PFS) by stratification factors were performed. A numerically lower treatment effect on OS with the ZALTRAP/FOLFIRI regimen was reported for patients with prior bevacizumab as compared to patients without prior bevacizumab exposure, with no evidence of heterogeneity in treatment effect (non significant interaction test). Results by prior bevacizumab exposure are summarised in Table 3.

Table 3 - OS and PFS by prior bevacizumab exposure^a – ITT population

	Placebo/FOLFIRI (N=614)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=612)
Overall Survival		
Patients with prior bevacizumab (n (%))	187 (30.5%)	186 (30.4%)
Median OS (95% CI) (months)	11.7 (9.96 to 13.77)	12.5 (10.78 to 15.47)
Hazard ratio (95% CI)	0.862 (0.676 to 1.100)	
Patients with no prior bevacizumab (n (%))	427 (69.5%)	426 (69.6%)
Median OS (95% CI) (months)	12.4 (11.17 to 13.54)	13.9 (12.72 to 15.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.788 (0.671 to 0.925)	
Progression Free Survival		
Patients with prior bevacizumab (n (%))	187 (30.5%)	186 (30.4%)
Median PFS (95% CI) (months)	3.9 (3.02 to 4.30)	6.7 (5.75 to 8.21)
Hazard ratio (95% CI)	0.661 (0.512 to 0.852)	
Patients with no prior bevacizumab (n (%))	427 (69.5%)	426 (69.6%)
Median PFS (95% CI) (months)	5.4 (4.53 to 5.68)	6.9 (6.37 to 7.20)
Hazard ratio (95% CI)	0.797 (0.679 to 0.936)	

^a As determined per IVRS

Analysis for OS and PFS by ECOG PS was also performed. The hazard ratio (95% CI) of overall survival was 0.77 (0.64 to 0.93) for ECOG performance status 0 and 0.87 (0.71 to 1.06) for ECOG

performance status 1. The hazard ratio (95% CI) of progression free survival was 0.76 (0.63 to 0.91) for ECOG performance status 0 and 0.75 (0.61 to 0.92) for ECOG performance status 1.

Post-hoc analyses excluding patients who progressed during or within 6 months of adjuvant therapy for patients with or without prior bevacizumab treatment are summarised in Table 4.

Table 4 - Post-hoc analyses excluding adjuvant patients^{a,b}

	Placebo/FOLFIRI (N=550)	ZALTRAP/FOLFIRI (N=552)
Patients with prior bevacizumab excluding adjuvant only (n (%))	179 (32.5%)	177 (32.1%)
Median overall survival (95% CI) (months)	11.7 (9.66 to 13.27)	13.8 (11.01 to 15.87)
Hazard ratio (95% CI)	0.812 (0.634 to 1.042)	
Median PFS (95% CI) (months)	3.9 (3.02 to 4.30)	6.7 (5.72 to 8.21)
Hazard ratio (95% CI)	0.645 (0.498 to 0.835)	
Patients with no prior bevacizumab excluding adjuvant only (n (%))	371 (67.5%)	375 (67.9%)
Median overall survival (95% CI) (months)	12.4 (11.17 to 13.54)	13.7 (12.71 to 16.03)
Hazard ratio (95% CI)	0.766 (0.645 to 0.908)	
Median PFS (95% CI) (months)	5.3 (4.50 to 5.55)	6.9 (6.24 to 7.20)
Hazard ratio (95% CI)	0.777 (0.655 to 0.921)	

^a As determined per IVRS

^b Overall survival in ITT population excluding patients who progressed during or within 6 months of adjuvant therapy demonstrated an HR (95% CI) of 0.78 (0.68 to 0.90) [median OS (95% CI) with Placebo/FOLFIRI 11.9 months (10.88 to 13.01) and with ZALTRAP/FOLFIRI 13.8 months (12.68 to 15.44)]

Other subgroup analyses for overall survival and progression free survival according to age (<65; ≥65), gender, presence of liver metastasis only, history of prior hypertension, and number of organs involved, showed a treatment effect favouring the ZALTRAP/FOLFIRI regimen over the placebo/FOLFIRI regimen.

In sub-group analysis of overall survival, a benefit consistent with the overall population was observed in patients <65 years old and ≥65 years old who received the ZALTRAP/FOLFIRI regimen.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to conduct studies with ZALTRAP in all subsets of the paediatric population in adenocarcinoma of the colon and rectum (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties described below have to a large extent been derived from a population pharmacokinetic analysis with data from 1507 patients with various types of advanced malignancies.

Absorption

In preclinical tumour models, biologically active doses of aflibercept correlated with those necessary to produce circulating concentrations of free aflibercept in excess of VEGF-bound aflibercept. Circulating concentrations of VEGF-bound aflibercept increase with the aflibercept dose until most available VEGF is bound. Further increases in the aflibercept dose resulted in dose-related increases in circulating free aflibercept concentrations but only small further increases in the VEGF-bound aflibercept concentration.

In patients, ZALTRAP is administered at the dose of 4 mg/kg intravenously every two weeks for which there is an excess of circulating free aflibercept compared to VEGF-bound aflibercept.

At the recommended dose regimen of 4 mg/kg every two weeks, concentration of free aflibercept were near steady-state levels by the second cycle of treatment with essentially no accumulation (accumulation ratio of 1.2 at steady-state compared to the first administration).

Distribution

The volume of distribution of free aflibercept at steady-state is approximately 8 litres.

Biotransformation

No metabolism studies have been conducted with aflibercept since it is a protein. Aflibercept is expected to degrade to small peptides and individual amino acids.

Elimination

Free aflibercept is primarily cleared by binding to endogenous VEGF to form a stable, inactive complex. As with other large proteins, both free and bound aflibercept, are expected to be cleared, more slowly, by other biological mechanisms, such as proteolytic catabolism.

At doses greater than 2 mg/kg, free aflibercept clearance was approximately 1.0 L/day with a terminal half-life of 6 days.

High molecular weight proteins are not cleared by the renal route, therefore renal elimination of aflibercept is expected to be minimal.

Linearity/non-linearity

Consistent with target-mediated drug disposition, free aflibercept exhibits a faster (non-linear) clearance at doses below 2 mg/kg, likely due to the high affinity binding of aflibercept to endogenous VEGF. Linear clearance observed in the dose range of 2 to 9 mg/kg is likely due to non saturable biological mechanisms of elimination such as protein catabolism.

Other special populations

Older people

There was no effect of age on the pharmacokinetics of free aflibercept.

Race

No effect of race was identified in the population analysis.

Gender

Gender was the most significant covariate for explaining the interindividual variability of free aflibercept clearance and volume with a 15.5% higher clearance and a 20.6% higher volume of distribution in males than in females. These differences do not affect exposure due to weight-based dosing and no dose modifications based on gender are required.

Weight

Weight had an effect on free aflibercept clearance and volume of distribution resulting with a 29% increase in aflibercept exposure in patients weighing ≥ 100 kg.

Hepatic impairment

There have been no formal studies with ZALTRAP in patients with hepatic impairment. In a population pharmacokinetic analysis with data from 1507 patients with various types of advanced malignancies receiving ZALTRAP with or without chemotherapy, 63 patients with mild hepatic impairment (total bilirubin >1.0 x – 1.5 x ULN and any AST) and 5 patients with moderate hepatic impairment (total bilirubin >1.5 x – 3 x ULN and any AST) were treated with ZALTRAP. In these mild and moderate hepatic impairment patients, there was no effect on clearance of aflibercept. There are no data available for patients with severe hepatic impairment (total bilirubin >3 x ULN and any AST).

Renal impairment

There have been no formal studies with ZALTRAP in patients with renal impairment. A population pharmacokinetic analysis was conducted with data from 1507 patients with various types of advanced malignancies receiving ZALTRAP with or without chemotherapy. This population included; 549 patients with mild renal impairment (CL_{CR} between 50-80 ml/min), 96 patients with moderate renal impairment (CL_{CR} between 30-50 ml/min), and 5 patients with severe renal impairment ($CL_{CR} < 30$ ml/min). This population pharmacokinetic analysis revealed no clinically meaningful differences in clearance or systemic exposure (AUC) of free aflibercept in patients with moderate and mild renal impairment at the 4 mg/kg dose of ZALTRAP as compared to the overall population studied. No conclusion can be drawn for patients with severe renal impairment due to very limited data available. In the few patients with severe renal impairment, drug exposure was similar to that observed in patients with normal renal function.

5.3 Preclinical safety data

Animal toxicology and pharmacology

Weekly/every two weeks intravenous administration of aflibercept to 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, kidney, ovary, and adrenal gland. Most aflibercept-related findings were noted from the lowest dose tested corresponding to plasma exposures close to those in patients at the therapeutic dose. Most aflibercept-induced effects were reversible after a 5-month drug free period with the exception of skeletal and nasal cavity findings. Most findings were considered to be related to the pharmacological activity of aflibercept.

Aflibercept administration resulted in a delay in wound healing in rabbits. In full-thickness excisional and incisional skin wound models, aflibercept administration reduced fibrous response, neovascularisation, epidermal hyperplasia/re-epithelialisation, and tensile strength. Aflibercept increased blood pressure in normotensive rodents.

Carcinogenesis and mutagenesis

No studies have been conducted to evaluate carcinogenicity or mutagenicity of aflibercept.

Impairment of fertility

No specific studies with aflibercept have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility. However, results from a repeat dose toxicity study suggest there is a potential for aflibercept to impair reproductive function and fertility. In sexually mature female cynomolgus monkeys inhibition of ovarian function and follicular development was evidenced. These animals also lost normal menstrual cycling. In sexually mature male cynomolgus monkeys a decrease in sperm motility and an increase in incidence of morphological abnormalities of spermatozoa were observed. There was no margin of exposure to patients in relation to these effects. These effects were fully reversible within 8-18 weeks after the last injection.

Reproductive and developmental toxicology

Aflibercept has been shown to be embryotoxic and teratogenic when administered intravenously to pregnant rabbits every 3 days during the organogenesis period (gestation days 6 to 18) at doses approximately 1 to 15 times the human dose of 4 mg/kg every 2 weeks. Observed effects included decreases in maternal body weights, an increased number of foetal resorptions, and an increased incidence of external, visceral, and skeletal foetal malformations.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Sodium chloride

Sodium citrate dihydrate
Citric acid monohydrate
Polysorbate 20
Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Sodium phosphate monobasic monohydrate
Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid (for pH adjustment)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products or solvents except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years

After dilution in the infusion bag

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C and for 8 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, the solution for infusion should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Store in the original package in order to protect from light.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

- 4 ml of concentrate in a 5 ml clear borosilicate glass vial (type I) sealed by a flanged stopper with flip-off cap and inserted coated sealing disc. Pack size of 1 vial or 3 vials.
- 8 ml of concentrate in a 10 ml clear borosilicate glass vial (type I) sealed by a flanged stopper with flip-off cap and inserted coated sealing disc. Pack size of 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

ZALTRAP is a sterile, preservative-free and non-pyrogenic concentrate, therefore the solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using safe-handling procedures and aseptic technique.

Caution should be exercised when handling ZALTRAP, taking into account the use of containment devices, personal protective equipment (e.g. gloves), and preparation procedures.

Preparation of the infusion solution

- Inspect the ZALTRAP vial visually prior to use. The concentrate solution must be clear and without particles.

- Based on the required dose for the patient, withdraw the necessary volume of ZALTRAP concentrate from the vial. More than one vial could be needed for the preparation of the infusion solution.
- Dilute it to the required administration volume with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or 5% glucose solution for infusion. The concentration of the final ZALTRAP solution for intravenous infusion should be kept within the range of 0.6 mg/ml to 8 mg/ml of aflibercept.
- PVC containing DEHP infusion bags or polyolefin infusion bags should be used.
- The diluted solution should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. If any discolouration or particulate matter is observed, the reconstituted solution should be discarded.
- ZALTRAP is a single-use vial. Do not re-enter the vial after the initial puncture. Any unused concentrate should be discarded.

Administration of the infusion solution

Diluted solutions of ZALTRAP should be administered using infusion sets containing a 0.2 micron polyethersulfone filter.

The infusion sets should be made of one of the following materials:

- polyvinyl chloride (PVC) containing bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
- DEHP free PVC containing trioctyl-trimellitate (TOTM)
- polypropylene
- polyethylene lined PVC
- polyurethane

Filters made of polyvinylidene fluoride (PVDF) or nylon must not be used.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/814/001
EU/1/12/814/002
EU/1/12/814/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 01 February 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Sanofi-aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
Submission of the results of the biomarker programme encompassing the EFC10262, EFC10668 and EFC11338 studies	31/12/2016

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ZALTRAP 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
aflibercept

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One vial of 4 ml contains 100 mg of aflibercept (25 mg/ml).
One vial of 8 ml contains 200 mg of aflibercept (25 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains sucrose, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, polysorbate 20, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion

100 mg/4 ml
1 vial
3 vials

200 mg/8 ml
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Single-dose vial

Read the package leaflet before use.

For intravenous use only. Use only after dilution.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

Shelf life after dilution: see package leaflet.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/814/001 1 vial (100 mg/4 ml)

EU/1/12/814/002 3 vials (100 mg/4 ml)

EU/1/12/814/003 1 vial (200 mg/8 ml)

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Justification for not including Braille accepted

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

ZALTRAP 25 mg/ml sterile concentrate
afibercept

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

100 mg/4 ml
200 mg/8 ml

6. OTHER

For intravenous use only.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

ZALTRAP 25 mg/ml concentration for solution for infusion aflibercept

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again, or provide it to future healthcare providers.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What ZALTRAP is and what it is used for
2. What you need to know before you are given ZALTRAP
3. How ZALTRAP is given
4. Possible side effects
5. How to store ZALTRAP
6. Contents of the pack and other information

1. What ZALTRAP is and what it is used for

What ZALTRAP is and how it works

ZALTRAP contains the active substance aflibercept, a protein that works by blocking the growth of new blood vessels within the tumour. The tumour needs nutrients and oxygen from blood in order to grow. By blocking the growth of blood vessels, ZALTRAP helps to stop or slow down the growth of the tumour.

What ZALTRAP is used for

ZALTRAP is a medicine used to treat advanced cancers of the colon or rectum (parts of the large intestine) in adults. It will be given with other medicines called ‘chemotherapy’, including ‘5-fluorouracil’, ‘folinic acid’, and ‘irinotecan’.

2. What you need to know before you are given ZALTRAP

Do not use ZALTRAP:

- if you are allergic to aflibercept or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- in your eye, since it may severely damage it.

Please also read the package leaflets for the other medicines (‘chemotherapy’) that are part of your treatment, to see if they are suitable for you. If you are unsure, ask your doctor, pharmacist or nurse if there are any reasons why you cannot use these medicines.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given ZALTRAP and during your treatment if:

- you have any bleeding problems or if you notice any bleeding after treatment (see section 4) or if you feel extreme tiredness, weakness, dizziness, or have changes in the colour of your stool. If the

bleeding is severe, your doctor will stop your treatment with ZALTRAP. This is because ZALTRAP may increase the risk of bleeding.

- you have any problems with your mouth or teeth such as poor dental health, gum disease, or a planned tooth extraction and especially if you have previously been treated with a bisphosphonate (used to treat or prevent bone disorders). A side effect called osteonecrosis (bone damage in the jaw) has been reported in cancer patients treated with ZALTRAP. You may be advised to have a dental check-up before you start treatment with ZALTRAP. While being treated with ZALTRAP, you should maintain good oral hygiene (including regular teeth brushing) and receive routine dental check-ups. If you wear dentures you should make sure these fit properly. If you also have previously received or are receiving intravenous bisphosphonates dental treatment or dental surgery, (e.g. tooth extractions), should be avoided. Inform your doctor about your dental treatment and tell your dentist that you are being treated with ZALTRAP. Contact your doctor and dentist immediately during and after treatment with ZALTRAP if you experience any problems with your mouth or teeth such as loose teeth, pain or swelling, or non-healing of sores or discharge, as these could be signs of osteonecrosis of the jaw.
- you have illnesses where your gut is inflamed, such as an infected section of the bowel wall (also called 'diverticulitis'), stomach ulcers or colitis. This is because ZALTRAP may increase the risk of developing holes in the gut wall. If this should happen to you, your doctor will stop your treatment with ZALTRAP.
- you have had any abnormal tube-like connections or passageways inside the body between internal organs and skin or other tissues (also called 'fistula'). If you develop such a connection or passageway during treatment, your doctor will stop your treatment with ZALTRAP.
- you have high blood pressure. Zaltrap may increase blood pressure (see section 4) and your doctor will need to monitor your blood pressure and may adjust your blood pressure medicines or your dose of ZALTRAP. It is therefore also important to tell your doctor, pharmacist or nurse if you have other heart problems since high blood pressure could make these worse.
- you experience shortness of breath (dyspnea) when you exert yourself or when you lie down, excessive tiredness or leg swelling which may be signs of heart failure.
- you experience signs of a blood clot (see section 4). The signs of a blood clot may vary depending on where it appears (e.g. lungs, leg, heart or brain) but may include symptoms such as chest pain, coughing, being short of breath or having difficulty breathing. Other signs may include swelling in one or both legs, pain or tenderness in one or both legs, discolouration and warmth of the skin on the affected leg or visible veins. It may also present itself as a sudden numb or weak feeling in the face, arms, or legs. Other signs include feeling confused, problems with sight, walking, coordination or balance, problems in saying words or slurring of speech. If you experience any of these symptoms, talk to your doctor immediately since your doctor may want to treat your symptoms and stop your treatment with ZALTRAP.
- you have kidney problems (protein in the urine), since your doctor will monitor your kidney function and may need to adjust your dose of ZALTRAP.
- your number of white blood cells is too low. Zaltrap may reduce the number of white cells in your blood and your doctor will monitor your white blood cell count and may give you additional medicines to increase it. If your white blood cells are low, your doctor may need to delay your treatment.
- you have severe or long-lasting diarrhoea, feel sick (nausea) or are being sick (vomiting) - these could cause severe loss of body fluids (called 'dehydration'). Your doctor may need to treat you with other medicines and/or fluids given intravenously.

- you have ever had any allergies - serious allergic reactions can happen during treatment with ZALTRAP (see section 4). Your doctor may need to treat the allergic reaction or stop your treatment with ZALTRAP.
- you have had a tooth removed or any form of surgery in the last 4 weeks, or you are going to have an operation or a dental or medical procedure, or you have a wound after surgery that has not healed. Your doctor will temporarily stop the treatment before and after surgery.
- you experience fits (seizures). If you experience changes in your vision or confusion, your doctor may stop your treatment with ZALTRAP.
- you are 65 years of age or older and experience diarrhoea, dizziness, weakness, weight loss, or severe loss of body fluids (called 'dehydration'). Your doctor should monitor you carefully.
- your level of everyday activities is limited or worsens on treatment. Your doctor should monitor you carefully.

If any of the above apply to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before you are given ZALTRAP and during your treatment.

During treatment, your doctor will perform a number of tests to monitor the function of your body and how the medicine is working. Tests may include blood and urine tests, x-ray or other scanning techniques and/or other tests.

ZALTRAP is given by a drip (infusion) into one of your veins ('intra-venous') to treat advanced cancers of the colon or rectum. ZALTRAP must not be injected into the eye, since it may severely damage it.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children or adolescents under the age of 18 years because the safety and benefit of using ZALTRAP in children and adolescents have not been shown.

Other medicines and ZALTRAP

Tell your doctor, pharmacist or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This may include medicines obtained without a prescription or herbal medicines.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

You should not use ZALTRAP during pregnancy unless you and your doctor decide that the benefit for you is greater than any possible risk to you or your unborn baby.

If you are a woman that could become pregnant you should use effective contraception (see "Contraception" section below for details on male and female contraception). This medicine may harm your unborn baby since it may stop new blood vessels from forming.

Talk to your doctor before being given this medicine if you are breast-feeding. This is because it is not known if the medicine passes into breast milk.

ZALTRAP may affect male and female fertility. Talk to your doctor for advice if you plan to have or father a child.

Contraception

Men and women who can father or have children should use effective contraception:

- during treatment with ZALTRAP and
- for at least 6 months after the last dose of treatment.

Driving and using machines

You may have side effects that affect your sight, concentration or ability to react. If this happens, do not drive or use any tools or machines.

3. How ZALTRAP is given

ZALTRAP will be given to you by a doctor or a nurse that is experienced in the use of 'chemotherapy'. It is given by a drip (infusion) into one of your veins ('intra-venous'). ZALTRAP must not be injected into the eye, since it may severely damage it.

The medicine must be diluted before it is given. Practical information for handling and administration of ZALTRAP for doctors, nurses and pharmacists when using this medicine, is provided with this leaflet.

How much and how often you will receive treatment

- The drip (infusion) lasts for about 1 hour.
- You will usually be given an infusion once every 2 weeks.
- The recommended dose is 4 mg for each kilogram of your body weight. Your doctor will decide the correct dose for you.
- Your doctor will decide how often you will be given the medicine and if you need a change in the dose.

ZALTRAP will be given with other chemotherapy medicines including '5-fluorouracil', 'folinic acid', and 'irinotecan'. Your doctor will decide the appropriate doses for these other chemotherapy medicines.

Treatment will continue as long as your doctor thinks the treatment is of benefit to you, and the side effects are acceptable.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The side effects listed below were seen when ZALTRAP was given together with chemotherapy.

Serious side effects

Talk to your doctor straight away, if you notice any of the following serious side effects - you may need urgent medical treatment:

- **Bleeding: Very common** (may affect more than 1 in 10 people) - this includes bleeding from the nose, but may also include severe bleeding in your gut and other parts of the body, which may lead to death. Signs may include feeling very tired, weak, and/or dizzy, or having changes in the colour of your stool.
- **Pain in the mouth, teeth and/or jaw, swelling or non-healing sores in the mouth or jaw, discharge, numbness or a feeling of heaviness in the jaw, or loosening of a tooth: Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people) - These symptoms could be signs of bone damage in the jaw (osteonecrosis). Tell your doctor and dentist immediately if you experience such symptoms while being treated with ZALTRAP or after stopping treatment.
- **Holes in the gut** (also called 'gastro-intestinal perforation'): **Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people) - this is a hole in the stomach, food pipe, gut or bowel. This can lead to death. Signs may include stomach pain, being sick (vomiting), fever or chills.

- **Connections or passageways inside the body between internal organs and skin or other tissues** (also called ‘fistula’): **Common** (may affect up to 1 in 10 people) - these abnormal tube-like connections or passageways can form for example, between the gut and your skin. Sometimes, depending on where this happens, you may get an unusual discharge at that place. If you are uncertain contact your doctor.
- **High blood pressure** (also called ‘hypertension’): **Very common** (may affect more than 1 in 10 people) - this may develop or get worse. If blood pressure is not controlled, it may cause stroke, heart and kidney problems. Your doctor should check your blood pressure throughout your treatment.
- **Heart failure** (also called cardiac failure); **Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people) – Signs may include shortness of breath when you lie down or when you exert yourself, excessive tiredness or leg swelling.
- **Blocking of the arteries by a blood clot** (also called ‘arterial thrombo-embolic events’): **Common** (may affect up to 1 in 10 people) - this may lead to a stroke or heart attack. Signs may include chest pain or heaviness in the chest, sudden numb or weak feeling in the face, arms, or legs. Other signs include feeling confused; problems with sight, walking, coordination or balance; or problems in saying words or slurring of speech.
- **Blocking of the veins by a blood clot** (also called ‘venous thrombo-embolic events’): **Common** (may affect up to 1 in 10 people) - this may include a blood clot in the lungs or legs. Signs may include chest pain, coughing, being short of breath, difficulty breathing or coughing up blood. Other signs include swelling in one or both legs, pain or tenderness in one or both legs while standing or walking, warmth of the skin on the affected leg, red or discoloured skin in the affected leg or visible veins.
- **Protein in the urine** (also called ‘proteinuria’): **Very common** (may affect more than 1 in 10 people) – this is very commonly seen in tests. This may include swelling of the feet or whole body and may be related to kidney disease.
- **Low white blood cell count** (also called ‘neutropenia’): **Very common** (may affect more than 1 in 10 people) - this can cause serious infections. Your doctor will do blood tests regularly to check your white blood cell counts throughout your treatment. They may also prescribe a medicine called ‘G-CSF’ to help prevent complications if your white blood cell count is too low. Signs of infection may include fever, chills, cough, burning on passing water or muscle ache. You should take your temperature often during treatment with this medicine.
- **Diarrhoea and dehydration: Very common** (may affect more than 1 in 10 people) for diarrhoea and **Common** (may affect up to 1 in 10 people) for dehydration - severe diarrhoea and being sick (vomiting) can cause you to lose too much body fluid (called ‘dehydration’) and body salts (electrolytes). Signs may include dizziness especially when going from sitting to standing. You may need to go to the hospital for treatment. Your doctor may give you medicines to stop or treat diarrhoea and being sick (vomiting).
- **Allergic reactions: Common** (may affect up to 1 in 10 people) - these may happen within a few minutes after your infusion. Signs of allergic reaction may include rash or itching, skin redness, feeling dizzy or faint, being short of breath, tight chest or throat, or swelling of the face. Tell your doctor or nurse straight away if you have any of these signs during or soon after an infusion of ZALTRAP.
- **Wounds which heal slowly or not at all: Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people) - this is when a scar has trouble healing or staying closed, or if a healed wound re-opens. Your doctor will stop this medicine for at least 4 weeks before planned surgery and until the wound is fully healed.

- **A side effect which affects your nervous system** (called ‘posterior reversible encephalopathy syndrome’ or PRES): **Uncommon** (may affect up to 1 in 100 people) - signs may include headache, sight changes, feeling confused or fits with or without high blood pressure.

Talk to your doctor straight away, if you notice any of the side effects above.

Other side effects include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)

- drop in the number of white blood cells (leucopenia)
- drop in the number of certain cells in the blood that help it to clot (thrombocytopenia)
- decreased appetite
- headache
- nose bleeds
- change of the voice, e.g. developing a hoarse voice
- difficulty when breathing
- painful sores in the mouth
- stomach pain
- swelling and numbness of the hands and feet that happens with chemotherapy (called ‘Palmar-Plantar Erythrodysesthesia syndrome’)
- feeling tired or weak
- weight loss
- kidney problem with an increase in creatinine (a marker of kidney function)
- liver problem with an increase in liver enzymes.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- urinary tract infection
- inflammation inside the nose and upper part of the throat
- pain in the mouth or throat
- runny nose
- haemorrhoids, bleeding or pain in the back passage
- inflammation inside the mouth
- toothache
- changes in the colour of the skin.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)

- an increase in protein in the urine, an increase in cholesterol in the blood, and swelling from excess fluid (oedema) (also called ‘nephrotic syndrome’)
- blood clot in very small blood vessels (also called ‘thrombotic microangiopathy’).

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ZALTRAP

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the outer carton and on the label of the vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Store in the original package in order to protect from light.

Information about storage and the time to use ZALTRAP, after it has been diluted and is ready to use, is described in the 'Practical information for healthcare professionals on preparation and handling of ZALTRAP 25 mg/ml concentrate for solution for infusion' at the end of this leaflet.

Do not use ZALTRAP if you notice particles or discolouration of the medicine in the vial or infusion bag.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What ZALTRAP contains

- The active substance is aflibercept. One ml of concentrate contains 25 mg aflibercept. One 4 ml vial of concentrate contains 100 mg aflibercept. One 8 ml vial of concentrate contains 200 mg aflibercept.
- The other ingredients are: sucrose, sodium chloride, sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, polysorbate 20, sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium phosphate monobasic monohydrate, sodium hydroxide and/or hydrochloric acid and water for injections.

What ZALTRAP looks like and contents of the pack

ZALTRAP is a concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). The concentrate is a clear, colourless to pale yellow solution.

- 4 ml of concentrate in a 5 ml clear borosilicate glass vial (type I), sealed by a flanged stopper with flip-off cap and inserted coated sealing disc. Pack size of 1 vial or 3 vials.
- 8 ml of concentrate in a 10 ml clear borosilicate glass vial (type I), sealed by a flanged stopper with flip-off cap and inserted coated sealing disc. Pack size of 1 vial.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie
75008 Paris
France

Manufacturer

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Hoechst
65926 Frankfurt am Main
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800 536389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi-Aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:

<http://www.ema.europa.eu>

The following information is intended for healthcare professionals only:

PRACTICAL INFORMATION FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS ON PREPARATION AND HANDLING OF ZALTRAP 25 mg/ml CONCENTRATE FOR SOLUTION FOR INFUSION

This information supplements the sections 3 and 5 for the user.

It is important that you read the entire content of this procedure prior to the preparation of infusion solution.

ZALTRAP is a sterile, preservative-free and non-pyrogenic concentrate, therefore the solution for infusion should be prepared by a healthcare professional using safe-handling procedures and aseptic technique.

Caution should be exercised when handling ZALTRAP, taking into account the use of containment devices, personal protective equipment (e.g. gloves), and preparation procedures.

Preparation of the infusion solution

- Inspect the ZALTRAP vial visually prior to use. The concentrate solution must be clear and without particles.
- Based on the required dose for the patient, withdraw the necessary volume of ZALTRAP concentrate from the vial. More than one vial could be needed for the preparation of the infusion solution.
- Dilute it to the required administration volume with sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution or 5% glucose solution for infusion. The concentration of the final ZALTRAP solution for intravenous infusion should be kept within the range of 0.6 mg/ml to 8 mg/ml of aflibercept.
- PVC containing DEHP infusion bags or polyolefin infusion bags should be used.
- The diluted solution should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration. If any discolouration or particulate matter is observed, the reconstituted solution should be discarded.
- ZALTRAP is a single-use vial. Do not re-enter the vial after the initial puncture. Any unused concentrate should be discarded.

Shelf-life after dilution in the infusion bag

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2°C to 8°C and for 8 hours at 25°C.

From a microbiological point of view, the solution for infusion should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2°C to 8°C unless dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Method of administration

ZALTRAP is to be administered only as an intravenous infusion over 1 hour. Due to hyperosmolality (1000 mOsmol/kg) of the ZALTRAP concentrate, undiluted ZALTRAP concentrate must not be administered as an intravenous push or bolus. ZALTRAP must not be administered as an intravitreal injection (see section 2 of the package leaflet).

Each vial of concentrate for solution for infusion is for single use (single-dose) only.

Diluted solutions of ZALTRAP should be administered using infusion sets containing a 0.2 micron polyethersulfone filter.

The infusion sets should be made of one of the following materials:

- polyvinyl chloride (PVC) containing bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)
- DEHP free PVC containing trioctyl-trimellitate (TOTM)
- polypropylene
- polyethylene lined PVC
- polyurethane

Filters made of polyvinylidene fluoride (PVDF) or nylon must not be used.

Disposal

Any unused medicine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

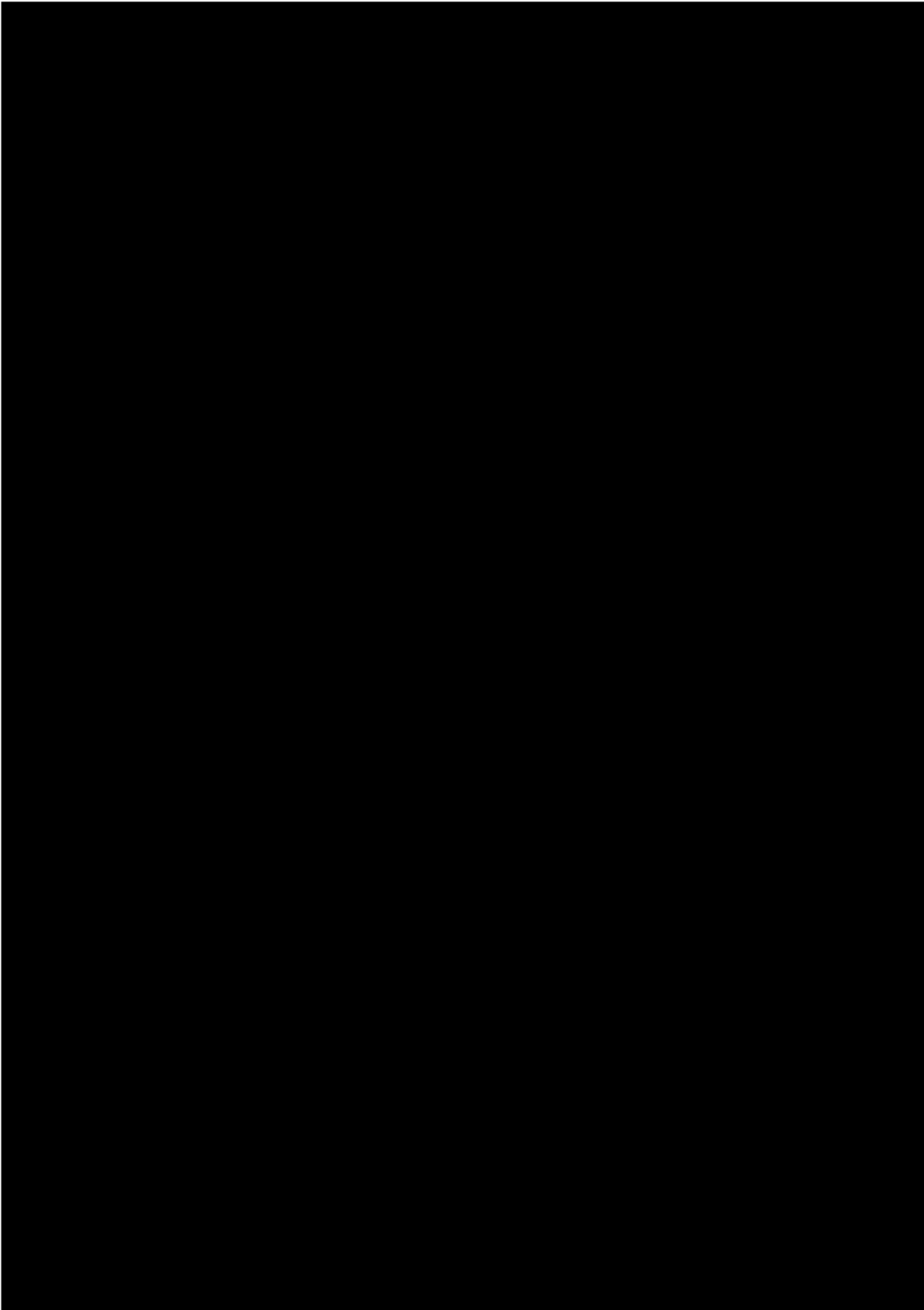


AFLIBERCEPT
(ZALTRAP®)
concentrate for solution for infusion
25 mg/mL

COMPANY CORE SAFETY INFORMATION



General Information





サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注 100mg/同 200mg

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照してください。

Total number of pages: 40

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
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	アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL アバスチン®点滴静注用 400mg/16mL
会社名	サノフィ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	—	2007年4月18日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
構造式	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 VEGFR 2の第3 Ig 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。	アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 453 個の重鎖 2 分子からなる糖たん白質
剤形・含量	ザルトラップ点滴静注 100 mg： 注射剤・1バイアル（4 mL）中にアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として 100 mg を含む。 ザルトラップ点滴静注 200 mg： 注射剤・1バイアル（8 mL）中にアフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として 200 mg を含む。	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL： 注射剤・1バイアル（4 mL）中にベバシズマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を含む。 アバスチン点滴静注用 400mg/16mL： 注射剤・1バイアル（16 mL）中にベバシズマブ（遺伝子組換え）として 400 mg を含む。
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 卵巣癌 進行又は再発の子宮頸癌 手術不能又は再発乳癌 悪性神経膠腫

