

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤

フルキンチニブカプセル

フリュザクラ<sup>®</sup>カプセル 1mgフリュザクラ<sup>®</sup>カプセル 5mgFRUZAQLA<sup>®</sup> capsules 1mg & 5mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	フリュザクラカプセル 1mg：1カプセル中フルキンチニブとして 1mg フリュザクラカプセル 5mg：1カプセル中フルキンチニブとして 5mg
一般名	和名：フルキンチニブ（JAN） 洋名：Fruquintinib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：2024年11月20日 販売開始年月日：2024年11月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田薬品工業株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-566-587 受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く） くすり相談チャットボット「DI-bot」 <a href="https://www.takedamed.com/contact/">https://www.takedamed.com/contact/</a> （二次元コード） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a>



本IFは2026年2月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

---

## I. 概要に関する項目

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

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	7
(1) 剤形の区別.....	7
(2) 製剤の外観及び性状.....	7
(3) 識別コード.....	7
(4) 製剤の物性.....	7
(5) その他.....	7
2. 製剤の組成.....	7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	7
(2) 電解質等の濃度.....	7
(3) 熱量.....	8

3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8
4. 力価.....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	14
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	14
9. 溶出性.....	14
10. 容器・包装.....	15
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	15
(2) 包装.....	15
(3) 予備容量.....	15
(4) 容器の材質.....	15
11. 別途提供される資材類.....	15
12. その他.....	15
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果.....	16
2. 効能又は効果に関連する注意.....	16
3. 用法及び用量.....	17
(1) 用法及び用量の解説.....	17
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	17
4. 用法及び用量に関連する注意.....	19
5. 臨床成績.....	27
(1) 臨床データパッケージ.....	27
(2) 臨床薬理試験.....	31
(3) 用量反応探索試験.....	58
(4) 検証的試験.....	63
(5) 患者・病態別試験.....	111
(6) 治療的使用.....	112
(7) その他.....	112
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	113
2. 薬理作用.....	113
(1) 作用部位・作用機序.....	113
(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	114
(3) 作用発現時間・持続時間.....	117
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移.....	118
(1) 治療上有効な血中濃度.....	118
(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	118
(3) 中毒域.....	119
(4) 食事・併用薬の影響.....	119
2. 薬物速度論的パラメータ.....	123
(1) 解析方法.....	123
(2) 吸収速度定数.....	123
(3) 消失速度定数.....	123
(4) クリアランス.....	124

(5) 分布容積.....	124
(6) その他.....	124
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	124
(1) 解析方法.....	124
(2) パラメータ変動要因.....	124
4. 吸収.....	124
5. 分布.....	125
(1) 血液－脳関門通過性.....	125
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	125
(3) 乳汁への移行性.....	125
(4) 髄液への移行性.....	125
(5) その他の組織への移行性.....	125
(6) 血漿蛋白結合率.....	127
6. 代謝.....	127
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	127
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	128
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	128
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	128
7. 排泄.....	128
8. トランスポーターに関する情報.....	129
9. 透析等による除去率.....	129
10. 特定の背景を有する患者.....	130
11. その他.....	130

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	131
2. 禁忌内容とその理由.....	132
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	132
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	132
5. 重要な基本的注意とその理由.....	132
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	133
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	133
(2) 腎機能障害患者.....	134
(3) 肝機能障害患者.....	134
(4) 生殖能を有する者.....	135
(5) 妊婦.....	135
(6) 授乳婦.....	136
(7) 小児等.....	136
(8) 高齢者.....	136
7. 相互作用.....	136
(1) 併用禁忌とその理由.....	136
(2) 併用注意とその理由.....	136
8. 副作用.....	137
(1) 重大な副作用と初期症状.....	137
(2) その他の副作用.....	149
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	150
10. 過量投与.....	150
11. 適用上の注意.....	151

12. その他の注意.....	151
(1) 臨床使用に基づく情報.....	151
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	151
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験.....	152
(1) 薬効薬理試験.....	152
(2) 安全性薬理試験.....	152
(3) その他の薬理試験.....	153
2. 毒性試験.....	153
(1) 単回投与毒性試験.....	153
(2) 反復投与毒性試験.....	153
(3) 遺伝毒性試験.....	154
(4) がん原性試験.....	154
(5) 生殖発生毒性試験.....	155
(6) 局所刺激性試験.....	155
(7) その他の特殊毒性.....	155
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分.....	156
2. 有効期間.....	156
3. 包装状態での貯法.....	156
4. 取扱い上の注意.....	156
5. 患者向け資材.....	156
6. 同一成分・同効薬.....	156
7. 国際誕生年月日.....	156
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	156
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	156
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	157
11. 再審査期間.....	157
12. 投薬期間制限に関する情報.....	157
13. 各種コード.....	157
14. 保険給付上の注意.....	157
<b>X I . 文献</b>	
1. 引用文献.....	158
2. その他の参考文献.....	158
<b>X II . 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況.....	159
2. 海外における臨床支援情報.....	160
(1) 妊婦等に関する海外情報.....	160
(2) 小児等に関する記載.....	162
<b>X III . 備考</b>	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....	163
(1) 粉碎.....	163
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	163
2. その他の関連資料.....	163

## 略語集

略語	略語内容	
AESI	adverse events of special interest	注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
BSC	best supportive care	最良な支持療法
<i>BRAF</i>	B-Raf proto-oncogene	—
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CHOL	cholesterol	コレステロール
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	mismatch repair deficient	ミスマッチ修復機構欠損
pMMR	mismatch repair proficient	ミスマッチ修復機構正常
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	—
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
EORTC	european organization for research and treatment of cancer	—
EQ-5D-5L	EuroQol Group 5-dimension 5-level	—
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
INR	international normalized ratio	国際標準比
ITT	intent-to-treat	—
<i>K-RAS</i>	kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	—
mBC	metastatic breast cancer	転移性乳癌
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸癌
MMRM	mixed-model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MSS	microsatellite stable	マイクロサテライト安定性
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NE	not evaluable	評価不能
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィ
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCE	polychromatic erythrocyte	多染色性赤血球

略語	略語内容	
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存率
PK	pharmacokinetics	薬物動態
pMMR	proficient mismatch repair	ミスマッチ修復機能
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
QLQ-C30	Quality of Life Core Questionnaire	－
QOL	quality of life	生活の質
RAS	rat sarcoma	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
RP2D	recommended phase 2 dose	第II相試験推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	stable disease	安定
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療中に発現した有害事象
TG	triglycerides	トリグリセリド
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
VAS	visual analog scale	視覚的アナログスケール
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
V <sub>d</sub> /F	oral terminal apparent volume of distribution	終末相における見かけの分布容積

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

フルキンチニブは、HUTCHMED Limited（旧名：Hutchison MediPharma Limited）が創製した、低分子抗腫瘍キナゾリンクラスの新規経口チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）であり、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1、-2 及び-3 に対して阻害作用を有する。VEGFR を介した血管内皮増殖因子（VEGF）によるシグナル伝達は腫瘍血管新生及び腫瘍増殖において重要な役割を果たしており、VEGFR 阻害は抗癌治療として広く認められている。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（mCRC）に対する治療では、確立された一次及び二次全身療法として、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含むレジメンによる細胞傷害性化学療法が使用され、抗 VEGF 薬又は抗 VEGFR-2 薬、RAS 遺伝子野生型患者に対しては抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）抗体薬との併用療法が用いられる。三次治療以降ではトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブが使用される。しかしながら、更なる追加治療が可能な患者は、利用可能な臨床試験への参加や過去に受けた治療薬の再投与を検討することになるため、広範な mCRC 患者集団に対する新たな治療選択肢が求められている。

フルキンチニブの臨床開発は 2011 年より中国で開始され、2014 年より本剤の主要な臨床試験である mCRC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（検証試験、2013-013-00CH1 試験；FRESCO 試験）が実施された。その結果、2018 年 9 月 4 日に中国において「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法による前治療歴、抗 VEGF 療法、RAS 野生型の場合の抗 EGFR 療法歴を有する mCRC 患者に対する治療」の効能又は効果で承認された。その後、米国を含むグローバル開発が進められた。2020 年より本剤の主要な臨床試験である mCRC 患者を対象とした日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（検証試験、2019-013-GLOB1 試験；FRESCO-2 試験）が実施され、本剤の有効性及び安全性が検討された。これらの結果より、米国では 2023 年 11 月、欧州では 2024 年 6 月に承認された。本邦では「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」の効能又は効果で 2024 年 9 月に製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) フルキンチニブは、VEGFR-1、-2 及び-3 に対する選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。  
(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

- (2) フリュザクラカプセルは、1 日 1 回 3 週間経口投与し、その後 1 週間休薬する。  
通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。

(「V. 3. 用法及び用量」及び「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- (3) フリュザクラカプセルは、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌（mCRC）患者を対象とした臨床試験において、全生存期間（OS）を有意に延長させた。

<国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）<sup>\*1</sup>>

標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン<sup>\*2</sup>、イリノテカン）、及び抗 VEGF 療法、並びに RAS 野生型の場合は抗 EGFR 療法を含む前治療歴を有し<sup>\*3</sup>、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかの治療中に進行

が認められた又は不耐であった mCRC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（2019-013-GLOB1 試験/FRESCO-2 試験）（検証試験）における OS（主要評価項目）の中央値は本剤群で 7.4 ヶ月、プラセボ群で 4.8 ヶ月、プラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.66 (95%CI: 0.55, 0.80、 $p < 0.001$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

※1：本試験は、安全性導入期（日本人患者を対象とした非盲検試験）、及び主要パート（国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照比較第Ⅲ相試験）から構成された。主要パートに日本人患者を登録するにあたり、日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤の安全性、忍容性及び薬物動態などを確認する目的で、安全性導入期を設定した。主要パートにおいては、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における本剤の有効性及び安全性を検討した。

※2：術後補助療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後 6 ヶ月以内に増悪した患者は、遠隔転移後にオキサリプラチンが投与されていなくても対象とした。

※3：高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 又はミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) 腫瘍を有する患者は免疫チェックポイント阻害剤による治療歴があることとし、*BRAF*V600E 変異腫瘍を有する患者は *BRAF* 阻害剤による治療歴があることとした。

（「Ⅳ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

<海外第Ⅲ相試験（FRESCO 試験）>

標準的な化学療法<sup>※4</sup>による前治療歴を有し、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブ未使用の mCRC 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（2013-013-00CH1 試験/FRESCO 試験）（検証試験）では、OS（主要評価項目）のプラセボ群に対する本剤群のハザード比は 0.65 (95%CI : 0.51, 0.83、 $p < 0.001$ 、層別 log-rank 検定) であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（海外データ）。

※4：標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）及び、抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法を含む前治療歴（FRESCO 試験では 2 ライン以上）を有する mCRC 患者

（「Ⅳ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

#### (4) 副作用

重大な副作用として、高血圧 (29.2%)、皮膚障害 (28.3%)、出血 (7.2%)、消化管穿孔 (1.3%)、動脈血栓塞栓症 (0.4%)、静脈血栓塞栓症 (0.7%)、可逆性後白質脳症症候群 (0.2%)、動脈解離（頻度不明）及びネフローゼ症候群（頻度不明）があらわれることがある。

