

再審査報告書

令和 8 年 8 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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
有 効 成 分 名	アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	サノフィ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 29 年 3 月 30 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ザルトラップ点滴静注 100 mg 及び同点滴静注 200 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の令和 6 年 4 月に「動脈解離」が重要な特定されたリスクとして新たに設定された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における特定使用成績調査	・該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象として、本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集する。
安全性検討事項	高血圧、蛋白尿・ネフローゼ症候群、出血、動脈血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、瘻孔、可逆性後白質脳症症候群、TMA、Infusion reaction、創部治癒遅延、好中球減少症・発熱性好中球減少症、重度の下痢、外骨腫、骨壊死、間質性肺疾患
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤の効能・効果に該当する患者のうち、本剤を新規に投与する患者 なお、全ての治療介入がある臨床試験に登録されている症例は除外した。

実施期間	調査期間：平成 29 年 12 月～令和 2 年 5 月 登録期間：平成 29 年 12 月～令和元年 6 月 登録期間終了前に目標登録症例数 250 例に達したため登録期間を早期に終了した。
目標症例数	200 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤投与開始から最大 1 年間
実施施設数	64 施設
収集症例数	245 例
安全性解析対象症例数	235 例
有効性解析対象症例数	198 例*
備考	*有効性解析除外症例（37 例）：有効性評価が「無し」・「未記載」（32 例）等

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査（以下、「本調査」）における発現状況は表 4 のとおりであった（各リスクの定義は別添参照）。蛋白症・ネフローゼ症候群の発現割合は 31.5%（74/235 例）で、承認時までの臨床試験（海外第Ⅲ相試験：EFC10262 試験及び国内第Ⅱ相試験：EFC11885 試験）における蛋白尿・ネフローゼ症候群の有害事象発現割合（10.6%（65/611 例）及び 30.6%（19/62 例））と比較して高かったが、本調査においては、蛋白尿（58 例）、ネフローゼ症候群（1 例）以外に、承認時までの臨床試験とは異なり、尿蛋白（13 例）、尿中蛋白陽性（4 例）及び尿中蛋白／クレアチニン比増加（1 例）が含まれていることの影響が考えられた。その他の安全性検討事項についても臨床上の懸念となる事項はなかった。令和 6 年 4 月に重要な特定されたリスクに追加した動脈解離について、再審査期間中に収集された症例は 1 例（大動脈解離）のみであった。なお、副作用の発現に影響を及ぼす背景因子について検討したが、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況^(注)

安全性解析対象症例数	235 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
高血圧	1 (0.4)	40 (17.0)
蛋白尿・ネフローゼ症候群	6 (2.6)	68 (28.9)
出血	5 (2.1)	11 (4.7)
動脈血栓塞症	0	0
静脈血栓塞症	6 (2.6)	0
消化管穿孔	3 (1.3)	0
瘻孔	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.4)	0
TMA	0	0
Infusion reaction	1 (0.4)	4 (1.7)
創部治癒遅延	0	1 (0.4)
好中球減少症・発熱性好中球減少症	21 (8.9)	32 (13.6)
重度の下痢	0	14 (6.0)
重要な潜在的リスク	—	—
外骨腫	0	0
骨壊死	0	0
間質性肺疾患	3 (1.3)	0

MedDRA/J version (23.1)

(注)：特定使用成績調査の実施計画書に未設定の安全性検討事項は本表には記載していない。

また、本調査における副作用発現割合は 71.1%（167/235 例）であり、承認時までの国内第Ⅱ相試験（EFC11885 試験）及び海外第Ⅲ相試験（EFC10262 試験/VELOUR 試験）の副作用発現割合（各 100%（62/62 例）及び 95.6%（584/611 例））と比較して高くはなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 227 例 315 件、予測できない重篤な副作用は 120 例 153 件、予測できない非重篤な副作用は 203 例 317 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 10 件以上収集された主な副作用は表 5 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、貧血、悪心、嘔吐、便秘、腸閉塞、脱毛症については、本剤との因果関係が否定できない症例の集積を踏まえ「使用上の注意」へ追記して注意喚起することとした。その他の「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、情報が不十分なため本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

なお、「動脈解離」については血管内皮増殖因子／同受容体（VEGF/VEGFR）阻害剤の動脈解離のリスクに関するデータベース調査の結果等を踏まえ、令和 6 年 2 月に「重大な副作用」の項に追加した。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	300	470	129	153	203	317
血液およびリンパ系障害	24	26	15	16	9	10
貧血	10	11	2	2	8	9
神経系障害	57	64	19	21	39	43
神経系障害	15	15	1	1	14	14
味覚障害	13	13	1	1	12	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	26	17	17	8	9
間質性肺疾患	11	11	11	11	0	0
胃腸障害	89	110	26	27	64	83
便秘	12	12	0	0	12	12
悪心	40	40	2	2	38	38
嘔吐	15	15	2	2	13	13
皮膚および皮下組織障害	52	64	6	7	46	57
脱毛症	25	25	5	5	20	20
発疹	11	11	1	1	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	55	58	13	14	42	44
浮腫	10	10	0	0	10	10
発熱	16	16	5	5	11	11