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p>	<p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合</p> <p>1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。</p> <p>2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(2) 手術不能又は再発乳癌の場合</p> <p>1) 術後補助化学療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。</p> <p>2) 延命効果は示されていない(【臨床成績】の項参照)。</p> <p>3) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER2 及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(3) 悪性神経膠腫の場合</p> <p>【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(4) 卵巣癌の場合</p> <p>1) FIGO Stage III 以上の卵巣癌患者に投与すること。</p> <p>2) 【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>(5) 進行又は再発の子宮頸癌の場合</p> <p>【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>用法及び用量</p>	<p>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。</p>	<p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5 mg/kg（体重）又は10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。</p> <p>パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。</p> <p>通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10 mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15 mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。</p>
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(1) 本剤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本剤を休薬・減量・中止すること。</p> <p>1) 好中球減少 1,500/mm³以上に回復するまで休薬する。</p> <p>2) 血小板減少 75,000/mm³以上に回復するまで休薬する。</p>	<p>(1) 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること（【臨床成績】の項参照）。扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により、手術不能又は再発乳癌の場合、本剤はパクリタキセルとの併用により、初発悪性神経膠腫の場合、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により、卵巣癌の場合、本剤はカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、進行又は再発の子宮頸癌の場合、本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ペバシズマブ（遺伝子組換え）																																						
用法及び用量に関連する使用上の注意	<p>3) 高血圧</p> <table border="1" data-bbox="296 495 847 898"> <thead> <tr> <th>程度</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2 の場合</td> <td>投与を継続し、降圧剤による治療を行う。</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 の場合</td> <td>150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧 180 mmHg）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：2 mg/kg に減量する。 ・ 2週間を超え 4週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 ・ 4週間以内に回復しない場合及び 2 mg/kg に減量しても再発した場合、投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>Grade 4 又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合</td> <td>投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>Grade は NCI-CTCAE ver.3.0 に準じる。</p>	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	150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧 180 mmHg）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：2 mg/kg に減量する。 ・ 2週間を超え 4週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 ・ 4週間以内に回復しない場合及び 2 mg/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。	<p>本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。</p> <p>(2) 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(3) 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。</p> <p>(4) 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。</p>																														
	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	150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧 180 mmHg）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：2 mg/kg に減量する。 ・ 2週間を超え 4週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 ・ 4週間以内に回復しない場合及び 2 mg/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。																																							
	<p>4) 蛋白尿</p> <table border="1" data-bbox="296 976 847 1749"> <thead> <tr> <th rowspan="2">程度</th> <th rowspan="2">今回の投与</th> <th rowspan="2">今回の投与後の尿蛋白量（最高値）</th> <th colspan="2">処置</th> </tr> <tr> <th>今回の投与後（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> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">1<UPCR≤2で、血尿が認められない場合</td> <td rowspan="2">投与を継続する。</td> <td rowspan="2"><3.5 g/日</td> <td>≤2 g/日：投与を継続する。</td> <td>≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。</td> </tr> <tr> <td>>2 g/日：休薬する。</td> <td>>2 g/日：投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">・ 1<UPCR≤2で、血尿が認められる場合 ・ UPCR>2の場合</td> <td rowspan="3">休薬する。</td> <td rowspan="3">≥3.5 g/日</td> <td>≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。</td> <td>≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。</td> </tr> <tr> <td>>2 g/日かつ ≤3.5 g/日：休薬する。</td> <td>>2 g/日：投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>>3.5 g/日：投与を中止する。</td> <td>>3.5 g/日：投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>2 mg/kg に減量しても再発した場合</td> <td></td> <td></td> <td>≤2 g/日：投与を継続する。</td> <td>≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。</td> </tr> <tr> <td>ネフローゼ症候群 血栓性微小血管症</td> <td></td> <td></td> <td>>2 g/日かつ ≤3.5 g/日：休薬する。</td> <td>>2 g/日：投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>>3.5 g/日：投与を中止する。</td> <td>>3.5 g/日：投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p>	程度	今回の投与	今回の投与後の尿蛋白量（最高値）	処置		今回の投与後（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。	<3.5 g/日	≤2 g/日：投与を継続する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。	>2 g/日：休薬する。	>2 g/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。	≥3.5 g/日	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。	>2 g/日かつ ≤3.5 g/日：休薬する。	>2 g/日：投与を中止する。	>3.5 g/日：投与を中止する。	>3.5 g/日：投与を中止する。	2 mg/kg に減量しても再発した場合			≤2 g/日：投与を継続する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。	ネフローゼ症候群 血栓性微小血管症			>2 g/日かつ ≤3.5 g/日：休薬する。	>2 g/日：投与を中止する。				>3.5 g/日：投与を中止する。	>3.5 g/日：投与を中止する。	<p>(5) 悪性神経膠腫の場合、本剤の用法・用量は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。</p> <p>(6) 卵巣癌の場合、他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照）。</p> <p>(7) 進行又は再発の子宮頸癌の場合、日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノゲテカンとの併用投与の経験はない。</p> <p>(8) 注射液の調製法及び点滴時間</p> <p>1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100 mL とする。初回投与時は 90 分かけて点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。</p> <p>2) 初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目の投与は 60 分間で行っても良い。2 回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は 30 分間投与とすることができる。</p>
	程度				今回の投与	今回の投与後の尿蛋白量（最高値）	処置																																	
今回の投与後（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。	<3.5 g/日	≤2 g/日：投与を継続する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。																																				
			>2 g/日：休薬する。	>2 g/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。	≥3.5 g/日	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。																																				
			>2 g/日かつ ≤3.5 g/日：休薬する。	>2 g/日：投与を中止する。																																				
			>3.5 g/日：投与を中止する。	>3.5 g/日：投与を中止する。																																				
2 mg/kg に減量しても再発した場合			≤2 g/日：投与を継続する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。																																				
ネフローゼ症候群 血栓性微小血管症			>2 g/日かつ ≤3.5 g/日：休薬する。	>2 g/日：投与を中止する。																																				
			>3.5 g/日：投与を中止する。	>3.5 g/日：投与を中止する。																																				

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的 名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）						
用法及 び用量 に関連 する使 用上の 注意	<p>5) Infusion reaction</p> <table border="1" data-bbox="296 488 847 600"> <thead> <tr> <th data-bbox="296 488 443 517">程度</th> <th data-bbox="443 488 847 517">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="296 517 443 568">軽度及び中等度</td> <td data-bbox="443 517 847 568">直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="296 568 443 600">重度</td> <td data-bbox="443 568 847 600">直ちに投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 本剤の投与時には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し、使用すること。[「適用上の注意」の項参照]</p>	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。	
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。							

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>警告</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>1. 本剤を含むがん化学療法は、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。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。</p> <p>2. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>3. 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。</p> <p>(1) 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと（「慎重投与」の項参照）。</p> <p>(2) 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、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（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(3) 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
警告		<p>4. 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まる可能性がある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>5. 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと（【禁忌】、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>6. 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、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。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>7. 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
警告		8. 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。
禁忌	<p>1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 喀血（2.5 mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者〔肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至るおそれがある（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。〕</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(3) 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〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 消化管など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（「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>(2) 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（「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>(3) 脳転移を有する患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 抗凝固剤を投与している患者〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(6) 血栓塞栓症の既往のある患者〔心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(7) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(8) うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者〔うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある（「重大な副作用」の項参照）。〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>		<p>(9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「その他の注意」の項参照）</p>
	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。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うこと。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) ショック、アナフィラキシー、infusion reaction があらわれることがあるので、観察を十分に行い、過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。</p> <p>(2) 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。臨床試験において大きな手術後 28 日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、投与開始時期については、本剤の半減期を考慮すること（「重大な副作用」、【薬物動態】の項参照）。</p> <p>(3) 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。なお、高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。</p> <p>(4) 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。なお、高血圧症の患者に本剤を投与すると、蛋白尿の発現率が上昇することがある。また、蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている（「重大な副作用」の項参照）。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		<p>(5) 脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。また、脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>3. 副作用</p> <p>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・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）</p> <p>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）</p> <p>副作用の発現頻度は国内第Ⅱ相臨床試験における副作用の集計に基づく。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。</p>	<p>3. 副作用</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 140 例及び製造販売後の特定使用成績調査の安全性評価対象例 2,696 例、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 125 例、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 120 例、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）19 例、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 31 例、卵巣癌に対する国際共同臨床試験の安全性評価対象例（国内症例）24 例、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験の安全性評価対象例 7 例の計 3,140 例^{注4)}中 2,112 例（67.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少 777 例（24.7%）、白血球減少 769 例（24.5%）、出血 609 例（19.4%）、高血圧 564 例（18.0%）、神経毒性 500 例（15.9%）、疲労・倦怠感 487 例（15.5%）、食欲減退 465 例（14.8%）、悪心 447 例（14.2%）、口内炎 369 例（11.8%）、脱毛症 341 例（10.9%）、血小板減少 328 例（10.4%）、尿蛋白陽性 328 例（10.4%）、感染症 314 例（10.0%）等であった（進行又は再発の子宮頸癌効能追加時）。</p>

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 出血 (46.8%) ……消化管出血 (6.5%)、血尿 (頻度不明)、術後出血 (頻度不明)、鼻出血 (40.3%)、頭蓋内出血 (頻度不明)、肺出血 (頻度不明)、喀血 (頻度不明) 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。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。</p> <p>2) 消化管穿孔 (頻度不明) ……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。</p> <p>3) 瘻孔 (3.2%) ……瘻孔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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 高血圧 (45.2%)、高血圧クリーゼ (頻度不明) ……高血圧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適切な処置を行うこと。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。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。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]</p> <p>5) ネフローゼ症候群 (頻度不明)、蛋白尿 (30.6%) ……ネフローゼ症候群、蛋白尿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本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー (1.8%) : ショック、アナフィラキシー・infusion reaction (蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等) 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は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 消化管穿孔 (0.9%) : 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。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。</p> <p>3) 瘻孔 (0.3%) : 消化管瘻 (腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等) 又は消化管以外の瘻孔 (気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等) 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。瘻孔が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腔瘻 (直腸腔瘻等) (8.3%)、消化管瘻 (直腸瘻) (0.5%)、消化管以外の瘻 (膀胱腔瘻等) (1.8%) が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。</p> <p>4) 創傷治癒遅延 : 創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開 (0.5%) 及び術後出血 (0.4%) 等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、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。</p>

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>6) 好中球減少症 (77.4%)、発熱性好中球減少症 (8.1%) …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、観察を十分に行い、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。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]</p> <p>7) 重度の下痢 (19.4%*) …重度の下痢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本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) Infusion reaction (16.1%) …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ので、本剤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本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]</p> <p>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。</p> <p>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ので、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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>5) 出血 (19.4%) : 腫瘍関連出血を含む、消化管出血 (吐血、下血) (2.0%)、肺出血 (血痰・喀血) (1.2%)、脳出血 (0.1%) 等があらわれることがある。また、鼻出血 (15.3%)、歯肉出血 (1.4%)、腔出血 (0.1%未満) 等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血 (喀血) 又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。</p> <p>6) 血栓塞栓症 : 脳血管発作 (頻度不明^{註5)})、一過性脳虚血発作 (0.1%)、心筋梗塞 (0.1%未満)、狭心症 (0.1%)、脳虚血 (頻度不明^{註5)})、脳梗塞 (0.2%) 等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症 (0.2%)、肺塞栓症 (0.1%) 等の静脈血栓塞栓症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ので、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。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。</p> <p>7) 高血圧性脳症 (頻度不明^{註5)})、高血圧性クリーゼ (頻度不明^{註5)}) : コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。</p>

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ペバシズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>11) 動脈血栓塞栓症（頻度不明） ……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（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>12) 静脈血栓塞栓症（1.6%） ……深部静脈血栓症、肺塞栓症（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>13) 血栓性微小血管症（3.2%） ……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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>*：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。</p>	<p>8) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）：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、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。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は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>9) ネフローゼ症候群（0.1%未満）：ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 骨髄抑制：他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.7%）、白血球減少（24.5%）、貧血（8.8%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。</p> <p>11) 感染症（10.0%）：好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明^{注5）}等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		<p>12) うっ血性心不全（0.1%未満）：うっ血性心不全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適切な処置を行うこと。乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。</p> <p>13) 間質性肺炎（0.4%）：間質性肺炎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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>14) 血栓性微小血管症（頻度不明^{注5)}）：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の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など観察を十分に行い、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注 4) 国内臨床試験から製造販売後の特定使用成績調査に移行した22例の重複を除いた例数の合計。</p> <p>注 5) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）					ベバシズマブ（遺伝子組換え）			
使用上の注意	(2) その他の副作用					(2) その他の副作用			
		5%以上	1%~5%未満	1%未満	頻度不明	以下のような副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。			
	血液	血小板減少症	白血球減少症						
	神経系障害	頭痛				精神神経系	神経毒性(末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等) (15.9%)	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害
	呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻漏						
	消化器	食欲減退、下痢、口内炎、腹痛	痔核		上腹部痛、アフタ性口内炎、肛門周囲痛、歯痛、虚血性大腸炎	泌尿器	尿蛋白陽性(10.4%)	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加
	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	血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリンゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長
	肝臓		ALT(GPT)上昇		AST(GOT)上昇				
	心臓				心不全、駆出率低下	皮膚	脱毛症(10.9%)、発疹、皮膚変色 ^{注6)} 、剥脱性皮膚炎 ^{注6)}	色素沈着、爪の障害、手足の障害、痒疹症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化
	感染症		尿路感染、鼻咽頭炎		上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染、歯感染				
	その他	脱水、体重減少、疲労	無力症、顎骨壊死						

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的 名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）				
使用上の注意						
			5%以上又は 頻度不明	1～5%未満	1%未満	
		呼 吸 器	肺高血圧症 ^{注6)}	しゃっくり、 発声障害、咽 頭喉頭痛、鼻 漏	咳嗽、呼吸困 難、鼻炎、気 管支炎、低酸 素症	
		眼	眼障害 ^{注6)}	結膜炎、流涙 増加、霧視		
		代 謝		血中コレステ ロール増加、 血中アルブミ ン減少	血中ナトリウ ム減少、血中 リン減少、血 中尿酸増加、 高カリウム血 症、総蛋白減 少、高脂血症、 血中カルシウ ム減少、尿中 ブドウ糖陽性、 高カルシウム 血症、血中ク ロール減少、 高血糖、高マ グネシウム血 症、血中ナト リウム増加、 低マグネシウ ム血症、低カ リウム血症	
そ の 他	疲労・倦怠感 (15.5%)、発 熱、蜂巣炎 ^{注6)} 、 鼻中隔穿孔 ^{注6)} 、 卵巣機能不 全（無月経等） ^{注6)} 、骨盤痛 ^{注6)}	上気道感染 (鼻咽頭炎 等)、体重減 少、AI-P上昇、 末梢性浮腫、 潮紅、CRP上 昇、注射部位 反応（疼痛等）	膀胱炎、無力 症、ほてり、 体重増加、胸 痛、胸部不快 感、膿瘍、脱 水、耳鳴、カ テーテル関連 合併症（感染、 炎症等）、口 腔ヘルペス、 回 転性めまい、 毛包炎、顔面 浮腫、熱感、 静脈炎、帯状 疱疹、感染性 腸炎、不規則 月経、耳不快 感、疼痛、尿 路感染			
注 6) 海外臨床試験の有害事象及び自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。						

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>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。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。</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。高齢者では、重大な副作用があらわれやすいため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること（「重大な副作用」の項参照）。</p>
	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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。また、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。[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⁾。また、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²⁾。]</p> <p>(2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠する可能性がある患者には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること [本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた]（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は授乳しないことが望ましい [ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤は乳児の成長に影響を及ぼす可能性がある]（「その他の注意」の項参照）。</p>
	<p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>	<p>6. 小児等への投与</p> <p>(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(2) 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。</p>

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）									
使用上の注意	7. 過量投与 本剤を過量投与した時の特異的解毒剤はない。過量投与した場合には、特に高血圧及び蛋白尿に関してモニタリングを行い、適切な対症療法を行うこと。また患者を十分な医学的管理下におくこと。	7. 過量投与 ヒトで検討された最高用量である 20 mg/kg（静脈内投与）において、重度の片頭痛が認められた。									
	8. 適用上の注意 (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、0.6～8 mg/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。]	8. 適用上の注意 (1) 調製時 1) 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約 100 mL とする。 《必要抜き取り量計算式》 抜き取り量 (mL) = $\text{体重 (kg)} \times \frac{\text{1回投与量 (mg/kg)}}{25 \text{ (mg/mL)}}$ <table border="1" data-bbox="938 1021 1428 1312"> <thead> <tr> <th>1 回投与量</th> <th>必要抜き取り量 (mL) 計算式</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)</td> </tr> <tr> <td>7.5 mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)</td> </tr> <tr> <td>10 mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)</td> </tr> <tr> <td>15 mg/kg</td> <td>抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)</td> </tr> </tbody> </table> 2) 日局生理食塩液以外は使用しないこと。 3) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。	1 回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式	5 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)	7.5 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)	10 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)	15 mg/kg
1 回投与量	必要抜き取り量 (mL) 計算式										
5 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.2 (mL/kg)										
7.5 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.3 (mL/kg)										
10 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.4 (mL/kg)										
15 mg/kg	抜き取り量 (mL) = 体重 (kg) × 0.6 (mL/kg)										

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>(3) 投与時</p> <p>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。</p> <p>2) 本剤は点滴静脈内投与のみとし、急速静注は行わないこと。</p> <p>3) 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。</p>	<p>(2) 投与時</p> <p>1) 本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。</p> <p>2) 本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静注は行わないこと（【用法・用量】の項参照）。</p>
	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 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²⁾。</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1) ウサギの胚・胎児試験（10～100 mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。</p> <p>(2) 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50 mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。</p> <p>(3) 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3ヵ月以上継続する無月経かつFSH≥30 MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

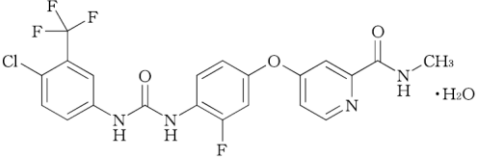
同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		<p>(4) 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。</p> <p>(5) 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている^{1, 2, 3)}。</p>
添付文書の作成年月	2010年0月作成（第1版）	2016年5月改訂（第17版）
備考		

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
販売名	スチバーガ錠® 40 mg	サイラムザ®点滴静注液 100 mg サイラムザ®点滴静注液 500 mg
会社名	バイエル薬品株式会社	日本イーライリリー株式会社
承認年月日	2013年3月25日	2015年3月26日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
構造式		<p>ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体2の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞(NS0)により産生される。ラムシルマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約147,000)である。</p>
剤形・含量	1錠中、レゴラフェニブ40mg(レゴラフェニブ水和物として41.49mg)を含有する。	<p>サイラムザ点滴静注液 100 mg : 注射剤・1バイアル(10 mL)中にラムシルマブ(遺伝子組換え)として100 mgを含む。</p> <p>サイラムザ点滴静注液 500 mg : 注射剤・1バイアル(50 mL)中にラムシルマブ(遺伝子組換え)として500 mgを含む。</p>
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
効能又は効果に関連する使用上の注意	<p>臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</p> <p>1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (1) 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。 (2) 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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>効能又は効果に関連する使用上の注意</p>	<p>2. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 (1) イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。 (2) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。</p>	<p>4. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[「臨床成績」の項参照]</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	<p>1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ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. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 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、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ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。 3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ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。</p>
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(1) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 (2) 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体のCmax及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のCmax及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。[「薬物動態」の項参照]</p>	<p>1. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 2. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[「臨床成績」の項参照] 3. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）		
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>(3) 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40 mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回80 mgを下限とすること）。</p> <p>手足症候群</p>	<p>4. 本剤投与時にあらわれる infusion reaction を軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード^{注1)} 1又は2の infusion reaction があらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード^{注1)} 1又は2の infusion reaction があらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]</p> <p>5. グレード^{注1)} 3又は4の infusion reaction があらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード^{注1)} 1又は2の infusion reaction があらわれた場合には、投与速度を50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]</p> <p>6. 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照]</p>		
	<table border="1"> <tr> <th data-bbox="327 656 454 712">皮膚毒性のグレード</th> <th data-bbox="454 656 861 712">発現回数/用量調節及び処置</th> </tr> </table>		皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
	皮膚毒性のグレード		発現回数/用量調節及び処置	
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="327 723 454 779">グレード1</td> <td data-bbox="454 723 861 779">本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。</td> </tr> </table>		グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
	グレード1		本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。	
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="327 790 454 1149">グレード2</td> <td data-bbox="454 790 861 1149"> <p>1回目： 本剤の投与量を40 mg（1錠）減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。</p> <p>7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。</p> <p>4回目： 本剤の投与を中止する。</p> </td> </tr> </table>	グレード2	<p>1回目： 本剤の投与量を40 mg（1錠）減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。</p> <p>7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。</p> <p>4回目： 本剤の投与を中止する。</p>		
グレード2	<p>1回目： 本剤の投与量を40 mg（1錠）減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。</p> <p>7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。</p> <p>4回目： 本剤の投与を中止する。</p>			
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="327 1171 454 1361">グレード3</td> <td data-bbox="454 1171 861 1361"> <p>1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。</p> <p>3回目： 本剤の投与を中止する。</p> </td> </tr> </table>	グレード3	<p>1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。</p> <p>3回目： 本剤の投与を中止する。</p>		
グレード3	<p>1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。</p> <p>3回目： 本剤の投与を中止する。</p>			

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）																																
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>肝機能検査値異常</p> <table border="1" data-bbox="328 456 863 1182"> <thead> <tr> <th data-bbox="328 456 520 521">肝機能検査値異常の程度</th> <th data-bbox="520 456 863 521">発現回数/用量調節及び処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="328 521 520 636">ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍以下</td> <td data-bbox="520 521 863 636">本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 636 520 887">ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下</td> <td data-bbox="520 636 863 887">1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。 2回目： 本剤の投与を中止する。^{注1)}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 887 520 1001">ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の20倍を超過</td> <td data-bbox="520 887 863 1001">本剤の投与を中止する。^{注1)}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1001 520 1182">ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過</td> <td data-bbox="520 1001 863 1182">本剤の投与を中止する。^{注1)} ジルベール症候群^{注2)}の患者において ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定する ALT (GPT) 又は AST (GOT) の基準に従う。</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="328 1189 863 1238">注1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。</p> <p data-bbox="328 1238 863 1310">注2) 本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。</p> <p data-bbox="328 1346 408 1377">高血圧</p> <table border="1" data-bbox="328 1384 863 1883"> <thead> <tr> <th data-bbox="328 1384 459 1449">高血圧のグレード</th> <th data-bbox="459 1384 863 1449">用量調節及び処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="328 1449 459 1547">グレード2（無症候性）</td> <td data-bbox="459 1449 863 1547">本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40 mg（1錠）減量する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1547 459 1673">グレード2（症候性）</td> <td data-bbox="459 1547 863 1673">症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40 mg（1錠）減量する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1673 459 1854">グレード3</td> <td data-bbox="459 1673 863 1854">症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40 mg（1錠）減量する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="328 1854 459 1883">グレード4</td> <td data-bbox="459 1854 863 1883">本剤の投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>	肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置	ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。	ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。 2回目： 本剤の投与を中止する。 ^{注1)}	ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)}	ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)} ジルベール症候群 ^{注2)} の患者において ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定する ALT (GPT) 又は AST (GOT) の基準に従う。	高血圧のグレード	用量調節及び処置	グレード2（無症候性）	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40 mg（1錠）減量する。	グレード2（症候性）	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40 mg（1錠）減量する。	グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40 mg（1錠）減量する。	グレード4	本剤の投与を中止する。	<table border="1" data-bbox="895 456 1425 1263"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="895 456 1161 488">副作用</th> <th data-bbox="1161 456 1425 488">処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="895 488 975 636">高血圧</td> <td data-bbox="975 488 1161 636">症候性のグレード^{注1)} 2、又はグレード^{注1)} 3以上</td> <td data-bbox="1161 488 1425 636">降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="895 636 975 1160">蛋白尿</td> <td data-bbox="975 636 1161 1160">1日尿蛋白量2g以上^{注2)}</td> <td data-bbox="1161 636 1425 1160">初回発現時：1日尿蛋白量2g未満^{注2)}に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。 2回目以降の発現時：1日尿蛋白量2g未満^{注2)}に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、5mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="975 1160 1161 1263">1日尿蛋白量3g以上^{注2)}、又はネフローゼ症候群を発現</td> <td data-bbox="1161 1160 1425 1263">投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="895 1272 1262 1303">注1) 有害事象共通用語規準（ver. 4.0）</p> <p data-bbox="895 1303 1425 1352">注2) 24時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。</p>	副作用		処置	高血圧	症候性のグレード ^{注1)} 2、又はグレード ^{注1)} 3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。	蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上 ^{注2)}	初回発現時：1日尿蛋白量2g未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。 2回目以降の発現時：1日尿蛋白量2g未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、5mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。		1日尿蛋白量3g以上 ^{注2)} 、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。
	肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置																																
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。																																	
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。 2回目： 本剤の投与を中止する。 ^{注1)}																																	
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)}																																	
ALT (GPT) 又は AST (GOT) が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)} ジルベール症候群 ^{注2)} の患者において ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定する ALT (GPT) 又は AST (GOT) の基準に従う。																																	
高血圧のグレード	用量調節及び処置																																	
グレード2（無症候性）	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40 mg（1錠）減量する。																																	
グレード2（症候性）	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40 mg（1錠）減量する。																																	
グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40 mg（1錠）減量する。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40 mg（1錠）減量する。																																	
グレード4	本剤の投与を中止する。																																	
副作用		処置																																
高血圧	症候性のグレード ^{注1)} 2、又はグレード ^{注1)} 3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。																																
蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上 ^{注2)}	初回発現時：1日尿蛋白量2g未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。 2回目以降の発現時：1日尿蛋白量2g未満 ^{注2)} に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、5mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。																																
	1日尿蛋白量3g以上 ^{注2)} 、又はネフローゼ症候群を発現	投与を中止する。																																

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p>	<p>その他の副作用 グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40 mg（1錠）減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。 グレードは Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に準じる。</p>	<p>7. 注射液の調製法 本剤の投与時には、本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量 250mL として用いる。輸液は十分に混和すること。[「適用上の注意」の項参照]</p>
<p>警告</p>	<p>(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本剤の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。 (2) 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]</p>	<p>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。 2. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照] 3. 重度の消化管出血があらわれ、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照] 4. 消化管穿孔があらわれ、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照]</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>禁忌</p>	<p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕</p>
<p>使用上の注意</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がない。「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(2) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 脳転移のある患者〔脳出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(4) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者〔心筋虚血，心筋梗塞等があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 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。〕</p> <p>(2) 高血圧症の患者〔高血圧が悪化するおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(3) 消化管など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。〕</p> <p>(4) 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〔出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者，咯血の既往歴のある患者〔肺出血があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(7) 大きな手術の術創が治癒していない患者〔創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(8) 重度の肝障害（重度の肝硬変，肝性脳症を伴う肝硬変，肝硬変による著明な腹水，肝腎症候群）を有する患者〔肝機能が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p>

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 手足症候群，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑等の皮膚障害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適切な処置を行うこと．必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること．[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) AST（GOT），ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ，劇症肝炎，肝不全により死亡に至る例も報告されているので，本剤投与開始前及び投与中は，定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(3) 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと．重症，持続性あるいは通常降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，減量，休薬又は投与を中止すること．[「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため，手術が予定されている場合には，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．</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) Infusion reaction があらわれることがあり，2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。本剤の投与は，重度の infusion reaction に備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また，本剤投与中は，患者の状態を観察し，過敏症状が認められた場合には，適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(2) 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。高血圧があらわれた場合には，降圧剤の投与等，適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項参照]</p> <p>(3) ネフローゼ症候群，蛋白尿があらわれることがあるので，本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。異常が認められた場合には，本剤の休薬，減量又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重大な副作用」の項参照]</p> <p>(4) 本剤は，創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。</p> <p>1) 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。</p> <p>2) 手術後に本剤を投与する際には，創傷が治癒していることを十分に確認し，投与を開始することが望ましい。</p> <p>3) 創傷治癒による合併症があらわれた場合には，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。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>(5) 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中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。</p>	<p>(5) 重度の肝障害（重度の肝硬変（Child-Pugh分類 B 又は C）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群）を有する患者において、本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。重度の肝障害を有する患者に対する投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含めた G-CSF 製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。また、本剤投与期間中は定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>
	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主にチトクローム P450 (CYP) 3A4 及びグルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A9 により代謝される。本剤の活性代謝物 (N-オキサイド体である M-2 及び N-オキサイドアミド体である M-5) は、乳癌耐性蛋白 (BCRP) 及び P-糖蛋白 (P-gp) の基質であることが示されている。また、定常状態における未変化体、M-2 及び M-5 の血漿中濃度は、UGT1A1, UGT1A9, BCRP, P-gp, CYP2C9, CYP2B6, CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害する濃度に達する可能性がある。[「薬物動態」の項参照]</p>	

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物			ラムシルマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	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	
	CYP3A4 誘導薬（リファンピシシ等）	<p>本剤単回投与とリファンピシシとの併用により、未変化体の AUC 及び Cmax がそれぞれ 50% 及び 20% 減少した。</p> <p>M-2 の Cmax は 1.6 倍に増加し、M-5 の AUC 及び Cmax はそれぞれ 3.6 倍及び 4.2 倍増加したが、M-2 の AUC は変化しなかった。</p> <p>CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。</p>	<p><i>In vitro</i> 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。</p>	
	CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール等）	<p>本剤単回投与とケトコナゾールとの併用により、未変化体の AUC 及び Cmax はそれぞれ 33% 及び 40% 増加した。</p> <p>M-2 及び M-5 の AUC はそれぞれ 94% 及び 93% 減少し、Cmax はそれぞれ 97% 及び 94% 減少した。</p> <p>CYP3A4 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。</p>	<p><i>In vitro</i> 試験において、本剤は CYP3A4 によって代謝され、また、M-2 及び M-5 の生成に CYP3A4 が関与していることが示されている。</p>	
イリノテカン	<p>イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 28% 及び 44% 増加し、Cmax はそれぞれ 22% 増加及び 9% 減少した。</p>	<p><i>In vitro</i> 試験において、本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。</p>		

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>4. 副作用</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、500例中（日本人65例を含む）465例（93.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群 225例（45.0％）、下痢 169例（33.8％）、食欲減退 152例（30.4％）、疲労 145例（29.0％）、発声障害 142例（28.4％）、高血圧 139例（27.8％）、発疹 113例（22.6％）等であった。（承認時）</p> <p>がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、132例中（日本人12例を含む）130例（98.5％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群 87例（65.9％）、高血圧 64例（48.5％）、下痢 53例（40.2％）、発声障害 44例（33.3％）、疲労 39例（29.5％）、発疹 38例（28.8％）、脱毛 31例（23.5％）、口内炎 30例（22.7％）、疼痛 29例（22.0％）、食欲減退 28例（21.2％）等であった。（効能追加承認時）</p> <p>副作用の頻度は、結腸・直腸癌患者及び消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した。これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。</p>	<p>3. 副作用</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の胃癌：</p> <p><単独投与での成績> 胃癌患者を対象とした本剤単独投与による外国第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された236例中、主な副作用は腹痛（28.8％）、高血圧（16.1％）、下痢（14.4％）等であった。（承認時）</p> <p><パクリタキセル併用投与での成績> 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセルの併用投与による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された327例中（日本人症例68例を含む）、主な副作用は疲労／無力症（56.9％）、好中球減少症（54.4％）、白血球減少症（33.9％）、下痢（32.4％）、鼻出血（30.6％）等であった。（承認時）</p> <p>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：</p> <p><FOLFIRI併用投与での成績> 結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用による国際共同第Ⅲ相無作為化比較試験において、本剤が投与された529例中（日本人症例74例を含む）、主な副作用は好中球減少症（58.8％）、鼻出血（33.5％）、口内炎（30.8％）、血小板減少症（28.4％）、高血圧（26.1％）等であった。（承認時）</p> <p>切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌：</p> <p><ドセタキセル併用投与での成績> 非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセルの併用投与による国内第Ⅱ相無作為化比較試験において、本剤が投与された94例中、主な副作用は好中球減少症（95.7％）、口内炎（54.3％）、鼻出血（47.9％）、末梢性浮腫（36.2％）、発熱性好中球減少症（34.0％）であった。（承認時）</p>