主な副作用は、無力症 (24.6%)、下痢、口内炎、蛋白尿、疲労、発声障害、甲状腺機能低下症、食欲減退、粘膜の炎症（各 10%以上）であった。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

(2026年2月時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

##### ■ 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出血</li> <li>・ 高血圧</li> <li>・ 可逆性後白質脳症症候群</li> <li>・ 消化管穿孔</li> <li>・ 皮膚障害</li> <li>・ 静脈血栓塞栓症</li> <li>・ 動脈解離</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 動脈血栓塞栓症</li> <li>・ 創傷治癒遅延</li> <li>・ ネフローゼ症候群</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

##### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

##### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フリユザクラカプセル 1 mg

フリユザクラカプセル 5 mg

#### (2) 洋名

FRUZAQLA capsules 1 mg & 5 mg

#### (3) 名称の由来

海外に準じた

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

フルキンチニブ（JAN）

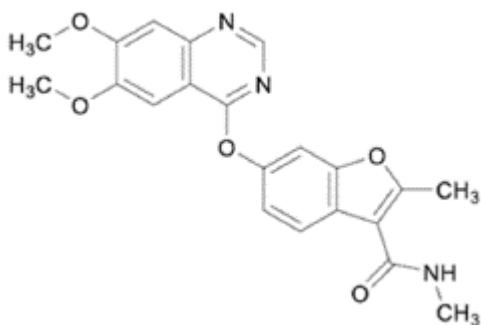
#### (2) 洋名（命名法）

Fruquintinib（JAN）

#### (3) ステム（stem）

-tinib：チロシンキナーゼ阻害剤

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>、分子量：393.39

### 5. 化学名（命名法）又は本質

6-[(6,7-ジメトキシキノザリン-4-イル)オキシ]-N,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド  
6-[(6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-N,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

HMPL-013、013、HM5006462、TAK-113

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～オフホワイトの粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒	20°Cでの溶解度 (mg/mL)
氷酢酸	>100
ジクロロメタン-メタノール混合液 (3 : 1)	>35
メタノール	0.78
アセトニトリル	0.58
アセトン	0.80
テトラヒドロフラン	2.14
水	0.0003
0.1 mol/L 塩酸	0.095
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム	0.0008

溶媒	37°Cでの溶解度 (µg/mL)
0.1 mol/L 塩酸	129.9
酢酸緩衝液 (pH4.5)	0.9
リン酸塩緩衝液 (pH6.8)	0.9
水	0.7

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

##### (3) 吸湿性

認められない

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 245.5~246.5°C

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa : 2.78

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

##### (6) 分配係数

Log P : 3.06 (オクタノール/水)

Log D : 3.12 (オクタノール/pH6.8 緩衝液)

Log D : 3.15 (オクタノール/pH7.4 緩衝液)

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃／60% RH	低密度ポリエチレン袋 <sup>a</sup>	60 ヶ月	規格内であった。
中間的試験	30℃／65% RH	低密度ポリエチレン袋 <sup>a</sup>	60 ヶ月	規格内であった。
加速試験	40℃／75% RH	低密度ポリエチレン袋 <sup>a</sup>	6 ヶ月	規格内であった。

a：さらにアルミニウムラミネート袋に入れて試験した

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、粒子径、結晶形、含量

(承認時資料：2024年9月)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収分析

液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

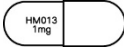

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	フリユザクラカプセル 1 mg	フリユザクラカプセル 5 mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色	キャップ：黄色 ボディ：白色	キャップ：黄色 ボディ：黄色
形状		
号数	3号	1号
長径 (mm)	約 15.9	約 19.4
短径 (mm)	約 5.8	約 6.9
質量 (mg)	約 100	約 336

#### (3) 識別コード

フリユザクラカプセル 1 mg

表示部位：カプセル

表示内容：HM013 1mg

フリユザクラカプセル 5 mg

表示部位：カプセル

表示内容：HM013 5mg

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フリユザクラカプセル 1 mg	フリユザクラカプセル 5 mg
有効成分	1 カプセル中フルキンチニブとして 1 mg	1 カプセル中フルキンチニブとして 5 mg
添加剤	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、タルク (カプセル本体) ゼラチン、酸化チタン、黄色 4 号、黄色 5 号	

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）である。製剤特有の分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60% RH	/	瓶包装品※ (21 カプセル/瓶)	最長 60 ヶ月、継続中	24 ヶ月まで規格範囲内
	30℃	65% RH				
加速試験	40℃	75% RH	/		最長 6 ヶ月	6 ヶ月まで規格範囲内
光安定性試験	/	/	ICH Q1B オプション 2	包装なし：シャーレ	総照度：120 万 lux・hr 及び総近紫外放射エネルギー：200W・h/m <sup>2</sup>	水分含量規格外 その他規格範囲内

※瓶包装品：高密度ポリエチレン製の瓶に乾燥剤とともに充てんし、ポリプロピレン製のチャイルドレジスタンス機能付キャップをし、紙箱に入れたもの

測定項目：性状、定量（含量）、純度試験（類縁物質）、水分含量、溶出性

（承認時資料：2024 年 9 月）

開封後の安定性

フリュザクラカプセル 1 mg 及び 5 mg の製剤ボトル（21 錠入）を開封後、7 または 14 カプセルを残して閉蓋し、25℃/60%RH・30℃/75%RH で保管した。

保存条件：25℃/60%RH（製剤ボトル・乾燥剤入）

フリュザクラカプセル 1 mg（7 カプセル/瓶）（Batch No.：210911AB）

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 ヶ月	3 ヶ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	98.9	99.9	98.6	98.6
類縁物質（総量） (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	6.8	7.7	8.8*

\*：不適合

フリュザクラカプセル 1 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 カ月	3 カ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	98.9	99.1	98.8	98.8
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	6.5	7.3	8.6*

\* : 不適合

フリュザクラカプセル 5 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 カ月	3 カ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.2	99.8	99.7	99.3
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.6	6.6	7.6	8.6*

\* : 不適合

フリュザクラカプセル 5 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 カ月	3 カ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.2	100.1	98.9	101.2
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.6	6.2	7.3	8.6*

\* : 不適合

保存条件 : 30°C/75%RH (製剤ボトル・乾燥剤入)

フリュザクラカプセル 1 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 カ月	3 カ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	98.9	99.5	98.6	99.3
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	0.1
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	7.5	9.1*	10.5*

\* : 不適合

フリュザクラカプセル 1 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 カ月	3 カ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	98.9	99.8	98.0	98.7
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	0.1
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	7.1	8.8*	10.6*

\* : 不適合

フリュザクラカプセル 5 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 カ月	3 カ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.2	100.2	100.0	100.8
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	0.1
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.6	7.2	7.7*	10.2*

\* : 不適合

フリュザクラカプセル 5 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 週間	1 カ月	3 カ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.2	98.7	100.4	99.7
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.6	7.0	8.1*	9.8*

\* : 不適合

(社内資料)

分包用ボトルでの安定性 (1)

フリュザクラカプセル 1 mg 及び 5 mg を分包用ボトルに 7 または 14 カプセルずつ分包して閉蓋し、25°C/60%RH・30°C/75%RH で保管した。

保存条件 : 25°C/60%RH (分包用ボトル・乾燥剤入)

フリュザクラカプセル 1 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 カ月	3 カ月	4 カ月	12 カ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.8	101.3	100.6	101.3	100.9
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	3.5	3.3	3.1	4.0

フリュザクラカプセル 1 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	12 ヶ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.8	100.5	101.4	101.6	100.1
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	4.1	3.6	3.6	4.2

フリュザクラカプセル 5 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	12 ヶ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.1	100.9	101.3	100.5	98.9
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.5	4.2	3.6	3.3	3.8

フリュザクラカプセル 5 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	12 ヶ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.1	101.2	101.4	101.9	99.8
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.5	4.1	3.3	3.1	3.6

保存条件 : 30°C/75%RH (分包用ボトル・乾燥剤入)

フリュザクラカプセル 1 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	12 ヶ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.8	101.4	100.8	101.9	101.8
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	4.0	3.3	3.6	4.8

フリュザクラカプセル 1 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	12 ヶ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.8	102.0	101.9	101.0	101.3
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.1
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.9	4.2	3.7	3.7	4.9

フリュザクラカプセル 5 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	12 ヶ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.1	100.7	100.7	100.5	99.7
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.5	4.4	3.9	3.7	4.7

フリュザクラカプセル 5 mg (14 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	12 ヶ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	100.1	101.1	101.7	100.6	98.9
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.5	3.9	3.9	3.1	4.4

(社内資料)

分包用ボトルでの安定性 (2)

フリュザクラカプセル 1 mg 及び 5 mg を分包用ボトルに 7 または 21 カプセルずつ分包して閉蓋し、25°C/60%RH・30°C/75%RH で保管した。なお、試験開始後に 7 カプセル入りのボトルは 7 日間、21 カプセル入りのボトルは 21 日間、1 日 1 回、蓋の開閉を行った。

保存条件：25°C/60%RH (分包用ボトル・乾燥剤入)

フリュザクラカプセル 1 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	7 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	-	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.1	99.1	-	98.8	99.5
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	3.9	3.9	3.9	3.2

フリュザクラカプセル 1 mg (21 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	14 日	21 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	黄色と白色の 硬カプセル	黄色と白色の 硬カプセル	変化 なし	変化 なし	-	変化 なし	変化 なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.1	99.4	99.2	-	99.6	99.4
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	4.4	4.5	4.5	4.5	4.0

フリュザクラカプセル 5 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	7 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	橙色と白色の 硬カプセル	橙色と白色の 硬カプセル	変化なし	-	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.3	99.6	-	100.3	101.0
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	4.1	3.8	4.1	3.7

フリュザクラカプセル 5 mg (21 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	14 日	21 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	橙色と白色の 硬カプセル	橙色と白色の 硬カプセル	変化 なし	変化 なし	-	変化 なし	変化 なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.3	99.7	100.7	-	100.1	101.4
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	4.7	4.6	4.7	4.4	4.0

保存条件：30°C/75%RH (分包用ボトル・乾燥剤入)

フリュザクラカプセル 1 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	7 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	黄色と白色の 硬カプセル	黄色と白色の 硬カプセル	変化なし	-	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.1	99.0	-	99.9	100.2
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	3.8	4.1	4.2	3.9

フリュザクラカプセル 1 mg (21 カプセル/瓶) (Batch No. : 210911AB)

測定項目	規格	イニシャル	14 日	21 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	黄色と白色の硬カプセル	黄色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	-	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.1	99.4	99.7	-	100.3	100.4
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	4.2	4.3	4.5	4.4	4.1

フリュザクラカプセル 5 mg (7 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	7 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	-	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.3	100.0	-	100.5	99.7
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	4.0	4.2	3.8	3.7

フリュザクラカプセル 5 mg (21 カプセル/瓶) (Batch No. : 210909AB)