MedDRA/J version (27.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性評価対象症例 198 例のうち、評価指標に RECIST¹⁾ 1.1 を用いて評価された 165 例を対象とした。本調査の有効性評価は、RECIST 1.1 による奏効率及び病勢コントロール率とした²⁾。

本調査における奏効率 [95%信頼区間] は 5.5% (9/165 例) [2.5, 10.1] で、2nd line としての使用では 9.3% (8/86 例) [4.1, 17.5] であった。承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、国内第Ⅱ相試験（EFC11885 試験）における奏効率 8.3% (5/60 例) [1.3, 15.3] と大きな違いはなく、本調査の有効性に特段の問題はないと考える。また、本調査における病勢コントロール率は 47.3% (78/165 例) [39.5, 55.2] であった。なお、有効性に影響を及ぼす背景因子について検討したが、本剤の有効性が懸念される特筆すべき因子は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 1 件（研究報告なし）であった。その概要を表 6 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂

¹⁾ 固形がんの治療効果判定基準

²⁾ 「完全奏効（CR）」、「部分奏効（PR）」、「安定（SD）」及び「進行（PD）」の 4 区分で評価し、CR+PR の症例割合を奏効率、CR+PR+SD の症例割合を病勢コントロール率とした。

の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告の概要

措置報告	マレーシアにおいて、本剤の顎骨壊死のリスクに関する注意喚起が添付文書に追記され、医療従事者向けにレターが発出されたとの情報（平成 29 年 4 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において、MedDRA を省略し、標準検索式を SMQ、高位グループ語を HLGT、高位語を HLT、基本語を PT と略す。
重要な特定されたリスク	—
高血圧	SMQ の「高血圧（狭域）」に該当する事象
蛋白尿・ネフローゼ症候群	PT の「タンパク尿」、「ネフローゼ症候群」、「尿中タンパク/クレアチニン比増加」及び「尿中タンパク陽性」に該当する事象
出血	SMQ の「出血（狭域）」に該当する事象
動脈血栓塞栓症	SMQ の「動脈の塞栓および血栓（狭域）（血栓性微小血管症を除く）」、PT の「脾臓梗塞」、「脳血管発作」、「心臓内血栓」、「塞栓症」、「医療機器関連の塞栓症」、「注入部位血栓」、「急性冠動脈症候群」、「狭心症」、「不安定狭心症」、「心筋虚血」、「虚血性大腸炎」、「末梢性虚血」及び「低酸素性虚血性脳症」に該当する事象
静脈血栓塞栓症	SMQ の「静脈の塞栓および血栓（狭域）（上大静脈症候群を除く）」、PT の「脾臓梗塞」、「脳血管発作」、「心臓内血栓」、「塞栓症」、「医療機器関連の塞栓症」、「注入部位血栓」、「急性冠動脈症候群」、「狭心症」、「不安定狭心症」、「心筋虚血」、「虚血性大腸炎」、「末梢性虚血」及び「低酸素性虚血性脳症」に該当する事象
消化管穿孔	SMQ の「消化管の穿孔」に該当する事象のうち、瘻孔に該当する事象を除く事象
瘻孔	HLT の「消化管瘻」、PT の「瘻孔」、「リンパ瘻」、「動静脈瘻」、「乳管瘻」、「胸膜皮膚瘻」、「胸膜瘻」、「気管支瘻」、「気管瘻」、「肺瘻」、「肝内門脈肝静脈瘻」、「胆嚢瘻」、「胆管瘻」、「尿管瘻」、「尿道瘻」、「膀胱瘻」、「膀胱皮膚瘻」、「女性生殖器瘻」、「子宮瘻」、「膣瘻」及び「男性生殖器瘻」に該当する事象
可逆性後白質脳症症候群	PT の「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象
TMA	PT の「血栓性微小血管症」に該当する事象
Infusion reaction	SMQ の「過敏症（狭域）」及び「血管浮腫（狭域＋広域）」、PT の「血圧低下」、「拡張期血圧低下」、「収縮期血圧低下」、「チアノーゼ」、「眼そう痒症」、「過換気」、「鼻閉塞」、「眼充血」、「異物感」、「頻呼吸」、「後天性表皮水疱症」、「類天疱瘡」、「天疱瘡」及び「閉塞性気道障害」、HLGT の「投与部位反応」に該当する事象
創部治癒遅延	PT の「治癒不良」、「腹部創離開」、「創壊死」、「漿液腫」、「創離開」、「縫合部離開」、「創腐敗」及び「術後創合併症」に該当する事象
好中球減少症・発熱性好中球減少症重度	PT の「好中球減少症」、「好中球数減少」及び「発熱性好中球減少症」に該当する事象
重度の下痢	PT の「下痢：重篤（死亡、生命を脅かす、入院）」の下痢に該当する事象、Grade3 以上
重要な潜在的リスク	—
外骨腫	PT の「外骨腫（EU-RMP の市販後データ検索条件より）」に該当する事象
骨壊死	SMQ の「骨壊死」、PT の「骨壊死」、「顎骨壊死」及び「骨硬化症」に該当する事象のうち、「顎痛」及び「鼠径部痛」を除く事象
間質性肺疾患	SMQ の「間質性肺疾患」に該当する事象

MedDRA/J version (23.1)