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 手足症候群（49.4%）：手足症候群があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること。</p> <p>2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.2%），多形紅斑（0.6%）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 劇症肝炎（頻度不明），肝不全（0.5%），肝機能障害（2.7%），黄疸（0.5%）：AST（GOT），ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ，劇症肝炎，肝不全により死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 出血（9.8%）：消化管出血（1.1%），咯血（0.3%），肺出血（0.3%），腹腔内出血（0.2%），腔出血（0.2%），脳出血（頻度不明），鼻出血（6.2%），血尿（0.9%）等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては，死亡に至る例が報告されているので，本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 間質性肺疾患（頻度不明）：間質性肺疾患があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，胸部 X 線，胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 動脈血栓塞栓症（1.7%^{注1)}、1.5%^{注2)}）、静脈血栓塞栓症（3.8%^{注1)}、6.1%^{注2)}）：心筋梗塞（0.4%^{注1)}、0.2%^{注2)}）、脳血管障害（0.8%^{注1)}、0.5%^{注2)}）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症（1.7%^{注1)}、2.3%^{注2)}）等の静脈血栓塞栓症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。また、重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。</p> <p>2) Infusion reaction（0.4%^{注1)}、5.7%^{注2)}）：悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、グレード^{注3)}3 又は 4 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、適切な処置を行うとともに、以降、本剤を再投与しないこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>3) 消化管穿孔（0.8%^{注1)}、1.5%^{注2)}）：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。消化管穿孔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。また、消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。</p> <p>4) 出血（12.7%^{注1)}、43.9%^{注2)}）：消化管出血（6.4%^{注1)}、10.9%^{注2)}）、肺出血（0.8%^{注1)}、1.7%^{注2)}）等の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、重度の出血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。また、重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>6) 血栓塞栓症：心筋虚血（0.2%）、心筋梗塞（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 高血圧（32.1%）、高血圧クリーゼ（0.2%）：高血圧があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) 可逆性後白質脳症（0.2%）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 消化管穿孔（頻度不明）、消化管瘻（0.2%）：消化管穿孔、消化管瘻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。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 血小板減少（11.2%）：血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>5) 好中球減少症（4.7%^{注1)}、60.9%^{注2)}）、白血球減少症（0.4%^{注1)}、27.9%^{注2)}）、発熱性好中球減少症（0.4%^{注1)}、6.4%^{注2)}）：好中球減少症、白血球減少症及び発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) うっ血性心不全（0.4%^{注1)}、1.3%^{注2)}）：うっ血性心不全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、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 創傷治癒障害（0.6%^{注2)}）：創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、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。</p> <p>8) 瘻孔（0.4%^{注1)}、0.5%^{注2)}）：瘻孔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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 可逆性後白質脳症症候群（0.1%^{注2)}）：可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>10) ネフローゼ症候群（0.3%^{注2)}）、蛋白尿（3.0%^{注1)}、18.1%^{注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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意		<p>11) 間質性肺疾患（0.4%^{注1)}、1.7%^{注2)}）： 間質性肺疾患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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注1) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。</p> <p>注2) 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験（日本人症例 68 例を含む）、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験（日本人症例 74 例を含む）及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内臨床試験（94 例）における発現頻度の集計に基づき記載した。</p> <p>注3) 有害事象共通用語規準（ver. 4.0）</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物					ラムシルマブ（遺伝子組換え）																																																																																										
使用上の注意	(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					(2) その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には、症状に合わせて適切な処置を行うこと。																																																																																										
	<table border="1" data-bbox="328 600 863 1877"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛, 末梢性ニューロパチー, 浮動性めまい, 錯感覚, 不眠, 失声症</td> <td>回転性めまい, 傾眠, 知覚過敏, 振戦</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>味覚異常</td> <td>耳鳴</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢, 食欲減退, 口内炎, 悪心</td> <td>便秘, 嘔吐, 腹痛, 口内乾燥, リパーゼ上昇, アミラーゼ上昇, 肛門の炎症, 口唇炎, 歯周病, 消化不良, 鼓腸</td> <td>痔核, 胃腸炎, 胃食道逆流</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>頻脈</td> <td>QT延長, 動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>発声障害</td> <td>呼吸困難, 咳嗽</td> <td>鼻炎, 鼻漏</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>貧血, 好中球減少, ヘモグロビン減少, INR上昇, 白血球減少</td> <td>リンパ球減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>高ビリルビン血症, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇</td> <td>肝機能異常, γ-GTP 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>蛋白尿, 血中クレアチニン上昇</td> <td>高尿酸血症, BUN 上昇, 総蛋白減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>筋骨格硬直, 関節痛</td> <td>筋力低下</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹, 脱毛</td> <td>皮膚乾燥, 紅斑, 痒痒, 痤瘡, 爪の障害, 多汗症</td> <td>皮膚剥脱, 剥脱性発疹, 蕁麻疹, 皮膚肥厚, 皮膚亀裂, 皮膚毒性</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労, 無力症, 粘膜炎, 疼痛, 体重減少, 発熱</td> <td>感染, 低リン酸血症, 甲状腺機能低下症, 浮腫, 低カリウム血症, 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 脱水, 低マグネシウム血症</td> <td>低アルブミン血症, ほてり, 悪寒, 甲状腺機能亢進症, 高トリグリセリド血症, 尿潜血</td> <td>CK (CPK) 上昇</td> </tr> </tbody> </table>						10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明	精神神経系		頭痛, 末梢性ニューロパチー, 浮動性めまい, 錯感覚, 不眠, 失声症	回転性めまい, 傾眠, 知覚過敏, 振戦		感覚器		味覚異常	耳鳴		消化器	下痢, 食欲減退, 口内炎, 悪心	便秘, 嘔吐, 腹痛, 口内乾燥, リパーゼ上昇, アミラーゼ上昇, 肛門の炎症, 口唇炎, 歯周病, 消化不良, 鼓腸	痔核, 胃腸炎, 胃食道逆流		循環器		頻脈	QT延長, 動悸		呼吸器	発声障害	呼吸困難, 咳嗽	鼻炎, 鼻漏		血液		貧血, 好中球減少, ヘモグロビン減少, INR上昇, 白血球減少	リンパ球減少		肝臓		高ビリルビン血症, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇	肝機能異常, γ-GTP 上昇		腎臓		蛋白尿, 血中クレアチニン上昇	高尿酸血症, BUN 上昇, 総蛋白減少		筋・骨格系		筋骨格硬直, 関節痛	筋力低下		皮膚	発疹, 脱毛	皮膚乾燥, 紅斑, 痒痒, 痤瘡, 爪の障害, 多汗症	皮膚剥脱, 剥脱性発疹, 蕁麻疹, 皮膚肥厚, 皮膚亀裂, 皮膚毒性		その他	疲労, 無力症, 粘膜炎, 疼痛, 体重減少, 発熱	感染, 低リン酸血症, 甲状腺機能低下症, 浮腫, 低カリウム血症, 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 脱水, 低マグネシウム血症	低アルブミン血症, ほてり, 悪寒, 甲状腺機能亢進症, 高トリグリセリド血症, 尿潜血	CK (CPK) 上昇	1) 単独投与時[※] <table border="1" data-bbox="895 600 1426 927"> <thead> <tr> <th>副作用分類</th> <th>20%以上</th> <th>5~20%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>血小板減少症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>腹痛</td> <td>下痢</td> <td>腸閉塞</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>低カリウム血症, 低ナトリウム血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>発疹, 皮膚乾燥</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td>粘膜の炎症</td> </tr> </tbody> </table>				副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満	血液			血小板減少症	消化器	腹痛	下痢	腸閉塞	循環器		高血圧		代謝		低カリウム血症, 低ナトリウム血症		皮膚			発疹, 皮膚乾燥	その他		頭痛
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明																																																																																												
精神神経系		頭痛, 末梢性ニューロパチー, 浮動性めまい, 錯感覚, 不眠, 失声症	回転性めまい, 傾眠, 知覚過敏, 振戦																																																																																													
感覚器		味覚異常	耳鳴																																																																																													
消化器	下痢, 食欲減退, 口内炎, 悪心	便秘, 嘔吐, 腹痛, 口内乾燥, リパーゼ上昇, アミラーゼ上昇, 肛門の炎症, 口唇炎, 歯周病, 消化不良, 鼓腸	痔核, 胃腸炎, 胃食道逆流																																																																																													
循環器		頻脈	QT延長, 動悸																																																																																													
呼吸器	発声障害	呼吸困難, 咳嗽	鼻炎, 鼻漏																																																																																													
血液		貧血, 好中球減少, ヘモグロビン減少, INR上昇, 白血球減少	リンパ球減少																																																																																													
肝臓		高ビリルビン血症, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇	肝機能異常, γ-GTP 上昇																																																																																													
腎臓		蛋白尿, 血中クレアチニン上昇	高尿酸血症, BUN 上昇, 総蛋白減少																																																																																													
筋・骨格系		筋骨格硬直, 関節痛	筋力低下																																																																																													
皮膚	発疹, 脱毛	皮膚乾燥, 紅斑, 痒痒, 痤瘡, 爪の障害, 多汗症	皮膚剥脱, 剥脱性発疹, 蕁麻疹, 皮膚肥厚, 皮膚亀裂, 皮膚毒性																																																																																													
その他	疲労, 無力症, 粘膜炎, 疼痛, 体重減少, 発熱	感染, 低リン酸血症, 甲状腺機能低下症, 浮腫, 低カリウム血症, 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 脱水, 低マグネシウム血症	低アルブミン血症, ほてり, 悪寒, 甲状腺機能亢進症, 高トリグリセリド血症, 尿潜血	CK (CPK) 上昇																																																																																												
副作用分類	20%以上	5~20%未満	5%未満																																																																																													
血液			血小板減少症																																																																																													
消化器	腹痛	下痢	腸閉塞																																																																																													
循環器		高血圧																																																																																														
代謝		低カリウム血症, 低ナトリウム血症																																																																																														
皮膚			発疹, 皮膚乾燥																																																																																													
その他		頭痛	粘膜の炎症																																																																																													
					注) 胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国臨床試験における発現頻度に基づき記載した。																																																																																											

1.7 同種同効品一覧表
 AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）			
使用上の注意		2)併用投与時^{注)}			
		副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
		血液	血小板減少症		
		消化器	下痢、腹痛、口内炎、食欲減退		
		肝臓	AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加		
		循環器	高血圧	心電図 QT 延長	
		呼吸器	呼吸困難、咳嗽、上気道感染		咽頭炎
		代謝	低アルブミン血症		低ナトリウム血症、低リン酸血症
		腎臓	血中クレアチニン増加		
		感染症	敗血症		
皮膚	発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群		潮紅、ざ瘡様皮膚炎		
その他	疲労／無力症、末梢性浮腫	頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症、関節痛	眼瞼浮腫、顔面浮腫、流涙増加		
<p>注) 胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同試験、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤と FOLFIRI 併用投与による国際共同試験及び非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内臨床試験における発現頻度の集計に基づき記載した。</p>					

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>
	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 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。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[妊婦における使用経験はない。ウサギの胚・胎児毒性試験（0.4 mg/kg～1.6 mg/kg を器官形成期に経口投与）において、着床後胚死亡及び胎児奇形（内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている¹⁾。]</p> <p>(2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット、経口）で乳汁中へ移行することが報告されている²⁾。]</p>	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤を投与しないこと。妊娠可能な婦人には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF 及び VEGFR 阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており¹⁾、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。]</p> <p>(2) 授乳中の患者に投与する場合は、授乳を中止させること。[ヒト IgG はヒト乳汁中に移行するため、本剤は乳児に影響を及ぼす可能性がある。]</p>
	<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験はない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。]</p>	<p>6. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]</p>
	<p>8. 過量投与</p> <p>国外臨床試験において投与された最高用量は、220mg 1日1回である。この際に観察された副作用は主として皮膚障害，発声障害，下痢，粘膜炎，口内乾燥，食欲減退，高血圧及び疲労であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。</p>	

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製時</p> <p>1) 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。</p> <p>2) 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。</p> <p>3) 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>4) 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。</p> <p>5) 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。</p> <p>6) 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では12時間以内に投与を開始すること。</p> <p>(2) 投与時</p> <p>1) 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>2) 本剤は点滴静注用としてのみ使い、急速静注は行わないこと。[「用法・用量」の項参照]</p> <p>3) 本剤の投与速度は25 mg/分を超えないこと。</p> <p>4) 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

AVE0005-アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	レゴラフェニブ水和物	ラムシルマブ（遺伝子組換え）
<p>使用上の注意</p>	<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 本剤投与後にケラトアkantーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。</p> <p>(2) 反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）の病理組織学的検査において、精巣（精細管萎縮，成熟遅延，巨細胞），卵巣（萎縮，嚢胞状黄体），子宮（萎縮）の形態学的変化が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。</p>	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50 mg/kg、週1回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である²⁾。</p> <p>(2) 免疫原性: 国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は0.5%（14/2890例）であった。有害事象発現との関係は不明である。</p>
<p>添付文書の作成年月</p>	<p>2014年2月改訂（第4版）</p>	<p>2016年6月改訂（第4版）</p>
<p>備考</p>		

1. 添付文書（案）

2010年〇月作成（第1版）

貯 法：2～8℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示
生物由来製品
処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

抗悪性腫瘍剤／VEGF^{注1} 阻害剤
ザルトラップ点滴静注 100 mg
ザルトラップ点滴静注 200 mg
Zaltrap
 アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）製剤

日本標準商品分類番号	
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

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

【警告】

- 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。
- 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。
- 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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名		ザルトラップ点滴静注 100 mg	ザルトラップ点滴静注 200 mg
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			
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、0.6～8 mg/mLの濃度になるように調製したとき

【効能又は効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 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。
- 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。

【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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤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本剤を休薬・減量・中止すること。
 - 好中球減少
1,500/mm³以上に回復するまで休薬する。
 - 血小板減少
75,000/mm³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	150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧 180 mmHg）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：2 mg/kg に減量する。 ・2週間を超え4週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 ・4週間以内に回復しない場合及び 2 mg/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。

4) 蛋白尿

程度	今回の投与	処置		
		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。	<3.5 g/日	≤2 g/日：投与を継続する。	
			>2 g/日：休薬する。	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。
			>2 g/日：投与を中止する。	
		≥3.5 g/日	≤2 g/日：2 mg/kg に減量する。	

			>2 g/日かつ ≤3.5 g/日： 休薬する。	≤2 g/日： 2 mg/kg に減量 する。
			>2 g/日：投与 を中止する。	
			>3.5 g/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。	—	≤2 g/日：投与を継続する。	
			>2 g/日かつ ≤3.5 g/日： 休薬する。	≤2 g/日： 2 mg/kg に減量 する。
			>2 g/日：投与 を中止する。	
2 mg/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。

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。

(2) 本剤の投与時には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し、使用すること。[「適用上の注意」の項参照]

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (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。]
- (3) 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 [出血があらわれるおそれがある。]
- (4) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。]
- (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。]
- (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。]

2. 重要な基本的注意

- (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。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うこと。
- (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。
- (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。
- (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。

3. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・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)

副作用の発現頻度は国内第 II 相臨床試験における副作用の集計に基づく。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。

(1) 重大な副作用

- 1) 出血 (46.8%) …消化管出血 (6.5%)、血尿 (頻度不明)、術後出血 (頻度不明)、鼻出血 (40.3%)、頭蓋内出血 (頻度不明)、肺出血 (頻度不明)、喀血 (頻度不明) 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。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。
- 2) 消化管穿孔 (頻度不明) …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。
- 3) 瘻孔 (3.2%) …瘻孔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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 高血圧 (45.2%)、高血圧クリーゼ (頻度不明) …高血圧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適切な処置を行うこと。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。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。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]
- 5) ネフローゼ症候群 (頻度不明)、蛋白尿 (30.6%) …ネフローゼ症候群、蛋白尿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本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]
- 6) 好中球減少症 (77.4%)、発熱性好中球減少症 (8.1%) …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、観察を十分に行い、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。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]
- 7) 重度の下痢 (19.4%*) …重度の下痢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本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 8) Infusion reaction (16.1%) …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ので、本剤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本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。[<用法及び用量に関連する使用上の注意>の項参照]
- 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。
- 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ので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳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。

11) 動脈血栓塞栓症（頻度不明）・・・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（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 静脈血栓塞栓症（1.6%）・・・深部静脈血栓症、肺塞栓症（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 血栓性微小血管症（3.2%）・・・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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*: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。

(2)その他の副作用

	5%以上	1%～5% 未満	1%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	食欲減退、下痢、口内炎、腹痛	痔核		上腹部痛、アフタ性口内炎、肛門周囲痛、歯痛、虚血性大腸炎
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		ALT(GPT)上昇		AST(GOT)上昇
心臓				心不全、駆出率低下
感染症		尿路感染、鼻咽頭炎		上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染、歯感染
その他	脱水、体重減少、疲労	無力症、顎骨壊死		

4. 高齢者への投与

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。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。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。また、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。[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⁾。また、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²⁾。]

(2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

本剤を過量投与した時の特異的解毒剤はない。過量投与した場合には、特に高血圧及び蛋白尿に関してモニタリングを行い、適切な対症療法を行うこと。また患者を十分な医学的管理下におくこと。

8. 適用上の注意

(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、0.6～8 mg/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) 投与時

- 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) 本剤は点滴静脈内投与のみとし、急速静注は行わないこと。
- 3) 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。

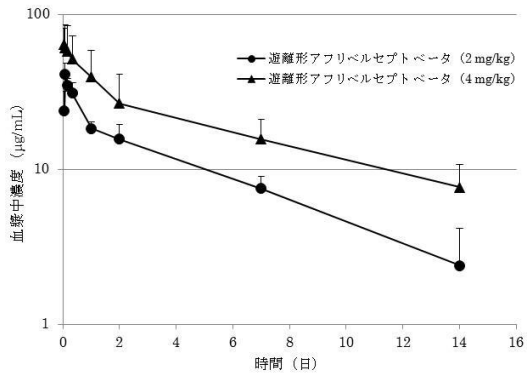
9. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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²⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度³⁾

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時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。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 (18.4 µg/mL) に達した。



日本人患者に本剤 2 及び 4 mg/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)

日本人患者に本剤 2 及び 4 mg/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

	2 mg/kg (n=3)	4 mg/kg (n=13)
C _{max} (µg/mL)	40.5 (18)	69.7 (28)
t _{max} ^a (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) ^b
V _{ss} (L)	4.38 (17)	4.68 (20) ^b
CL (L/day)	0.713 (24)	0.655 (19) ^b

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 4 mg/kg である。【用法及び用量】の項参照

2. 母集団薬物動態解析 (外国人データ)⁴⁾

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。

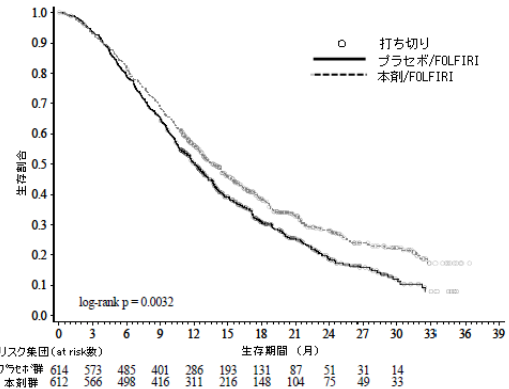
【臨床成績】

1. 国内第 II 相臨床試験⁵⁾

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、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 4 mg/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 [95%信頼区間] は 8.3 [1.3-15.3] % (5/60 例) であった。

2. 海外第 III 相臨床試験⁶⁾

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、FOLFIRI^{注)} と本剤 4 mg/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 [95%信頼区間] は本剤/FOLFIRI 群で 13.5 [12.5-14.9] ヵ月、プラセボ/FOLFIRI 群で 12.1 [11.1-13.1] ヵ月であり、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 [95.34%信頼区間]=0.817 [0.713-0.937]、p 値=0.0032、層別ログランク検定)。



海外第 III 相臨床試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

注) 国内第 II 相臨床試験及び海外第 III 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 180 mg/m²、フルオロウラシルを 400 mg/m² (ポーラス投与)、2400 mg/m² (46 時間持続静脈内投与) 及びレボホリナートカルシウム 200 mg/m² 又はホリナートカルシウム 400mg/m² 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、150 mg/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。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【薬効薬理】

1. 薬理作用⁷⁾

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。

2. 作用機序⁷⁾

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 VEGFR 2 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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: 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 VEGFR 2 の第 3 Ig 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。

【包 装】

ザルトラップ点滴静注 100 mg: 4 mL × 1 バイアル

ザルトラップ点滴静注 200 mg: 8 mL × 1 バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験
- 2) 社内資料：サル反復投与毒性試験
- 3) Yoshino, T., et al.: Invest New Drugs, **31**(4),910 ,2013
- 4) 社内資料：母集団薬物動態解析（外国人データ）
- 5) 社内資料：国内第II相臨床試験
- 6) Van, Cutsem, E., et al.: J. Clin. Oncol., **30** (28), 3499, 2012
- 7) 社内資料：非臨床薬効薬理試験

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

コールセンター 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 FAX (03) 6301-3010

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

1 添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

1.1 「効能又は効果」（案）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

効能又は効果に関連する使用上の注意：

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。
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。

[設定根拠]

1.1.1 効能又は効果の設定根拠

1.1.1.1 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する医療上の必要性

結腸・直腸癌は結腸又は直腸の粘膜より発生する悪性腫瘍で、本邦での罹患数（2011年）は結腸癌で82,268人、直腸癌で42,653人と患者数の多い癌種である。年間死亡数（2014年）は結腸癌で33,297人、直腸癌で15,188人、悪性新生物中での結腸・直腸癌の死亡率は、男性では肺がん、胃がんに次いで第3位、女性では第1位となっており、罹患率、死亡率ともに増加傾向にある（[Module 2.5の1.2.1項]）。

結腸・直腸癌の臨床病期は、原発腫瘍の深達度、所属リンパ節及び遠隔転移によりStage 0からStage IVに分類されている。この病期分類は欧米でもほぼ同様のものが用いられており、これにより治療方針が決定されている。Stage 0からStage III（リンパ節転移）に対しては外科的切除が治療の中心であるが、切除不能な遠隔転移巣を有するStage IVでは、化学療法が治療の中心となっている。転移性結腸・直腸癌の治療方針については、これまでに行われた他剤の第III相試験結果に基づいて国内外の治療ガイドラインが作成され、一次治療から四次治療が設定されており、それぞれについて推奨レジメンが存在する。特に一次治療、二次治療では、FOLFOX（5-FU、ホリナートカルシウム、オキサリプラチン併用療法）、CapeOX（カペシタビン、オキサリプラチン併用療法）あるいはFOLFIRIの基本レジメンがありフルオロピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含むレジメンをすべて使いきることで生存に寄与することが示されている。これらの基本レジメンにベバシズマブや抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）抗体などの分子標的治療薬を併用することで、基本レジメン単独に比べ、より高い有効性が期待できることが複数の第III相試験で実証され、各国のガイドラインで推奨されている。米国のNCCNガイドライン（2016年版）と国内の大腸癌研究会の大腸癌治療ガイドライン（2014年版）では、転移性結腸・直腸癌の治療レジメンはほぼ同じである。

1.8 添付文書案

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

したがって、結腸・直腸癌の病期診断、転移性結腸・直腸癌に対する化学療法に関して、本邦と海外に差異はないと考えられる。

現在、転移性結腸・直腸癌に対する初期療法の中心はオキサリプラチンを主体（主に FOLFOX）又はイリノテカンを主体（主に FOLFIRI）とした化学療法であり、多くはベバシズマブが併用され、地域/国によっては KRAS 野生型の患者にセツキシマブ/パニツムマブが併用されている。一次治療後に進行したときの治療法は、オキサリプラチン投与からイリノテカン投与へのクロスオーバー、又はその逆であり、分子標的薬を追加する場合もある。転移性結腸・直腸癌に対する二次治療としての FOLFIRI のベネフィットは、一次治療としての FOLFOX 及び二次治療としての FOLFIRI、又は逆の順序での治療法を評価した第 III 相試験で検討されている。その結果、オキサリプラチン主体の治療後の FOLFIRI の有効性が立証され、FOLFIRI は標準的な二次治療として確立されている。ベバシズマブは VEGF-A に結合するモノクローナル抗体であり、転移性結腸・直腸癌に対する一次治療（オキサリプラチン又はイリノテカン及び 5-FU と併用）及び二次治療（FOLFOX と併用）におけるベネフィットが立証されている。

Aflibercept は、オキサリプラチン主体の一次治療後に FOLFIRI レジメンと併用して OS のベネフィットが立証された最初の VEGF 阻害分子標的薬である ([Module 2.5 の 1.2.2 項])。

1.1.1.2 Aflibercept の薬効薬理

悪性腫瘍は増殖のための栄養と酸素の身体からの持続的な供給や転移の経路を血管新生（既存の血管系からの新たな血管の増殖）に依存している。1970 年代後半に発見された血管内皮増殖因子は、主に血管内皮に存在する 2 種の受容体 VEGFR1 (Flt-1) 及び VEGFR2 (KDR/Flk-1) に高親和性を持って結合し、活性化するホモ二量体タンパク質である。VEGF は内皮細胞に対する強力な分裂促進物質であり、正常組織及び腫瘍組織の増殖に必要とされる血管新生を促進する。VEGF 又は VEGF 受容体は、種々の腫瘍及びその血管に発現している。いくつかの腫瘍において血管新生の程度が予後に影響を及ぼすと考えられており、血管に富む腫瘍ほど浸潤性が高く、転移する頻度が高いと考えられ、予後不良となる。また VEGF は Src ファミリーキナーゼに依存して血管透過性亢進を誘導する。VEGF、VEGFR-2、又は Src を薬理的に阻害することにより *in vivo* で内皮バリアー機能を安定化し、腫瘍細胞の血管外遊走が抑制される。このため、VEGF を介する血管新生及び血管透過性の亢進の阻害は多くの癌腫の増殖及び転移の制御に有用であり、血管外液の貯留による合併症の抑制にも有用と考えられる。

Aflibercept は、新規の遺伝子組換えヒト融合タンパク質である。Aflibercept は VEGF 及び PlGF に高い親和性で結合し、ヒト VEGF-A の 2 種のアイソフォーム、VEGF₁₆₅ 及び VEGF₁₂₁ に対する解離定数 (K_D) は、それぞれ 0.50 pmol/L 及び 0.36 pmol/L、ヒト VEGF-B に対する K_D は 1.92 pmol/L、ヒト PlGF2 に対する K_D は 38.8 pmol/L である。Aflibercept は VEGF-A、VEGF-B 及び PlGF と結合することにより、これらの因子による内因性受容体の活性化を阻害し、VEGF シグナル経路を薬理的に遮断することにより血管新生及び血管透過性の亢進を阻害し、抗腫瘍効果を発揮すると考えられる ([Module 2.5 の 1.2.3.1 項])。

1.1.1.3 Afibercept の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する有効性・安全性

1.1.1.3.1 有効性

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転移性結腸・直腸癌患者を対象に afibercept (4 mg/kg) と FOLFIRI の併用療法の有効性評価の検証試験として実施されたプラセボ対照の海外第 III 相試験 (EFC10262/VELOUR) の結果は以下のとおりである ([Module 2.5 の 6 項])。

- OS のハザード比は (層別因子 [ベバシズマブ前治療の有無及び ECOG PS] による調整後) 0.817 [95.34% CI: 0.713-0.937]、層別ログランク検定: $p=0.0032$ となり、FOLFIRI に併用する afibercept の効果が示された。プラセボ群で認められた OS の中央値 12.06 カ月 [95.34% CI: 11.072-13.109] に対し、afibercept 群では 13.50 カ月 [95.34% CI: 12.517-14.949] であった。生存曲線は 2 群間で明確に分離しており、afibercept 投与の効果は時間が経過しても維持されることが示された。
- Afibercept 群ではプラセボ群に比べ PFS が有意に延長し、OS の主解析で確認された有効性のベネフィットが裏付けられた (層別ログランク検定: $p=0.00007$ 、層別ハザード比: 0.758 [99.99% CI: 0.578-0.995])。プラセボ群で認められた PFS の中央値 4.67 カ月 [99.99% CI: 4.075-5.552] に対し、afibercept 群では 6.90 カ月 [99.99% CI: 5.881-7.852] であった。
- 奏効率は FOLFIRI に afibercept を追加することによって顕著に増加し (afibercept 群 19.8%、プラセボ群 11.1%、 $p=0.0001$)、PD の割合は afibercept 群 (10.4%) よりもプラセボ群 (21.5%) の方が高かった。
- OS 及び PFS に関して、ベバシズマブ前治療ありを含む、人口統計学的特性及びベースライン特性によるサブグループ解析の結果、治療効果が対象集団全体で一貫していることが立証された。ベースラインの転移部位として肝転移のみの被験者は、サブグループ間で OS 及び PFS の差が示された唯一の疾患特性であった (肝転移のみは治療効果が大きいことを確認)。原発腫瘍部位が直腸 S 状部—その他では治療効果が低いと示されたものの、有意な交互作用は検出されなかった。

日本人において、EFC10262 試験と同様の対象患者による単群第 II 相試験 (EFC11885) を実施した。

- 奏効率は 8.3% (5/60 名) と EFC10262 試験 (19.8%) より低かった。これは、EFC10262 試験ではベバシズマブ前治療ありの奏効率が低く (EFC10262 試験; あり: 11.7%、なし: 23.3%)、前治療ありの割合 (EFC10262 試験: 約 30%、EFC11885 試験: 約 80%) が奏効率の差に影響した可能性が考えられた。また、4 週後の PR の確定には至らなかったが、PRin が 5 名にみられた。
- OS は 15.59 カ月、PFS は 5.42 カ月であり、EFC10262 試験と同程度の値を示した。

1.1.1.3.2 安全性

本剤の安全性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転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI 併用下で aflibercept 4 mg/kg を 2 週間隔で投与した海外第 III 相試験

(EFC10262) 及び国内 2 試験の併合解析 (第 II 相試験 [EFC11885] 及び第 I 相試験 [TCD10794: 4 mg/kg 群]) の安全性成績に基づいて評価した。海外第 III 相試験では aflibercept 群 611 名、プラセボ群 605 名、併合解析では 75 名 (EFC11885 試験 62 名、TCD10794 試験 13 名) が安全性評価対象集団であった。

TEAE は EFC10262 試験の aflibercept 群の 99.2%、併合解析の 100% に発現し、グレード 3/4 の TEAE は、それぞれ 83.5%、89.3% に発現した。40% 以上発現した TEAE は、EFC10262 試験の aflibercept 群では、下痢 (69.2%)、悪心 (53.4%)、口内炎 (50.1%)、疲労 (47.8%)、高血圧 (41.2%) であり、併合解析では、食欲減退、好中球減少症 (各 77.3%)、下痢 (72.0%)、疲労 (68.0%)、悪心 (62.7%)、口内炎 (53.3%)、脱毛症、高血圧 (各 50.7%)、鼻出血 (46.7%) であった。10% 以上発現したグレード 3/4 の TEAE は、EFC10262 試験の aflibercept 群では、好中球減少症 (25.0%)、下痢 (19.3%)、高血圧 (19.1%)、口内炎 (12.8%)、疲労 (12.6%) であり、併合解析では、好中球減少症 (64.0%)、高血圧 (29.3%)、下痢 (17.3%)、食欲減退 (10.7%) であった。認められた TEAE の多くは併用した化学療法 (FOLFIRI) あるいは類似の VEGF 阻害剤より予測されたものであった ([Module 2.5 の 5.4 項])。

重篤な TEAE は EFC10262 試験の aflibercept 群の 48.1%、併合解析の 29.3% に発現し、グレード 3/4 の重篤な TEAE は、それぞれ 41.6%、21.3% に発現した。5% 以上発現した重篤な TEAE は、EFC10262 試験の aflibercept 群では、下痢 (7.2%) のみであり、併合解析では、食欲減退、脱水、イレウス (各 5.3%) であった ([Module 2.5 の 5.6 項])。

死亡に至った TEAE は EFC10262 試験の aflibercept 群の 2.3% (14 名) に発現し、併合解析ではなかった。主な死亡に至った TEAE は、感染症、様々な要因による脱水を併発した死亡 (脱水、血液量減少症ショック、代謝性脳症) が各 4 名であった ([Module 2.5 の 5.5 項])。

VEGF 阻害薬に特徴的な TEAE である「高血圧」、「出血」及び「蛋白尿」について、いくつかの TEAE をまとめたグループ化用語で分類して解析した ([Module 2.5 の 5.4 項])。

EFC10262 試験の aflibercept 群の「高血圧」の発現率は 41.4% であった。発現例 (253 名) において、初回発現までの期間の中央値は 28.0 日、投与期間中の発現回数は 2 回以下が 85%、発現持続期間 (最長を集計) の中央値は 21.0 日、発現例の多くは一般的な降圧剤の投与で回復し、管理可能であったが、11.5% (29/253 名) が治験薬の投与中止に至った。40% 以上に使用された降圧剤の種類は、カルシウム拮抗薬 (70.8%) 及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (53.0%) であった。

併合解析の「高血圧」の発現例は 50.7% であった。発現例 (38 名) において、初回発現までの期間の中央値は 37.0 日、投与期間中の発現回数は 1 回が 89.5%、発現持続期間 (最長) の中央値は 108.0 日、発現例の多くは一般的な降圧剤の投与で回復し、管理が可能であり、治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。主に使用された降圧剤の種類は、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (76.3%)、カルシウム拮抗薬 (68.4%)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (53.0%) であった。

1.8 添付文書案

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

EFC10262 試験の aflibercept 群の「出血」の発現率は 37.8%、最も発現率が高かった TEAE は鼻出血 (27.7%) であり、約 70%を占めていた。発現例 (231 名) において、初回発現までの期間の中央値は 36.0 日、投与期間中の発現回数は 1 回が 55.0%、発現例の多くは治験薬の用法・用量の変更はなかったが 5.2% (12/231 名) が治験薬の投与中止に至った。胃腸出血 (十二指腸出血) で 1 名が死亡した。

併合解析の「出血」の発現率は 54.7%、最も発現率が高かった TEAE は鼻出血 (46.7%) であり、約 85%を占めていた。発現例 (41 名) において、初回発現までの期間の中央値は 27.5 日、投与期間中の発現回数は 1 回が 63.4%、治験薬の用法・用量の変更は 2.4% (1 名) のみで、治験薬の投与中止に至った被験者はなかった。

EFC10262 試験の aflibercept 群の「蛋白尿」の発現率は 62.2%であった。発現例 (380 名) において、初回発現までの期間の中央値は 42.0 日、グレード 2 以上の発現持続期間 (最長) の中央値は 27.0 日であり、9.5% (36/380 名) が治験薬の投与中止 (一部の薬剤の投与中止を含む) に至った。

併合解析の「蛋白尿」の発現率は 78.7%であった。発現例 (59 名) において、初回発現までの期間の中央値は 39.0 日、グレード 2 以上の発現持続期間 (最長) の中央値は 29.0 日であり、5.1% (3/59 名) が治験薬の投与中止 (一部の薬剤の投与中止を含む) に至った。

個々の TEAE の発現率に差はみられるものの、併合解析の結果は EFC10262 試験の結果と類似し、海外試験に参加した被験者と国内試験に参加した被験者で FOLFIRI の併用下で aflibercept を投与したときの安全性プロファイルに大きな違いはなく、民族的要因の影響は乏しいと考えられ、国内試験で新たな安全性上の懸念はみられなかった。

1.1.1.4 まとめ

EFC10262 試験では、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転移性結腸・直腸癌患者を対象として、aflibercept 4 mg/kg/FOLFIRI (2 週間隔投与) の有効性をプラセボ/FOLFIRI (2 週間隔投与) と比較したところ、主要評価項目である OS に有意な延長が認められた。また、副次評価項目である PFS、奏効率にも有意な差が認められた。

EFC11885 試験では、EFC10262 試験と同様の患者を対象として、日本人における aflibercept 4 mg/kg/FOLFIRI (2 週間隔投与) の有効性を検討し、日本人においても aflibercept の有効性が示され、EFC10262 試験を支持する結果であった。したがって、日本人に対しても効果が期待できるものと考えられた。

また、安全性について、海外第 III 相試験、国内第 II 相試験、国内第 I 相試験でみられたアフリベルセプトの安全性プロファイルは類似しており、日本人に特有の TEAE と考えられる事象は特定されなかった。アフリベルセプトにより発現した TEAE の大部分は、併用した化学療法 (FOLFIRI) あるいは類似の VEGF 阻害剤より予測されたものであり、患者を十分にモニタリングすることで早期の TEAE を検出し、迅速な対処療法を開始することにより管理可能であると考えられた。

そこで、アフリベルセプトの効能又は効果は、「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とすることが適切であると考えられる。

1.8 添付文書案

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

1.1.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

効能又は効果に関連して、有効性の根拠を示す臨床試験（EFC10262 及び EFC11885）での対象被験者は、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転移性結腸・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以下を効能又は効果に関連する使用上の注意とした。

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。」
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。」

1.2 「用法及び用量」（案）

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。

用法及び用量に関連する使用上の注意：

1. 本剤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本剤を休薬・減量・中止すること。
 - 1) 好中球減少
1,500/mm³以上に回復するまで休薬する。
 - 2) 血小板減少
75,000/mm³以上に回復するまで休薬する。
 - 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	150/100 mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧 180 mmHg）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：2 mg/kg に減量する。 ・ 2 週間を超え 4 週間以内に回復した場合、2 mg/kg に減量する。 ・ 4 週間以内に回復しない場合及び 2 mg/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。

- 4) 蛋白尿

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	≤2 g/日：投与を継続する。		
			>2 g/日： 休薬する。	≤2 g/日： 2 mg/kgに減量する。 >2 g/日： 投与を中止する。	
		≥3.5g/日	≤2 g/日：2 mg/kgに減量する。		
			>2 g/日かつ≤3.5 g/日： 休薬する。	≤2 g/日： 2 mg/kgに減量する。 >2 g/日： 投与を中止する。	
		>3.5 g/日：投与を中止する。			
<ul style="list-style-type: none"> ・1<UPCR≤2 で、血尿が認められる場合 ・UPCR>2 の場合 	休薬する。	—	≤2 g/日：投与を継続する。		
			>2 g/日かつ≤3.5 g/日： 休薬する。	≤2 g/日： 2 mg/kgに減量する。 >2 g/日： 投与を中止する。	
				>3.5 g/日：投与を中止する。	
2 mg/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。

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。

2. 本剤の投与時には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し、使用すること。[「適用上の注意」の項参照]

[設定根拠]

1.2.1 用法及び用量の設定根拠

1.2.1.1 推奨用法及び用量に関する非臨床情報

2種類の腫瘍モデル（ラット神経膠腫細胞株 C6 及びヒト横紋筋肉腫細胞株 A673）を用いた用量反応試験を実施し、循環血中の非結合形（遊離形） aflibercept 濃度、VEGF : aflibercept 複合体（結合形 aflibercept）濃度、及び腫瘍組織量に対する aflibercept の影響を同時に評価した。これらの試験において、循環血中の遊離形 aflibercept 濃度が結合形 aflibercept 濃度を上回った時点で、aflibercept は有効量に達した（[Module 2.4 の 2.1.2 項]）。

したがって、遊離形 aflibercept 濃度と結合形 aflibercept の比を、以後実施する臨床試験での用量設定の指針として使用できると考えられた。

1.2.1.2 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

固形腫瘍の患者を対象に、2週間隔投与スケジュールにおける aflibercept 単剤の第 I 相試験（海外 TED6115/6116）を 0.3~7 mg/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。理論上、内因性 VEGF に結合するための遊離形 aflibercept が過剰に存在すると考えられる遊離形/結合形 aflibercept 比が 1 を超えたのは 3 mg/kg 以上であった。また、遊離形 aflibercept 濃度に関して、4 mg/kg 以下では初回投与後に定常状態となり、蓄積性はみられなかったが、5 mg/kg 以上ではわずかな蓄積性がみられた。予備的な腫瘍縮小効果では 3 mg/kg（1/5 名）、4 mg/kg（1/4 名）に各 1 名、7 mg/kg（2/8 名）に計 4 名の PR（4 mg/kg は PRin 例）がみられた。これらのことから 2週間隔の静脈内投与における推奨用量は 4 mg/kg（1時間投与）と決定された。