測定項目	規格	イニシャル	14 日	21 日	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
外観	橙色と白色の硬カプセル	橙色と白色の硬カプセル	変化なし	変化なし	-	変化なし	変化なし
含量 (%)	90.0~110.0	99.3	100.9	100.7	-	99.6	100.1
類縁物質 (総量) (%)	≤1.2	<0.05	<0.05	<0.05	-	<0.05	<0.05
溶出性	Q=80% (30 分)	適合	適合	適合	-	適合	適合
水分含量 (%)	≤8.0	5.7	4.6	4.8	4.6	4.7	4.1

(社内資料)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

試験法 : パドル法、75 rpm

試験液 : 0.08%ラウリル硫酸ナトリウム含有リン酸緩衝液 (pH6.8) 900mL

結果 : 30 分間の溶出率 (Q 値) 80%

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

開封後の製剤ボトルでの本剤の保管は、吸湿性の影響を受けることで十分な期間の安定性が確認されていない。製剤ボトル開封後は、分包用ボトルへ本剤を分包し、管理・保管すること。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

### (2) 包装

<フリュザクラカプセル 1mg>

21 カプセル [ボトル、バラ、乾燥剤入り]

<フリュザクラカプセル 5mg>

21 カプセル [ボトル、バラ、乾燥剤入り]

### (3) 予備容量

### (4) 容器の材質

ボトル：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

製剤ボトル開封後に本剤を分包し、患者さんにお渡しするための分包用ボトルを用意している。なお、処方に必要な分包用ボトルは製品とセットで提供される。（「IV. 10. (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照）

## 12. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 以下の薬剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

- ・フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン及び抗 VEGF タンパク製剤
- ・抗 EGFR 抗体（適応となる場合のみ）

5.2 レゴラフェニブ又はトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤のいずれの治療歴もない患者では、これらの薬剤による治療が困難な患者を対象とすること。

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

<解説>

#### 5.1、5.2

本剤の投与対象であるがん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を適切に選択できるよう設定した。

本剤の国内外で実施された臨床試験では、前治療歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌成人患者を対象とした。本剤の有効性及び安全性を評価した主要な臨床試験の対象患者を以下に示す。

- ・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート\*1）：

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン\*2、イリノテカン、抗 VEGF タンパク製剤、及び RAS 野生型の場合は抗 EGFR 抗体による前治療歴を有し\*3、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかの治療中に進行が認められた又は不耐であった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者

\*1：本試験は、安全性導入期（日本人患者を対象とした非盲検試験）、及び主要パート（国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照比較第Ⅲ相試験）から構成された。主要パートに日本人患者を登録するにあたり、日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤の安全性、忍容性及び薬物動態等を確認する目的で、安全性導入期を設定した。主要パートにおいては、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における本剤の有効性及び安全性を検討した。

\*2：術後補助療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後 6 ヶ月以内に増悪した患者は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対してオキサリプラチンによる治療がなくとも適格とした。

\*3：高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機能欠損（dMMR）腫瘍を有する患者は免疫チェックポイント阻害剤による治療歴があることとし、*BRAF* V600E 変異腫瘍を有する患者は *BRAF* 阻害剤による治療歴があることとした。

#### 5.3

本剤の術後補助療法における有効性及び安全性を検証した臨床試験は実施していない。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の至適用法及び用量は、中国で実施した2つの第I相試験2009-013-00CH1試験及び2012-013-00CH3試験において決定された。

2009-013-00CH1試験は第I相、単一施設、非盲検、用量漸増試験であり、本剤1、2、4、5及び6mgの1日1回連日経口投与を検討した。また、本剤5mg及び6mgを28日間サイクルで、1日1回3週間連日経口投与し、1週間休薬（3週間投与／1週間休薬）するスケジュールを検討した。本試験の結果から、最大耐量（MTD）／第II相試験推奨用量は4mg1日1回連日経口投与又は5mg1日1回3週間投与／1週間休薬であった。（Ⅳ. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

2012-013-00CH3試験では、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、2つの用法及び用量（4mg1日1回連日投与及び5mg1日1回3週間投与／1週間休薬）の安全性及び忍容性を評価した。安全性プロファイルから、5mg1日1回3週間投与／1週間休薬の忍容性は4mg1日1回連日投与より良好であることが示された。また、4mg1日1回連日投与では経時的な薬物の蓄積が認められたため、5mg1日1回3週間投与／1週間休薬を第II相試験推奨用量とし、中国における臨床開発で使用する用法及び用量とした。（Ⅳ. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）また、中国で実施した第II相試験である2012-013-00CH1試験において本剤の第II相試験推奨用量を評価した。2012-013-00CH1試験では、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、28日間サイクルで本剤5mgを1日1回3週間連日経口投与し、1週間休薬する用法及び用量の有効性が確認され、かつ忍容性も良好であった。したがって、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を含む進行癌患者を対象としたすべての試験における標準的な用法及び用量は本剤5mg1日1回3週間投与／1週間休薬とした。（Ⅳ. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照）

米国で実施した第I/Ib相試験である2015-013-00US1試験では、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブによる前治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブによる前治療歴のない治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及び治癒切除不能な進行・再発の進行固形癌患者に本剤3mg1日1回（用量漸増期）又は5mg1日1回（用量漸増期及び拡大投与期）を3週間投与／1週間休薬のスケジュールで投与した。本剤の忍容性はいずれの用量コホートでも良好であった。本試験の結果から、米国人被験者及び中国人被験者のフルキンチニブの曝露量は類似しており、他の試験で本剤の投与を受けた被験者と同程度の抗腫瘍効果が示された。このように、欧米人の難治性結腸・直腸癌患者においても本剤の有効性が期待できると考えられたため、第III相国際共同ピボタル試験であるFRESCO-2試験の用法及び用量は、28日間サイクルで5mg1日1回3週間投与／1週間休薬（中国で承認された用法及び用量）とした。（Ⅳ. 5. (2) 臨床薬理試験」の項参照）

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の治療における5mg1日1回3週間投与／1週間休薬の用法及び用量を裏付ける主要なエビデンスは、第III相ピボタル試験であるFRESCO-2試験及びFRESCO試験の結果に基づいている。FRESCO-2試験では、日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤の安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び第II相試験推奨用

注）本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを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。」である。

量を確認する目的で安全性導入期を設定した。安全性導入期の結果から、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬の用法及び用量は日本人患者に対して忍容可能であり、推奨用量であることが確認された。FRESCO-2 試験の主要パートでは、OS の中央値が本剤群で 7.4 ヶ月、プラセボ群で 4.8 ヶ月、層別 HR が 0.66 であり、本剤群で OS の有意な延長が示された。FRESCO-2 試験における OS の延長は、FRESCO 試験で認められた延長と同程度であった。FRESCO 試験では、OS の中央値は本剤群で 9.3 ヶ月、プラセボ群で 6.6 ヶ月であり、層別 HR は 0.65 であった。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で認められた有害事象の多くは、重症度は低く、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることは少なく、標準的な支持療法及び/又は用量調節（休薬又は減量）により管理可能であった。

FRESCO-2 試験及び 2015-013-00US1 試験において本剤 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬レジメンを投与された治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 368 例のデータを用いて、OS に基づく有効性に関する曝露-反応 (E-R) 解析を実施した。その結果、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬レジメン投与後のフルキンチニブの曝露量の範囲では、フルキンチニブ濃度と OS との間に臨床的に意味のある関係は認められず、この曝露量の範囲内で一貫した本剤の有効性が得られることが示唆された。

本剤の相対用量強度の中央値は、FRESCO-2 試験では 92%、FRESCO 試験では 100%であり、ほとんどの被験者が規定された用量の本剤を投与された。試験期間中の用量調節（休薬又は減量）の理由はいずれの試験でも主に有害事象に関するものであった。安全性に関する E-R 解析において、フルキンチニブの定常状態における最高血漿中濃度が高いほど、Grade 3 以上の皮膚障害の発現割合が高くなることが示唆された。また、1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬レジメンと比較して、1 日 1 回連日投与レジメンでは Grade 3 以上の皮膚障害、全 Grade の出血及び Grade 3 以上の蛋白尿の発現割合が高いことが示唆された。その他の安全性評価項目では、フルキンチニブの曝露量との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。これらの結果は、1 日 1 回連日投与レジメンと比較して 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬レジメンの忍容性プロファイルが良好であるという安全性所見とよく一致していた。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした本剤の 3 つのプラセボ対照比較試験を含む安全性併合解析の結果、有害事象により用量を減量した被験者の割合は、プラセボ群 (3.8%) と比較して本剤群 (24.3%) で高く、そのほとんどが皮膚障害に関連していた。したがって、第 III 相試験で治験実施計画書に従って実施された 4 又は 3 mg への減量は、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬レジメンで投与開始後に皮膚障害を発現した患者の有害事象の管理に有用であることが安全性に関する E-R 解析の結果からも裏付けられた。

以上の結果より臨床試験における安全性、有効性及び E-R 解析の結果から総合的に判断し、本剤 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬の用法及び用量は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する臨床的ベネフィットを提供する治療法であると考えられた。

また、FRESCO-2 試験での日本人部分集団は全体集団と一貫した有効性及び安全性プロファイルを示し、フルキンチニブの PK 曝露量についても、日本人患者 (FRESCO-2 試験)、中国人患者 (2012-013-00CH3 試験) 及び欧米人患者 (2015-013-00US1 試験) 集団の間で大きな差がないことが示された。母集団薬物動態解析の結果からも、フルキンチニブの PK において、人種及び国による統計学的に有意な影響は認められなかった。

以上のことから、本剤の推奨用法及び用量を、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」とした。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

##### 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
1段階減量	4 mg/日
2段階減量	3 mg/日
中止	3 mg/日で忍容性が得られない場合、投与を中止する。

##### 副作用発現時の休薬、減量、中止基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
高血圧	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>降圧剤による治療を行っても、血圧のコントロールができない場合、Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。</li> <li>回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。</li> </ul>
	Grade 4	投与を中止する。
出血	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</li> <li>回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。</li> </ul>
	Grade 3 以上	投与を中止する。
蛋白尿	尿タンパク量 2g/24時間以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>1g/24時間未満 (Grade 1) 又はベースラインに回復するまで休薬する。</li> <li>回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。</li> </ul>
	ネフローゼ症候群	投与を中止する。
肝機能検査値異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が正常値上限 (ULN) の3倍超 (ベースライン値が異常の場合は、ベースラインの3倍超)、又は総ビリルビンが ULN の1.5倍超 (ベースライン値が異常の場合は、ベースライン値の1.5倍超)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT 及び AST が ULN の3倍以下又はベースラインに回復するまで休薬する。</li> <li>総ビリルビンが ULN の1.5倍以下又はベースラインに回復するまで休薬する。</li> <li>回復後、休薬前の用量から1段階減量して投与を再開できる。</li> </ul>

	ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超で、他の原因がない場合	投与を中止する。
	AST 若しくは ALT が ULN の 20 倍超 (ベースライン値が異常の場合、ベースライン値の 20 倍超)、又は総ビリルビンが ULN の 10 倍超 (ベースライン値が異常の場合、ベースライン値の 10 倍超)	投与を中止する。
皮膚障害	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</li> <li>回復後、休薬前の用量と同一用量で投与を再開できる。</li> </ul>
	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで休薬する。</li> <li>回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。</li> </ul>
	Grade 4	投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	投与を中止する。
可逆性後白質脳症症候群	全 Grade	投与を中止する。
動脈血栓塞栓症	全 Grade	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。</li> <li>回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。</li> </ul>
	Grade 4	投与を中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE に準じる。