次に、イリノテカン及び 5-FU/ホリナートカルシウムと aflibercept を併用する第 I 相試験（海外 TCD6118）を 2~6 mg/kg（2週間隔、1時間投与）の範囲で実施した結果、DLT は 5 mg/kg 及び 6 mg/kg に各 1 名みられた。遊離形/結合形 aflibercept 比が 1 を大きく超えたのは 3 mg/kg 以上であり、多くの患者でサイクル 1 終了時に 1 を超えていたのは 4 mg/kg 以上であった。予備的な腫瘍縮小効果では 2 mg/kg（1/4 名）、4 mg/kg（5/11 名）、5 mg/kg（1/10 名）、6 mg/kg（2/10 名）に計 9 名の PR がみられた。これらのことから、イリノテカン及び 5-FU/ホリナートカルシウムとの併用における推奨用量は 4 mg/kg（2週間隔、1時間投与）と決定された。

オキサリプラチンが無効な切除不能な転移性結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFIRI/aflibercept 4 mg/kg 併用療法と FOLFIRI/プラセボ併用療法を、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 相試験（海外 EFC10262）として実施した。その結果、主要評価項目である OS の中央値は、aflibercept 群 13.50 ヶ月、プラセボ群 12.06 ヶ月と有意な延長が認められた（ハザード比 : 0.817 [95.34% CI : 0.713-0.937]、p=0.0032）。副次評価項目である PFS でも、中央値が aflibercept 群 6.90 ヶ月、プラセボ群 4.67 ヶ月（ハザード比 : 0.758 [99.99% CI : 0.578-0.995]、p=0.00007）と有意な延長が認められ、奏効率においても aflibercept 群 19.8%、プラセボ群 11.1%（p=0.0001）と有意な差が認められた。安全性に関しては高血圧（aflibercept 群 41.4%、プラセボ群 10.7%）、出血（aflibercept 群 37.8%、

1.8 添付文書案

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

プラセボ群 19.0%) の発現率が aflibercept 群に高く、患者の観察を十分に行うなどの管理上の注意が必要であるものの、全体的に忍容性は良好であった。

前述の海外第 I 相試験結果に基づき、日本において aflibercept を FOLFIRI と併用する第 I 相試験 (TCD10794) を 2、4 mg/kg の 2 用量で実施した。その結果、用量制限毒性 (DLT) は発現せず MTD は 4 mg/kg 以上と推定された。奏効率は 2 mg/kg で 0% (0/3 名)、4 mg/kg で 8.3% (1/12 名)、PFS の中央値はそれぞれ 5.03 ヶ月、7.59 ヶ月であった。遊離形/結合形 aflibercept 比は 4 mg/kg では 1 を大きく上回っていたが、2 mg/kg では 1 を下回るサイクルもあった。症例数は少ないものの、2 mg/kg に比べて 4 mg/kg のほうが効果が高いことが窺われた。これらのことから日本人において aflibercept を FOLFIRI と併用するときの推奨用量は 4 mg/kg と決定された。

次に、海外第 III 相試験と同様の患者を対象に、4 mg/kg の用量で日本人における第 II 相試験 (単群) を実施した。その結果、60 名のうち 5 名が PR と評価され、主要評価項目である奏効率は、8.3% [95% CI : 0.013-0.153] であった。また、PRin が確認されたが 4 週以後の PR の確定には至らなかった被験者が 5 名あり、DCR (CR+PR+SD) は 80% (48/60 名) であった。PFS の中央値は、5.42 ヶ月 [95% CI : 4.140-6.702]、OS の中央値は 15.59 ヶ月 [95% CI : 11.203-19.811] であり、海外第 III 相試験の aflibercept 群と同程度の有効性を示した。遊離形/結合形 aflibercept 比は 1 を上回っていた。安全性に関して、忍容性は良好であった ([Module 2.7.3 の 4 項])。

以上の結果から、国内の推奨用法・用量を「他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に 1 日 1 回、アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）として 4 mg/kg（体重）を 1 時間かけて点滴静注する。投与間隔は 2 週間とする。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

1.2.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 「本剤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本剤を休薬・減量・中止すること。」

本剤の企業中核データシート (Company Core Data Sheet : CCDS) 並びに国内外の臨床試験結果に基づき、本剤の投与延期、あるいは用量調節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、投与延期あるいは用量調節の基準を記載した。

2. 「本剤の投与時には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し、使用すること。 [「適用上の注意」の項参照。]」
本剤の調整方法については、臨床試験での調製方法及び市販している米国での使用方法に準じ設定した。

1. 添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

【警告】

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。
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。
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。

[設定根拠]

1. 本剤は抗悪性腫瘍剤であり、重度の副作用が発現するおそれがあることから、国内の他の抗悪性腫瘍剤の添付文書記載を参考に設定した。
2. 本剤投与により消化管出血の副作用が報告されており、海外では重度あるいは致死的な例も報告されていることから、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に基づき設定した。
3. 本剤投与により消化管穿孔が報告されており、海外では致死的な例も報告されていることから、本剤の CCDS に基づき設定した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

[設定根拠]

1. 本剤の CCDS に基づき設定した。
2. ウサギでの胚・胎児発生に関する試験より、胎児毒性及び催奇形性が認められていることから設定した。

< 効能又は効果に関連する使用上の注意 >

([\[Module1.8.2 の 1.1.2\]](#) に記載)

< 用法及び用量に関連する使用上の注意 >

([\[Module1.8.2 の 1.2.2\]](#) に記載)

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。]
- (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。]
- (3) 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 [出血があらわれるおそれがある。]
- (4) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある。]
- (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。]
- (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。]

[設定根拠]

1. 本剤投与により消化管穿孔が報告されていることから設定した。
2. 3. 本剤投与により出血発現リスクの増加が認められていることから設定した。
4. 本剤投与により重度（Grade 3-4）の高血圧発現リスクの増加が認められていることから設定した。
5. 本剤投与により血栓塞栓症が報告されていることから設定した。
6. 本剤投与により創傷治癒を遅らせる可能性があることから設定した。

2. 重要な基本的注意

- (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。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うこと。
- (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。

(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。

(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。

[設定根拠]

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。定期的な測定が重要であることから、本剤の CCDS に基づき設定した。
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、またネフローゼ症候群へと悪化するおそれがあるため、定期的な測定が重要であることから、本剤の CCDS に基づき設定した。
3. 本剤と FOLFIRI の併用により、好中球減少症又は発熱性好中球減少症が高頻度に発現しており、定期的な測定が重要であることから、本剤の CCDS に基づき設定した。
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、本剤の CCDS に基づき設定した。

3. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・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）

副作用の発現頻度は国内第Ⅱ相臨床試験における副作用の集計に基づく。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。

[設定根拠]

国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における副作用（本剤との因果関係を否定できない有害事象）の発現状況を記載した。

(1) 重大な副作用

1) 出血（46.8%）・・・消化管出血（6.5%）、血尿（頻度不明）、術後出血（頻度不明）、鼻出血（40.3%）、頭蓋内出血（頻度不明）、肺出血（頻度不明）、咯血（頻度不明）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。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。

- 2) **消化管穿孔（頻度不明）**・・・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。
- 3) **瘻孔（3.2%）**・・・瘻孔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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **高血圧（45.2%）、高血圧クリーゼ（頻度不明）**・・・高血圧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適切な処置を行うこと。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。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。〔＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照〕
- 5) **ネフローゼ症候群（頻度不明）、蛋白尿（30.6%）**・・・ネフローゼ症候群、蛋白尿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本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。〔＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照〕
- 6) **好中球減少症（77.4%）、発熱性好中球減少症（8.1%）**・・・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、観察を十分に行い、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。〔＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照〕
- 7) **重度の下痢（19.4%*）**・・・重度の下痢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本剤の投与を中止する等、適切な処置を行うこと。
- 8) **Infusion reaction（16.1%）**・・・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ので、本剤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本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。〔＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞の項参照〕
- 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。
- 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ので、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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **動脈血栓塞栓症（頻度不明）**・・・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（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 12) **静脈血栓塞栓症（1.6%）**・・・深部静脈血栓症、肺塞栓症（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 血栓性微小血管症 (3.2%) …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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*: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。

[設定根拠]

本剤で特に注意を要する副作用について、本剤の CCDS 及び臨床試験結果に基づき設定した。

なお、CCDS の ADVERSE REACTIONS の表は、海外第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ/FOLFIRI 投与群に比べて、本剤/FOLFIRI 投与群で 2%以上高い頻度で認められた有害事象（治験治療との因果関係を問わない TEAE）及び臨床検査値異常を記載している。国内添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」では、CCDS に記載のある事象を記載しているが、その頻度は国内第Ⅱ相臨床試験の「副作用」（治験治療と因果関係が否定できない TEAE）の値を記載した。

(2) その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%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	食欲減退、下痢、口内炎、腹痛	痔核		上腹部痛、アフタ性口内炎、肛門周囲痛、歯痛、虚血性大腸炎
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		ALT(GPT)上昇		AST(GOT)上昇
心臓				心不全、駆出率低下
感染症		尿路感染、鼻咽頭炎		上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染、歯感染
その他	脱水、体重減少、疲労	無力症、顎骨壊死		

[設定根拠]

本剤の CCDS に基づき記載した。

4. 高齢者への投与

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。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。

[設定根拠]

海外第Ⅲ相臨床試験の結果から、高齢者で特に多くみられた副作用について、CCDS に基づき記載した。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。また、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。[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⁾。また、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²⁾。]
- (2) 授乳婦には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト乳汁中への移行は不明である。]

[設定根拠]

1. ウサギでの胚・胎児発生に関する試験及びサルでの反復投与毒性試験の結果から設定した。
2. 本剤の乳汁移行については検討されていない。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

[設定根拠]

小児を対象とした試験を実施していないことから設定した。

7. 過量投与

本剤を過量投与した時の特異的解毒剤はない。過量投与した場合には、特に高血圧及び蛋白尿に関してモニタリングを行い、適切な対症療法を行うこと。また患者を十分な医学的管理下におくこと。

[設定根拠]

これまでに本剤を過量投与した事例は報告されていない。過量投与時の一般的な注意事項を記載した。

8. 適用上の注意

(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、0.6～8 mg/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) 本剤は点滴静脈内投与のみとし、急速静注は行わないこと。
- 3) 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。

[設定根拠]

本剤の調製法について、臨床試験で設定された内容及び本剤の CCDS に基づき記載した。

9. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 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

1.8 添付文書（案）

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ(遺伝子組換え)

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²⁾。

[設定根拠]

1. 他の蛋白製剤と同様に、本剤は免疫原性を示す可能性がある。一般に免疫原性のデータは測定系の感度や特異度に大きく左右される可能性があるが、海外臨床試験で得られた結果について設定した。
2. サルを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験の結果から設定した。



サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注 100mg/同 200mg

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 2

1.9 一般的名称に係る文書
AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

1 JAN

2016年11月7日付薬生薬審発1107第1号により以下のように通知されている。

JAN: (日本名) アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)
(英名) Aflibercept Beta (Genetical Recombination)

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 21, No. 1, 2007 (Recommended INN list 57) に以下の名称で掲載された。

INN: aflibercept

薬生薬審発 1107 第 1 号
平成 28 年 1 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

(別表1) INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 28-3-A1

JAN (日本名) : アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Aflibercept Beta (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

SDTGRPFVEM	YSEIPEIIHM	TEGRELVIPC	RVTSPNITVT	LKKFPLDTLI
PDGKRIIWDS	RKGFIIISNAT	YKEIGLLTCE	ATVNGHLYKT	NYLTHRQTNT
IIDVVLSPSH	GIELSVGEKL	VLNCTARTEL	NVGIDFNWEY	PSSKHQHKKL
VNRDLKTQSG	SEMKKFLSTL	TIDGVTRSDQ	GLYTCAASSG	LMTKKNSTFV
RVHEKDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD
VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN
GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKQPRE	PQVYTLPPSR	DELTKNQVSL
TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTP	PVLDSGGSFF	LYSKLTVDKS
RWQQGNVESC	SVMHEALHNN	YTQKSLSLSP	GK	

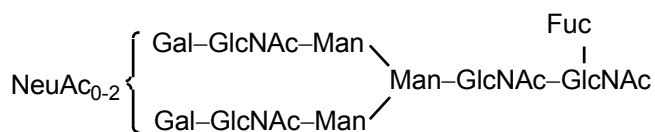
2

N36, N123, N196, N282 : 糖鎖結合 ; N68 : 部分的糖鎖結合 ; K432 : 部分的プロセッシング

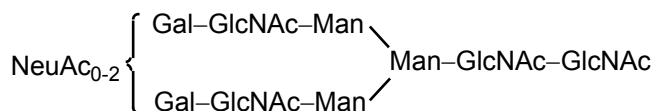
C211 - C211, C214 - C214 : サブユニット間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :

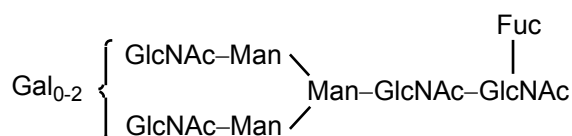
N36, N68



N123, N196



N282



C₄₃₃₀H₆₈₁₂N₁₁₆₈O₁₃₀₆S₃₂ (タンパク質部分, 2量体)

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 VEGFR 2 の第3 Ig 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。

Aflibercept Beta is a recombinant fusion glycoprotein composed of the second immunoglobulin (Ig)-like C2 domain of the human vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1 in positions 1 – 104, the third Ig-like C2 domain of the human VEGFR 2 in positions 105 – 205, and the Fc domain of human IgG1 in positions 206 – 432. Aflibercept Beta is produced in Chinese hamster ovary cells. Aflibercept Beta is a glycoprotein (molecular weight: ca. 115,000) composed of 2 subunits consisting of 432 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 57

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–91) and Recommended (1–52) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 11, 2004* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 57

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–91) et recommandées (1–52) dans la *Liste récapitulative No. 11, 2004* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 57

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–91) y Recomendadas (1–52) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 11, 2004* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

abagovomabum*

abagovomab

immunoglobulin G1, anti-idiotyp anti-[anti-(*Homo sapiens* cancer antigen 125, CA 125, MUC-16) *Mus musculus* monoclonal antibody OC125] *Mus musculus* monoclonal antibody ACA125, clone 3D5 gamma1 heavy chain disulfide with clone 3D5 kappa light chain; (223-223":226-226":228-228") trisulfide dimer

abagovomab

immunoglobuline G1, anti-idiotyp anti-[anti-(*Homo sapiens* cancer antigen 125, CA 125, MUC-16) anticorps monoclonal murin OC125] anticorps monoclonal murin ACA125, chaîne lourde gamma1 du clone 3D5 unie par un pont disulfure à la chaîne légère kappa du clone 3D5; dimère (223-223":226-226":228-228")-trisulfure

abagovomab

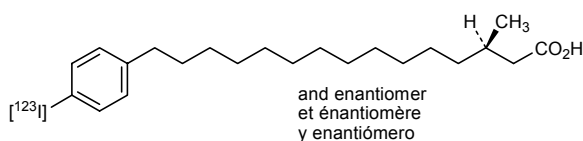
inmunoglobulina G1, anti-idiotipo anti-[anti-(*Homo sapiens* cancer antigeno 125, CA 125, MUC-16) anticuerpo monoclonal murino OC125] anticuerpo monoclonal murino ACA125, cadena pesada gamma1 del clon 3D5 unida por un puente disulfuro a la cadena ligera kappa del clon 3D5; dímero (223-223":226-226":228-228")-trisulfuro

Heavy chain/Chaîne lourde/Cadena pesada

QVKLQESGAE	LARPGASVKL	SCKASGYTFT	NYWMQWVKQR	PGQGLDWIGA	50
IYPGDGNTY	THKFKGKATL	TADKSSSTAY	MLSSSLASED	SGVYYCARGE	100
GNyawfaywg	QgTtVtVSSA	KtTtPpSVYPL	ApGSAAQTNS	MVTLGCLVKG	150
YfPEPVTVTW	NSGSLSSGVH	TfPAVLQSDL	YtLSSSVTVP	SStWPSEtVT	200
CNVahPASST	KVDKKIVPRD	CgCKPCICTV	PEVSSVFIFP	PKPKDVLtIT	250
LTFKvTCVVV	DISKDDPEVQ	FsWFVDDVEV	HtAQTPREE	QfNSTFRSVS	300
ELPIMHQDWL	NGKEFKCRVN	SAAFPAPtEK	TISKTKGRPK	APQVYtTtPP	350
KEQMAKDKVS	LTCMITDFFP	EDITVewQWN	GQPAENYKNT	QPtMDTDGSY	400
FVYSKLNvQK	SNWEAGNTFT	CSVLHEGLHN	HhTEKSLSHS	PGK	443

Light chain/Chaîne légère/Cadena ligera

DIELTQSPAS	LSASVGETVT	ITCQASENIY	SYLAWHQKQK	GKSPQLLVYN	50
AKTLAGGVSS	RFSGSGSGTH	FSLKIKSLQP	EDFGIYYCQH	HYGILPtfGG	100
GtKLEIKRAD	AAPTvsIFPP	SSEQLTSGGA	SVVCFLNnFY	PKDINVKWKI	150
DgSERQNGVL	NSWTDQDSKD	StYSMSStLT	LTKDEYERHN	SytCEATHKT	200
StSPiVKsFN	RNEC				214

acidum iodofilticum (¹²³I)iodofiltic acid (¹²³I)(3*RS*)-15-[4-¹²³I]iodophenyl]3-methylpentadecanoic acidacide iodofiltique (¹²³I)acide (3*RS*)-15-(4-¹²³I]iodophényl)-3-méthylpentadécanoïqueácido iodofiltico (¹²³I)ácido (3*RS*)-15-(4-¹²³I]iodofenil)-3-metilpentadecanoicoC₂₂H₃₅¹²³O₂

aclidinii bromidum

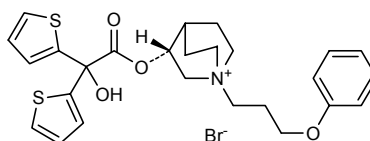
aclidinium bromide

(3R)-3-[(hydroxy)di(thiophen-2-yl)acetyloxy]-1-(3-phenoxypropyl)-1λ⁵-azabicyclo[2.2.2]octan-1-ylum bromide

bromure d'aclidinium

bromure de (3R)-3-[[hydroxybis(thiophén-2-yl)acétyl]oxy]-1-(3-phénoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane

bromuro de aclidinio

bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(hidroxi)di(tiofen-2-il)acetiloxi]-1λ⁵-azabicyclo[2.2.2]octan-1-ilioC₂₆H₃₀BrNO₄S₂**afimoxifenum**

afimoxifene

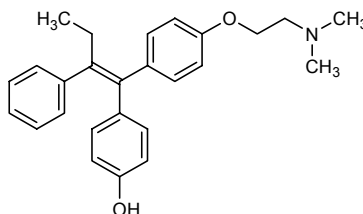
4-(1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenylbut-1-enyl)phenol

afimoxifène

4-[1-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-2-phénylbut-1-ényl]phénol

afimoxifeno

4-[1-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]-2-fenilbut-1-enil]fenol

C₂₆H₂₉NO₂and Z isomer
et l'isomère Z
y el isómero Z**afiberceptum***

afibercept

des-432-lysine-[human vascular endothelial growth factor receptor 1-(103-204)-peptide (containing Ig-like C2-type 2 domain) fusion protein with human vascular endothelial growth factor receptor 2-(206-308)-peptide (containing Ig-like C2-type 3 domain fragment) fusion protein with human immunoglobulin G1-(227 C-terminal residues)-peptide (Fc fragment)], (211-211':214-214')-bisdisulfide dimer

afibercept

(211-211':214-214')-bisdisulfure du dimère de la dès-432-lysine-[récepteur 1 humain du facteur de croissance endothélial vasculaire-(103-204)-peptide (contenant le domaine Ig-like C2-type 2) protéine de fusion avec le récepteur 2 humain du facteur de croissance endothélial vasculaire-(206-308)-peptide (contenant un fragment du domaine Ig-like C2-type 3) protéine de fusion avec l'immunoglobuline G1 humaine-(227 résidus C-terminaux)-peptide (fragment Fc)]

afibercept

(211-211':214-214')-bisdisulfuro del dímero de la des-432-lisina-[receptor 1 humano del factor de crecimiento endotelial vascular-(103-204)-péptido (que contiene el dominio Ig-like C2-tipo 2) proteína de fusión con el receptor 2 humano del factor de crecimiento endotelial vascular-(206-308)-péptido (que contiene un fragmento del dominio Ig-like C2-tipo 3) proteína de fusión con la inmunoglobulina G1 humana-(227 restos C-terminales)-péptido (fragmento Fc)]

 $C_{4318}H_{6788}N_{1164}O_{1304}S_{32}$

Monomer / Monomère / Monómero

```
SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVI PC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI 50
PDGKRRIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT 100
IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL 150
VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV 200
RVHEKDKTHT CPFCPAPELL GGPVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD 250
VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN 300
GKEYKCKVSN KALPAIEKT ISKAKQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL 350
TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTFP FVLDSGDGFF LYSKLTVDKS 400
RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP G 431
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 30-79 30'-79' 124-185 124'-185' 211-211'
 214-214' 246-306 246'-306' 352-410 352'-410'

aleglitazarum

aleglitazar

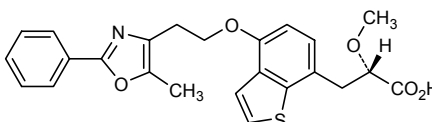
(2S)-2-methoxy-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)ethoxy]-1-benzothiophen-7-yl]propanoic acid

aléglitazar

acide (2S)-2-méthoxy-3-[4-[2-(5-méthyl-2-phényl-1,3-oxazol-4-yl)éthoxy]-1-benzothiophén-7-yl]propanoïque

aleglitazar

ácido (2S)-3-[4-[2-(2-fenil-1,3-oxazol-5-metil-4-il)etoxi]-1-benzotiofen-7-il]-2-metoxipropanoico

 $C_{24}H_{23}NO_5S$


alferminogenum tadenovecum*

alferminogene tadenovec

recombinant human adenovirus 5 (replication-deficient, E1-deleted) containing a human fibroblast growth factor-4 cDNA sequence driven by a cytomegalovirus promoter

alferminogène tadéovec

adénovirus 5 humain recombinant (réplication-déficient, région E1-supprimée) contenant la séquence ADN-copie du facteur 4 de croissance du fibroblaste humain sous contrôle d'un promoteur de cytomégalovirus

alferminogén tadenovec

adenovirus 5 humano recombinante (replicación-deficiente, con delección E1) que contiene la secuencia DNA-copia del factor-4 de crecimiento de fibroblastos humanos controlado por un promotor de citomegalovirus

apilimodum

apilimod

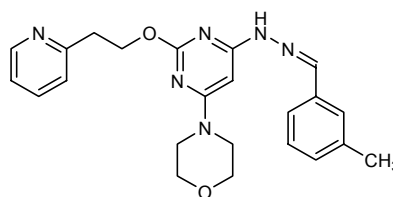
1-[(3-methylphenyl)methylidene]-2-[6-(morpholin-4-yl)-2-[2-(pyridin-2-yl)ethoxy]pyrimidin-4-yl]hydrazine

apilimod

1-(3-méthylbenzylidène)-2-[6-(morpholin-4-yl)-2-[2-(pyridin-2-yl)éthoxy]pyrimidin-4-yl]diazane

apilimod

1-(3-metilbencilideno)-2-[6-(morfolin-4-il)-2-[2-(piridin-2-il)etoxi]=pirimidin-4-il]diazano

 $C_{23}H_{26}N_6O_2$ **apricitabinum**

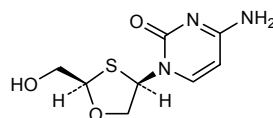
apricitabine

4-amino-1-[(2*R*,4*R*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-4-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

apricitabine

(-)-4-amino-1-[(2*R*,4*R*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-4-yl]=pyrimidin-2(1*H*)-one

apricitabina

(-)-4-amino-1-[(2*R*,4*R*)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolan-4-il]pirimidin-2(1*H*)-ona $C_8H_{11}N_3O_3S$ **artemisonum**

artemisone

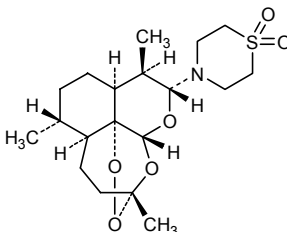
4-[(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-trimethyldecahydro-12*H*-3,12-epoxyprano[4,3-*j*][1,2]benzodioxepin-10-yl]=thiomorpholine-1,1-dione

artémisone

1,1-dioxyde de 4-[(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-triméthyldécahydro-3,12-époxyprano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxépin-10-yl]thiomorpholine

artemisona

1,1-dióxido de 4-[(3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*R*,12*R*,12*aR*)-3,6,9-trimetildecáhidro-3,12-epoxipirano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-il]=tiomorfolina

C₁₉H₃₁NO₆S

ataceptum*
atacept

[86-serine,101-glutamic acid,196-serine,197-serine,222-aspartic acid,224-leucine][human tumor necrosis factor receptor superfamily member 13B-(30-110)-peptide (TAC1 fragment containing TNFR-Cys 1 and TNFR-Cys 2) fusion protein with human immunoglobulin G1-(232 C-terminal residues)-peptide (γ1-chain Fc fragment), (92-92':95-95')-bisdisulfide dimer

atacept

(92-92':95-95')-bisdisulfure du dimère de la [86-sérine,101-acide glutamique,196-sérine,197-sérine,222-acide aspartique,224-leucine]-protéine de fusion du membre 13B humain de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale-(30-110)-peptide (portion du TAC1 incluant les deux régions riches en cystéine) avec l'immunoglobuline G1 humaine-(232 résidus C-terminaux)-peptide (fragment Fc de la chaîne γ1)

atacept

92-92':95-95')-bisdisulfuro del dímero de la [86-serina,101-ácido glutámico,196-serina,197-serina,222-ácido aspártico,224-leucina]-proteína de fusión del miembro 13B humano de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral-(30-110)-péptido (porción del TAC1 que incluye las dos regiones ricas en cisteína) con la inmunoglobulina G1 humana-(232 restos C-terminales)-péptido (fragmento Fc de la cadena γ1)

C₃₁₀₄H₄₇₈₈N₈₅₆O₉₅₀S₄₄

Monomer / Monomère / Monómero				
AMRSCPEEQY	WDPLLGTCMS	CKTICNHQSQ	RTCAAFCRSL	SCRKEQGKFY 50
DHLLRDCISC	ASICGQHPKQ	CAYFCENKLR	SEPKSSDKTH	TCPPCPAPEA 100
EGAPSVFLFP	PKPKDTLMIS	RTPEVTCVVV	DVSHEDPEVK	FNWYVDGVEV 150
HNAKTKPREE	QYNSTYRVVS	VLTVLHQDWL	NGKEYKCKVS	NKALPSSIEK 200
TISKAKGQPR	EPQVYTLFPP	RDELTKNQVS	LTCLVKGFYP	SDIAVEWESN 250
GQFENNYKTT	PFVLDSDGSF	FLYSKLTVDR	SRWQQGNVFS	CSVMHEALHN 300
HYTQRSLSL	PGK			313

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
5-18 5'-18' 21-33 21'-33' 25-37 25'-37' 42-57 42'-57' 60-71
60'-71' 64-75 64'-75' 92-92' 95-95' 127-187 127'-187' 233-291 233'-291'

azilsartanum
azilsartan

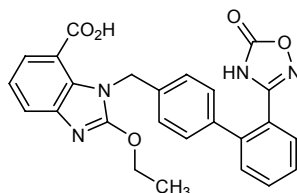
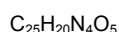
2-ethoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid

azilsartan

acide 2-éthoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphényl-4-yl]méthyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylique

azilsartán

ácido 2-etoxi-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-1H-bencimidazol-7-carboxílico



bavituximabum*
bavituximab

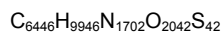
immunoglobulin G1, anti-(phosphatidylserine) chimeric monoclonal ch3G4; gamma1 heavy chain (*Mus musculus* VH-*Homo sapiens* IGHG1) (223-214')-disulfide with kappa light chain (*Mus musculus* V-KAPPA-*Homo sapiens* IGKC); (229-229":232-232")-bisdisulfide dimer

bavituximab

immunoglobuline G1, anti-(phosphatidylsérine) anticorps monoclonal chimérique ch3G4; chaîne lourde gamma1 (*Mus musculus* VH-*Homo sapiens* IGHG1) (223-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (*Mus musculus* V-KAPPA-*Homo sapiens* IGKC); dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

bavituximab

inmunoglobulina G1, anti-(fosfatidilserina) anticuerpo monoclonal quimérico ch3G4; cadena pesada gamma1 (*Mus musculus* VH-*Homo sapiens* IGHG1) (223-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (*Mus musculus* V-KAPPA-*Homo sapiens* IGKC), dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLQQSGPE	LEKPGASVKL	SCKASGYST	GYNMNVKQS	HGKSLWEIGH	50
IDPYYGDTSY	NQKFRGKATL	TVDKSSSTAY	MQLKSLTSED	SAVYYCVKGG	100
YYGHWYFDVW	GAGTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSKV	HTFPQAVLQSS	GLYSLSVVT	VPSSSLGTQT	200
YICNVNHKFS	NTKVDKVEP	KSCDKHTCP	PCPAPPELLGG	PSVFLFPPKP	250
KDTLMISRTP	EVTQVVDVVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKFREEQYN	300
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ	350
VYTLPPSRDE	LTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPPV	400
LDSGDSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK	450

k Chain / Chaîne k / Cadena k

DIQMTQSPSS	LSASLGERVS	LTCRASQDIG	SSLNWLQQGP	DGTTIKRLIYA	50'
TSSLD SGVFK	RFSGSRSGSD	YSLTISLES	EDFVDYCLQ	YVSSPPTFGA	100'
GTRKLELKRAD	AAPSVFI FPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV	150'
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200'
LSSPVTKSEF	RGEC				214'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-96 22"-96" 23'-88" 23"-88" 134'-194' 134"-194" 147-203 147"-203"
214'-223 214"-223" 229-229" 232-232" 264-324 264"-324" 370-428 370"-428"

bedoradrinum

bedoradrine

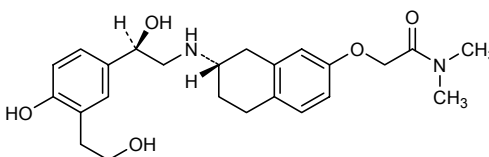
2-[[[(7S)-7-((2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)phenyl]ethyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl]oxy]-N,N-dimethylacetamide

bédoradrine

(-)-2-[[[(7S)-7-[[[(2R)-2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(2-hydroxyéthyl)phényl]éthyl]amino)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]-N,N-diméthylacétamide

bedoradrina

(-)-2-[[[(7S)-7-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(2-hidroxietil)fenil]etil)amino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]-N,N-dimetilacetamida

C₂₄H₃₂N₂O₅**bepermiogenum perplasmidum***

bepermiogène perplasmid

plasmid DNA containing human hepatocyte growth factor cDNA sequence driven by a cytomegalovirus promoter

bépermiogène perplasmide

ADN plasmidique contenant la séquence ADN-copie du facteur de croissance de l'hépatocyte humain sous contrôle d'un promoteur de cytomégalo virus

bepermiogén perplásmido

DNA de plásmido que contiene la secuencia DNA-copia del factor de crecimiento del hepatocito humano controlado por un promotor de citomegalovirus

beroctocogum alfa*

beroctocog alfa

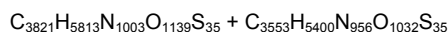
human blood-coagulation factor VIII-(1-740)-peptide complex with human blood-coagulation factor VIII-(1649-2332)-peptide

béroctocog alfa

combinaison du facteur VIII de coagulation humain-(1-740)-peptide (chaîne lourde du facteur VIIIa, isoforme de 92 kDa) avec le facteur VIII de coagulation humain-(1649-2332)-peptide (chaîne légère du facteur VIIIa)

beroctocog alfa

combinación del factor VIII de coagulación humano-(1-740)-péptido (cadena pesada del factor VIIIa, isoforma de 92 kDa) con el factor VIII de coagulación humano-(1649-2332)-péptido (cadena ligera del factor VIIIa)



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada				
ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELFVDARF	PPRVPKSFPF	NTSVVYKKTLL 50
FVEFTDHLFN	IAKPRPPWMMG	LLGPTIQAEV	YDVTVVITLKN	MASHPVSLHA 100
VGVSYNKASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHYVYVQV	LKENGPMASD 150
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTQ	TLHKFLLFLFA 200
VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	SLPGLIGCHR 250
KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISF	ITFLTAQTLL 300
MDLGQFLLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EHPQLRMKNN	EEAEDYDDDL 350
TDSEMDVVRV	DDNSPSFIFQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL 400
APDDRSYKSQ	YLNNGPQRIQ	RKYKKVRFMA	YTDETFKTRR	AIQHSGLIGL 450
PLLYGEVGDV	LLIFKQNAS	RPYNIYPHGI	TDVRFPLYSR	LPGVKHLKLD 500
FPIILGGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYVSSYFNME	RDLASGLIGP 550
LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLLEN	IQRFLPNPAG 600
VQLEDPFQQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS 650
VFFSGYTFKH	KMVEDTTLT	FFFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR 700
GMTALLKVSS	CDKNTGDYVE	DSYEDISAYL	LSKNNAIEPR	S 741

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera				
TRTTLQSDQE	EIDYDDTISV	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKTRHYFI 1700
AAVERLWDYG	MSSSPHVLRN	RAQSGSVPOF	KKVVVFQFTD	GSFTQPLYRG 1750
ELNEHLGLLG	PYIRAEVEDN	IMVTFRNQAS	RPYSFYSSLI	SYEEDQRQGA 1800
EPRKNFVKFN	ETKTYFWKVQ	HHMAPTKDEF	CKAWAYFSD	VDLEKDVHSG 1850
LIGPLLVCHT	NLTNPAHGRQ	VTVQEFALFF	TIFDETKSWY	FTENMERNCR 1900
APCNIQMEDP	TFKENYRFHA	INGYIMDTLP	GLVMAQDQRI	RWYLLSMGNS 1950
ENIHSIHFSG	HVFTVRKKEE	YKMALYNLYP	GVFETVEMLP	SKAGIWRVEC 2000
LIGEHLHAGM	STLFLVYSNK	CQTPILGMASG	HIRDFQITAS	QYQWAPKLL 2050
ARLHYSGSIN	AWSTKEPFSW	IKVDLLAPMI	IHGKIKTQGAR	QKFSSLYISQ 2100
FIIIMYSLDGK	KWQTYRGNST	GTLMVFFGNV	DSSGIKHNIF	NPPIIARYIR 2150
LHPTHYSIRS	TLRMEIMGCD	LNSCSMPLGM	ESKAI SDAQI	TASSYFTNMF 2200
ATWSPSKARL	HLQGRSNAWR	PQVNNPKEWL	QVDFQRTMKV	TGVTTQGVKS 2250
LLTSMYVKEF	LISSSQDGHQ	WTLFFQNGKV	KVFQGNQDSF	TPVNSLDPP 2300
LLTRYLRHFP	QSWVHQIALR	MEVLGCEAQD	LY	2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
153-179 528-554 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación
Asn-41 Asn-239 Asn-582 Asn-1810 Asn-2118

Modifications / Modificaciones
Y = 4-O-sulfotyrosyl

bremelanotidum
bremelanotide

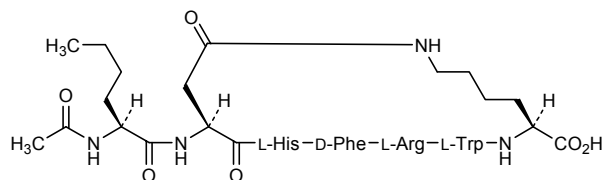
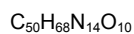
2,7-anhydro(*N*-acetyl-L-2-aminohexanoyl-L-aspartyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophyl-L-lysine)

brémelanotide

N-acétyl-L-2-aminohexanoyl-L- α -aspartyl-L-histidyl-D-phénylalanil-L-arginyl-L-tryptophyl-L-lysine-(2→7)-lactame

bremelanotida

N-acetil-L-2-aminohexanoil-L- α -aspartil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-L-triptofil-L-lisina-(2→7)-lactama



bucelipasum alfa*

bucelipase alfa

human bile-salt-activated lipase (cholesterol esterase, EC 3.1.1.13), glycoform alfa (recombinant hBSSL)

bucélipase alfa

lipase activée par les sels biliaires humaine (cholestérol estérase, EC 3.1.1.13), glycoforme alpha (recombinante hBSSL)

bucelipasa alfa

lipasa humana activada por las sales biliares (colesterol esterasa, EC 3.1.1.13), glicofoma alfa (recombinante hBSSL)

C₃₄₃₄H₅₂₅₈N₈₉₄O₁₀₄₁S₁₇

AKLGAVYTEG	GFVEGVNKKL	GLLGDSVDIF	KGIPFAAPTK	ALENPQPHPG	50
WQGTLLKAKNF	KKRCLQATIT	QDSTYGDEDC	LYLNIWVPOG	RKQVSRDLFV	100
MIWIYGGAFI	MGSGHGANFL	NNYLYDGEEI	ATRGNVIVVT	FNYRVGPLGF	150
LSTGDANLPG	NYGLRDQHMA	IAWVKRNIAA	FGGDPNNITL	FGESAGGASV	200
SLQTLSPYNK	GLIRRAISQS	GVALSPWVIQ	KNPLFWAKKV	AEKVGCPVGD	250
AARMAQCCLKV	TDPRALTLAY	KVPLAGLEYP	MLHYVGFVPV	IDGDFIPADP	300
INLYANAADI	DYIAGTNNMD	GHI FASIDMP	AINKGKVKVT	EEDFYKLVSE	350
FTITKGLRGA	KTTFDVYTES	WAQDPSQENK	KKTVDVFETD	VLFVLPTEIA	400
LQHRANAKS	AKTYAYLFSH	PSRMPVYPKW	VGADHADDIQ	YVFGKPFATP	450
TGYRPQDRTV	SKAMIAWYTN	FAKTGDPNMG	DSAVPTHWEF	YTTENSQYLE	500
ITKMGSSSM	KRSLRTNFLR	YWTLTYLALP	TVTDQEATPV	PPTGDSSEATP	550
VPPPTGDETA	VVPPTGDSGA	PFVPPPTGDSG	APPVPPPTGDS	GAPPVPPPTGD	600
SGAPPVPPPTG	DSGAPPVPPPT	GDSGAPPVPPPT	TGDSGAPPVPP	PTGDAGPPPVP	650
PPTGDSGAPP	VPPPTGDSGAP	PVTPTGDSSET	APVPPPTGDSG	APPVPPPTGDS	700
EAAPVPPPTDD	SKEAQMPAVI	RF			722

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
64-80 246-257

Glycosylation sites / Sites de glycosylation / Posiciones de glicosilación

Asn-187 Thr-538 Thr-549 Thr-559 Thr-576 Thr-587
Thr-598 Thr-609 Thr-620 Thr-631 Thr-642**camobucolum**

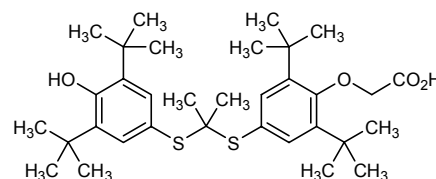
camobucol

4-[4-[(2-[[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyphenyl]sulfanyl]propan-2-yl)=sulfanyl]-2,6-di(*tert*-butyl)phenoxy]acetic acid

camobucol

acide 4-[4-[(2-[[3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyphényl]sulfanyl]propan-2-yl)sulfanyl]-2,6-di(*tert*-butyl)phénoxy]acétique

camobucol

ácido 4-[4-[(2-[[3,5-di(*terc*-butil)4-hidroxiifenil]sulfanil]propan-2-il)=sulfanil]-2,6-di(*terc*-butil)fenoxi]acéticoC₃₃H₅₀O₄S₂**capadenosonum**

capadenoson

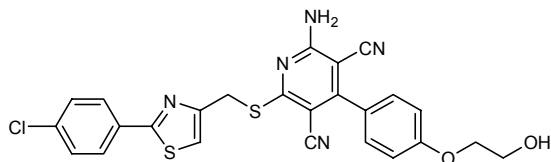
2-amino-6-([2-(4-chlorophenyl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)sulfanyl]-4-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl]pyridine-3,5-dicarbonitrile

capadénoson

2-amino-6-[[[2-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]-4-[4-(2-hydroxyéthoxy)phényl]pyridine-3,5-dicarbonitrile

capadenosón

2-amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil]-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridina-3,5-dicarbonitrilo

**catramilastum**

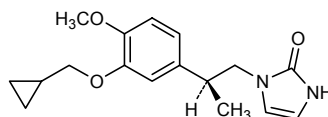
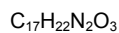
catramilast

1-[(2*S*)-2-[3-(cyclopropylmethoxy)-4-methoxyphenyl]propyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one

catramilast

1-[(2*S*)-2-[3-(cyclopropylméthoxy)-4-méthoxyphényl]propyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one

catramilast

1-[(2*S*)-2-[3-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxifenil]propil]-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona**cediranibum**

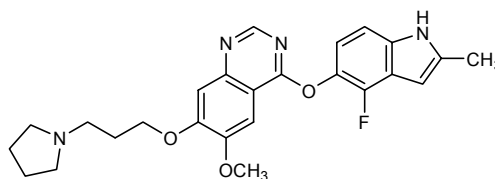
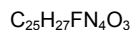
cediranib

4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]quinazoline

cédiranib

4-[(4-fluoro-2-méthyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-méthoxy-7-[3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy]quinazoline

cediranib

4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]quinazolina**denibulinum**

denibulin

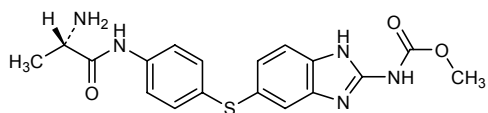
methyl [5-[(4-[(2*S*)-2-aminopropanamido]phenyl)sulfanyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate

dénibuline

[5-[[4-[(2*S*)-2-aminopropanamido]phényl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle

denibulina

[5-[(4-[(2*S*)-2-aminopropanamido]fenil)sulfanil]-1*H*-bencimidazol-2-il]carbamato de metilo

C₁₈H₁₉N₅O₃S**dexelvucitabinum**

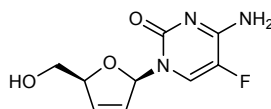
dexelvucitabine

4-amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

dexelvucitabine

(+)4-amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one

dexelvucitabina

(+)4-amino-5-fluoro-1-[(2*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)-2,5-dihidrofurano-2-il]pirimidin-2(1*H*)-onaC₉H₁₀FN₃O₃**efungumabum***

efungumab

immunoglobulin scFv fragment, anti-(heat shock protein 90 homolog from *Candida albicans* (yeast)), methionylalanyl-[human monoclonal HSP90mab VH domain (120 residues)]-tris[(tetraglycyl)seryl]-[human monoclonal HSP90mab V-KAPPA domain (107 residues)]-[arginyl-trialanyl-leucyl-glutamyl]-hexahistidine

éfungumab

immunoglobuline fragment scFv, anti-(homologue de la protéine de choc thermique 90 de *Candida albicans* (levure)), methionylalanyl-[domaine VH (120 résidus) de l'anticorps monoclonal humain HSP90mab]-tris[(tetraglycyl)seryl]-[domaine V-KAPPA (107 résidus) de l'anticorps monoclonal humain HSP90mab]-[arginyl-trialanyl-leucyl-glutamyl]-hexahistidine

efungumab

inmunoglobulina fragmento scFv, anti-(homólogo de la proteína de choc térmico 90 de *Candida albicans*), metionilalanil-[dominio VH (120 restos) del anticuerpo monoclonal humano HSP90mab]-tris[(tetraglicil)seril]-[dominio V-KAPPA (107 restos) del anticuerpo monoclonal humano HSP90mab]-[arginil-trialanil-leucil-glutamil]-hexahistidina

```

MAEVQLVES GAEVKKPGES LRISCKGSGC IISYWISWV RQMPGKGLEW
MGKIDPGDSY INYSPSFQGH VTISADKSIN TAYLQWNSLK ASDTAMY YCA
RGGDRDFGDSF DYWGQGTIVT VSSGGGGSGG GSGGGGSDV VMTQSPSFLS
AFVGDRTITIT CRASSGISRY LAWYQQAPGK APKLLIYAAS TLQTGVPSRF
SGSGSGTEFT LTINSLQPED FATYQCQLN SYPLTFGGGT KVDIKRAAA
LEhhhhhh

```

elocalcitolum

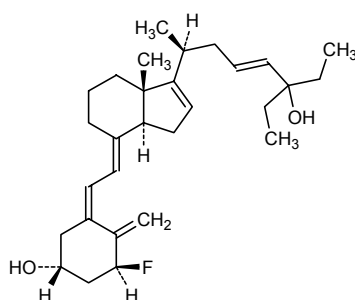
elocalcitol

(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,23*E*)-1-fluoro-26,27-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),16,23-pentaene-3,25-diol

élocalcitol

(1*R*,5*S*)-3-[(1*Z*)-2-[(3*aS*,4*E*,7*aS*)-1-[(1*S*,3*E*)-5-éthyl-5-hydroxy-1-méthylhept-3-ényl]-7*a*-méthyl-3,3*a*,5,6,7,7*a*-hexahydro-4*H*-indén-4-ylidène]éthylidène]-5-fluoro-4-méthylidénecyclohexanol

elocalcitol

(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,23*E*)-1-fluoro-26,27-dihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),16,23-pentaeno-3,25-diolC₂₉H₄₃FO₂**elsibucolum**

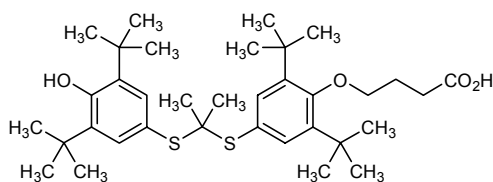
elsibucol

4-{4-[(2-[(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphényl)sulfanyl]propan-2-yl)sulfanyl]-2,6-di-*tert*-butylphénoxy}butanoïque acid

elsibucol

acide 4-[4-[[1-[[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]sulfanyl]-1-méthyléthyl]sulfanyl]-2,6-bis(1,1-diméthyléthyl)phénoxy]butanoïque

elsibucol

ácido 4-[4-[(2-[(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil]sulfanil)propan-2-il)sulfanil]-2,6-di-*tert*-butilfenoxi]butanoicoC₃₅H₅₄O₄S₂**epoetinum theta**

epoetin theta

human erythropoietin-(1-165)-peptide, glycoform 0

époétine thêta

érythropoïétine humaine-(1-165)-peptide, glycoforme 0

epoetina zeta

eritropoyetina humana-peptido-(1-165), glicoforma 0

C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₆S₅

ferroquinum

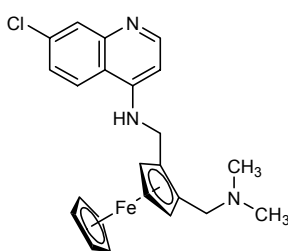
ferroquine

N'-(7-chloroquinolin-4-yl)-*N,N*-diméthyl-*C,C'*-(ferrocène-1,2-diyl)=diméthanamine

ferroquine

N'-(7-chloroquinoléin-4-yl)-*N,N*-diméthyl-*C,C'*-(férocène-1,2-diyl)=diméthanamine

ferroquina

N'-(7-cloroquinolin-4-il)-*N,N*-dimetil-*C,C'*-(ferroceno-1,2-diil)=dimetanamina $C_{23}H_{24}ClFeN_3$ **fluticasonum furoas**

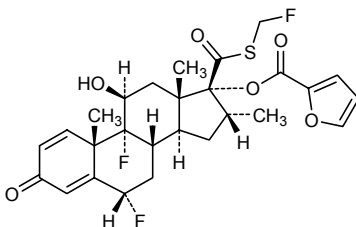
fluticasone furoate

6 α ,9-difluoro-17-[[[(fluorométhyl)sulfanyl]carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -yl] furan-2-carboxylate

furoate de fluticasone

furane-2-carboxylate de 6 α ,9-difluoro-17-[[[(fluorométhyl)sulfanyl]carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17 α -yle

furoato de fluticasona

furano-2-carboxilato de 6 α ,9-difluoro-17-[[[(fluorometil)sulfanil]carbonyl]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -ilo $C_{27}H_{29}F_3O_6S$ **fosalvudinum tidoxilum**

fosalvudine tidoxil

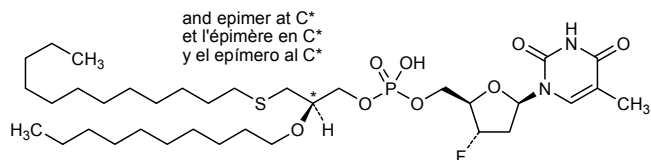
(2*RS*)-2-(decyloxy)-3-[(dodecyl)sulfanyl]propyl [(2*R*,3*S*,5*R*)-3-fluoro-5-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl) tétrahydrofuran-2-yl]méthyle hydrogen phosphate

fosalvudine tidoxil

hydrogénophosphate de (2*RS*)-2-(décyloxy)-3-(dodécylsulfanyl)propyle et de [(2*R*,3*S*,5*R*)-3-fluoro-5-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl) tétrahydrofuran-2-yl]méthyle

fosalvudina tidoxilo

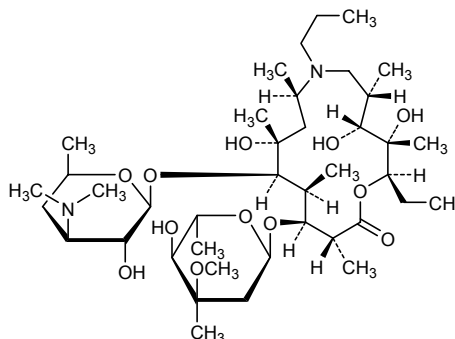
hidrógenofosfato de (2*RS*)-2-(deciloxi)-3-[(dodecil)sulfanil]propilo y [(2*R*,3*S*,5*R*)-3-fluoro-5-(5-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

$C_{35}H_{64}FN_2O_8PS$ **gamithromycinum**
gamithromycin(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-7-azacyclopentadecan-15-one

gamithromycin

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-7-propyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-7-azacyclopentadécan-15-one

gamitromicina

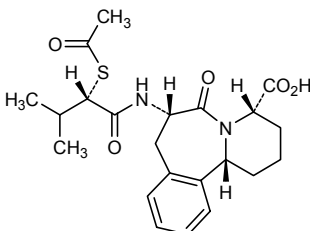
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil- α -*L*-ribo-hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxil-3,5,8,10,12,14-hexametil-7-propil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)- β -*D*-xylo-hexopiranosil]oxi]-1-oxa-7-azaciclopentadecan-15-ona $C_{40}H_{76}N_2O_{12}$ **ilepatrilum**
ilepatril(4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[(2*S*)-2-(acetylsulfanyl)-3-methylbutanamido]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahydropyrido[2,1-*a*][2]benzazepine-4-carboxylic acid

ilépatril

acide (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[[2*S*)-2-(acétylsulfanyl)-3-méthylbutanoil]amino]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahydropyrido[2,1-*a*][2]benzazépine-4-carboxylique

ilepatrilo

ácido (4*S*,7*S*,12*bR*)-7-[[2*S*)-2-(acetilsulfanil)-3-metilbutanoil]amino]-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,12*b*-octahidropirido[2,1-*a*][2]benzazepina-4-carboxílico

C₂₂H₂₈N₂O₅S**imisopasemum manganum**

imisopasem manganese

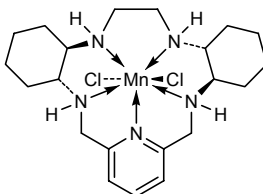
(PBPY-7-11-2344'3')-dichloro[(4aR,13aR,17aR,21aR)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-icosahydro-7,11-(azeno)dibenzo[b,h][1,4,7,10]=tetraazacycloheptadecine-κ⁴N⁵,N¹³,N¹⁸,N²¹,N²²]manganese

imisopasem manganèse

(PBPY-7-11-2344'3')-dichloro[(4aR,13aR,17aR,21aR)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-icosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10]=tétraazacycloheptadécine-κN⁵,κN¹³,κN¹⁸,κN²¹,κN²²]manganèse

imisopasem manganeso

(PBPY-7-11-2344'3')-dicloro[(4aR,13aR,17aR,21aR)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-icosahidro-7,11-(azeno)dibenzo[b,h][1,4,7,10]=tetraazacicloheptadecino-κ⁴N⁵,N¹³,N¹⁸,N²¹,N²²]manganeso

C₂₁H₃₅Cl₂MnN₅**inakalantum**

inakalant

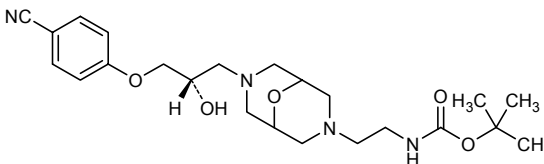
tert-butyl (2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl}ethyl)carbamate

inakalant

[2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophénoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}éthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle

inakalant

(2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il}etil)carbamato de *terc*-butilo

C₂₃H₃₄N₄O₅

lapaquistatum

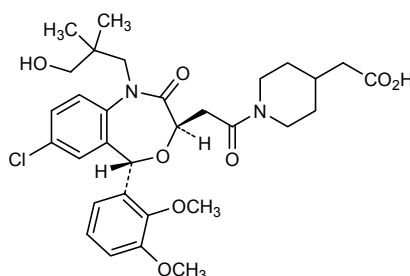
lapaquistat

(1-[[[(3*R*,5*S*)-1-(3-hydroxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]acetyl]piperidin-4-yl)acetic acid

lapaquistat

acide (1-[[[(3*R*,5*S*)-1-(3-hydroxy-2,2-diméthylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-diméthoxyphényl)-2-oxo-1,2,3,5-tétrahydro-4,1-benzoxazépin-3-yl]acétyl]pipéridin-4-yl)acétique

lapaquistat

ácido (1-[[[(3*R*,5*S*)-1-[3-hidroxi-2,2-dimetilpropil]-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-il)acéticoC₃₁H₃₉ClN₂O₈**levonadifloxacinum**

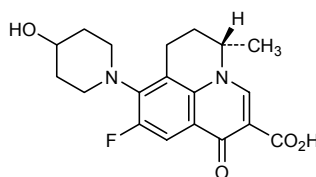
levonadifloxacin

(5*S*)-9-fluoro-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-5-methyl-1-oxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylic acid

lévonadifloxacine

(-)-acide (5*S*)-9-fluoro-8-(4-hydroxypipéridin-1-yl)-5-méthyl-1-oxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizine-2-carboxylique

levonadifloxacino

ácido (5*S*)-9-fluoro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-6,7-dihidro-1*H*,5*H*-benzo[*ij*]quinolizina-2-carboxílicoC₁₉H₂₁FN₂O₄**lexatumumabum***

lexatumumab

immunoglobulin G1, anti-[human tumor necrosis factor receptor superfamily member 10B (TNFRSF10B, death receptor 5, TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 2, TRAIL-R2, CD262)] human monoclonal HGS-ETR2; gamma1 heavy chain (*Homo sapiens* VH-IGHG1) (224-213')-disulfide with lambda light chain (*Homo sapiens* V-LAMBDA-IGLC2); (230-230":233-233")-bisdisulfide dimer

lexatumumab immunoglobuline G1, anti-[membre 10B de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale humain (TNFRSF10B, death receptor 5, TRAIL-R2, CD262)] anticorps monoclonal humain HGS-ETR2; chaîne lourde gamma1 (*Homo sapiens* VH-IGHG1) (224-213')-disulfure avec la chaîne légère lambda (*Homo sapiens* V-LAMBDA- IGLC2); dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

lexatumumab inmunoglobulina G1, anti-[miembro 10B de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral humano (TNFRSF10B, death receptor 5, TRAIL-R2, CD262)] anticuerpo monoclonal humano HGS-ETR2; cadena pesada gamma1 (*Homo sapiens* VH-IGHG1) (224-213')-disulfuro con la cadena ligera lambda (*Homo sapiens* V-LAMBDA- IGLC2); dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

C₆₃₄₆H₉₈₃₂N₁₇₂₀O₂₀₀₂S₄₂

Heavy chain / chaîne lourde / cadena pesada

EVQLVQSGGG	VERPGGSLRL	SCAASGFTFD	DYGMSWVRQA	PGKLEWVSG	50
INWNGGSTGY	ADSVKGRVTI	SRDNAKNSLY	LQMNSLRAED	TAVYYCAKIL	100
GAGRGWYFDL	WGKGTTVTVS	SASTKGPSVF	PLAPSKKSTS	GGTAALGCLV	150
KDYFPEPVTV	SWNSGALTSG	VHTFPAVLQS	SGLYSLSSVV	TVPSSSLGTQ	200
TYICNVNHKP	SNTKVDKRV	PKSCDKHTHC	PCCPAPELLG	GPSVFLFPPK	250
PKDTLMSIRT	PEVTCVVVDV	SHEDPEVKFN	WYVDGVEVHN	AKTKPREEQY	300
NSTYRVVSVL	TVLHQDWLNG	KEYKCKVSNK	ALPAPIEKTI	SKAKGQPREP	350
QVYTLPPSRE	EMTKNQVSLT	CLVKGFPYPSD	IAVEWESNGQ	PENNYKTTTP	400
VLDSDDGSFFL	YSKLTVDKSR	WQQGNVFCSS	VMHEALHNHY	TQKSLSLSPG	450
K					

Lambda chain / chaîne lambda / cadena lambda

SSELTQDPVAV	SVALGQTVRI	TCQGDLSRSY	YASWYQQKPG	QAPVLIYIGK	50
NNRPSGIPDR	FSGSSSGNTA	SLTITGAQAE	DEADYVCNSR	DSSGNHVVFG	100
GGTKLTVLQ	PKAAPSVTLF	PPSSEELQAN	KATLVCLISD	FYPGAVTVAV	150
KADSSPVKAG	VETTTPSKQS	NNKYAASSYL	SLTPEQWKSH	RSYSCQVTHE	200
GSTVEKTVAP	TECS				

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-96 22-87 22-96 22-87 136-195 136-195 148-204 148-204
213-224 213-224 230-230 233-233 265-325 265-325 371-429 371-429"

lifiquatum

lifiquat

[5-(1-benzyl-1*H*-indazol-3-yl)furan-2-yl]methanol

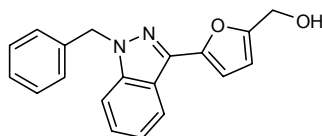
lifiquat

[5-(1-benzyl-1*H*-indazol-3-yl)furan-2-yl]méthanol

lifiquat

[5-(1-bencil-1*H*-indazol-3-il)furan-2-il]metanol

C₁₉H₁₆N₂O₂



lobeglitzonum

lobeglitzone

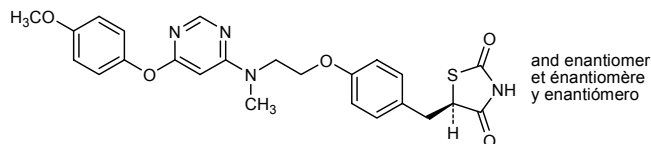
(5*R*)-5-[[4-(2-[[6-(4-methoxyphenoxy)pyrimidin-4-yl]methylamino]ethoxy)phenyl]methyl]-1,3-thiazolidine-2,4-dione

lobéglitzone

(5*R*)-5-[4-[2-[[6-(4-méthoxyphénoxy)pyrimidin-4-yl]méthylamino]éthoxy]bencil]thiazolidine-2,4-dione

lobeglitzona

(5*R*)-5-[4-(2-[[6-(4-metoxifenoxi)pirimidin-4-il]metilamino]etoxi)bencil]-1,3-tiazolidina-2,4-diona

$C_{24}H_{24}N_4O_5S$ **lorcaserinum**

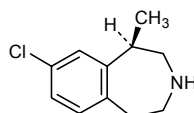
lorcaserin

(1*R*)-8-chloro-1-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépine

lorcasérine

(1*R*)-8-chloro-1-méthyl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-3-benzazépine

lorcaserina

(1*R*)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina $C_{11}H_{14}ClN$ **mifamurtidum**

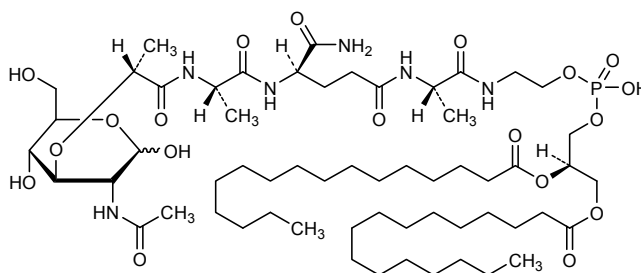
mifamurtide

2-[[*N*-[(2*R*)-[(2-acetamido-2,3-dideoxy-D-glucopyranos-3-yl)oxy]=propanoyl]-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanyl]amino]ethyl (2*R*)-2,3-bis(hexadecanoyloxy)propyl hydrogen phosphate

mifamurtide

hydrogénophosphate de 2-[[*N*-[(2*R*)-2-[(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3-(acétylamino)-2,5-dihydroxy-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy]propanoïl]-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanyl]amino]éthyle et de (2*R*)-2,3-bis(hexanoïloxy)propyle

mifamurtida

hidrógenofosfato de 2-[[*N*-[(2*R*)-2-[(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3-(acetilamino)-2,5-dihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi]propanoïl]-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanil]amino]etil y de (2*R*)-2,3-bis(hexanoiloxi)propilo $C_{59}H_{109}N_6O_{19}P$ **migalastatum**

migalastat

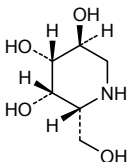
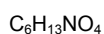
(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)piperidine-3,4,5-triol

migalastat

(+)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)pipéridine-3,4,5-triol

migalastat

(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2-(hidroximetil)piperidina-3,4,5-triol

**mirodenafilum**

mirodenafil

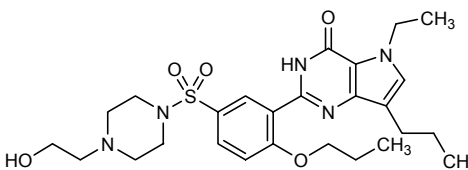
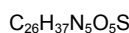
5-ethyl-2-(5-[[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]sulfonyl]-2-propoxyphenyl)-7-propyl-3,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one

mirodénafil

5-éthyl-2-[5-[[4-(2-hydroxyéthyl)pipérazin-1-yl]sulfonyl]-2-propoxyphényl]-7-propyl-3,5-dihydro-4H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-one

mirodenafilo

5-etil-2-(5-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]sulfonyl]-2-propoxifenil)-7-propil-3,5-dihidro-4H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-ona

**motavizumabum***

motavizumab

immunoglobulin G1, anti-(human respiratory syncytial virus glycoprotein F) humanized monoclonal MEDI-524; gamma1 heavy chain [humanized VH (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR)-*Homo sapiens* IGHG1] (223-213')-disulfide with kappa light chain [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR)-*Homo sapiens* IGKC]; (229-229'':232-232'')-bisdisulfide dimer

motavizumab

immunoglobuline G1, anti-(glycoprotéine de fusion du virus syncytial respiratoire humain) anticorps monoclonal humanisé MEDI-524; chaîne lourde gamma1 [VH humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR)-*Homo sapiens* IGHG1] (223-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR)-*Homo sapiens* IGKC]; dimère (229-229'':232-232'')-bisdisulfure

motavizumab

inmunoglobulina G1, anti-(glicoproteína de fusión del virus sincitial respiratorio humano) anticuerpo monoclonal humanizado MEDI-524; cadena pesada gamma1 [VH humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR)-*Homo sapiens* IGHG1] (223-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* FR/*Mus musculus* CDR)-*Homo sapiens* IGKC]; (229-229'':232-232'')-bisdisulfide dimer

C₆₄₇₆H₁₀₀₁₄N₁₇₀₆O₂₀₀₈S₄₈

γ-1-Chain / Chaîne γ-1 / Cadena γ-1

QVTLRESGPA	LVKPTQTLTL	TCTFSGFSL	TAGMSVGWIR	QPPGKALEWL	50
ADIWDDKKH	YNPSLKDRLT	ISKDTSKNQV	VLKVTNMDPA	DTATYYCARD	100
MIFNFYFDVW	GQTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAAALGLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSKV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT	200
YICNVNHKPS	NTKVDKRVPE	KSCDKHTTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPKP	250
KDTLMISRTP	EVTCCVVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN	300
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KARGQPREPQ	350
VYTLPPSREE	MTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTPPV	400
LDSDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSCSV	MHEALHNYHT	QKSLSLSPGK	450

κ Chain / Chaîne κ / Cadena κ

DIQMTQSPST	LSASVGDVRT	ITCSASSRVG	YMHVYQQKPG	KAPKLLIYDT	50'
SKLASGVPSR	FSGSGSGTEF	TLTISSLQPD	DFATYYCFQG	SGYPFTFGGG	100'
TKVEIKRTVA	APSVFIFPPS	DEQLKSGTAS	VVCLLNNFYP	REAKVQWKVD	150'
NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSTLTL	SKADYERHKV	YACEVTHQGL	200'
SSPVTKSFNR	GEC				213'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

22-97 22"-97" 23-87" 23"-87" 133-193" 133"-193" 147-203 147"-203"
213'-223 213"-223" 229-229" 232-232" 264-324 264"-324" 370-428 370"-428"**naproxcinodum**

naproxcinod

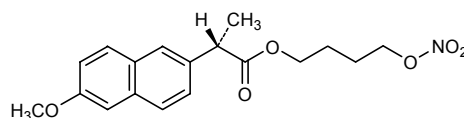
4-(nitrooxy)butyl (2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate

naproxcinod

(2S)-2-(6-méthoxynaphthalén-2-yl)propanoate de 4-(nitrooxy)butyle

naproxcinod

(2S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de 4-(nitrooxi)butilo

C₁₈H₂₁NO₆**omtriptolidum**

omtriptolide

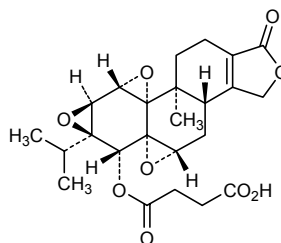
4-[[[(3bS,4aS,5aR,6R,6aS,7aS,7bS,8aS,8bS)-8b-methyl-6a-(propan-2-yl)-1-oxo-1,3,3b,4,4a,6,6a,7a,7b,8b,9,10-dodecahydrotrioxireno=[4b,5:6,7:8a,9]phenanthro[1,2-c]furan-6-yl]oxy]-4-oxobutanoic acid

omtriptolide

acide 4-[[[(3bS,4aS,5aR,6R,6aS,7aS,7bS,8aS,8bS)-8b-méthyl-6a-(1-méthyléthyl)-1-oxo-1,3,3b,4,4a,6,6a,7a,7b,8b,9,10-dodécahydrotrioxiréno[4b,5:6,7:8a,9]phénanthro[1,2-c]furan-6-yl]=oxy]-4-oxobutanoïque

omtriptolida

ácido 4-[[[(3bS,4aS,5aR,6R,6aS,7aS,7bS,8aS,8bS)-8b-metil-6a-(propan-2-il)-1-oxo-1,3,3b,4,4a,6,6a,7a,7b,8b,9,10-dodecahidrotrioxireno[4b,5:6,7:8a,9]fenantro[1,2-c]furan-6-il]oxi]-4-oxobutanoico

C₂₄H₂₈O₉

pafuramidinum

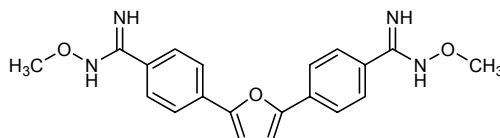
pafuramidine

4,4'-(furan-2,5-diyl)bis(*N*-methoxybenzenecarboximidamide)

pafuramidine

4,4'-(furane-2,5-diyl)bis(*N*-méthoxybenzèncarboximidamide)

pafuramidina

4,4'-(furano-2,5-diil)bis(*N*-metoxibencenocarboximidamida)C₂₀H₂₀N₄O₃**pramiconazolum**

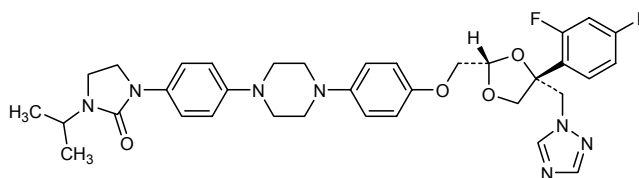
pramiconazole

1-(4-{4-[4-((2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophenyl)-4-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-2-yl)methoxy]phenyl}piperazin-1-yl)phenyl)-3-(propan-2-yl)imidazolidin-2-one

pramiconazole

(+)1-[4-[4-[4-[(2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorophényl)-4-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-dioxolan-2-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-3-(1-méthyléthyl)imidazolidin-2-one

pramiconazol

1-(4-{4-[4-((2*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-4-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1,3-dioxolan-2-il]metoxi]fenil}piperazin-1-il)fenil)-3-(propan-2-il)imidazolidin-2-onaC₃₅H₃₉F₂N₇O₄**prinaberelum**

prinaberel

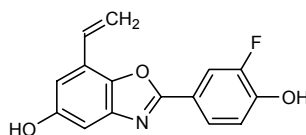
7-ethenyl-2-(3-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1,3-benzoxazol-5-ol

prinabérel

7-éthényl-2-(3-fluoro-4-hydroxyphényl)-1,3-benzoxazol-5-ol

prinaberel

7-etenil-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,3-benzoxazol-5-ol

C₁₅H₁₀FNO₃

rilonaceptum*

rilonacept

[653-glycine][human interleukin-1 receptor accessory protein-(1-339)-peptide (extracellular domain fragment) fusion protein with human type 1 interleukin-1 receptor-(5-316)-peptide (extracellular domain fragment) fusion protein with human immunoglobulin G1-(229 C-terminal residues)-peptide (Fc fragment)], (659-659':662-662')-bisdisulfide dimer

rilonacept

(659-659':662-662')-bisdisulfure du dimère de la [653-glycine][protéine accessoire du récepteur de l'interleukine-1 humaine-(1-339)-peptide (fragment du domaine extracellulaire) protéine de fusion avec le récepteur de type I humain de l'interleukine-1-(5-316)-peptide (fragment du domaine extracellulaire) protéine de fusion avec l'immunoglobuline G1 humaine-(229 résidus C-terminaux)-peptide (fragment Fc)]

rilonacept

(659-659':662-662')-bisdisulfuro del dímero de la [653-glicina][proteína accesoria del receptor de la interleukina-1 humana-(1-339)-péptido (fragmento del dominio extracelular) proteína de fusión con el receptor de tipo I humano de la interleukina-1-(5-316)-péptido (fragmento del dominio extracelular) proteína de fusión con la inmunoglobulina G1 humana-(229 restos C-terminales)-péptido (fragmento Fc)]

C₉₀₃₀H₁₃₉₃₂N₂₄₀₀O₂₆₇₀S₇₄

Monomer / Monomère / Monómero

SERCDDWGLD	TMRQIQVFED	EPARIKCPFL	EHFLKFNYS	AHSAGLTLIW	50
YWTRQDRDLE	EPINFRLPEN	RISKEKDVW	FRPTLLNDTG	NYTCMLRNTT	100
YCSKVAFPLE	VVQKDSFNS	PMKLPVHKLY	IEYGIQRITC	PNVDGYFPSS	150
VKPTITWYMG	CYKIQNFNV	IPEGMNLSE	IALISNNGNY	TCVVTYPENG	200
RTFHLTRTLT	VKVVGSPKNA	VPPVIHSPND	HVVYEKEPGE	ELLIPCTVYF	250
SFLMDSRNEV	WWTIDGKKPD	DITIDVTINE	SISHSRTEDE	TRTQILSIK	300
VTSDELKRSY	VCHARSAGE	VAKAAKVKQK	VPAPRYTVEK	CKEREKTIIL	350
VSSANEIDVR	PCPLNPNHKK	GTITWYKDD	KTPVSTEQAS	RIHQHKEKWL	400
FVPAKVEDSG	HYCVVRNNS	YCLRKISAK	FVENEPNLCY	NAQAIFKQKL	450
PVAGDGLVLC	PYMEFFKNEN	NELPKLQWYK	DCKPLLDNI	HFSGVKDRLI	500
VMNVAEKHRG	NYTCHASYTY	LKQYPIITRV	IEFITLEENK	PTRPVIVSPA	550
NETMEVDLGS	QIQLICNVITG	QLSDIAYWKW	NGSVIDEDPP	VLGEDYYSVE	600
NPANKRRSTL	ITVLNISEIE	SRFYKHPFTC	FAKNTHGIDA	AYIQLIYVPT	650
NSGDKTHTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPKP	KDTLMSRTP	EVTQVVDVVS	700
HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQYN	STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	750
EYKCKVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ	VYTLPPSRDE	LTKNQVSLTC	800
LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTPPV	LDSGGSFFLY	SKLTVDKSRW	850
QQGNVFCSSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK			880

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

4-102 4'-102' 27-94 27'-94' 117-161 117'-161' 140-192 140'-192' 246-312
246'-312' 341-422 341'-422' 362-414 362'-414' 339-482 339'-482' 460-514 460'-514'
566-630 566'-630' 659-659' 662-662' 694-754 694'-754' 800-858 800'-858'

rosabulinum

rosabulin

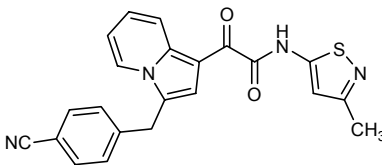
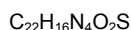
2-{3-[(4-cyanophenyl)methyl]indolizin-1-yl}-N-(3-methyl-1,2-thiazol-5-yl)-2-oxoacetamide

rosabuline

2-[3-(4-cyanobenzyl)indolizin-1-yl]-N-(3-méthylisothiazol-5-yl)-2-oxoacétamide

rosabulina

2-{3-[(4-cianofenil)metil]indolizin-1-il}-N-(3-metilisotiazol-5-il)-2-oxoacetamida

**sagopilonum**

sagopilone

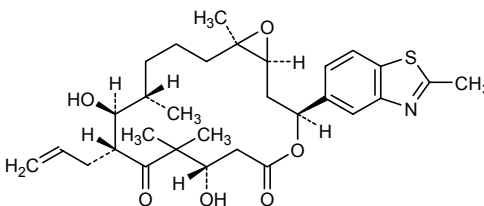
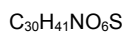
(1*S*,3*S*,7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihydroxy-8,8,12,16-tetramethyl-3-(2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-enyl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione

sagopilone

(-)-(1*S*,3*S*,7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihydroxy-8,8,12,16-tétraméthyl-3-(2-méthyl-1,3-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-ényl)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadécane-5,9-dione

sagopilona

(1*S*,3*S*,7*S*,10*R*,11*S*,12*S*,16*R*)-7,11-dihidroxi-8,8,12,16-tetrametil-3-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-enil)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona

**sodelglitazarum**

sodelglitazar

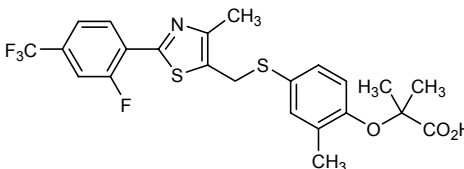
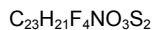
2-{4-[[[2-[2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-methyl-1,3-thiazol-5-yl]methyl]sulfanyl]-2-methylphenoxy}-2-methylpropanoic acid

sodelglitazar

acide 2-[4-[[[2-[2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl]-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]méthyl]sulfanyl]-2-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoïque

sodelglitazar

ácido 2-[4-[[[2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]metil]sulfanil]-2-metilfenoxi]-2-metilpropanoico



sofigatranum

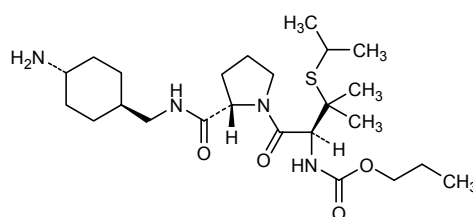
sofigatran

propyl {(1*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-aminocyclohexylmethyl)carbamoyl]=pyrrolidine-1-carbonyl]-2-methyl-2-[(propan-2-yl)sulfanyl]propyl}=carbamate

sofigatran

[(1*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-aminocyclohexyl)méthyl]carbamoyl]=pyrrolidin-1-yl]carbonyl]-2-méthyl-2-[(1-méthyléthyl)sulfanyl]propyl]=carbamate de propyle

sofigatrán

[(1*S*)-1-[(2*S*)-2-[(*trans*-4-aminociclohexil)metil]carbamoil]pyrrolidin-1-il]carbonil]-2-metil-2-[(propan-2-il)sulfaniil]propil]carbamato de propiloC₂₄H₄₄N₄O₄S**succinobucolum**

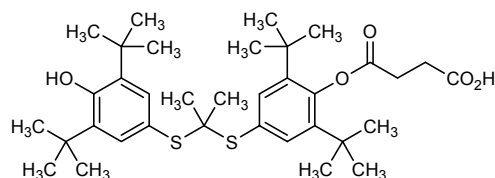
succinobucol

4-{4-[(2-[(3,5-di(*tert*-butyl)-4-hydroxyphenyl)sulfanyl]propan-2-yl)=sulfanyl]-2,6-di(*tert*-butyl)phenoxy]-4-oxobutanoic acid

succinobucol

acide 4-[4-[[1-[[3,5-bis(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]sulfanyl]-1-méthyléthyl]sulfanyl]-2,6-bis(1,1-diméthyléthyl)phénoxy]-4-oxobutanoïque

succinobucol

ácido 4-[4-[(2-[(3,5-di(*terc*-butil)4-hidroxfenil]sulfaniil)propan-2-il)=sulfaniil]-2,6-di(*terc*-butil)fenoxi]-4-oxobutanoicoC₃₅H₅₂O₅S₂**taribavirinum**

taribavirin

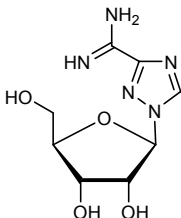
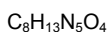
1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboximidamide

taribavirine

1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboximidamide

taribavirina

1-β-D-ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboximidamida

**tezampanelum**

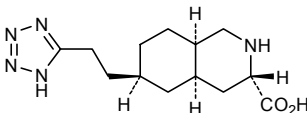
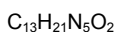
tezampanel

(3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)ethyl]decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid

tézampanel

(-)-acide (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)éthyl]=
décahydroisoquinoléine-3-carboxylique

tezampanel

(-)-ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]=
decahidroisoquinolina-3-carboxílico**ticagrelorum**

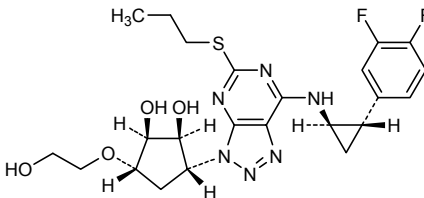
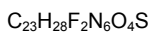
ticagrelor

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[[1*R*,2*S*]-2-(3,4-difluorophenyl)cyclopropyl]=
amino]-5-(propylsulfanyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-
5-(2-hydroxyethoxy)cyclopentane-1,2-diol

ticagrélor

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-[7-[[1*R*,2*S*]-2-(3,4-difluorophényl)cyclopropyl]=
amino]-5-(propylsulfanyl)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pyrimidin-3-yl)-
5-(2-hydroxyéthoxy)cyclopentane-1,2-diol

ticagrelor

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-[[1*R*,2*S*]-2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]amino)-
5-(propilsulfanil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-3-il)-
5-(2-hidroxietoxi)ciclopentano-1,2-diol

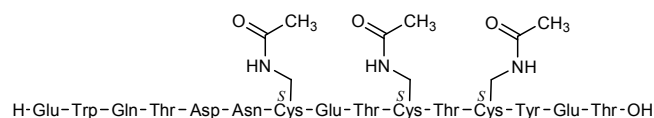
tigapotidum
tigapotide

L-glutamyl-L-tryptophyl-L-glutamyl-L-threonyl-L-aspartyl-L-asparaginyll-S-[(acetamido)methyl]-L-cysteinyl-L-glutamyl-L-threonyl-S-[(acetamido)methyl]-L-cysteinyl-L-threonyl-S-[(acetamido)methyl]-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-glutamyl-L-threonine

tigapotide

 S^{37} - S^{40} , S^{42} -tris[acétylamino)méthyl]bêta-microsémipoprotéine humaine (protéine PSP94 sécrétée par la prostate)-(31-45)-peptide

tigapotida

 S^{37} - S^{40} , S^{42} -tris[acetylaminometil]beta-microseminoproteína humana (proteína PSP94 secretada por la próstata)-(31-45)-péptido $C_{82}H_{119}N_{21}O_{34}S_3$ **tipelukastum**
tipelukast

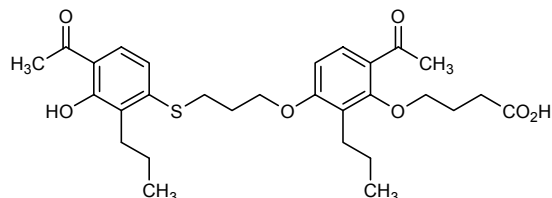
4-(6-acetyl-3-{3-[(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenyl)sulfanyl]=propoxy}-2-propylphenoxy)butanoic acid

tipélukast

acide 4-[6-acétyl-3-[3-[(4-acétyl-3-hydroxy-2-propylphényl)sulfanyl]=propoxy]-2-propylphénoxy]butanoïque

tipelukast

ácido 4-[6-acetil-3-[3-[(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)sulfanil]=propoxil]-2-propilfenoxil]butanoico

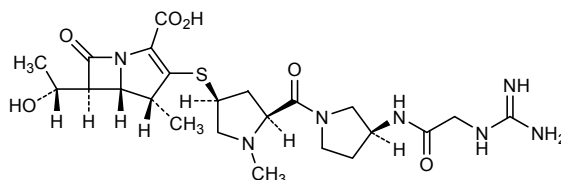
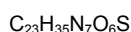
 $C_{29}H_{38}O_7S$ **tomopenemum**
tomopenem(4*R*,5*S*,6*S*)-3-(((3*S*,5*S*)-5-[(3*S*)-3-(carbamimidamidoacetamido)=pyrrolidine-1-carbonyl]-1-methylpyrrolidin-3-yl)sulfanyl)-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid

tomopénem

(-)-acide (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[[[(3*S*)-3-[(carbamimidoylamino)=acétylamino]pyrrolidin-1-yl]carbonyl]-1-méthylpyrrolidin-3-yl]=sulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]=hept-2-ène-2-carboxylique

tomopenem

ácido (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[[(3*S*,5*S*)-5-[[[(3*S*)-3-(carbamimidamidoacetamido)pirrolidin-1-il]carbonyl]-1-metilpirrolidin-3-il]sulfanil]-6-[(1*R*)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]=hept-2-eno-2-carboxílico

**tylvalosinum**

tylvalosin

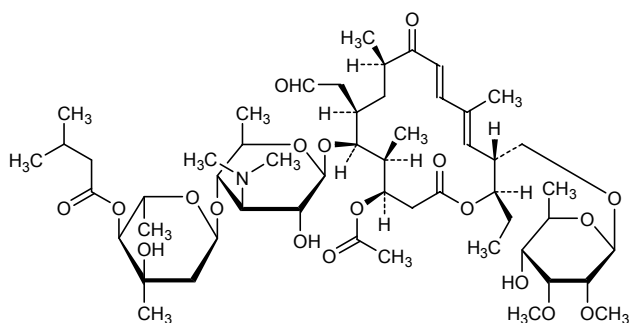
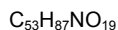
(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-15-[[[(6-deoxy-2,3-di-*O*-methyl-β-*D*-allopyranosyl)oxy]methyl]-6-({3,6-dideoxy-4-*O*-[2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-4-*O*-(3-methylbutanoyl)-α-*L*-ribo-hexopyranosyl]-3-(dimethylamino)-β-*D*-glucopyranosyl)oxy]-16-ethyl-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-7-(2-oxoethyl)oxacyclohexadeca-11,13-dien-4-yl] acetate

tylvalosine

(-)-acétate de (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-15-[[[(6-désoxy-2,3-di-*O*-méthyl-β-*D*-allopyranosyl)oxy]méthyl]-6-[[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-*L*-ribo-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-*D*-glucopyranosyl]oxy]-16-éthyl-5,9,13-triméthyl-2,10-dioxo-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-4-yle

tilvalosina

(-)-acetato de (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-15-[[[(6-desoxi-2,3-di-*O*-metil-β-*D*-alopiranosil)oxi]metil]-6-[[[3,6-didesoxi-4-*O*-[2,6-didesoxi-3-*C*-metil-4-*O*-(3-metilbutanoil)-α-*L*-ribo-hexopiranosil]-3-(dimetilamino)-β-*D*-glucopiranosil]oxi]-16-etil-5,9,13-trimetil-2,10-dioxo-7-(2-oxoetil)oxaciclohexadeca-11,13-dien-4-ilo

**vabicaserinum**

vabicaserin

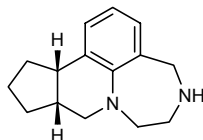
(9*aR**,12*aS**)-4,5,6,7,9,9*a*,10,11,12,12*a*-decahydrocyclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline

vabicasérine

(-)-(9*aR**,12*aS**)-4,5,6,7,9,9*a*,10,11,12,12*a*-décahydrocyclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoléine

vabicaserina

(-)-(9*aR**,12*aS**)-4,5,6,7,9,9*a*,10,11,12,12*a*-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina

$C_{15}H_{20}N_2$ 

or enantiomer, (-)-isomer
ou énantiomère, (-)-isomère
o enantiómero, (-)-isómero

vaptadinum

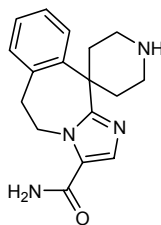
vaptadine

5,6-dihydrospiro(imidazo[2,1-*b*][3]benzazepine-11,4'-piperidine)-3-carboxamide

vaptadine

5,6-dihydrospiro[11*H*-imidazo[2,1-*b*][3]benzazépine-11,4'-pipéridine]-3-carboxamide

vaptadina

5,6-dihidrospiro(11*H*-imidazo[2,1-*b*][3]benzazepina-11,4'-piperidina)-3-carboxamida $C_{17}H_{20}N_4O$ **veliflaponum**

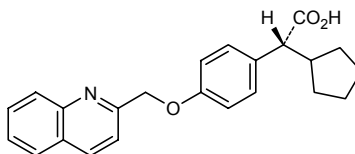
veliflapon

(2*R*)-cyclopentyl{4-[(quinolin-2-yl)methoxy]phenyl}acetic acid

véliflapon

(+) -acide (2*R*)-cyclopentyl[4-(quinoléin-2-ylméthoxy)phényl]acétique

veliflapón

(+) -ácido (2*R*)-ciclopentil[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil]acético $C_{23}H_{23}NO_3$ **volinanserinum**

volinanserin

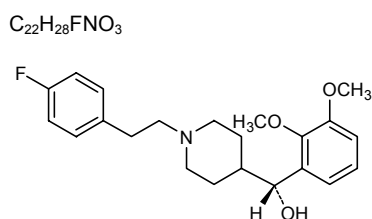
(R)-(2,3-dimethoxyphenyl){1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperidin-4-yl}=methanol

volinansérine

(+)-(*R*)-(2,3-diméthoxyphényl)[1-[2-(4-fluorophényl)éthyl]pipéridin-4-yl]méthanol

volinanserina

(+)-(*R*)-(2,3-dimetoxifenil)[1-[2-(4-fluorofenil)etil]piperidin-4-il]metanol

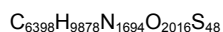


**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 53
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 53
Denominaciones Comunes Internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 53
(WHO Drug Information, Vol. 19, No. 1, 2005)

p. 80 *delete/supprimer/suprimase* *insert/insérer/insertése*
gantacurium chloridum gantacurii chloridum

p. 88 **panitumumabun**
panitumumab *replace the molecular formula by the following*
panitumumab *remplacer la formule brute par la suivante*
panitumumab *sustitúyase la fórmula molecular por la siguiente*



p. 88 **pelitinibum**
pelitinib *sustitúyase el nombre químico por el siguiente:*
 (2E)-N-[3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-etoxiquinolin-6-il]-
 4-(dimetilamino)-2-butenamina

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 55
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 55