<解説>

7.1

本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における有効性及び安全性を検証した臨床試験は実施していない。

7.2

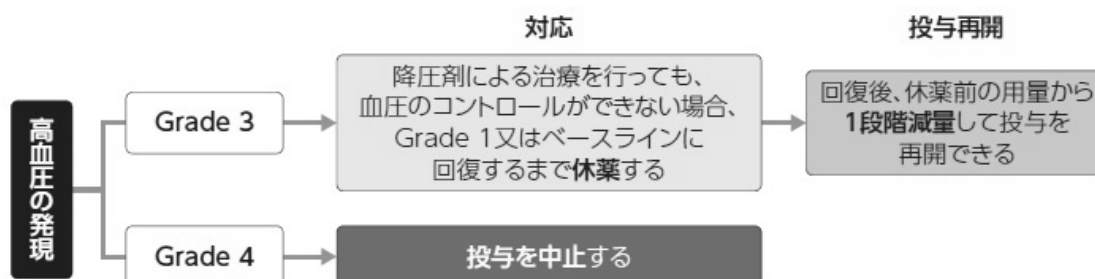
本剤の国内外における臨床試験の用量調整基準に準じて、「高血圧」、「出血」、「蛋白尿」、「肝機能検査値異常」、「皮膚障害」、「消化管穿孔」、「可逆性後白質脳症症候群」、「動脈血栓塞栓症」及び「その他の副作用」に対する用量調整基準を設定した。

各副作用に対する本剤の休薬、減量又は中止基準は以下を参照すること。

## 高血圧

本剤の投与により高血圧が発現した場合には、以下の基準を考慮して本剤を休薬、減量又は中止すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 高血圧の用量調整フローチャート



Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

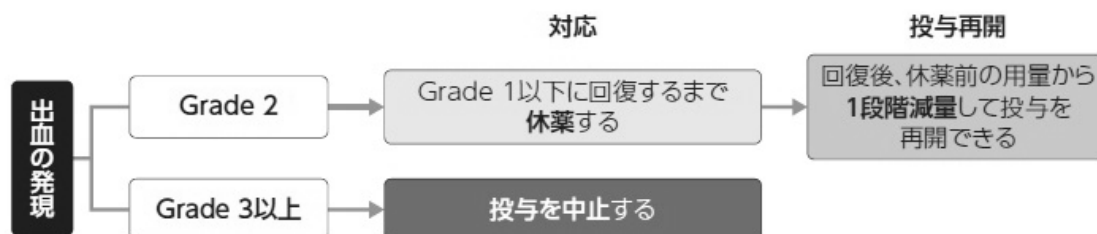
### [高血圧]

Grade 1	収縮期血圧 120-139 mmHg または拡張期血圧 80-89 mmHg
Grade 2	収縮期血圧 140-159 mmHg または拡張期血圧 90-99 mmHg ; ベースラインで行っていた内科的治療の変更を要する ; 再発性または持続性 (≥24 時間) ; 症状を伴う >20 mmHg (拡張期血圧) の上昇または >140/90 mmHg への上昇 (以前正常であった場合) ; 単剤の薬物治療を要する
Grade 3	収縮期血圧 ≥160 mmHg または拡張期血圧 ≥100 mmHg ; 内科的治療を要する ; 2 種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する
Grade 4	生命を脅かす (例:悪性高血圧、一過性または恒久的な神経障害、高血圧クリーゼ) ; 緊急処置を要する

## 出血

本剤の投与により出血が発現した場合には、以下の基準を考慮して本剤を休薬、減量又は中止すること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 出血の用量調整フローチャート



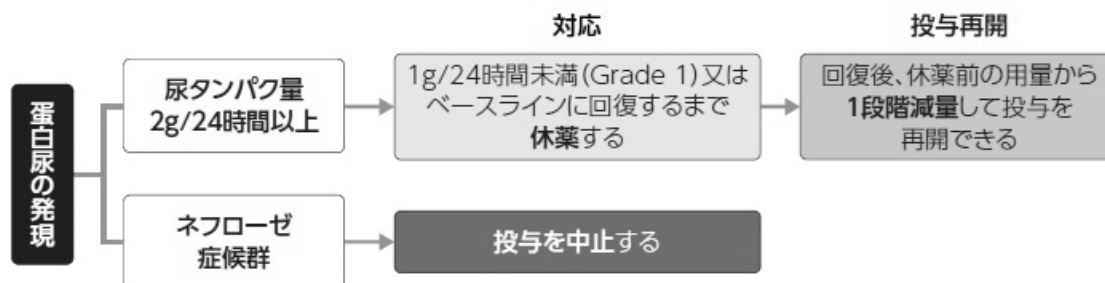
Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

出血の部位ごとに、CTCAE Grade を参照すること。

## 蛋白尿

本剤の投与により蛋白尿が発現した場合には、以下の基準を考慮して本剤を休薬、減量又は中止すること。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

### 蛋白尿の用量調整フローチャート



Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

### [蛋白尿]

Grade 1	蛋白尿 1+；尿蛋白 $\geq$ ULN - < 1.0 g/24 時間
Grade 2	蛋白尿 2+~3+；尿蛋白 1.0 - < 3.5 g/24 時間
Grade 3	尿蛋白 $\geq$ 3.5g/24 時間；蛋白尿 4+
Grade 4	-

ULN：（施設）基準範囲上限

1 日尿蛋白排泄量（g/24 時間）は、尿蛋白/クレアチニン比とよく相関することが知られている<sup>1)</sup>。

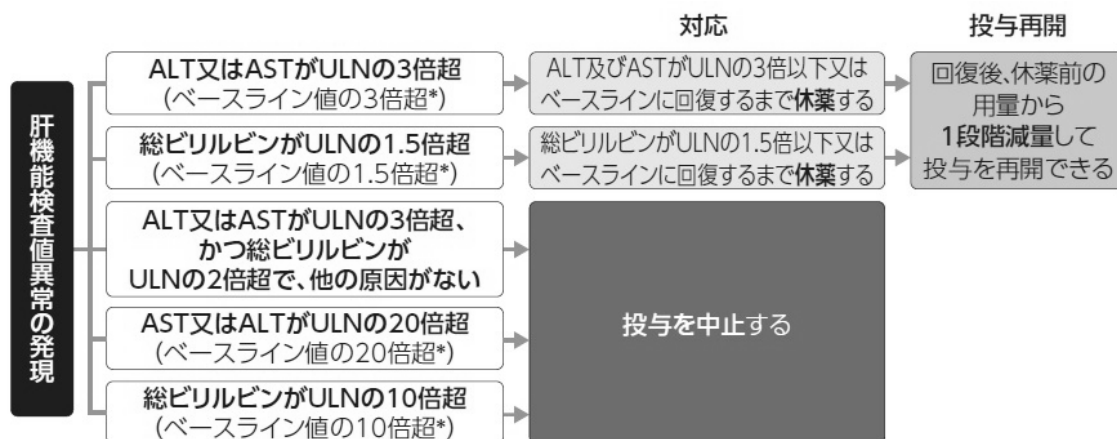
「尿蛋白/クレアチニン比」は、以下の式により算出される値である。

$$\text{尿蛋白/クレアチニン比} = \text{尿蛋白定量結果 (mg/dL)} / \text{尿中クレアチニン濃度 (mg/dL)}$$

## 肝機能検査値異常

本剤の投与により肝機能検査値異常が発現した場合には、以下の基準を考慮して本剤を休薬、減量又は中止すること。

### 肝機能検査値異常の用量調整フローチャート



\*：ベースライン値が異常の場合。

Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

#### [ALT 増加/AST 増加]

Grade 1	ベースラインが基準範囲内の場合 $>ULN-3.0 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $1.5-3.0 \times$ ベースライン
Grade 2	ベースラインが基準範囲内の場合 $>3.0-5.0 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $>3.0-5.0 \times$ ベースライン
Grade 3	ベースラインが基準範囲内の場合 $>5.0-20.0 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $>5.0-20.0 \times$ ベースライン
Grade 4	ベースラインが基準範囲内の場合 $>20.0 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $>20.0 \times$ ベースライン

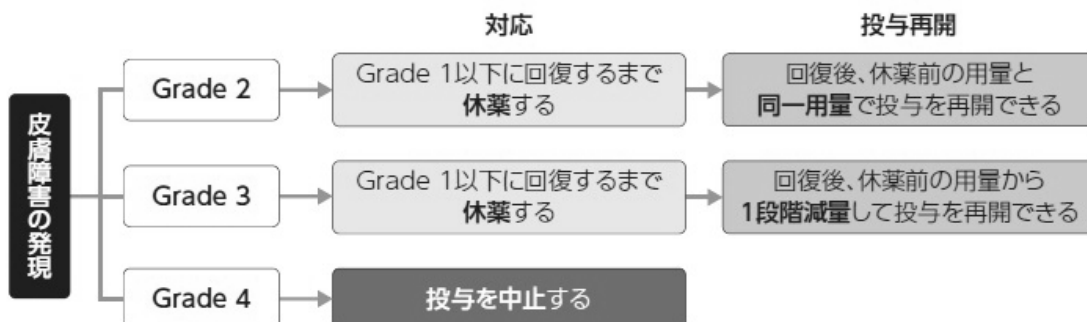
#### [血中ビリルビン増加]

Grade 1	ベースラインが基準範囲内の場合 $>ULN-1.5 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $>1.0-1.5 \times$ ベースライン
Grade 2	ベースラインが基準範囲内の場合 $>1.5-3.0 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $>1.5-3.0 \times$ ベースライン
Grade 3	ベースラインが基準範囲内の場合 $>3.0-10.0 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $>3.0-10.0 \times$ ベースライン
Grade 4	ベースラインが基準範囲内の場合 $>10.0 \times ULN$ ; ベースラインが異常値の場合 $>10.0 \times$ ベースライン

## 皮膚障害

本剤の投与により皮膚障害が発現した場合には、以下の基準を考慮して本剤を休薬、減量又は中止すること。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 皮膚障害の用量調整フローチャート



Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

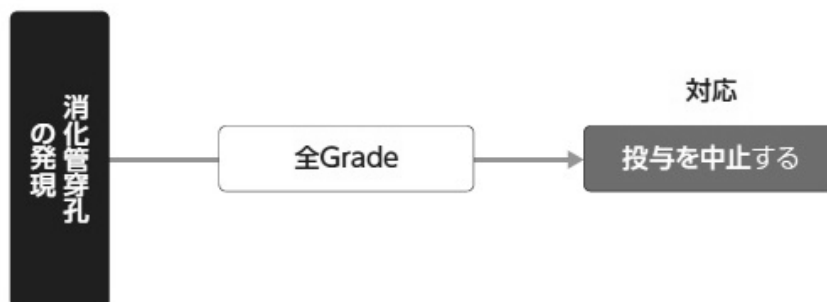
### [手掌・足底発赤知覚不全症候群]

Grade 1	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑、浮腫、角質増殖症）
Grade 2	疼痛を伴う皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症）；身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症）；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	-

## 消化管穿孔

本剤の投与により消化管穿孔が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 消化管穿孔の用量調整フローチャート



Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

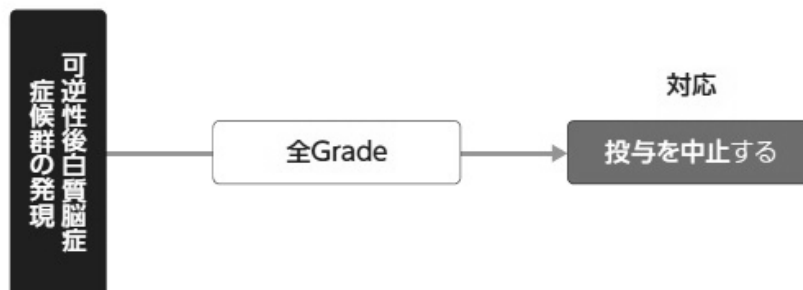
### [直腸穿孔/小腸穿孔]

Grade 1	-
Grade 2	侵襲的治療を要さない
Grade 3	侵襲的治療を要する
Grade 4	生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する

### 可逆性後白質脳症症候群

本剤の投与により可逆性後白質脳症症候群が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。  
（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

#### 可逆性後白質脳症症候群の用量調整フローチャート



Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

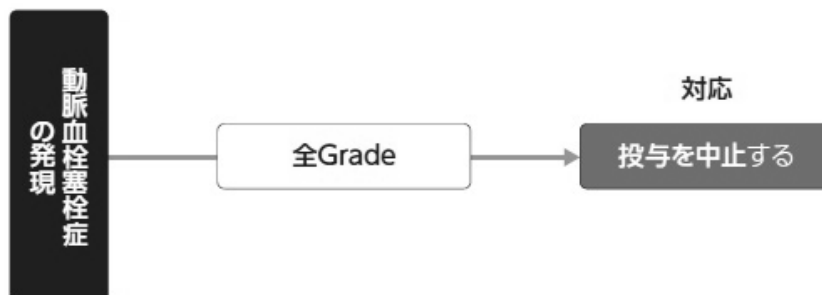
#### [可逆性後白質脳症症候群]

Grade 1	-
Grade 2	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する
Grade 4	生命を脅かす

## 動脈血栓塞栓症

本剤の投与により動脈血栓塞栓症が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

### 動脈血栓塞栓症の用量調整フローチャート



Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

#### [動脈血栓塞栓症]

Grade 1	-
Grade 2	-
Grade 3	緊急処置を要する
Grade 4	生命を脅かす；循環動態が不安定または神経学的に不安定；臓器障害；四肢の喪失

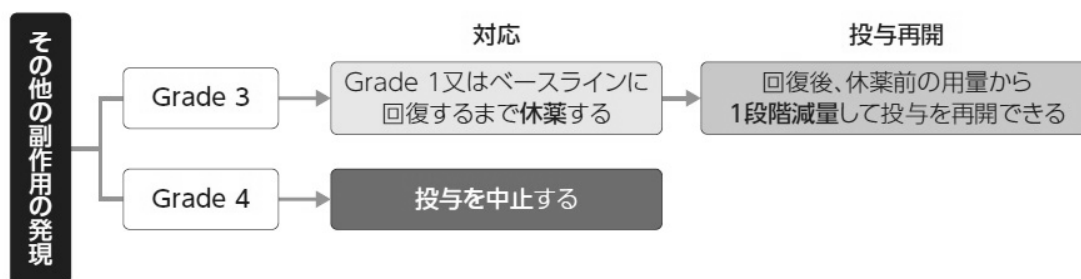
#### [一過性脳虚血発作]

Grade 1	軽度の神経障害がある。画像所見の有無は問わない
Grade 2	中等度の神経障害がある。画像所見の有無は問わない
Grade 3	-
Grade 4	-

## その他の副作用

本剤の投与によりその他の副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して本剤を休薬、減量又は中止すること。

### その他の副作用の用量調整フローチャート



Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### 国内承認申請で評価された有効性に関する臨床データパッケージ

試験名／実施国	試験デザイン	対象症例	投与方法
2019-013-GLOB1 (FRESCO-2)  欧州、米国、日本、 オーストラリア	国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験 (検証試験)	標準的な化学療法、生物学的製剤の前治療歴があり、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及び／又はレゴラフェニブのいずれかの投与後に疾患進行又は不耐であった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 691 例（日本人 56 例を含む） <sup>a</sup>	本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 21 日間投与／7 日間休薬
2013-013-00CH1 (FRESCO)  中国	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、海外第Ⅲ相試験 (検証試験)	二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 416 例 <sup>b</sup>	本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 21 日間投与／7 日間休薬

a：トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかの投与後に疾患進行、又は治療に不耐を示した患者を対象とした。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかを 1 回以上投与し、疾患進行以外の理由で投与を中止した患者は、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブに対して不耐であったとみなした。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ両剤の投与歴を有する患者も登録可能とした。

b：FRESCO 試験は、レゴラフェニブ又はトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤の治療歴のない患者を対象としている。

#### 参考資料

目的	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	用法・用量
PK（食事の影響）、安全性	2012-013-00CH2 第I相 中国	健康男性 29 例（用量漸増期：9 例、拡大期：20 例） 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 段階クロスオーバー試験	用量漸増期：本剤 2、3、4 mg、PO、空腹時に単回投与 拡大期：本剤 4 mg、PO、空腹時又は食後に単回投与
PK（食事の影響、DDI）、安全性	2020-013-00US1 第I相 米国	18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女 14 例 単一施設、非盲検、3 期、ランダム化、2 投与順序試験	1 期及び 2 期：2 つの投与順序（食後／空腹時、空腹時／食後）で Day 1 及び Day 15 に本剤 5 mg を投与 3 期：Day 23～28 にラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回単剤経口投与、Day 29 に本剤 5 mg とラベプラゾール 40 mg を併用投与
PK、生物学的同等性、安全性	2013-013-00CH2 第I相 中国	健康男性 28 例 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	本剤 5 mg（対照薬：Yiling 社製、被験薬：STA 社製） 空腹時単回投与

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

目的	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	用法・用量
PK、生物学的 同等性、安全 性	2014-013-00CH5 第I相 中国	健康男性 24 例 単一施設、ランダム化、非盲検、 単回投与、2 期クロスオー バー試験	本剤 5 mg（対照薬：STA 社製、 被験薬：HUTCHMED 社製）空腹 時単回投与
PK（マスバラ ンス）、安全性	2015-013-00CH2 第I相 中国	健康男性 6 例 単一施設、非盲検、単回投 与試験	100 $\mu$ Ci の $^{14}$ C]本剤 5 mg 単回投 与
MTD、RP2D、 安全性、PK 特 性、有効性	2009-013-00CH1 第I相 中国	進行固形がん患者 40 例 単一施設、非盲検、用量漸 増試験	用量漸増期 本剤 1、2、4、5 及び 6 mg、単回 投与 本剤 1、2、4、5 及び 6 mg、QD、 4 週間反復投与 拡大投与期 本剤 5 及び 6 mg、QD、3 週間投 与／1 週間休薬
用量漸増期： RP2D、安全 性、PK 特性、 抗腫瘍効果 拡大投与期： 抗腫瘍効果、 有効性、PK 特 性、安全性	2015-013-00US1 第I/b相 米国	進行固形がん患者、mCRC 患者、治癒切除不能な進 行・再発の乳癌患者 138 例 多施設共同、非盲検、2 段 階試験	用量漸増期： 本剤 3 mg 又は 5 mg、QD、3 週間 投与／1 週間休薬 拡大投与期： 本剤 5 mg、QD、3 週間投与／1 週 間休薬
PK、安全性	2021-013-00US1 第I相 米国	軽度又は中等度の肝機能 障害及び正常な肝機能を 有する非がん患者 16 例(中 等度肝機能障害 8 例、正常 肝機能 8 例) 多施設共同、非盲検、単回投 与、単一期間、逐次試験	正常な肝機能を有する被験者： 本剤 5 mg 単回投与 軽度の肝機能障害を有する被験 者：本剤 5 mg 単回投与 中等度の肝機能障害を有する被験 者：本剤 2 mg 単回投与
PK、安全性	2021-013-00US2 第I相 米国	中等度又は重度の腎機能 障害及び正常な腎機能を 有する非がん患者 24 例(中 等度腎機能障害 8 例、重度 腎機能障害 8 例、正常腎機 能 8 例) 多施設共同、非盲検、単回投 与、単一期間、逐次試験	正常な腎機能を有する被験者： 本剤 5 mg 単回投与 中等度の腎機能障害を有する被 験者：本剤 5 mg 単回投与 重度の腎機能障害を有する被験 者：本剤 2 mg 単回投与

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

目的	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	用法・用量
PK (DDI)、安全性	2020-013-00US2 第I相 米国	健康な男女 28 例（パート A : 14 例、パート B : 14 例） 単一施設、非盲検、2 パート、2 期、固定順序クロスオーバー試験	パート A : 本剤 5 mg、PO、Day 1 及び Day 19（イトラコナゾールと併用）に単回投与 イトラコナゾール 200 mg、PO、Day 15 に BID、Day 16～25 に QD パート B : 本剤 5 mg、PO、Day 1 及び Day 15（リファンピシンと併用）に単回投与 リファンピシン 600 mg、PO、Day 8～21 に QD
PK (DDI)、安全性	2021-013-00US3 第I相 米国	健康な男女 32 例（パート A : 20 例、パート B : 12 例） 単一施設、非盲検、2 パート、2 期、投与順序固定試験	パート A : 本剤 5 mg、PO、Day 5（ダビガトランエテキシラートと併用）に単回投与 ダビガトランエテキシラート 150 mg、PO、Day 1 及び Day 5 に単回投与 パート B : 本剤 5 mg、PO、Day 5（ロスバスタチンと併用）に単回投与 ロスバスタチン 10 mg、PO、Day 1 及び Day 5 に単回投与
有効性、安全性	2012-013-00CH1 第II相 中国	二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった進行 CRC 患者 71 例 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	本剤 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬
安全性、忍容性、PK、有効性	2012-013-00CH3 第1b相 中国	2 ライン以上の標準治療が無効であった進行 CRC 患者 62 例（ランダム化比較パート : 40 例、拡大パート : 22 例） 2 施設共同、ランダム化、非盲検試験	<u>ランダム化比較パート</u> A 群 : 本剤 4 mg、PO、QD、連日投与 B 群 : 本剤 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬  <u>拡大パート</u> 本剤 5 mg QD、経口 3 週間投与／1 週間休薬

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

目的	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	用法・用量
有効性、安全性	2014-013-00CH1 第II相 中国	二次治療としての標準化学療法が無効であった進行非扁平上皮NSCLC患者91例 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	本剤 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3週間投与／1週間休薬
有効性、安全性	2015-013-00CH1 (FALUCA) 第III相 中国	二次治療の全身化学療法後に疾患進行又は忍容不能な毒性が認められた進行非扁平上皮NSCLC患者527例 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	本剤 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3週間投与／1週間休薬