Denominaciones Comunes Internacionales recomendadas (DCI Rec.): Lista 55
(WHO Drug Information, Vol. 20, No. 1, 2006)

p. 45 *suprimase* *insértese*
 nebicapone nebicapona

* Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>

* Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>

* Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.



サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注 100mg／同 200mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 6

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	<p>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 VEGFR 2の第3 Ig 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。</p> <p>(別名: アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え))</p>
構造式	<p>アミノ酸配列及びジスルフィド結合:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <pre> SDTGRPFVEM YSEIPEIIHM TEGRELVIPC RVTSPNITVT LKKFPLDTLI PDGKRIIWDS RKGFIISNAT YKEIGLLTCE ATVNGHLYKT NYLTHRQTNT IIDVVLSPSH GIELSVGEKL VLNCTARTEL NVGIDFNWEY PSSKHQHKKL VNRDLKTQSG SEMKKFLSTL TIDGVTRSDQ GLYTCAASSG LMTKKNSTFV RVHEKDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTPP PVLDS DGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNN YTQKSLSLSP GK </pre> </div> <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">2</p> <p>N36, N123, N196, N282: 糖鎖結合; N68: 部分的糖鎖結合; K432: 部分的プロセッシング C211-C211, C214-C214: サブユニット間ジスルフィド結合</p> <p>主な糖鎖の推定構造:</p> <p>N36, N68:</p> <div style="text-align: center; margin: 10px 0;"> </div>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 AVE0005 - アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

	<p>N123, N196 :</p> $\text{NeuAc}_{0-2} \left\{ \begin{array}{l} \text{Gal-GlcNAc-Man} \\ \text{Gal-GlcNAc-Man} \end{array} \right\} \text{Man-GlcNAc-GlcNAc}$ <p>N282 :</p> $\text{Gal}_{0-2} \left\{ \begin{array}{l} \text{GlcNAc-Man} \\ \text{GlcNAc-Man} \end{array} \right\} \text{Man-GlcNAc-GlcNAc} \begin{array}{c} \text{Fuc} \\ \end{array}$																	
効能・効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌																	
用法・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。																	
劇薬等の指定																		
市販名及び有効成分・分量	<p>ザルトラップ点滴静注 100mg :</p> <p>1 製剤（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</p> <p>ザルトラップ点滴静注 200mg :</p> <p>1 製剤（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</p>																	
毒性	<p>急性</p> <table border="1" data-bbox="244 1630 1275 1816"> <thead> <tr> <th colspan="2">概略の致死用量 (mg/kg)</th> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>腹腔</th> <th>静脈内</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>♂</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>>500</td> </tr> <tr> <td>♀</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>>500</td> </tr> </tbody> </table>	概略の致死用量 (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈内	ラット	♂	—	—	—	>500	♀	—	—	—	>500
概略の致死用量 (mg/kg)		経口	皮下	腹腔	静脈内													
ラット	♂	—	—	—	>500													
	♀	—	—	—	>500													

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

亜急性					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見
カニクイザル	4週 (3回/週)	皮下	0, 1.5, 5, 15	<1.5	<p><u>1.5 mg/kg/回以上</u> : 赤血球パラメータの増加、腎臓・副腎の病理組織学的変化</p> <p><u>5 mg/kg/回以上</u> : 骨成長板・卵巣の病理組織学的変化</p> <p><u>15 mg/kg/回</u> : 血清中総蛋白・アルブミンの減少、BUN・尿中蛋白の増加</p>
カニクイザル	13週 (2回/週)	皮下	0, 1.5, 5, 15, 30	<1.5	<p><u>1.5 mg/kg/回以上</u> : 赤血球パラメータの増加、血清中総蛋白・アルブミンの減少、骨成長板・腎臓・卵巣・副腎の病理組織学的変化</p> <p><u>5 mg/kg/回以上</u> : 血清中BUN・コレステロール・トリグリセリド・尿中蛋白の増加</p> <p><u>15 mg/kg/回以上</u> : 体重・摂餌量の減少</p> <p><u>30 mg/kg/回</u> : 血清中グロブリンの増加</p>
カニクイザル	4週 (1回/週)	静脈内	0, 2, 10, 30	<2	<p><u>2 mg/kg/回以上</u> : 赤血球パラメータの増加、骨成長板・腎臓・副腎の病理組織学的変化</p> <p><u>10 mg/kg/回以上</u> : 血清中総蛋白・アルブミンの減少、BUN・尿中蛋白の増加、卵巣の病理組織学的変化</p> <p><u>30 mg/kg/回</u> : 血清中コレステロールの増加</p>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

亜急性 (続き)					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見
カニクイザル	13 週 (1 回/週)	静脈内	0, 3, 10, 30	<3	<p><u>3 mg/kg/回以上</u> : 背弯姿勢及び脊柱後弯症 (胸椎又は腰椎領域の骨格筋の筋線維の萎縮又は変性/壊死を伴う)、赤血球パラメータの減少を伴う赤色鼻汁、骨成長板・腎臓・卵巣及び副腎の病理組織学的変化、少数例で腸管・膀胱・心臓の粘膜下/内膜下組織に局所性の血管炎</p> <p><u>10 mg/kg/回以上</u> : 体重・摂餌量の減少、血清中アルブミンの減少、BUN・グロブリン・C 反応性蛋白の増加、尿中マイクロアルブミンの増加</p> <p><u>30 mg/kg/回</u> : 血清中トリグリセリドの増加及びリンの減少</p>
慢性					
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見
カニクイザル	6 ヶ月 (15 週までは1 回/週、その後は1 回/2 週)	静脈内	0, 3, 10, 30	<3	<p><u>3 mg/kg/回以上</u> : 体重・摂餌量の減少、背弯姿勢、鼻汁あるいはくしゃみ、赤血球パラメータ・フィブリノゲンの増加、血清中GGT・ALT・AST あるいはALP の増加、尿中蛋白・マイクロアルブミンの増加、卵巣機能低下、精子運動減少、奇形精子増加、骨・骨成長板・鼻腔・腎臓・雌生殖器・副腎・脳の病理組織学的変化</p>

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
 AVE0005 - アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）

						<p><u>10 mg/kg/回以上</u>：血小板数・C 反応性蛋白の増加、消化器・心臓の血管系の変化</p> <p><u>30 mg/kg/回</u>：肝臓の病理組織学的変化</p>	
副作用	<p>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・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。</p> <p>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。</p>						
会社	サノフィ株式会社						

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
販売名：	ザルトラップ点滴静注 100 mg、ザルトラップ点滴静注 200 mg
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
用法・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。
生物由来原料等の使用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <input type="checkbox"/> 不使用
使用した生物由来原料等	<input type="checkbox"/> ヒト由来細胞・組織、 <input type="checkbox"/> ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来細胞・組織、 <input checked="" type="checkbox"/> 動物由来成分（血液、その他） 原材料名；ウシ胎児血清
生物由来原料等の使用目的	<input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原材料、 <input type="checkbox"/> 製剤添加剤、 <input type="checkbox"/> その他（ ）
原材料の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターセルシードを使用した医薬品等の取扱いについて（平成 21 年 3 月 27 日付審査管理課事務連絡）、生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式2のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	当該原料についてウイルスクリアランス試験は実施していない。ただし別紙1に示すとおり、当該原料を使用したマスターセルバンクを用いて製造した原薬の製造工程は適切なウイルスクリアランス能力を有すると考えられた。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙2のとおり

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料又は材料の名称^{注1)}、^{注2)}</p>	<p>ウシ胎児血液に由来する血清</p>
<p>使用した生物由来原料又は材料の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>人血液由来成分、<input type="checkbox"/>人細胞組織、<input type="checkbox"/>人尿由来成分、 <input type="checkbox"/>人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input type="checkbox"/>動物細胞組織、 <input checked="" type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料又は材料の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>製剤有効成分、<input type="checkbox"/>宿主細胞、<input checked="" type="checkbox"/>培地添加物、 <input type="checkbox"/>その他の製造原料又は材料（ ）、<input type="checkbox"/>製剤添加物、 <input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容^{注3)}</p>	<p>当該原料は米国産またはカナダ産のウシ胎児血液に由来し、採取時期が不明であるため生物由来原料基準で使用が認められない原産国由来であるが、別紙3のとおり生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターセルシードを使用した医薬品等の取扱いについて（平成21年3月27日付審査管理課事務連絡）に適合する。</p>
<p>生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容^{注4)}</p>	<p>当該原料についてウイルス等の不活化及び除去処理等の処理は行っていない。ただし別紙3に示すとおり、当該原料を使用したマスターセルバンクにおいて感染性物質の存在は否定されている。</p>
<p>製造工程の概要（フローチャート）^{注5)} ^{注6)} （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）</p>	<p>原薬の製造工程にて不活化及び除去処理が実施されることから、当該原料を使用したマスターセルバンクを使用して製造される原薬及び製剤の製造工程の概要を別紙2に示す。</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要^{注7)}</p>	<p>当該原料についてウイルスクリアランス試験は実施していない。ただし別紙1に示すとおり、当該原料を使用したマスターセルバンクを用いて製造した原薬の製造工程は適切なウイルスクリアランス能力を有すると考えられた。</p>

別紙様式2

<p>使用した生物由来原料又は材料の名称^{注1)}、^{注2)}</p>	<p>CHO 細胞株 () (チャイニーズハムスター卵巣細胞)</p>
<p>使用した生物由来原料又は材料の分類</p>	<p><input type="checkbox"/>人血液由来成分、<input type="checkbox"/>人細胞組織、<input type="checkbox"/>人尿由来成分、 <input type="checkbox"/>人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 <input type="checkbox"/>反芻動物由来成分、<input checked="" type="checkbox"/>動物細胞組織、 <input type="checkbox"/>動物由来成分、<input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料又は材料の使用目的</p>	<p><input type="checkbox"/>製剤有効成分、<input checked="" type="checkbox"/>宿主細胞、<input type="checkbox"/>培地添加物、 <input type="checkbox"/>その他の製造原料又は材料（ ）、<input type="checkbox"/>製剤添加物、 <input type="checkbox"/>その他（ ）</p>
<p>生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容^{注3)}</p>	<p>別紙3及び別紙4のとおり</p>
<p>生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容^{注4)}</p>	<p>当該原料についてウイルス等の不活化及び除去処理等の処理は行っていない。ただし別紙3及び別紙4に示すとおり、マスターセルバンク、ワーキングセルバンク、 細胞及び <i>in vitro</i> 細胞齢の上限レベルを超えて培養した において、感染性物質の存在は否定されている。</p>
<p>製造工程の概要（フローチャート）^{注5)} ^{注6)} (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)</p>	<p>別紙2のとおり</p>
<p>ウイルスクリアランス試験結果の概要^{注7)}</p>	<p>別紙1のとおり</p>

ウイルスクリアランス

1. ウイルスクリアランスの工程特性解析の方法

1.1 ウイルスクリアランスに寄与する工程

原薬の工程におけるウイルスの不活化及び除去の能力を定量的に評価するために、ウイルスクリアランスに有効であると考えられる精製工程をスケールダウンした各単位操作について、ウイルスを意図的に添加して、当該操作を経る間に添加されたウイルスがどの程度不活化あるいは除去されるか検討した。

表 1 に示すように、各精製工程における精製の原理及びウイルスクリアランスへの寄与について考察した。

表 1- 各精製工程における精製原理及びウイルスクリアランスへの寄与

工程	精製の原理及びウイルスクリアランスへの寄与
第 1 工程：クロマトグラフィー	
第 2 工程：ウイルス不活化	
第 3 工程：クロマトグラフィー	
第 4 工程：クロマトグラフィー	
第 5 工程：ウイルス除去ろ過	
第 6 工程：クロマトグラフィー	
第 7 工程：濃縮・バッファー交換	

考察の結果、第 1 工程がウイルスクリアランスへ大きく寄与すると考えられたことから、以下の 4 工程をウイルスクリアランス試験の対象工程とした。

- 第 1 工程：クロマトグラフィー
- 第 2 工程：ウイルス不活化
- 第 4 工程：クロマトグラフィー
- 第 5 工程：ウイルス除去ろ過

1.2 ウイルスの選定

CHO 細胞には、内在性レトロウイルス粒子又はレトロウイルス様粒子が存在していることが知られていることから、「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（ICH Q5A ガイドライン）で推奨されているように、レトロウイルス科に属する異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）を特異的モデルウイルスとして選択した。また、マウスを宿主とするパルボウイルス科ウイルスとして、マウスマイニュートウイルス（MVM）を選択した。更に、科、ゲノムの種類、エンベロープの有無、粒子径が異なるレオウイルス 3 型（Reo3）、脳心筋炎ウイルス（EMCV）及び仮性狂犬病ウイルス（PRV）を加えて、表 2 に示す合計 5 種類のウイルスをウイルスクリアランス試験に用いた。

表 2 - ウイルスクリアランス試験に用いたウイルス

ウイルス	科	ゲノム	エンベロープ	サイズ (nm)
異種指向性マウス白血病ウイルス (XMuLV)	レトロウイルス科	RNA	有	80~110
マウスマイニュートウイルス (MVM)	パルボウイルス科	DNA	無	18~24
仮性狂犬病ウイルス (PRV)	ヘルペスウイルス科	DNA	有	120~200
脳心筋炎ウイルス (EMCV)	ピコルナウイルス科	RNA	無	25~30
レオウイルス 3 型 (Reo3)	レオウイルス科	RNA	無	60~80

1.3 評価システムの概要

第 1 工程：[redacted] クロマトグラフィー及び第 2 工程：[redacted] クロマトグラフィーに関し、[redacted] ([redacted]) [redacted] [redacted] した。[redacted]、[redacted]、[redacted]等使用する溶液も実生産スケールの製造で実際に用いるものを使用した。

いずれの工程も、[redacted]及び[redacted]について検討した。[redacted]クロマトグラフィー樹脂は [redacted]妥当性が示されており、本検討では [redacted]を用いた。また、[redacted]クロマトグラフィーは [redacted]妥当性が示されているが、本検討では [redacted] [redacted]及び [redacted]樹脂を用いた。

併せて、実生産スケールの製造工程における [redacted]操作において、[redacted] [redacted]することから、これら [redacted]中でのウイルスの不

活化に及ぼす[]の影響についても[]で検討した[]

第[]工程：ウイルス不活化工程のウイルスクリアランス試験では、[]とし、[]に及ぼす[]の影響についても検討するために[]で検討した（実生産スケールの製造工程での[]及び[]）。[]には、実生産スケールの製造工程と同様に[]を用いた。

第[]工程：ウイルス除去ろ過については、実生産スケールの製造工程で使用する[]
[]を用いて検討した。実生産スケールの製造で実際に用いる緩衝液と同一のものを用い、[]、[]及び[]
[]を実生産スケールの製造における目標値と同一に設定して操作した。

1.4. ウイルスの力価測定

ウイルスの力価は、感染性に基づく定量法により[]を測定した。
[]クロマトグラフィー工程では、[]による寄与と[]での不活化による寄与を区別するために、エンベロープを有する XMuLV 及び PRV の定量は[]
[]実施した。各表中で特記していない場合は、[]
による結果である。

2. ウイルスクリアランスの工程特性解析の結果

2.1 総ウイルスクリアランス指数

表 3 にウイルスクリアランス工程特性解析の結果の概要を示す。各工程で得られた結果から最小のウイルスクリアランス指数（表 3 で下線を付した）を合計し、総ウイルスクリアランス指数を算出した。第[]工程：[]クロマトグラフィーについては、[]で測定した結果を総ウイルスクリアランス指数の算出に用いた。

エンベロープ型ウイルスである XMuLV 及び PRV は、[]並びに[]による不活化の両方の寄与によって良好に減少し、いずれも約 19 を超える総ウイルスクリアランス指数を示した。非エンベロープ型ウイルスの MVM 及び EMCV の総ウイルスクリアランス指数は、それぞれ 8.8 を超える及び 13.8 を超える値であり、クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過により減少した。もう一種の非エンベロープ型ウイルス Reo3 は、ウイルス除去ろ過で効率的な減少を示し、7.2 より大きいウイルスクリアランス指数を得た。

表 3 - ウイルスクリアランス工程特性解析の結果の概要

工程	評価対象	ウイルススクリアランス指数 (Log ₁₀)				
		XMuLV	MVM	PRV	EMCV	Reo3
第 〇 工程： 〇 クロマト グラフィ ー						
第 〇 工程： ウイルス不 活化	試験 1 回目					
	試験 2 回目					
第 〇 工程： 〇 クロマト グラフィ ー						
第 〇 工 程：ウイル ス除去ろ 過	試験 1 回目					
	試験 2 回目					
総ウイルススクリアランス指数 ^d		19.1 より大き い	8.8 より大き い	18.9 より大き い	13.8 より大き い	7.2 より大き い

この場合、「『ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価』について（ICH ガイドライン Q5A）」の付録 3 に従い、

2.2 投与量当たりのレトロウイルス／レトロウイルス様粒子の粒子数の推定

「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（医薬審第 329 号）に記載されているように、通常、CHO 細胞には内在性のレトロウイルス又はレトロウイルス様粒子が存在しているが、十分に解析されており、クリアランスも示されている。本検討では、同通知の付録 5 に従って、投与量当たりのレトロウイルス様粒子の粒子数を推定した。

未精製バルク中の を測定するために、原薬 パッチの未精製バルクのレトロウイルス様粒子を した。結果を表 4 に示す。パッチ

表 4 - 未精製パルク中のレトロウイルス様粒子の測定結果

原薬バッチ番号	プロセス	レトロウイルス様粒子(個/mL)	レトロウイルス様粒子 (Log ₁₀ /mL)

- 実生産スケールで製造した原薬のバッチサイズの最小値は

下式により 1 投与量の原薬を得るために必要な未精製パルクは L となる。

(未精製パルクのスケール) × (1 投与量) / (原薬のバッチサイズ)

=

レトロウイルスである XMuLV で得られた総ウイルスクリアランス指数が 19.1 log₁₀ より大きかったことから (2.1 項参照)、レトロウイルス様粒子の安全係数は、

2.3 によるウイルス不活化に及ぼすの影響

エンベロープ型ウイルスでは によるウイルス不活化の有効性が良く知られていることから、XMuLV 及び PRV を用いて、 によるウイルス不活化に及ぼすの影響を 及び の範囲で検討した。

表 5- [redacted] によるウイルス不活化に及ぼす [redacted] の影響

[redacted]	ウイルスクリアランス指数 (Log ₁₀)				
	XMuLV			PRV	
	試験 1	試験 2 : 1 回目	試験 2 : 2 回目 ^a	試験 1	試験 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4 ウイルス不活化に及ぼす [redacted] 中での [redacted] の影響

実生産スケールの原薬製造工程において、 [redacted] クロマトグラフィー樹脂、 [redacted] クロマトグラフィー樹脂及び [redacted] クロマトグラフィー樹脂は、 [redacted] の [redacted] 操作の一環として [redacted] する。 [redacted] クロマトグラフィー樹脂に関しては、 [redacted]

[redacted]、XMuLV、MVM、PRV、EMCV 及び Reo3 のクリアランス [redacted] [redacted] の影響を検討した。

[redacted]

表 6 - ウイルスクリアランスに及ぼす ██████████ 中での ██████████ の影響

ウイルス	██████████	ウイルススクリアランス指数 (Log ₁₀)			
		██████████		██████████	
		1回目	2回目	1回目	2回目
XMuLV					
MVM					
PRV					
EMCV					
Reo3					

2.5 [redacted] 操作におけるウイルスの [redacted]

実生産スケールでの原薬製造工程から得た [redacted] にウイルス [redacted] を添加して [redacted] クロマトグラフィー又は [redacted] クロマトグラフィーを実施することにより、それぞれの精製工程においてウイルスが [redacted] 及び [redacted] にどの程度 [redacted] するかを検討した。

[redacted] クロマトグラフィーで得られた結果を表 7 及び表 8 に示す。 [redacted] クロマトグラフィーでは、 [redacted] 及び [redacted] を用いた (1.3 項参照)。 [redacted] は、主に [redacted] に存在した。一方、 [redacted] [redacted] ことが示された。また、 [redacted] 樹脂と [redacted] 樹脂では、 [redacted] ことから、 [redacted] クロマトグラフィー樹脂は、規定した [redacted] もウイルスクリアランス能力が適切に保たれていることが示された。

[redacted] クロマトグラフィーでの結果を表 9 及び表 10 に示す。 [redacted] クロマトグラフィーでは、 [redacted] 及び [redacted] [redacted] 樹脂を用いた (1.3 項参照)。 [redacted]

[redacted] このことより、これらのウイルスは [redacted] により [redacted] クロマトグラフィー樹脂に結合し [redacted] に用いる [redacted] を含む [redacted] 溶液によって [redacted] から [redacted] することが示唆された。一方、 [redacted] [redacted] ことが示された。また、 [redacted] 樹脂での [redacted] [redacted] は、 [redacted] 認められなかったことから、 [redacted] クロマトグラフィー樹脂についても [redacted] もウイルスクリアランス能力が適切に保たれていることが示された。

表 7 - [redacted] クロマトグラフィー： [redacted] 及び [redacted] の [redacted]

試料	ウイルスカ価 (Log ₁₀)			
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

表 8 - [redacted] クロマトグラフィー： [redacted] 及び [redacted] の [redacted]

試料	ウイルスカ価 (Log ₁₀)			
	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]

表 9 - ██████████ クロマトグラフィー : ████████ 及び ████████ の ████████

試料	ウイルスカ価 (Log ₁₀)					
	██████			██████		
	██████	██████	██████	██████	██████	██████
(The body of the table is completely redacted with a large black block.)						

表 10- [redacted] クロマトグラフィー : [redacted] 及び [redacted] の [redacted]

試料	ウイルスカ価 (Log ₁₀)					
	[redacted]			[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] クロマトグラフィーに関し、 [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

表 11 - [REDACTED]クロマトグラフィー：ウイルスの [REDACTED]に関する検討

試料	ウイルスカ値 (Log ₁₀)			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3. ウイルスクリアランスの工程特性解析の結果のまとめ

[REDACTED] 及び [REDACTED] を含む、性質の異なる [REDACTED] 種類のウイルスを用いて、ウイルススクリアランスの工程特性解析を行った。検討した各ウイルスについて $>7.2 \log_{10} \sim >19.1 \log_{10}$ の総ウイルススクリアランス指数が、また、 [REDACTED] について [REDACTED] の安全係数が得られた。更に、 [REDACTED] によるウイルス不活化工程、 [REDACTED] クロマトグラフィー工程、 [REDACTED] クロマトグラフィー工程及び [REDACTED] 操作についてウイルススクリアランスに関連する工程特性が明らかになった。以上より、原薬の製造工程は、全体として適切なウイルススクリアランス能力を有すると考えられた。

ザルトラップ点滴静注 100mg/同 200mg

原薬の製造方法のフロー図

工程	工程管理	工程パラメーター	重要中間体及び管理項目	設備, 資材等
細胞培養工程				

ザルトラップ点滴静注 100mg/同 200mg

原薬の製造方法のフロー図（続き）

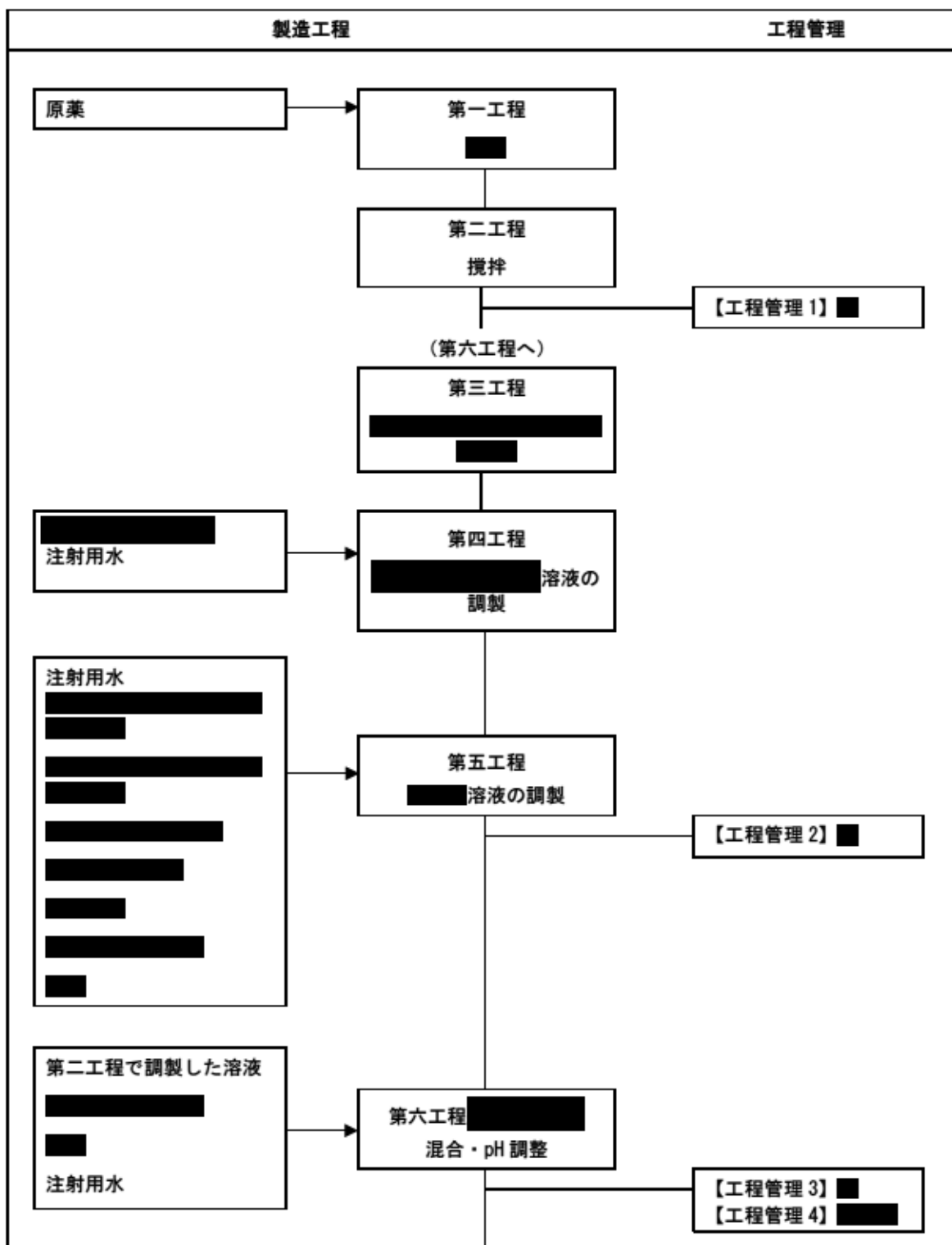
工程	工程管理	工程パラメーター	重要中間体及び管理項目	設備、資材等
精製工程				
[Redacted]				
↓				
[Redacted]				
[Redacted]				
↓				
[Redacted]				
↓				
[Redacted]				
↓				

ザルトラップ点滴静注 100mg/同 200mg

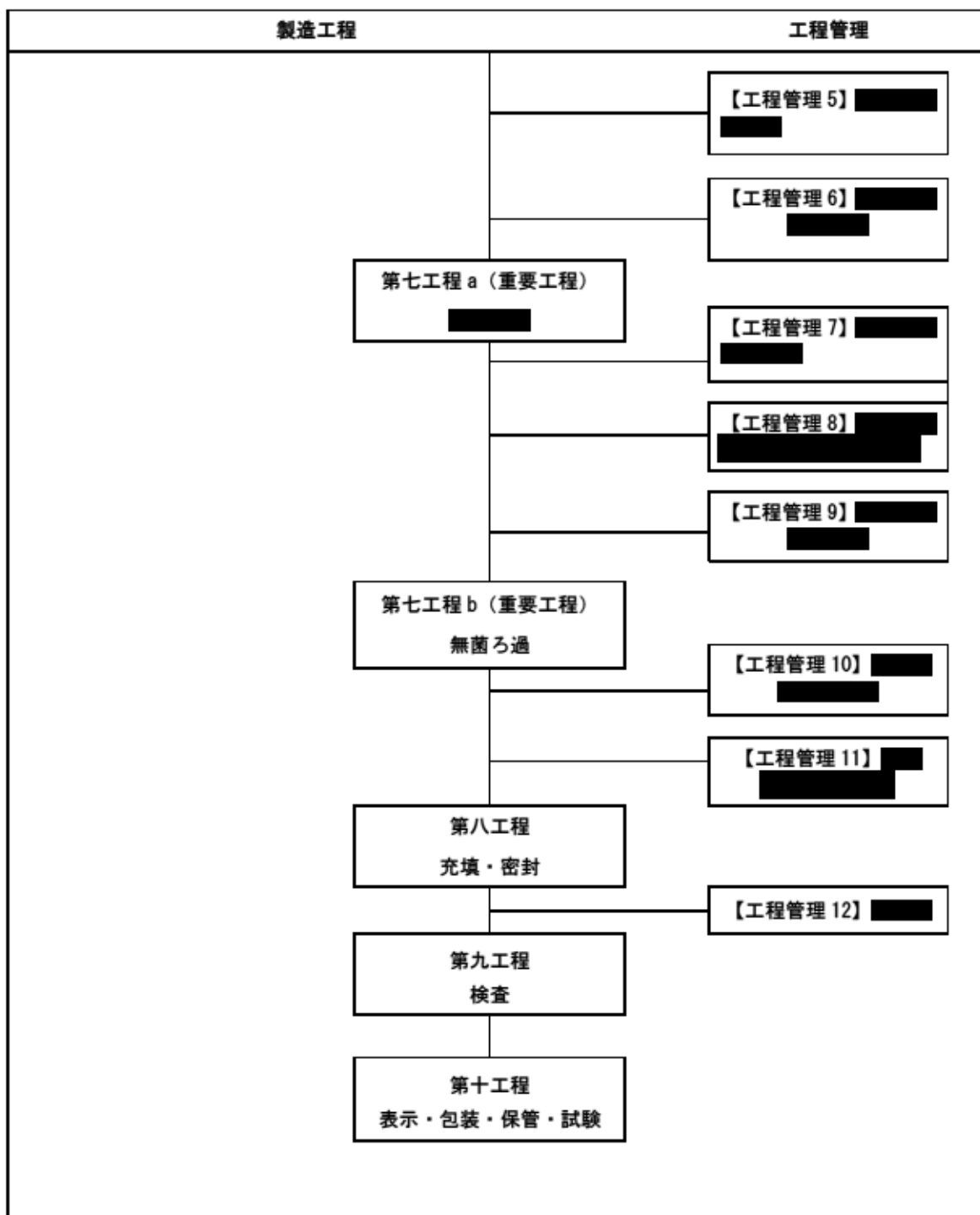
原薬の製造方法のフロー図（続き）

工程	工程管理	工程パラメーター	重要中間体及び管理項目	設備, 資材等
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]				

ザルトラップ点滴静注 100mg 製造工程のフロー図



ザルトラップ点滴静注 100mg 製造工程のフロー図（続き）



「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターセルシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付審査管理課事務連絡）（以下、「事務連絡」）記の 1 の (1) ～ (6) への適合性について評価した。以下に示すように同等の安全性を担保できると考える。

(1) 遡及調査により、当該 MCB 等の製造当時、用いられていた原材料について、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物に対する安全性確保措置が講じられたことが確認又は高く予測できること。

当該 FBS は、 による FBS 適合性証明評価により、無菌試験、外来性ウイルス試験、マイコプラズマ試験の結果が陰性であることを確認しており、MCB が調製された の時点において、欧州当局の証明書 を受領している。以上のことから、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物に対する安全性確保措置が講じられていることが確認されている。

(2) MCB 等に対する純度試験において、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物が否定されていること。

表 1 に示す通り、MCB に対する純度試験において、細菌、ウイルス及びその他外来性病原微生物が否定されている。

(3) 原薬又は製剤の製造工程において十分なウイルスクリアランスが認められていること。

別紙 2 に示す通り、原薬の製造工程において十分なウイルスクリアランスが認められている。

(4) 反芻動物由来原材料を使用した場合は、原材料製造時及び MCB 等調製時の原産国の地理的 BSE リスク評価 (GBR) や世界的発生状況等からみて、伝達性海綿状脳症 (TSE) に罹患した動物に由来する原材料が用いられた可能性が低いことについて示されること。

当該 FBS は、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取したウシ胎児血液を原料として製する。また、MCB が調製された の時点で、当該 FBS が採取された米国及びカナダにおいて BSE の発生は確認されていない。従って、TSE に罹患した動物

に由来する原材料が用いられた可能性は低い。さらに、
は、当該 FBS に関連する TSE のリスクが無視できることを示している。

(5) 反芻動物由来原料を使用した場合は、「ウシ等由来原料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」(平成15年8月1日付薬食審査発第0801001号、薬食安発第0801001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長通知)に示される安全性確保の目安を満たしていること。

表2に示すリスク評価の結果、リスク値は であると算出された。これは安全性が確保される値である に対し十分に低い値である。

(6) 臨床使用実績に基づく安全性情報の蓄積がある場合には、当該原材料に由来すると考えられる感染症報告等が認められないこと。

今までに当該原材料に由来すると考えられる感染症報告は認められていない。

表1 - MCB で実施した特性解析及び品質評価の結果の概要

試験項目		結果の概要
特性解析試験		
種同定試験	アイソザイム解析	CHO 細胞由来
細胞基材の安定性試験	PCR 増幅によるゲノム DNA 上のアフリベルセプト遺伝子の確認	理論配列に一致する単一の主要なバンドを検出
	RT-PCR (逆転写ポリメラーゼ連鎖反応) によるアフリベルセプト遺伝子の転写産物の配列同定	理論配列に一致
	アフリベルセプト遺伝子コピー数の確認 (定量 PCR)	1 細胞当たり [] コピー
	アフリベルセプト遺伝子の挿入の確認 []	[] のアフリベルセプト遺伝子特異的なバンドを検出
	アフリベルセプト遺伝子の転写産物の確認 []	約 [] 塩基長の主要バンド及び約 [] 塩基長のマイナーバンドを検出
品質評価		
微生物混入試験	無菌試験 []	[] 陰性
	マイコプラズマ試験 []	[] 陰性
外来性ウイルス試験 (in-vitro)	ヒト 2 倍体肺細胞 (MRC-5)	陰性
	アフリカミドリザル腎臓由来細胞 (Vero)	陰性
	マウス結合組織細胞 (A9)	陰性
	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1)	陰性
外来性ウイルス試験 (in-vivo)	成熟マウス	陰性
	乳飲みマウス	陰性
	発育鶏卵	陰性
	モルモット	陰性
外来性ウイルス試験 (抗体産生試験)	ハムスター抗体産生試験 (HAP)	陰性
	マウス抗体産生試験 (MAP)	陰性
その他のウイルス試験	ウシウイルス試験	陰性
	ウシポリオーマウイルス試験	陰性
	ブタウイルス試験	陰性
	マウスマイニュートウイルス (MVM) 試験	陰性
レトロウイルス試験	電子顕微鏡観察	A-type 及び C-type 以外のレトロウイルス様粒子を認めなかった
	逆転写酵素活性試験	陰性
	XC プラークアッセイ	陰性
	ミンク S+/L-フォーカスアッセイ	陰性

表 2 - 当該 FBS のリスク評価

評価項目	リスク値 (log)
1. 原材料の国、部位によるウシ原料に関連するリスク ¹⁾	■
2. 製造工程中処理、及び製剤の使用方法によるリスク	
(1) 製造工程中での原材料の希釈による効果 (希釈係数) ²⁾	■
(2) 不活化/除去処理によるリスク低減 ³⁾	■
(3) 投与経路によるリスク ⁴⁾	-1
(4) 使用期間及び使用量によるリスク ⁵⁾	+2
合計	■

¹⁾ 平成 15 年 8 月 1 日付け薬食審査発第 0801001 号、薬食安発第 0801001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長通知（以後、0801001 号通知）の別添、表 2 より、リスク値は、レベル 3(発生源等+リスクの低い部位)の-1 とする。

²⁾ 以下の通り算出した

■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

³⁾ 0801001 号通知の表 3 より、製造工程中で [Redacted]

[Redacted] を実施する。従って [Redacted] を使用した。

⁴⁾ 0801001 号通知の表 4 より、注射血管内の「-1」を使用した。

⁵⁾ 0801001 号通知の表 4 より、長期使用の「+2」を使用した。

表 1 - WCB で実施した特性解析及び品質評価の結果の概要

試験項目		規格	試験結果
特性解析試験			
種同定試験	アイソザイム試験	CHO 細胞由来	CHO 細胞由来
細胞基材の安定性試験	PCR 増幅によるゲノム DNA 上の Aflibercept 遺伝子の確認	理論配列に一致する	理論配列に一致
	RT-PCR による Aflibercept 遺伝子の転写産物の配列同定	理論配列に一致する	理論配列に一致
	Aflibercept 遺伝子コピー数の確認 (定量 PCR)	■	■
	Aflibercept 遺伝子の挿入の確認 ■	MCB のバンドパターンと一致する	MCB のバンドパターンと一致
	Aflibercept 遺伝子の転写産物の確認 ■	MCB と一致する	MCB と一致
	細胞融解時の生細胞率	■	■
品質評価			
微生物混入試験	無菌試験	陰性	陰性
	マイコプラズマ試験	陰性	陰性
レトロウイルス試験	XC ブラークアッセイ	陰性	陰性

表 2-インビトロ細胞齢の上限を超えて培養された細胞（CAL）の特性解析試験及び品質評価の結果の概要

試験項目	結果
特性解析試験	
[Redacted]	
品質評価	
[Redacted]	

表3 - 未精製パルク [redacted] の分析結果 ([redacted] 3 バッチ)

管理項目	バッチ [redacted]	バッチ [redacted]	バッチ [redacted]
[redacted] [redacted]	[redacted]		
マイコプラズマ	[redacted]		
<i>In-vitro</i> 外来性ウイルス	[redacted]		
マウスマイニュートウイルス	[redacted]		

1.12 添付資料一覧
AVE0005 - アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）



サノフィ株式会社

ザルトラップ点滴静注100mg／同200mg

1.12 添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬 (品名、製造業者)

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-1	Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-2	Structure		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-3	General properties		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-4	Manufacturer(s) - CMC-PA 2007-39724		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-5	Description of manufacturing process and process controls		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-6	Control of raw materials and resins		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-7	Source, history and generation of the cell substrate		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-8	Preparation and control of MCB		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-9	virus assay - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-10	virus assay - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-11	test - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-12	test - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-13	assay - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-14	assay - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-15	virus - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-16	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-17	assay - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-18	Detection MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-19	by assay -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-20	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-21	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-22	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-23	Mycoplasma - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-24	Mycoplasma EP - MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-25	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-26	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-27	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-28	- MCB -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-29	Control of materials - WCB		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-30	Testing reports WCB		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-31	Preparation and control of EOP		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-32	virus assay - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-33	virus assay - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-34	test - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-35	test - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-36	assay - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-37	assay - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-38	virus - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-39	- EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-40	Assay - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-41	Detection EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-42	by assay - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-43	- EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-44	Mycoplasma - EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-45	- EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-46	- EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-47	- EOP -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-48	and of		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.S-49	Controls of critical steps		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-50	Controls of intermediate -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-51	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-52	unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-53	unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-54	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-55	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-56	unprocessed bulk harvest		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-57	unprocessed bulk harvest		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-58	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-59	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-60	Mycoplasma - unprocessed bulk harvest		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-61	unprocessed bulk harvest		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-62	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-63	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-64	Mycoplasma - unprocessed bulk harvest		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-65	unprocessed bulk harvest		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-66	- unprocessed bulk harvest -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-67	Bulk harvest testing of batches and		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-68	Introduction to process validation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-69	Process validation		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-70	Expansion in L and L model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-71	Culture in L model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-72	chromatography - cm i.d. column - model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-73	chromatography - cm i.d. column - model qualification supplemental report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-74	chromatography - cm i.d. column - model qualification supplemental report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-75	chromatography - cm i.d. column - model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-76	chromatography - cm i.d. column - model qualification supplemental report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-77	chromatography - cm i.d. column - model qualification report - flow rates -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-78	chromatography - cm i.d. column - model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-79	chromatography - cm i.d. column - model qualification report - flow rates -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-80	chromatography - cm i.d. column - model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-81	chromatography - cm i.d. column - model qualification report - flow rates -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-82	chromatography - cm i.d. column - model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-83	chromatography - cm i.d. column - model qualification supplemental report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-84	chromatography - cm i.d. column - model qualification report - flow rates -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-85	chromatography - cm i.d. column - model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-86	chromatography - cm i.d. column - model qualification report - flow rates -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-87	filter - model qualification report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-88	Methodology for selection of operational parameters and ranges -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-89	L L expansion - operating parameters PAR -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-90	Expansion in L L and L L - operating parameters PAR - L -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-91	Culture in L bioreactor - operating parameters PAR - L -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-92	chromatography - operating parameters PAR -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-93	chromatography - operating parameters PAR - summary report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-94	chromatography - operating parameters PAR - summary report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-95	chromatography - operating parameters PAR		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-96	chromatography - resin lifetime report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-97	chromatography - resin lifetime report - PER		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-98	chromatography - report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-99	Chromatography added to the solution -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-100	chromatography - report -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-101	- concurrent validation at full scale - Protocol -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-102	Validation report		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-103	- Concurrent validation at full scale - Protocol -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-104	and validation -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-105	Amendment to validation protocols -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-106	solution -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-107	mML		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-108	M solution		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-109	solution -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-110	mML		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-111	mM mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-112	mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-113	mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-114	M		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-115	M		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-116	M		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-117	mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-118	mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-119	mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-120	mM mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-121	mM mM		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-122	mM M		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-123	M			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-124	mM	M		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-125	mM			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-126	mM	mM	mM	- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-127	%			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-128	Drug substance manufacturing process validation -			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-129	Drug substance manufacturing process validation - - Amended Table 1 to Table 16			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-130	Drug substance manufacturing process validation - - Amended Page 233			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-131	column validation			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-132	column validation			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-133	column validation			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-134	Protocol Final			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-135	Validation Report -			- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-136	Process and Validation - Addendum			- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-137	Process and Validation - Memo		- 20	USA	社内資料	評価資料
-----------	-------------------------------	--	------	-----	------	------

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-138	Manufacturing process development		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-139	Elucidation of structure and other characteristics		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-140	Description and qualification of selected characterization assays		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-141	Description of characterization assays		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-142	Qualification of assay of afibercept by		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-143	Qualification of mapping of the afibercept -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-144	Qualification of mapping of the afibercept -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-145	Qualification of of afibercept by		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-146	Introduction to impurities		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-147	Impurities		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-148	by		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-149	by - validation		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-150	content		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-151	- validation		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-152	- Analytical procedure		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-153	- Assay validation report		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-154	- Clearance		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-155	Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-156	Analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-157	Appearance and color of liquid articles		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-158	Appearance of solution -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-159	pH measurement -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-160	Identity by		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-161	Identity by		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-162	Identity by analysis -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-163	Isoelectric Focusing -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-164	Total protein concentration determination by UV spectrophotometry -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-165	-		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-166	Assay -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-167	Oligosaccharide profile -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-168	content -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-169	SDS-PAGE -		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-170	Size exclusion HPLC -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-171	content -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-172	CHO protein content -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-173	CHO DNA content by		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-174	CHO DNA content by		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-175	CHO DNA content by and		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-176	content -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-177	Bioburden content -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-178	Endotoxin content -		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	標題	著者又は 責任者	試験実施 期間	試験実施場所	掲載雑誌 名等	評価資料/ 参考資料
3.2.S-179	Validation of analytical procedures - summary		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-180	Identification by analysis - validation -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-181	analysis - validation -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-182	analysis by IEF - validation -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-183	UV spectrophotometry - validation -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-184	- validation -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-185	- repeatability and reproducibility -		- 20	Sanofi-Aventis, Preclinical and Research Biostatistics, France	社内資料	評価資料
3.2.S-186	assay - validation		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-187	Oligosaccharide analysis - validation -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-188	Oligosaccharide analysis - validation - [redacted] supplement 1	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-189	[redacted] content determination - [redacted] - validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-190	[redacted] content determination - [redacted] - validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-191	SDS-PAGE - validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-192	SDS-PAGE - validation - [redacted] supplement 1	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-193	Size exclusion chromatography - validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-194	Size exclusion chromatography - validation - [redacted] supplement 1	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-195	Size exclusion chromatography - validation for [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-196	[redacted] Validation - Size exclusion chromatography	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料
3.2.S-197	[redacted] validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-198	CHO host cell protein - [redacted] assay - [redacted] - validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-199	CHO host cell protein [redacted] - validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-200	Generic validation of CHO DNA by [redacted] - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.S-201	CHO DNA by [redacted] - validation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ペータ (遺伝子組換え)

3.2.S-202	validation - AVR-QC-CTP677-VGT-1.0		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-203	validation - AVR-QC-CTP677-VGT-1.2 supplement		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-204	Batch analyses		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-205	Justification of specification		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-206	Reference standards (1)		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-207	Reference standards (2)		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-208	Container closure systems		-	-	社内資料	評価資料
3.2.S-209			- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-210	Stability summary and conclusions		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-211	Stability protocol and stability commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.S-212	study		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.S-213	Photostability stability study - stability data		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-214	stability -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-215	data		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-216	Primary stability -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.S-217	Long-term stability - polycarbonate bottles		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-1	Description and composition of the drug product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

3.2.P.2.1 製剤成分

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-2	Components of the drug product		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.2 製剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-3	Drug product		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-4	Manufacturing process development		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.P.2.4 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-5	Container closure system		- 20	USA	社内資料	評価資料

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-6	Microbiological attributes		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-7	Compatibility		-	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ペータ (遺伝子組換え)

3.2.P-8	Compatibility of aflibercept in [redacted] solution with various infusion containers and sets	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.P-9	Compatibility of aflibercept in [redacted] solution with various infusion containers and [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.P-10	[redacted] level in aflibercept solutions	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.P-11	Compatibility with [redacted] sets	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.P-12	[redacted] and [redacted] compatibility evaluation	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.P-13	Compatibility with [redacted] infusion set	[redacted]	- 20 [redacted]	サノフィ株式会社	社内資料	評価資料
3.2.P-14	Pharmaceutical Development Report - [redacted] and [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-15	Manufacturer(s)	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-16	Batch formula	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-17	Description of manufacturing process and process controls	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-18	Control of critical steps and intermediates	[redacted]	-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-19	Process validation and/or evaluation	[redacted]	- 20 [redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-20	Process validation and/or evaluation - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.P-21	process validation		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
----------	--------------------	--	------	---------------------------------	------	------

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-22	Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-23	Analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-24	Validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-25	Justification of specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-26	Excipients of human or animal origin		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4.6 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-27	Novel Excipients		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-28	Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法)

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-29	Analytical procedures - summary		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-30	pH		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-31	Identification by analysis		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.P-32	Charge heterogeneity by isoelectric focusing (IEF)		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-33	Protein content by UV spectrophotometry		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-34			-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-35	assay		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-36	Purity analysis by SDS-PAGE		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-37	Purity by Size Exclusion Chromatography		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-38	content by		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-39	HPLC -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-40	Particulate matter		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-41	Endotoxin content		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-42	Sterility		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-43	Volume in container		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-44	Introduction to validation of analytical procedures		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-45	Analytical Validation Summary Report (Bacterial Endotoxins)		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.P-46	Validation Summary Report - Sterility		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.P-47	Analytical Validation Report -		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-48	Analytical validation protocol - HPLC -		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-49	Batch analyses		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-50	Characterization of impurities		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ペータ (遺伝子組換え)

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-51	Justification of specification(s)		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-52	Reference standards or materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-53	Introduction to container closure system		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-54	Container closure system description		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-55	5 mL injection vial material of construction		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-56	5 mL injection vial specifications		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-57	5 mL injection vial batch analyses		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-58	10 mL injection vial batch analyses		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-59	material of construction		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-60	specifications		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-61	batch analyses		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-62	Stability summary and conclusions		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-63	Stability summary and conclusions -		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-64	Stability protocol and stability commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.P-65	Introduction to stability data		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.P-66	Primary stability study - stability data		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-67	Supportive stability study - stability data -		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-68	Photostability study - stability data		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-69	stability study - stability data		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-70	- stability data		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-71	of		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-72	Qualification Report - of by		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-73	Analytical Method -		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-74	test validation - 4 mL		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料
3.2.P-75	test validation - 8 mL		- 20	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.A-1	Facilities and equipment - Site		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-2	Facilities and equipment - Sanofi-aventis Frankfurt Site		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
3.2.A-3	Adventitious agents safety evaluation		-	-	社内資料	評価資料
3.2.A-4	Virus inactivation by step - 31656 - amended report		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.A-5	Virus removal by filtration step (1st study) -		- 20	USA	社内資料	評価資料
3.2.A-6	Virus removal: inactivation treatment and filtration (2nd study) -		- 20	USA	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

3.2.A-7	Virus inactivation by [redacted] solutions - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.A-8	Virus inactivation by [redacted] solutions (repeat study) - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.A-9	Evaluation of virus removal by [redacted] and [redacted] steps - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
3.2.A-10	Evaluation of virus removal by [redacted] step with [redacted] - [redacted]	[redacted]	- 20 [redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料

3.2.A.3 添加剤

該当資料なし

3.2.R 各種の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

資料番号	第三部参考文献
3.2.L-1	Wiesmann C, Fuh G, Christinger HW, Eigenbrot C, Wells JA, de Vos AM. Crystal structure at 1.7 Å resolution of VEGF in complex with domain 2 of the Flt-1 receptor. <i>Cell</i> . 1997;91(5):695-704.
3.2.L-2	Harris LJ, Skaletsky E, McPherson A. Crystallographic structure of an intact IgG1 monoclonal antibody. <i>J Mol Biol</i> . 1998;275(5):861-72.
3.2.L-3	Pace CN, Vajdos F, Fee L, Grimsley G, Gray T. How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. <i>Protein Sci</i> . 1995;4(11):2411-23.
3.2.L-4	Millauer B, Witzigmann-Voos S, Schnürch H, Martinez R, Møller NP, Risau W, Ullrich A. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. <i>Cell</i> . 1993;72(6):835-46.
3.2.L-5	de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. <i>Science</i> . 1992;255(5047):989-91.
3.2.L-6	Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. <i>J Biol Chem</i> . 1994;269(43):26988-95.
3.2.L-7	Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, Dimitrov D, Armellino DC, Gospodarowicz D, Böhlen P. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. <i>Biochem Biophys Res Commun</i> . 1992;187(3):1579-86.
3.2.L-8	Clauss M, Weich H, Breier G, Knies U, Röckl W, Waltenberger J, Risau W. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis. <i>J Biol Chem</i> . 1996;271(30):17629-34.

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.1.1-1	Study IVT0044 - Determination of equilibrium binding constants for the interaction of aflibercept with VEGF family related ligands		20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	Study IVT0044 - EXT (Regeneron Pharmaceuticals Study VGFT-MX-08022)		20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	Study ONVT0015 - Determination of equilibrium binding constants for the interaction of VEGF Trap (aflibercept) with VEGF-B ligand		20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	Study ONVT0015 - EXT (Regeneron Pharmaceuticals Study VGFT-MX-11016)		20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	Study IVT0043 - VEGFR2 bioassays of aflibercept: blocking of VEGFR2 phosphorylation and calcium mobilization in HUVE cells		20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	Study IVT0043 - EXT (Regeneron Pharmaceuticals Study VGFT-MX-08016)		20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	Study HVT0136 - In vitro effect of AVE0005 (VEGF TRAP) on VEGFR-2 phosphorylation induced by VEGF-A and VEGF-C		20[REDACTED] 20[REDACTED]	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-8	Study IVT0042 - AVE0005 (Aflibercept): inhibition of VEGF-induced proliferation in human dermal microvascular endothelial cells		20[REDACTED] 20[REDACTED]	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-9	Study 1104 - AVE0005 (VEGF-Trap): Effect in the rat aortic ring model		20[REDACTED] 20[REDACTED]	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.1.1-10	Study IVT0037 - Complement-dependent cytotoxicity (CDC) and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) activities of Afibercept (AVE0005, VEGF Trap)		20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	Study IVT0037 - EXT (Regeneron Pharmaceuticals Study VGFT-MX-07014)		20███ 20███	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	Study IVV0066 - Afibercept effects on tumor blood vessel density		20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	Study IVV0066 - EXT (Regeneron Pharmaceuticals Study VGFT-MX-08014)		20███ 20███	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	Study IVV0064 - Afibercept (VEGF Trap): Dose response study in the rat C6 glioma xenograft model		20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-15	Study IVV0064 - EXT (Regeneron Pharmaceuticals Study VGT_NC_001)		20███ 20███	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-16	Study IVV0065 - Afibercept (VEGF Trap): Dose response study in the human A673 rhabdomyosarcoma xenograft model		20███ (Report issued date)	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-17	Study IVV0065 - EXT (Regeneron Pharmaceuticals Study VGT_NC_002)		20███ 20███	████████████████████ (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-18	Study IVV0091 - Activity of afibercept against orthotopically transplanted renal tumor model RENCA producing ascites		20███ 20███	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-19	Study IVV0052 - Evaluation of VEGF Trap (afibercept) in Rip1Tag2 model		20███ 20███	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-20	Study IVV0051 - AVE0005: Antitumor activity in mouse preclinical tumor models		20███ 20███	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.1.1-21	Study 1119 - AVE0005 (VEGF Trap): In vivo combination with chemotherapy		20[REDACTED] 20[REDACTED]	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-22	Study IVV0080 - Evaluation of the antitumor activity of VEGF Trap (afibercept) against advanced human colon carcinoma COLO 205 in SCID mice ([REDACTED]189)		20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-23	Study IVV0080 - EXT ([REDACTED]189) Preclinical Services Study ([REDACTED]189))		20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-24	Study IVV0081 - Evaluation of the antitumor activity of VEGF Trap (afibercept) in comparison to sunitinib against advanced human carcinoma HCT 116 in SCID mice ([REDACTED]243)		20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-25	Study IVV0081 - EXT ([REDACTED]243) Preclinical Services Study ([REDACTED]243))		20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-26	Study IVV0109 - Evaluation of the antitumor activity of afibercept in mice bearing subcutaneous human lung tumors		20[REDACTED] 20[REDACTED]	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-27	Study IVV0082 - Evaluation of the antitumor activity of VEGF Trap (afibercept) against advanced human sarcoma HT-1080 in SCID mice ([REDACTED]244)		20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-28	Study IVV0082- EXT ([REDACTED]244) Preclinical Services Study ([REDACTED]244))		20[REDACTED] 20[REDACTED]	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-29	Study IVV0103 - Activity of afibercept in combination with oxaliplatin against subcutaneous murine colon adenocarcinoma C51		20[REDACTED] 20[REDACTED]	Sanofi-aventis recherche et developpement (France)	社内資料	評価資料
4.2.1.1-30	Study IVV0043 - Efficacy of VEGF Trap +/- CPT-11 combination against HCT-116 Human colon carcinoma xenografts in female NCR Nu/Nu mice		20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.1.1-31	Study IVV0043 - EXT (Preclinical Services Study (239))		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
------------	--	--	----------	-------	------	------

4.2.1.2 副次的薬理試験
該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.1.3-1	Study VGFT-MX-08019 - Effect of VEGF Trap administration on capillary density in normal murine tissues		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-2	Study VGFT-MX-08018 - Blood pressure effects of VEGF Trap (AVE0005) in telemetered mice and rats		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-3	Study VGFT-MX-08025 - Anti-hypertensive screening in VEGF Trap-treated Wistar-Kyoto Rats		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-4	Study PMA00017 - A study to determine the potential effects of VEGF-Trap (AVE0005) on venous and arterial thrombotic formation in an electrolytic injury model in rabbits		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-5	Study RCV0115 - Effect on the respiratory function after a single 30-minute intravenous infusion in unrestrained conscious rats using whole body plethysmography		20 20	(France)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-6	Study VGFT-MX-08020 - Effects of VEGF Trap on renal function in C57BL/6 mice		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-7	Study PMA00018 - A study to determine the effects of VEGF-Trap on wound healing in an incisional wound model in rabbits		20 20	(USA)	社内資料	評価資料
4.2.1.3-8	Study PMA00019 - A study to determine the effects of VEGF-Trap on wound healing in an excisional wound model in rabbits		20 20	(USA)	社内資料	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.2.1-1	VGFT-AS-01006-SA-01V2: Quantitative Determination of VEGF Trap in Mouse Serum	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	VGFT-AS-00020-SA-01V2: Quantitative Determination of VEGF Trap in Rat Serum	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	VGFT-AV-06004-SA-01V2: Validation of Bioanalytical Method for Quantitative Measurement of Free VEGF Trap in Rabbit Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	VGFT-AS-01010-SA-01V2: Quantitative Determination of VEGF Trap in Monkey Serum	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	VGFT-AS-03033-SA-01V2: Quantitative Determination of VEGF Trap in Monkey Serum	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	VGFT-AV-03033-PV01-SA-01V1: Partial Validation of Bioanalytical Method Based on SOP PCL094.1: Measurement of Free VEGF Trap in Monkey Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	VGFT-AV-06035-SA-01V3: Validation of Bioanalytical Method for Quantitative Measurement of Bound VEGF Trap in Rabbit EDTA Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-8	VGFT-AV-04018-SA-01V1: Validation of Bioanalytical Method for Quantitative Measurement of Bound VEGF Trap in Monkey Plasma (CTAD and EDTA)	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	VGFT-AV-07019-SA-01V3: Validation of Bioanalytical Method for the Determination of VEGF Trap Reactive Antibodies in Rabbit Serum	[REDACTED]	20[REDACTED] (Report issued date)	[REDACTED] (USA)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.2.2-6	-223-3comp01: A Single-Dose Intravenous and Subcutaneous Pharmacokinetic Study of VEGF Trap in Cynomolgus Monkeys		20███/███ (Report issued date)	(USA)	社内資料	評価資料
-----------	---	--	-----------------------------------	-------	------	------

4.2.2.3 分布

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.2.3-1	VGFT-PK-01005-2: Biodistribution of VEGF Trap in Normal Sprague Dawley Female Rats		20███ - 20███ (Amended report date)	(USA)	社内資料	評価資料

4.2.2.4 代謝

該当資料なし

4.2.2.5 排泄

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.2.5-1	VGFT-PK-01004-2: Pharmacokinetics of VEGF Trap Following Intravenous Administration to Sham-Operated and Nephrectomized Sprague Dawley Rats		20███ - 20███ (Amended report date)	(USA)	社内資料	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.2.7-1	PK06005-9: Pharmacokinetics of VEGF Trap Following Intravenous Administration to Sprague Dawley Rats: Correlation between Pharmacokinetic Parameters and Sialic Acid Levels		20███ (Report issued date)	(USA)	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.3.1-1	Study TXP0166 - AVE0005: Exploratory single-dose intravenous (30-minute infusion) toxicity study in rats with a 2-week observation period		20███ - 20███	sanofi-aventis Recherche & développement Groupe sanofi-aventis Drug Safety France	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.3.1-2	Study TXA1004 - AVE0005: Single-dose intravenous (30-minute infusion) toxicity study in rats with a 2-week observation period		20███-20███	sanofi-aventis Recherche & développement Groupe sanofi-aventis Drug Safety Evaluation ██████████ ██████████ France	社内資料	評価資料
-----------	---	--	-------------	---	------	------

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.3.2-1	Study PK01017 - A non GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (10 and 15 mg/kg) on CD-1 mice three times per week for four weeks	██████████	20███-20███	██████████ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	Study VGT3 - A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap on SCID mice (15 week v. 7 week old mice) for 4 or 8 weeks	██████████	20███-20███	██████████ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	Study PK01027 - A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (10 and 15 mg/kg) on Sprague Dawley rats three times per week for four weeks	██████████	20███-20███	██████████ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	Study PK01034 - A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (2 and 5 mg/kg) on Sprague Dawley rats three times per week for four weeks	██████████	20███-20███	██████████ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-5	Study PK01042 - A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (0.5 and 1 mg/kg) on Sprague Dawley rats three times per week for four weeks	██████████	20███-20███	██████████ (USA)	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.3.2-6	Study PK01032 - A non-GLP, exploratory study to determine the effect of subcutaneous administration of VEGF Trap (25 mg/kg) on Nude (T-cell deficient) rats twice a week for four or eight weeks	[REDACTED]	20 20	[REDACTED] [REDACTED] (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.2-7	Study 0470RR20-001 - A 3 month toxicity study of VEGF Trap by subcutaneous injection in rats	[REDACTED]	20 20	[REDACTED] [REDACTED] USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-8	Study [REDACTED].223.11 - A 4-week I.V. toxicity study of VEGF Trap with a 6-week recovery period in cynomolgus monkey	[REDACTED]	20 20	[REDACTED] [REDACTED] USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-9	Study [REDACTED].223.18 - A 13-week repeat-dose intravenous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys and a 13-week recovery period	[REDACTED]	20 20	[REDACTED] [REDACTED] USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-10	Study 670145 - A 6-month intravenous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys with a 5-month recovery period	[REDACTED]	20 20	[REDACTED] [REDACTED] CANADA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-11	Study [REDACTED].223.4 - A 4-week subcutaneous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys followed by a 4-week recovery period	[REDACTED]	20 20	[REDACTED] [REDACTED] USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-12	Study [REDACTED].223.09 - A 13-week subcutaneous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys followed by a 6-week recovery period	[REDACTED]	20 20	[REDACTED] [REDACTED] USA	社内資料	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.3.4.3 その他の試験