BID：1日2回、CRC：結腸・直腸癌、DDI：薬物相互作用、DLT：用量制限毒性、mCRC：治癒切除不能な進行・再発のCRC、MTD：最大耐量、NSCLC：非小細胞肺癌、PK：薬物動態、PO：経口、QD：1日1回、RP2D：第II相推奨用量、STA：Shanghai STA Pharmaceutical Product Co., Ltd.社（旧名 WuXi AppTec Co., Ltd.社）、Yiling：Beijing Yiling Bio-Engineering Technology Co., Ltd.社

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

(2) 臨床薬理試験

①海外第 I 相試験 [2009-013-00CH1 試験] (外国人データ)

■試験概要

目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・進行固形がん患者における本剤の最大耐量 (MTD) と安全性を評価し、第 II 相推奨用量 (RP2D) を検討する。</li> </ul> <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ヒトにおける本剤の単回投与時及び連日投与時のフルキンチニブ及び 2 種類の代謝物 M7 (HM5013199) 及び M2 (HM5012569) の PK 特性を検討する。</li> <li>・第 II 相試験のがん種選択に関するガイダンスを提供するため、進行固形がん患者における本剤による客観的奏効率を評価する。</li> </ul>
試験デザイン	第 I 相、単一施設、非盲検、用量漸増試験
対象・例数	進行固形癌患者 40 例
試験方法	<p>被験者は、同意説明文書への署名後に試験に組み入れられ、スクリーニング時に適格性を判断された。</p> <p>本試験は、用量漸増期及び拡大投与期の 2 つのパートで構成された。</p> <p>用量漸増期では最大耐量 (MTD) を決定し、拡大投与期では MTD 群に 8 例以上の被験者を追加して、フルキンチニブの PK を検討した。各投与期の投与群には計 14 例以上の被験者が含まれ、進行性胃癌、肝癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌及び乳癌を有する被験者を可能な限り登録し、異なるがん種に対する本剤の客観的奏効率を事前に評価した。同時に、異なる投与方法を検討した。</p> <p>各投与群の最初の 3 例は、単回投与の安全性及び PK 試験に参加した。その後、4 週間の連日投与パートに移行し、28 日間連日投与の安全性及び PK を評価した。用量制限毒性 (DLT) 発現後に追加された用量群及び本試験の拡大投与期の被験者は、単回投与を受けずにそのまま 4 週間の連日投与パートに移行し、28 日間連日投与時の安全性及び PK を評価した。</p> <p>本剤の投与を継続することで被験者にベネフィットが得られると治験責任医師が判断し、動物を用いた 3 ヶ月間の毒性試験のデータが裏付けられている場合は、疾患進行又は中止基準のいずれかに該当するまで、次のサイクルの 4 週間投与を継続することとした。</p> <p>投与中止 30 日後に毒性の追跡調査来院を実施した。</p> <p>継続投与の投与方法は、単回投与時の PK パラメータにより決定した。</p>
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 本試験の内容を十分理解し、自由意思により同意書に署名した患者。</li> <li>(2) 組織学的及び／又は細胞学的に悪性の固形がんと診断された患者。</li> <li>(3) コントロール不良、再発性及び／又は治癒切除不能な進行・再発の進行がんを有し、標準治療が無効又は適切な治療法がない患者。</li> <li>(4) 全身抗腫瘍療法、放射線療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法を受けたことがなく、血管内皮増殖因子 (VEGF) / 血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 阻害剤の投与を受けたことがない患者。</li> <li>(5) 18～70 歳の患者。</li> <li>(6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0 又は 1 で、7 日以内に悪化が認められていない患者。</li> <li>(7) 心エコーによる心機能評価で左室駆出率 (LVEF) が 50%以上である患者。</li> <li>(8) 過去 3 ヶ月間に評価可能病変を有する患者。</li> <li>(9) 12 週間を超える生存が見込まれる患者。</li> </ol>

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 登録前 1 週間以内の臨床検査結果（実施医療機関の基準値に基づく）で、好中球絶対数（ANC）が <math>1.5 \times 10^9/L</math> 未満、血小板数が <math>80 \times 10^9/L</math> 未満又はヘモグロビンが <math>9 \text{ g/dL}</math> 未満の患者。</li> <li>(2) 血清総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常範囲（実施医療機関の基準値に基づく）を超えている患者。</li> <li>(3) 血清クレアチニン値又はクレアチニンクリアランス率（実施医療機関の基準値に基づく）が正常範囲を超えている患者。</li> <li>(4) 降圧薬の使用の有無にかかわらず収縮期血圧 <math>140 \text{ mmHg}</math> 以上及び／又は拡張期血圧 <math>90 \text{ mmHg}</math> 以上の患者。</li> <li>(5) 血清カリウムイオンが正常範囲を超えている患者（カリウム補給の有無を問わない）。</li> <li>(6) 血清カルシウム又はマグネシウム値が正常範囲を超えている患者（サプリメントの使用の有無は問わない）。</li> <li>(7) 尿蛋白が 2+以上又は 24 時間尿蛋白定量が <math>1.0 \text{ g}</math> 以上の患者。</li> <li>(8) 胃癌、肺扁平上皮癌等の小腔又は瘻管への浸潤を伴う悪性腫瘍を有する患者（潜在的な出血の可能性のある患者）。</li> <li>(9) 過去の抗がん治療の毒性から回復していない、又は過去の手術から完全に回復していない患者。</li> <li>(10) コントロール不能な中枢神経系転移が認められ、治験責任医師が本試験の対象として不相当と判断した患者。</li> <li>(11) 急性肺炎及び活動性 B 型肝炎などの臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者。</li> <li>(12) 嚥下障害又は薬物吸収障害を有する患者。</li> <li>(13) 十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎等の消化管疾患を有する、又は治験責任医師により消化管出血もしくは穿孔を引き起こす可能性のあるその他の状態を有していると判断された患者。</li> <li>(14) 消化管出血（2 ヶ月以内に++以上の便潜血を繰り返す）、形のないタール状又は血便（推定出血量 <math>30 \text{ mL}</math> 超）、喀血（4 週間以内に <math>5 \text{ mL}</math> 超の鮮血）のある患者。ただし、痔出血が 2 週間コントロールされている患者は登録可能とする。</li> <li>(15) 登録前 12 ヶ月以内に脳卒中（一過性脳虚血発作を含む）を発症した患者。</li> <li>(16) 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び／又は国際標準比（INR）、又はプロトロンビン時間が基準範囲（実施医療機関の基準値に基づく）を超えている患者。</li> <li>(17) 登録前に手術（2 ヶ月未満）又は外科的切開術を受けていて完全に治癒していない患者。</li> <li>(18) 完全に治癒していない創傷又は骨折を有する患者。</li> <li>(19) 登録前 6 ヶ月以内に急性心筋梗塞、重度／不安定狭心症又は冠動脈バイパス術を受けた患者。</li> <li>(20) 妊婦、授乳婦、又は妊娠している可能性のある女性で初回投与前の妊娠検査が陽性の患者。</li> <li>(21) 治験責任医師により、本試験の参加に不相当と判断される临床上又は臨床検査上の異常を有する患者。</li> <li>(22) 試験の遵守状況に影響を及ぼす可能性のある重度の精神又は心理的障害を有する患者。</li> <li>(23) 過去 4 週間以内に他の薬剤の臨床試験に参加した患者。</li> </ol>
------	---

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回  $5 \text{ mg}$  を 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。」である。

<p>投与方法</p>	<p>本試験では用量漸増法を用いた。1日1回経口投与で裏付けられた単回投与後のPKデータに基づき、最初の投与サイクルで4週間連続して被験者に経口投与し、4週間の投与終了時に被験者の安全性を評価した。次の用量群は、前の用量群の被験者における安全性が治験責任医師により確認されてから開始することとした。</p> <p>初回用量は1mgを1日1回であり、最初に1例をこの用量群に組み入れた。当該被験者が4週間以内に毒性を発現しなかった場合、次の用量群(2mg)に移行できることとした。この用量群でGrade 1以上の毒性〔米国国立がん研究所(NCI)の有害事象共通用語規準(CTCAE)第4.0版に基づく〕が発現した場合、この用量群で試験を継続する被験者を更に2例追加し、3+3デザインにより用量レベルを漸増した。</p> <p>治験責任医師及び治験依頼者は、1用量レベル前の安全性データ及びPK特性に基づいて、協議のうえ次の用量レベルへの移行を決定した。用量漸増の用量レベルは、予備的に2mg(+100%)、4mg(+100%)、5mg(+25%)、6mg(+20%)、7mg(+17%)及び8mg(+14%)とした。</p> <p>各用量群3例中いずれの被験者にもDLT(以下に定義するDLT及びNCICTCAE第4.0版に基づいて判断するDLT)が発現しなかった場合、いずれかの被験者にDLTが発現するまで次の用量群を開始できる。各用量群の3例中1例にDLTが発現した場合、更に3例を同用量群に追加した(この時点での同用量群の被験者数は計6例)。新たに追加した3例の被験者にDLTが認められなかった場合は、次の用量群に被験者を組み入れることとした。追加した3例中1例以上又は計6例中2例以上にDLTが発現した場合、用量漸増は継続しないこととした。この場合は前の用量群に3例、又はその中間の用量群に6例(3例+3例)を組み入れた。2件のDLTが発現した場合、MTDが決定されるまで用量漸増を中止した(この手順を繰り返した)。MTD群を確定するために6例以上を必要とした。</p> <p>MTDを決定した後、拡大投与期に移行した。これには、MTD用量拡大試験(更なるPK試験並びに安全性及び有効性の評価のために8例以上の被験者を追加)及び異なる投与方法(「3週間投与/1週間休薬」投与方法など)に関する探索的試験が含まれた。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 進行固形がん患者における本剤のMTD</li> <li>・ 安全性評価</li> </ul> <p>有害事象、重篤な有害事象、全項目の診察、バイタルサイン、ECOG performance statusスコア、臨床検査、血液学的検査、尿検査及び血液生化学的検査、心エコー検査及び心電図のすべての変化の観察及び記録</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 単回及び反復投与時のPK特性</li> </ul> <p>血漿中フルキンチニブ：最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)、最高血漿中濃度到達時間(t<sub>max</sub>)、平均滞留時間(MRT)、消失半減期(t<sub>1/2</sub>)、投与後0時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>t</sub>)、見かけの全身クリアランス(CL/F)及び終末相における見かけの分布容積(V<sub>d</sub>/F)</p> <p>血漿中フルキンチニブ代謝物M7(HM5013199)及びM2(HM5012569)：C<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、MRT、t<sub>1/2</sub>、AUC<sub>t</sub>、CL/F及びV<sub>d</sub>/F</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 客観的奏効率</li> </ul> <p>腫瘍縮小効果はRECIST第1.0版に従って評価した。客観的奏効率(ORR)は、ベースライン時に測定可能病変を有する被験者のうち、最良総合効果として完全奏効(CR)又は部分奏効(PR)を示した被験者の割合と定義した。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを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。」である。