該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.3.5.2-1	Study DIV0953 (DSE 200569) - AVE0005: Exploratory 14-day intravenous (30-minute infusion) toxicity study in nonpregnant female rabbits	[REDACTED]	2011 - 2011	Aventis Pharma Group sanofi-aventis Recherche-Développement Drug Safety Evaluation [REDACTED] France	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-2	Study TEP0184 - AVE0005: Intravenous (30-minute infusion) range-finding toxicity study in pregnant rabbits	[REDACTED]	2011 - 2011	Aventis Pharma Group sanofi-aventis Recherche-Développement Drug Safety Evaluation [REDACTED] France	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-3	Study TER0506 - AVE0005: Intravenous (30-minute infusion) embryo-fetal toxicity study in rabbits	[REDACTED]	2011 - 2011	Aventis Pharma Group sanofi-aventis Recherche-Développement Drug Safety Evaluation [REDACTED] France	社内資料	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.3.5.4-1	Study 670144 - A 3-month intravenous toxicity study of VEGF Trap in cynomolgus monkeys with a 5-month recovery period	[REDACTED]	2011 - 2011	[REDACTED] CANADA	社内資料	評価資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.3.6-1	Study TOL1079 (DSE 200387) - AVE0005: Single-dose local intravenous, intramuscular and subcutaneous tolerance study in female rabbits	[REDACTED]	2011 - 2011	sanofi-aventis Recherche & développement Groupe sanofi-aventis Drug Safety Evaluation [REDACTED] France	社内資料	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
4.2.3.7.7-1	Study ■■■-01-141 - Cross-reactivity of VEGF Trap with human tissue Ex Vivo	■■■	20■■■-20■■■	■■■■■■■■■■ USA	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-2	Study HEM-No1 - Evaluation of VEGF Trap to induce hemolysis in monkey blood and to induce flocculation in monkey plasma and serum	■■■	20■■■-20■■■	■■■■■■■■■■ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-3	Study HEM-No3 - Evaluation of VEGF Trap to induce hemolysis in whole blood from humans and to induce flocculation in human plasma and serum	■■■	20■■■-20■■■	■■■■■■■■■■ (USA)	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-4	Study HEM-No5 - Evaluation of VEGF Trap to induce hemolysis in whole blood from humans and to induce flocculation in human plasma and serum	■■■	20■■■-20■■■	■■■■■■■■■■ (USA)	社内資料	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Adini A, Komaga T, Firoozbakht F, Benjamin L. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. Cancer Res. 2002;62:2749-52.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.3-2	Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanisms of lymphangiogenesis in health and disease. <i>Cancer Cell</i> . 2002;1:219-27.
-------	--

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.3-3	Avastin BLA STN #125085: Summary basis for approval. CDER - FDA, 2004: 1-501.
4.3-4	Bigler SA, Deering RE, Brawer MK. Comparison of microscopic vascularity in benign and malignant prostate tissue. <i>Hum Pathol.</i> 1993;24:220-6.
4.3-5	Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, Groshen S, Chen SC, Skinner DG, et al. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1995;87:1603-12.
4.3-6	Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Dvorak H, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. <i>Am J Pathol.</i> 1993 Nov;143(5):1255-62.
4.3-7	Brown LF, Berse B, Jackman RW, Tognazzi K, Manseau EJ, Senger DR, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. <i>Cancer Res.</i> 1993 Oct 1;53(19):4727-35.
4.3-8	Byrne AT, Ross L, Holash J, Nakanishi M, Hu L, Hofmann JI, et al. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model. <i>Clin Cancer Res.</i> 2003;9:5721-8.
4.3-9	Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. <i>Science Signaling.</i> 2009 Feb 24;2(59):1-11.
4.3-10	Chiron M, Vrignaud P, Lejeune P, Demers B, Leopold D, Bissery MC. Synergistic activity of aflibercept (VEGF Trap) in combination with 5-fluorouracil and irinotecan in preclinical tumor models. AACR-NCI-EORTC - 19th Symposium. <i>Molecular Targets and Cancer Therapeutics.</i> 2007; Abstract A13.
4.3-11	Chiron M, Vrignaud P, Lejeune P, Muller J, Hercend T, Bissery MC. In vivo evaluation of the antiangiogenic agent VEGF Trap, alone and in combination with 5-fluorouracil. <i>Proc Am. Assoc. Cancer Res.</i> 2005; 46, Abstract 547.
4.3-12	Claffey KP, Brown LF, del Aguila LF, Tognazzi K, Yeo KT, Manseau EJ, et al. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by melanoma cells increases tumor growth, angiogenesis, and experimental metastasis. <i>Cancer Res.</i> 1996 Jan 1;56:172-81.
4.3-13	Corbett TH, Leopold WR, Dykes DJ, Roberts BJ, Griswold DP, Jr., Schabel FM, Jr. Toxicity and anticancer activity of a new triazine antifolate (NSC 127755). <i>Cancer Res.</i> 1982;42:1707-15.
4.3-14	Curwen JO, Musgrove HL, Kendrew J, Richmond GHP, Ogilvie DJ, Wedge SR. Inhibition of vascular endothelial growth factor-A signaling induces hypertension: Examining the effect of cediranib (Recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant antihypertensive therapy. <i>Clin Cancer Res.</i> 2008;14:3124-31.
4.3-15	Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. <i>Am J Pathol.</i> 1995 May;146(5):1029-39.
4.3-16	Dvorak HF, Dvorak AM, Manseau EJ, Wiberg L, Churchill WH. Fibrin gel investment associated with line 1 and line 10 solid tumor growth, angiogenesis, and fibroplasia in guinea pigs. Role of cellular immunity, myofibroblasts, microvascular damage, and infarction in line 1 tumor regression. <i>J Natl Cancer Inst</i> 1979;62:1459-72.
4.3-17	Dvorak HF, Orenstein NS, Carvalho AC, Churchill WH, Dvorak AM, Galli SJ, et al. Induction of a fibrin-gel investment: an early event in line 10 hepatocarcinoma growth mediated by tumor-secreted products. <i>J Immunol</i> 1979;122:166-74.
4.3-18	Eliceiri BP, Paul R, Schwartzberg PL, Hood JD, Leng J, Cheresh DA. Selective requirement for Src kinases during VEGF-induced angiogenesis and vascular permeability. <i>Mol Cell.</i> 1999;4:915-24.
4.3-19	Eremina V, Cui S, Gerber H, Ferrara N, Haigh J, Nagy A, et al. Vascular endothelial growth factor A signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2006;17:724-35.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.3-20	European Public Assessment Report on Avastin. EMEA. 2005;1-96.
4.3-21	Fakih MG, Lombardo JC. Bevacizumab-induced nasal septum perforation. <i>Oncologist</i> . 2006;11:85-6.
4.3-22	Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. <i>Acta Haematol</i> . 2001;106(4):148-56.
4.3-23	Ferrara N, Mass RD, Campa C, Kim R. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration. <i>Annu Rev Med</i> . 2007;58:491-504.
4.3-24	Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PIGF: drug targets for anti-angiogenic therapy? <i>Nat Rev Cancer</i> . 2008;8(12):942-56.
4.3-25	Fraser HM, Wilson H, Rudge JS, Wiegand SJ. Single injections of vascular endothelial growth factor trap block ovulation in the macaque and produce a prolonged, dose-related suppression of ovarian function. <i>J Clin Endocrinol Metabol</i> . 2005;90(2):1114-22.
4.3-26	Geran RI, Greenberg NH, MacDonald MM, Schumacher AM, Abbott BJ. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems (third edition). <i>Cancer Chemother. Rep</i> . 1972;3:1-103.
4.3-27	Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. <i>Nat Med</i> . 1999;5:623-8.
4.3-28	Hall AP, Westwood FR and Wadsworth PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate. <i>Toxicol Pathol</i> . 2006;34:131-47.
4.3-29	Hanahan D. Heritable formation of pancreatic beta-cell tumors in transgenic mice expressing recombinant insulin/simian virus 40 oncogenes. <i>Nature</i> . 1985;315:115-22.
4.3-30	Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: A VEGF blocker with potent antitumor effects. <i>Proc. Natl. Acad. Sci., USA</i> 2002;99:11393-8.
4.3-31	Hu L, Hofmann J, Holash J, Yancopoulos GD, Sood AK, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor Trap combined with paclitaxel strikingly inhibits tumor and ascites, prolonging survival in a human ovarian cancer model. <i>Clin Cancer Res</i> . 2005;11:6966-71.
4.3-32	Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. <i>Ann Oncol</i> 2009;20: 807-15.
4.3-33	Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: role of vascular endothelial growth factor. <i>Semin Oncol</i> . 2002 Dec;29(6 Suppl 16):3-9.
4.3-34	Kamba T, Tam BYY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> . 2006;H560-76.
4.3-35	Kappers MH, van Esch JH, Sleijfer S, Jan Danser AH, van der Meiracker AH. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects. <i>J Hypertens</i> . 2009;27:2297-309.
4.3-36	Kim ES, Serur A, Huang J, Manley CA, McCrudden KW, Frischer JS, et al. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U S A</i> . 2002;99: 11399-404.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.3-37	Launay-Vacher V, Deray G. Hypertension and proteinuria: a class-effect of antiangiogenic therapies. <i>Anti-cancer drugs</i> . 2009;20:81-2.
4.3-38	Lohela M, Bry M, Tammela T, Alitalo K. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. <i>Curr Opin Cell Biol</i> . 2009;21:154-65.
4.3-39	Luttun A, Brusselmans K, Fukao H, Tjwa M, Ueshima S, Herbert JM, et al. Loss of placental growth factor protects mice against vascular permeability in pathological conditions. <i>Biochemical and Biophysical Research Com</i> . 2002; 295:428-34.
4.3-40	Ohta Y, Endo Y, Tanaka M, Shimizu J, Oda M, Hayashi Y, et al. Significance of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression in primary lung cancer. <i>Clin Cancer Res</i> . 1996 Aug;2:1411-6.
4.3-41	Patyna S, Haznedar J, Morris D, Freshwater K, Peng G, Sukbuntherng J, et al. Evaluation of the safety and pharmacokinetics of the multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor sunitinib during embryo-fetal development in rats and rabbits. <i>Birth Defects Res</i> . 2009 86:204-13.
4.3-42	Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. <i>Nature</i> . 1992 Oct 29;359(6398):845-8.
4.3-43	Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, Voest EE. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway. <i>Current Clin Pharm</i> . 2008;3(2):132-43.
4.3-44	Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russell M, Jaing S, Leidich R, et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. <i>Proc Natl Acad Sci, USA</i> 2007;104:18363-70.
4.3-45	Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, Bruner RH, Thomford PJ, Hall RL, et al. Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. <i>Toxicol Pathol</i> . 1999;27:78-86.
4.3-46	Salven P, Heikkila P, Joensuu H. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in metastatic melanoma. <i>Br J Cancer</i> . 1997;76(7):930-4.
4.3-47	Schabel, FM Jr., Griswold, DP Jr., Corbett, TH, Laster, WR Jr., Mayo, JG, Llyod, H.H. Quantitative evaluation of anticancer agent activity in experimental animals. <i>Pharmac Ther. A</i> . 1977;1:411 35.
4.3-48	Shaheen RM, Tseng WW, Vellagas R, Liu W, Ahmad SA, Jung YD, et al. Effects of an antibody to vascular endothelial growth factor receptor-2 on survival, tumor vascularity, and apoptosis in a murine model of colon carcinomatosis. <i>Int J Oncol</i> . 2001;18(2):221-6.
4.3-49	Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralization of circulating Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. <i>J. Biol. Chem</i> . 2003; 278 (15):12605-8.
4.3-50	Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. <i>Clinical Science</i> 2005;109:227-41.
4.3-51	Traina TA, Norton L, Drucker K, Singh B. Nasal septum perforation in a bevacizumab-treated patient with metastatic breast cancer. <i>Oncologist</i> . 2006;11:1070-1.
4.3-52	Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? <i>Oncologist</i> 2010;15:130-41.
4.3-53	Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. <i>Nature Rev. Cancer</i> 2007;7:475-85.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

4.3-54	Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, Valentine PJ, Barry ST, Brave SR, et al. AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. <i>Cancer Res.</i> 2005;65 (10):4389-400.
4.3-55	Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis?correlation in invasive breast carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 1991;324:1-8.
4.3-56	Zimmermann RC, Xiao E, Husami N, Sauer MV, Lobo R, Kitajewski, et al. Short-term administration of antivascular endothelial growth factor antibody in the late follicular phase delays follicular development in the Rhesus monkey. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2001; 86(2):768-72.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.3.2-1	進行固形腫瘍又はリンパ腫の患者を対象に、アフリベルセプトを静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検逐次コホート用量漸増試験<TED6115>		20███-20███	米国の2施設	社内資料	参考資料
5.3.3.2-2	進行性固形腫瘍又はリンパ腫患者を対象に、アフリベルセプトを静注したときの安全性及び忍容性を検討する長期非盲検試験<TED6116>		20███-20███	米国の2施設	社内資料	参考資料
5.3.3.2-3	進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、標準用量の静注5-フルオロウラシル+ロイコポリン+オキサリプラチンの併用療法との併用下で、アフリベルセプトを2週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する用量漸増逐次コホート第1相試験<TCD6117>		20███-20███	米国の3施設	社内資料	参考資料
5.3.3.2-4	進行固形腫瘍患者を対象に、イリノテカン+5-フルオロウラシル+ロイコポリンの静注併用下で、アフリベルセプトを2週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第1相用量漸増逐次コホート試験<TCD6118>		20███-20███ (データカットオフ日)	海外2カ国 (フランス、ベルギー) の2施設	社内資料	参考資料
5.3.3.2-5	進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+5-フルオロウラシル静注併用下で、アフリベルセプトを3週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する用量漸増逐次コホート第1相試験<TCD6119>		20███-20███	海外2カ国 (フランス、米国) の3施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.3.3.2-6	進行性固形悪性腫瘍患者を対象に、ドセタキセル又はドセタキセル + シスプラチンの静注併用下で、アフリベルセプトを静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する多施設共同非盲検用量漸増逐次コホート第1相試験 <TCD6120>		20███ 20███	フランスの2施設	社内資料	参考資料
5.3.3.2-7	進行性固形癌患者を対象に、ゲムシタピンの1週間間隔の静注、又はゲムシタピンの1週間間隔の静注 + エルロチニブ併用下で、アフリベルセプトを2週間間隔で静注したときの安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検用量漸増逐次コホート第1相試験 <TCD6121>		20███ 20███	米国の4施設	社内資料	参考資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.3.5-1	POH0253: Population pharmacokinetic analysis: a combined analysis of phase I/II studies of free aflibercept in patients		20███ (Report issued date), 20███ (Amended report date)	sanofi-aventis research & development, Vitry (France)	社内資料	評価資料
5.3.3.5-2	POH0262: Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of aflibercept in EFC10547 study (Vanilla): A multinational, randomized, double-blind study, comparing the efficacy of aflibercept once every 2 weeks		20███ (Report issued date)	sanofi-aventis research & development, Chilly-Mazarin (France)	社内資料	評価資料
5.3.3.5-3	POH0274: Population pharmacokinetic analysis of free and bound aflibercept in EFC10261 study (Vital): "A multinational, randomized, double-blind study comparing aflibercept versus placebo		20███ (Report issued date)	sanofi-aventis research & development, Chilly-Mazarin (France)	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.3.3.5-4	POH0265: Population pharmacokinetic analysis of free and bound afibercept in EFC10262 study (Velour): "A Multinational, Randomized, Double-blind Study, Comparing the Efficacy of Afibercept		20■■■■ (Report issued date)	sanofi-aventis research & development, Chilly-Mazarin (France)	社内資料	評価資料
5.3.3.5-5	POH0265 - Amendment1: Population pharmacokinetic analysis of free and bound afibercept in EFC10262 study (Velour): "A Multinational, Randomized, Double-blind Study, Comparing the Efficacy of Afibercept		20■■■■ (Amended report date)	sanofi-aventis research & development, Chilly-Mazarin (France)	社内資料	評価資料
5.3.3.5-6	POH0437: Population pharmacokinetic analysis of free and bound afibercept in clinical study coded EFC11885: "A Single-Arm Phase II Study in Japan to Assess the Efficacy and Safety of Afibercept		20■■■■ (Report issued date), 20■■■■ (Amended report date)	sanofi-aventis research & development, Alfortville (France)	社内資料	評価資料
5.3.3.5-7	POH0251: Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of PDY6655 and PDY6656 phase I studies of afibercept in healthy subjects		20■■■■ (Report issued date)	sanofi-aventis research & development, Vitry (France)	社内資料	評価資料
5.3.3.5-8	POH0263: Population pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis: a combined analysis of Phase I/II studies of free and bound Afibercept		20■■■■ (Report issued date)	sanofi-aventis research & development, Chilly-Mazarin (France)	社内資料	評価資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.4.1-1	健康男性被験者を対象に、アフリベルセプトの皮下注と静注の心血管薬力学的作用及び薬物動態を比較する単一施設ランダム化非盲検単回投与クロスオーバー第1相試験 <PDY6655>		20■■■■ - 20■■■■	南アフリカの1施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.3.4.1-2	健康男性被験者を対象に、アフリベルセプトの単回静注の心血管薬力学的作用及び薬物動態を検討する単一施設ランダム化二重盲検プラセボ対照用量漸増第1相試験 <PDY6656>		2011/11/20 - 2012/01/20	ドイツの1施設	社内資料	参考資料
-----------	---	--	-------------------------	---------	------	------

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.4.2-1	癌患者を対象に、ドセタキセル併用下で、アフリベルセプトとプラセボのQTcを比較するランダム化二重盲検プラセボ対照第1相試験 <TES10897>			海外7カ国（ドイツ、イタリア、ベルギー、ルーマニア、米国、デンマーク、トルコ）の20施設	社内資料	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.5.1-1	オキサリプラチンを含む治療が無効となった遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者を対象に、静注5-フルオロウラシル + ロイコボリン + イリノテカンの併用療法でのイリノテカン + 5-フルオロウラシル併用下で、アフリベルセプト又はプラセボを2週間間隔で注射したときの有効性を比較する国際共同ランダム化二重盲検試験 <EFC10262>		2007/11/2011/2 (データカットオフ日)	海外28カ国（アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、チリ、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、韓国、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、プエルトリコ、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、トルコ、ウクライナ、英国、米国）の176施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	オキサリプラチンを含む化学療法で増悪した遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者を対象とした、静注5-フルオロウラシル + ロイコボリン + イリノテカンの併用療法との併用時のアフリベルセプトの国際共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検臨床試験 <EFC11338>		2012/7/2015/3/	アジア太平洋地域（中国、日本、シンガポール、香港、台湾）の37施設	社内資料	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	課題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
------	----	---------	--------	--------	--------	-----------

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.3.5.2-1	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となった遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者を対象に、アフリベルセプト2週間間隔投与と静注5-フルオロウラシル+ロイコボリン又はアイソボリン+イリノテカンの併用療法との併用時の有効性及び安全性を検討する国内単群第2相臨床試験 <EFC11885>		2013/7 - 2015/8	国内の19施設	社内資料	評価資料
5.3.5.2-2	遠隔転移を有する結腸・直腸癌患者を対象としたアフリベルセプトの2週間間隔点滴静注における静注5-フルオロウラシル+アイソボリン+イリノテカンの併用療法との併用時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検、用量漸増、第1相臨床試験 <TCD10794>		2009/6 - 2012/6	国内の3施設	社内資料	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.5.3-1	Subgroup analysis report		20 (Report issued date)	-	社内資料	評価資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.5.4-1	進行固形悪性腫瘍患者を対象としたAVE0005の2週間間隔点滴静脈内投与におけるテガフル+ギメラシル+オテラシルカリウムの配合剤併用時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する非盲検、用量漸増、単剤-併用複合型第1相臨床試験 <TED10089>		2007/3 - 2011/1	国内の2施設	社内資料	評価資料
5.3.5.4-2	白金製剤抵抗性、並びにトポテカン及び/又はリポソーム化ドキシソルピシン抵抗性の進行卵巣癌患者を対象に、アフリベルセプトを2週間間隔で静注したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検並行群間2段階試験 <ARD6122>		2006/5 - 2010/3	海外11カ国 (オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイス、米国) の49施設	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.3.5.4-3	再発症候性の悪性腹水を伴う進行卵巣癌患者を対象に、アフリベルセプトの2週間間隔での静注を検討する多施設共同非盲検単群試験<ARD6772>		2006/10/ - 2008/11/	海外3カ国 (イタリア、スウェーデン、米国) の6施設	社内資料	参考資料
5.3.5.4-4	再発症候性の悪性腹水を伴う進行卵巣癌患者を対象に、アフリベルセプトを2週間間隔で静注したときの効果を検討する多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験<EFC6125>		2006/7/ - 2009/10/	海外7カ国 (ベルギー、カナダ、ハンガリー、インド、イスラエル、英国、米国) の23施設	社内資料	参考資料
5.3.5.4-5	白金製剤及びエルロチニブ抵抗性の、局所進行又は転移性の非小細胞肺癌患者を対象に、アフリベルセプトを2週間間隔で静注したときの有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検単群2段階試験<ARD6123>		2006/1/ - 2008/7/ (データカットオフ日)	海外3カ国 (米国、カナダ、フランス) の23施設	社内資料	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料/参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Report body			-	社内資料	参考資料
5.3.6-2	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 1			-	社内資料	参考資料
5.3.6-3	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 2			-	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.3.6-4	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 3.1			-	社内資料	参考資料
5.3.6-5	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 3.2			-	社内資料	参考資料
5.3.6-6	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 3.3			-	社内資料	参考資料
5.3.6-7	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 4			-	社内資料	参考資料
5.3.6-8	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 5.1			-	社内資料	参考資料
5.3.6-9	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 5.2			-	社内資料	参考資料
5.3.6-10	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 6			-	社内資料	参考資料
5.3.6-11	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 7			-	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.3.6-12	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 8			-	社内資料	参考資料
5.3.6-13	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT(04-Aug-2015 to 03-Feb-2016) - Appendix 9			-	社内資料	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	患者データ一覧表及び症例記録
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 1.1 Individual Patient Listings
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 1.2 Individual Patient Listings
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 1.3 Individual Patient Listings
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 1.4 Individual Patient Listings
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 1.5 Individual Patient Listings
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 1.6 Individual Patient Listings
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 1.7 Individual Patient Listings
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 2.1 Adverse Events
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 2.2 Adverse Events
5.3.7-1	試験症例一覧表 Appendix 2.3 Adverse Events
5.3.7-2	副作用症例一覧表 Appendix 3.1 Drug Related Adverse Events
5.3.7-2	副作用症例一覧表 Appendix 3.2 Drug Related Adverse Events
5.3.7-2	副作用症例一覧表 Appendix 3.3 Drug Related Adverse Events
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表 Appendix 4 Serious Adverse Events
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.1 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.2 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.3 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.4 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.5 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.6 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.7 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.8 Laboratory Data
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表 Appendix 5.9 Laboratory Data

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol. 2004 Apr 1;22(7):1209-14.
5.4-2	大腸癌研究会編, 大腸癌治療ガイドライン医師用2014年版. 金原出版株式会社. 28-35ページ
5.4-3	Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
5.4-4	Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.4-5	Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. <i>J Clin Oncol.</i> 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
5.4-6	Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2013 Jan;14(1):29-37.
5.4-7	Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 May;16(5):499-508.
5.4-8	Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2008 May 10;26(14):2311-9.
5.4-9	Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2010 Nov 1;28(31):4706-13.
5.4-10	Folkman J. Addressing tumor blood vessels. <i>Nat Biotechnol.</i> 1997 Jun;15(6):510.
5.4-11	Dvorak HF, Dvorak AM, Manseau EJ, Wiberg L, Churchill WH. Fibrin gel investment associated with line 1 and line 10 solid tumor growth, angiogenesis, and fibroplasia in guinea pigs. Role of cellular immunity, myofibroblasts, microvascular damage, and infarction in line 1 tumor regression. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 1979 Jun;62(6):1459-72.
5.4-12	Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2003 Jun 1;21(11):2059-69.
5.4-13	Hess GP, Wang PF, Quach D, Barber B, Zhao Z. Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Patterns of Chemotherapy and Biologic Therapy Use in US Medical Oncology Practice. <i>J Oncol Pract.</i> 2010 Nov;6(6):301-7.
5.4-14	Suenaga M, Nishina T, Mizunuma N, Yasui H, Ura T, Denda T, et al. Multicenter phase II study of FOLFIRI plus bevacizumab after discontinuation of oxaliplatin-based regimen for advanced or recurrent colorectal cancer (CR0802). <i>BMC Cancer.</i> 2015 15:176
5.4-15	Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin based therapy: the randomized phase III EAGLE study. <i>Ann Oncol.</i> 2015 26 (7): 1427-1433.
5.4-16	アバスチン添付文書 (2015年12月改定 第16版) http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_4291413A1022_1_17
5.4-17	International Conference on Harmonization, Topic E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, May 2005.
5.4-18	Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. <i>Angiogenesis.</i> 2004; 7(3):193-201.
5.4-19	Salven P, Mänpää H, Orpana A, Alitalo K, Joensuu H. Serum vascular endothelial growth factor is often elevated in disseminated cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 1997; 3(5):647-51.
5.4-20	International Conference on Harmonization (ICH) Topic S6 (R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.4-21	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. <i>J Immunol Methods</i> . 2004; 289(1-2):1-16.
5.4-22	Gupta E, Mick R, Ramirez J, Wang X, Lestingi TM, Vakes EE, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the topoisomerase inhibitor irinotecan in cancer patients. <i>J Clin Oncol</i> . 1997; 15:1502-10.
5.4-23	Terret C, Erdocian E, Guimbaud R, Boisdron-Celle M, McLeod HL, Féty-Deporte R, et al. Dose and time dependencies of 5-fluorouracil pharmacokinetics. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2000; 68:270-9.
5.4-24	Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinnink WW, van Oosterom AT, et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in Phase II studies in patients with cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 1998; 16(1):187-96.
5.4-25	Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2006; 24(31):4963-70.
5.4-26	Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, et al. A Phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. <i>J Clin Oncol</i> . 1991; 9:491-8.
5.4-27	Delaloge S, Llombart A, Di Palma M, Tourani JM, Turpin F, Ni L, et al. Gemcitabine in patients with solid tumors and renal impairment. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2004; 27:289-93.
5.4-28	Rakhit A, Pantze MP, Fettner S, Jones HM, Charoin JE, Riek M, et al. The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP™) predicts in vivo metabolic inhibition. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2008; 64:31-41.
5.4-29	Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, Carbone DP, Henderson T, Kim ES, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with the HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2005; 23:2544-55.
5.4-30	Hanauske AR, Chen V, Paoletti P, Niyikiza C. Pemetrexed disodium: a novel antifolate clinically active against multiple solid tumors. <i>The Oncologist</i> . 2001; 6:363-73.
5.4-31	Dy G, Suri A, Reid JM, Sloan JA, Pitot HC, Alberts SR, et al. A phase IB study of the pharmacokinetics of gemcitabine and pemetrexed, when administered in rapid sequence to patients with advanced solid tumors. <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2005; 55(6):522-30.
5.4-32	Sarapa N, Britto MR. Challenges of characterizing proarrhythmic risk due to QTc prolongation induced by nonadjuvant anticancer agents. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2008;7(3):305-18.
5.4-33	Morganroth J, Shah RR, Scott JW. Evaluation and management of cardiac safety using the electrocardiogram in oncology clinical trials: focus on cardiac repolarization (QTc interval). <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2010; 87(2):166-74.
5.4-34	Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. <i>J Clin Oncol</i> . 2004 Jan 15;22(2):229-37.
5.4-35	Muro K, Boku N, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study). <i>Lancet Oncol</i> . 2010 Sep;11(9):853-60.
5.4-36	Edwards D. On model prespecification in confirmatory randomized studies. <i>Stat Med</i> . 1999 Apr 15;18(7):771-85.
5.4-37	Peeters M, Strickland AH, Lichinitser M, Suresh AV, Manikhas G, Shapiro J, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. <i>Br J Cancer</i> . 2013 Feb 19; 108(3): 503–11.

1.12 添付資料一覧

AVE0005 - アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)

5.4-38	Cohn AL, Taberero J, Maurel J, Nowara E, Sastre J, Chuah BY, et al. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab or conatumumab in combination with FOLFIRI for second-line treatment of mutant KRAS metastatic colorectal cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2013 Jul;24(7):1777-85.
5.4-39	Eskens FA, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; A review. <i>Eur J Cancer.</i> 2006;42(18):3127-39.
5.4-40	Uy AL, Simper NB, Champeaux AL, Perkins RM. Progressive bevacizumab-associated renal thrombotic microangiopathy. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2009;2:36-9.
5.4-41	Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. <i>Oncology.</i> 2010;79(1-2):27-38.
5.4-42	Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2004;22(11):2184-91.
5.4-43	Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. <i>JAMA.</i> 2008;300(19):2277-85.
5.4-44	Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta Oncol.</i> 2010;49(3):287-97.
5.4-45	Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. <i>Ann Surg Oncol.</i> 2007;14(6):1860-9.
5.4-46	Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. <i>Lancet Oncol.</i> 2009;10:559-68.
5.4-47	Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. <i>N Engl J Med.</i> 2006;354:980-2.
5.4-48	Allen J, Adlakh A, Bergethon P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. <i>Arch neurol.</i> 2006;63(10):1475-8.
5.4-49	Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. <i>Oncology.</i> 2009;76:209-11.
5.4-50	Fakih M, Lombardo J. Bevacizumab-induced nasal septum perforation. <i>The Oncologist.</i> 2006;11(1):85-6.
5.4-51	Traina T, Norton L, Drucker K, Singh B. Nasal septum perforation in a bevacizumab-treated patient with metastatic breast cancer. <i>The Oncologist.</i> 2006;11(10):1070-1.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.A.3 添加剤
3.2.R 各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

CTD番号・項目名
4.2.1.2 副次的薬理試験
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.4 代謝
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.3.1 In Vitro 試験
4.2.3.3.2 In Vivo 試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.2 免疫毒性試験
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書