解析方法	<p><b>【統計手法及び解析計画】</b></p> <p>すべての統計解析は、統計ソフトウェアを用いて実施した。定量パラメータの記述統計量には、平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を含め、定性的パラメータは度数分布表及び割合を記載した。治験薬と関連ありの有害事象及びその他の安全性パラメータについては連続安全性解析を実施した。また、単回投与+休薬期間、用量漸増の忍容性試験前 28 日間及び「3 週間投与/1 週間休薬」探索的拡大試験の最初の 56 日間（DLT 評価期間）、並びに試験期間全体について、有害事象及びその他の安全性パラメータの統計量を別々に集計した。</p> <p>解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者とし、すべての解析に適用した。</p> <p><b>【主要評価項目】</b></p> <p>1) 進行固形がん患者における本剤の MTD を評価する。</p> <p>2) 安全性の解析</p> <p>①有害事象</p> <p>有害事象は NCI CTCAE 第 4.0 版に従って評価し、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。有害事象の発現例数及び発現頻度は、該当する器官別大分類（SOC）の用語を用いて要約した。治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありの有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ解析した。治験登録前に発現し、試験中に悪化しなかった有害事象及び治験薬と関連のない有害事象は、投与開始後に発現した有害事象として扱わなかった。</p> <p>②臨床検査、バイタルサイン、身体検査、その他</p> <p>臨床検査、バイタルサイン、身体検査、全身状態、心電図及び心エコー検査のデータは、試験期間全体、単回投与+休薬期間及び DLT 評価期間（用量漸増の忍容性試験前 28 日間及び「3 週間投与/1 週間休薬」探索的拡大試験の最初の 56 日間を含む）に分けて一覧表に示した。臨床検査値の指標として、最も重度の毒性反応を発現例数及び発現頻度で要約した。身体検査の異常を一覧表に示した。心電図は、最も異常な値（「異常だが臨床的に意義のない」及び「異常かつ臨床的に意義のある」）を統計解析した。心エコー検査の結果が異常であった被験者の頻度及び割合を統計学的に解析した。ECOG performance status は、スコアに従って分類し、要約した。</p> <p><b>【副次評価項目】</b></p> <p>1) PK 特性</p> <p>両パート（単回投与パート及び継続投与パート）のすべての PK パラメータを投与群別に集計した。各被験者の血漿中薬物濃度データから、ノンコンパートメント解析により各種 PK パラメータを算出した。<math>t_{max}</math>、<math>C_{max}</math> 及び最低血漿中濃度（<math>C_{min}</math>）は実測値を用いて集計した。AUC の算出は線形台形面積法を採用した。単回投与では、<math>\lambda_z</math>、<math>t_{1/2}</math>、<math>CL/F</math>、<math>V_z/F</math>、MRT を算出した。反復投与では、1) ピーク/トラフ濃度比及び変動率の 2 つのパラメータを含む反復投与時の定常状態到達後の血漿中薬物濃度の変動を反映したパラメータ、2) 初回投与後の曝露量に対する反復投与時の定常状態到達後の曝露量の比を反映した蓄積パラメータ（蓄積係数 R）を重要なパラメータとして評価した。用量線形性を評価するため、用量に対する薬物曝露レベルの線形回帰を示した。</p> <p>2) 客観的奏効率</p> <p>ORR は 95%CI との比で解析した。</p> <p><b>【その他の評価項目】</b></p> <p>解析対象には、被験者の分布、治験実施計画書からの逸脱、人口統計学的特性、ベースライン特性、併用薬などが含まれる。</p>
------	---

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

## ■患者背景

本試験に組み入れられた固形がん患者は 40 例であり、その大部分は消化器癌（直腸癌 8 例、結腸癌 4 例）及び胃癌（2 例）であり、次いで乳癌（9 例）、肺癌（7 例）、甲状腺癌（3 例）、褐色細胞腫、黒色腫、膵癌、悪性神経外胚葉性腫瘍、神経内分泌癌、顎下腺癌、上咽頭癌及び胆嚢癌（原発性癌として結腸癌及び乳癌）が各 1 例であった。男性が 18 例、女性が 22 例であり、いずれも中国人（漢民族）で、年齢は 18～70 歳であった。身長は 150～175 cm、体重は 36～95 kg であった。癌病歴は 0.38～11.01 年間であった。ECOG performance status は 1 以下であった（0：10 例、1：30 例）。40 例全例が化学療法（又は他の標準治療）を受けており、このうち 32 例は 3 レジメン以上の化学療法（又は他の標準治療）を受けていた。38 例に外科治療歴があり、20 例に放射線療法歴があった。連日投与群では、13 日間の反復投与後に DLT（手足症候群）のため試験を中止した 1 例（6 mg 群）を除き、残りのすべての被験者が 28 日間の連日投与及び安全性モニタリング期間を完了した。「3 週間投与／1 週間休薬」群では、反復投与の「21 日間投与／7 日間休薬」後に DLT（無力症）のため試験を中止した 1 例（6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群）及びスクリーニング脱落に該当すると総合的に考えられたため 11 日間反復投与後に試験を早期中止した 1 例（5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群）を除く、残りの全例が 56 日間の投与及び安全性モニタリング期間を完了した。

試験期間中、被験者の服薬遵守状況は比較的良好であり、すべての併用薬は治験実施計画書を遵守していた。

13 例が単回投与 PK 評価を完了し、37 例が反復投与 PK 評価を完了した。

## ■進行固形がん患者における本剤の最大耐量（MTD）（主要評価項目）

用量漸増法に従い、3 用量群（1、2 及び 4 mg）における本剤の単回投与及び 4 週間反復投与の安全性及び PK の評価を完了し、DLT は認められなかった。その後の 6 mg 投与群の 3 例中 2 例においてそれぞれ Day 14 及び Day 28 に DLT（Grade 3 の手足症候群）が認められた。このため、用量漸増を中止し、中間用量 5 mg の忍容性試験に 3 例を追加して MTD を決定した。この 5 mg 投与群の 2 例に DLT が認められた。1 例は Day 24 に出血傾向を伴う Grade 3 の血小板減少症、別の 1 例は Day 28 に Grade 3 の手足症候群が認められた。いずれの事象も投与中止後 1 週間以内に Grade 1 に回復した。その結果、3 例が前の用量群（4 mg 投与群）に追加された。追加された 3 例のうち、1 例は Day 28 に Grade 3 の高ビリルビン血症（DLT と判定）を認めたため、本試験では進行固形がん患者に本剤を 1 日 1 回、経口で連日投与したときの MTD を 4 mg と予備的に決定した。

同時に、忍容性試験で認められた 5 件の DLT の大部分が連日投与 4 週目に認められたこと、フルキンチニブの半減期が長い（約 42 時間）ことを考慮し、進行固形がんにおける「3 週間投与／1 週間休薬」の投与方法も検討し、DLT 評価期間は投与後最初の 2 サイクル（56 日間）とした。本剤 5 mg 及び 6 mg を「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンで投与したときの安全性及び PK を評価した。5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群（3 例）では DLT は認められなかった。6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群では 3 例中 1 例が Day 21 に DLT（Grade 3 の無力症）が認められ、当該事象は 7 日間の休薬後も軽快しなかった。さらに、6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群に 3 例を追加したが、DLT は認められなかった。その後、5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群に 5 例を追加したが、DLT は認められなかった。「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンは、5 mg 及び 6 mg のいずれも忍容可能であったが、それ以上の用量は安全性上のリスクを伴うため検討しなかった。進行固形がんの治療において、1 日 1 回「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンでの本剤の MTD を 6 mg とし試験を完了した。

注）本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

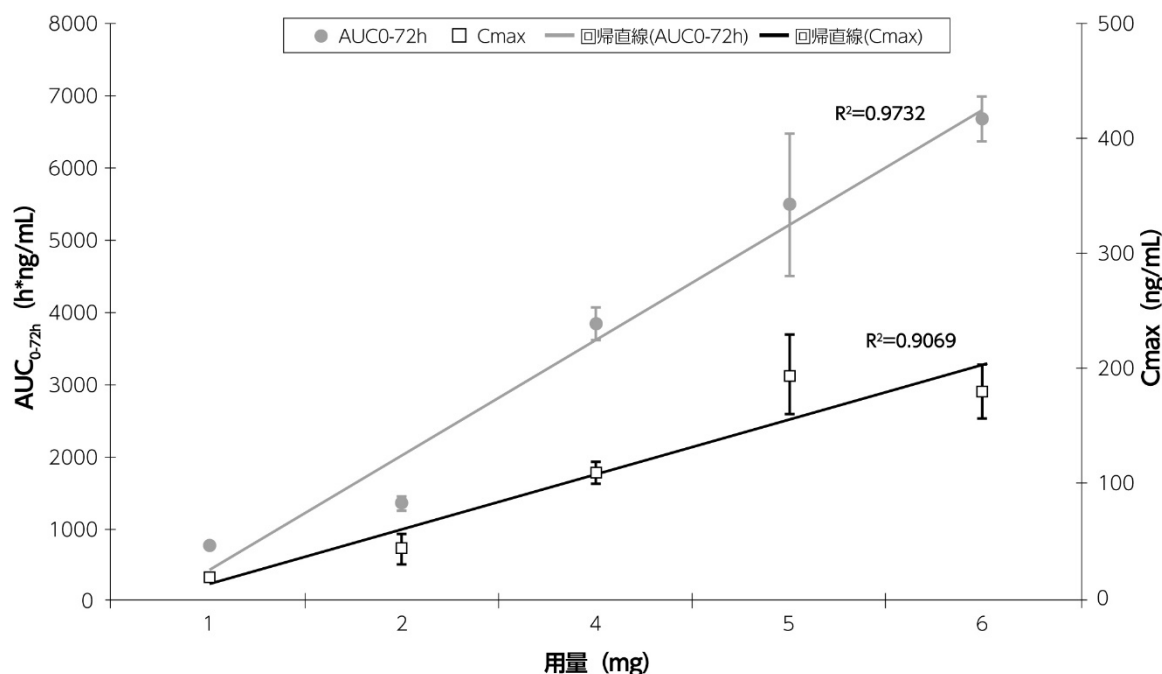
本試験では DLT として、手足症候群 (3 例)、出血傾向を伴う血小板減少症 (1 例)、血中ビリルビン増加を伴うトランスアミナーゼ上昇 (ALT 及び AST) (1 例) 及び無力症 (1 例) が認められた。以上より、本試験では進行性固形がんの治療において、本剤を 1 日 1 回経口で連日投与したときの MTD は 4 mg、本剤を 1 日 1 回「3 週間投与/1 週間休薬」レジメンで試験を完了するための MTD は 6 mg とした。

## ■薬物動態 (PK) 特性 (副次評価項目)

### 単回投与

単回経口投与後、フルキンチニブは速やかに吸収され、投与後 0.5 時間で血漿中に薬物濃度が認められ、投与後 2.5 時間で  $t_{max}$  に到達した。フルキンチニブの曝露量は、検討した 1~6 mg の用量範囲で用量の増加に伴い用量比例的な増加を示した。フルキンチニブの CL/F の平均値は 12.9 mL/min (0.774 L/h)、 $V_d/F$  の平均値は 46 L であった。 $t_{1/2}$  の平均値は 42.2 時間であり、1 日 1 回投与を裏付けるものであった。

### □進行固形癌患者に本剤 1、2、4、5 及び 6 mg を単回経口投与したときの用量に対するフルキンチニブ曝露量の線形回帰プロット (外国人データ)



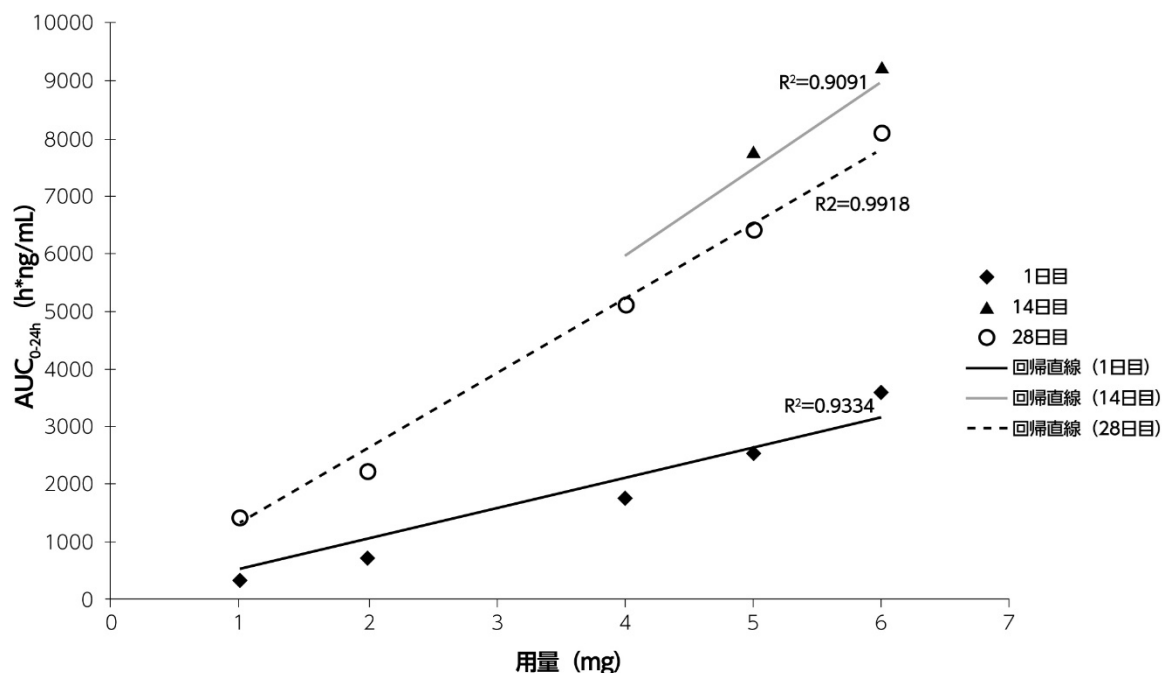
AUC<sub>0-72h</sub>: 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、R<sup>2</sup>: 相関係数  
N=13

### 1 日 1 回連日投与

フルキンチニブの曝露量〔最低血漿中濃度 (C<sub>min</sub>)、C<sub>max</sub> 及び投与後 0 時間から 24 時間までの AUC (AUC<sub>24</sub>)〕は、14 及び 28 日目で同程度であったことから、フルキンチニブの血漿中濃度は 1 日 1 回 14 日間連日経口投与後までに定常状態に達したことが示された。定常状態におけるフルキンチニブの曝露量は、検討した 1~6 mg の用量範囲で用量に比例して増加し、単回経口投与時の約 3~4 倍であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

口進行固形癌患者に本剤1、2、4、5及び6 mgを1日1回連日経口投与したときの用量に対するフルキンチニブ曝露量の線形回帰プロット（外国人データ）



AUC<sub>0-24h</sub>: 0 時間から 24 時間までの曲線下面積、R<sup>2</sup>: 相関係数  
N=26

本剤を1日1回、3週間投与/1週間休薬レジメンで投与したときのフルキンチニブのPK特性は、1日1回投与したときと同様であった。1週間の休薬後の5 mg群及び6 mg群におけるフルキンチニブの血漿中濃度の平均値は、休薬前にみられた最終投与後の最高濃度の6%であった。

口進行固形癌患者に本剤5 mgを1日1回連日投与又は1日1回3週間投与/1週間休薬したときのフルキンチニブのPKパラメータ（外国人データ）

		t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h) (最小、最大)	C <sub>max</sub> <sup>b</sup> (ng/mL) (GCV%)	AUC <sub>24</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL) (GCV%)	CL/F <sup>c</sup> (mL/min) (SD)	AR AUC <sup>c</sup> (SD)
1日1回連日投与 (N=3)	Day 1	4.00 (1.00, 4.00) [n=3]	149 (20.9) [n=3]	2520 (11.5) [n=3]	NC	NC
	Day 14	1.00 (1.00, 1.00) [n=3]	396 (10.7) [n=3]	7680 (20.5) [n=3]	11.0 (2.258) [n=3]	3.06 (0.4044) [n=3]
	Day 28	2.50 (1.00, 4.00) [n=2]	346 (35.8) [n=2]	6260 (32.0) [n=2]	13.6 (4.186) [n=2]	2.41 (0.4265) [n=2]
1日1回3週間投与/1週間休薬 (N=8)	Day 1	2.00 (1.00, 4.00) [n=7]	120 (22.6) [n=7]	2300 (19.4) [n=7]	NC	NC
	Day 21	2.00 (1.00, 12.0) [n=7]	380 (13.9) [n=7]	7050 (9.0) [n=7]	11.9 (1.05) [n=7]	3.10 (0.568) [n=7]
	Day 29	2.00 (1.00, 24.0) [n=7]	153 (13.3) [n=7]	2750 (19.9) [n=7]	30.8 (5.77) [n=7]	NC

a: 中央値、b: 幾何平均値、c: 算術平均値

t<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub>: 最高血漿中濃度、AUC<sub>24</sub>: 24時間までの曲線下面積、CL/F: 見かけの全身クリアランス、AR AUC: AUCの蓄積比、GCV%: 幾何変動係数、SD: 標準偏差、NC: not calculated

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5 mgを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。」である。

## ■有効性

・客観的奏効率（ORR）（副次評価項目）

奏効評価可能例は40例中34例であった（奏効評価のために少なくとも2サイクルの治療を完了した被験者及びいずれかの時点で疾患進行が認められた被験者と定義）。Intent-to-Treat（ITT）Populationにおける総合効果は、PRが13例（1例は確定期間に達していない）、8週間以上の安定（SD）が15例、進行が6例、奏効評価不能が6例であった。ITT populationにおけるORR及び病勢コントロール率（DCR：PR+SD）はそれぞれ32.5%及び70%であった。投与群別の奏効は、1mg投与群ではSDが1例、2mg投与群ではSDが2例、4mg投与群では15例中PRが7例、SDが6例、PDが2例、5mg投与群では3例中PRが1例、SDが2例、6mg投与群ではPDが1例であった。5mg3週間投与/1週間休薬群ではPRが7例中4例、SDが2例、PDが1例、6mg3週間投与/1週間休薬群ではPRが5例中1例、SDが2例、PDが2例であった。奏効評価不能であった6例は、毒性による早期中止のため、通常の奏効判定に含めなかった。奏効評価可能例におけるORR及びDCRはそれぞれ38.23%及び82.35%であった。PRが認められた13例の内訳は、非小細胞肺癌4例、結腸直腸癌3例、乳癌2例、胃癌、顎下腺癌、悪性神経外胚葉性腫瘍及び上咽頭癌各1例であった。

## ■安全性

Safety Analysis Setは、本試験に登録され、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者とし、40例を含めた。

・有害事象（主要評価項目）

### 単回漸増投与試験（休薬期間を含む）における有害事象の発現状況（13例）

有害事象は1mg投与群を除くすべての投与群で認められ、その大部分が治験薬との因果関係が関連なし又はおそらく関連なしの事象であった。治験薬と関連ありの有害事象は、下痢（15.38%）、白血球減少症（7.69%）及びヘモグロビン減少（7.69%）であった。有害事象はGrade 1～2であり、無処置で休薬期間内に回復した。

### 用量漸増忍容性試験における1日1回、28日間連日投与による有害事象の発現状況（26例）

有害事象はすべての投与群で認められ、大部分が治験薬と関連ありの事象であった。これらの事象は対症療法及び支持療法により回復又は軽快した。最も高頻度に認められた有害事象は、手足症候群（46.16%）であり、次いで、血中甲状腺刺激ホルモン増加（38.46%）、高血圧（34.61%）、白血球減少症（30.77%）、蛋白尿（30.77%）、下痢（30.77%）、口腔潰瘍（26.92%）、嘔声（23.08%）、血小板減少症（19.23%）、発疹（19.23%）、無力症（19.23%）及び低カルシウム血症（11.54%）であった。その他の有害事象の発現頻度は10%未満であった。大部分の有害事象はNCI CTCAEのGrade 1～2であった。Grade 3の有害事象は11件認められ、このうち発現頻度が10%を超えた事象は手足症候群及び下痢（各11.54%）であり、その他の事象の発現頻度は10%未満であった。Grade 3の有害事象はすべて治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。Grade 4～5の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

重篤な有害事象は用量漸増忍容性試験の28日間連日投与では認められなかった。反復投与13日後にDLT（Grade 3の手足症候群）により投与を中止した被験者1例（6mg群）が認められた。

注）本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを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。」である。

### 探索試験における1日1回「3週間投与/1週間休薬」投与レジメンによる最初の56日間の有害事象の発現状況（14例）

有害事象はすべての投与群で認められ、大部分が治験薬と関連ありと判断された。これらの事象は対症療法及び支持療法により回復又は軽快した。最も高頻度に認められた有害事象は手足症候群（85.71%）であり、次いで嘔声（42.86%）、白血球減少症（35.71%）、高血圧（35.71%）、好中球減少症（28.57%）、心電図異常T波（28.57%）、関節痛（28.57%）、咳嗽（28.57%）、無力症（28.57%）、心電図T波振幅減少（21.43%）、血中ビリルビン増加（21.43%）、血小板減少症（21.43%）、蛋白尿（21.43%）、歯肉痛（21.43%）、下痢（21.43%）であった。その他の有害事象の発現頻度は比較的低かった。

大部分の有害事象はNCI CTCAEのGrade 1又は2であった。Grade 3の有害事象は5件であり、その内訳は高血圧、血小板減少症、無力症、悪心及び小腸閉塞（各1件）であった。Grade 3の有害事象は、治験責任医師によりいずれも治験薬と関連ありと判断された。Grade 4～5の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。2例が早期に試験を中止した。5 mg 3週間投与/1週間休薬群の1例は、Day 11にGrade 3の血小板減少症を発現し、最後の化学療法の影響が否定できなかったため、スクリーニング不適格として試験を中止した。6 mg 3週間投与/1週間休薬群の1例は、Day 21にGrade 3の無力症を発現し、7日間の投与中止後も当該事象が回復しなかったため、DLTと判断され、早期に試験を中止した。

### 試験期間全体における有害事象の発現状況（40例）

全試験期間とは、最初の被験者の同意取得日からデータカットオフ日までの期間を指す。全試験期間を通じて、有害事象はすべての投与群で認められ、大部分が治験薬と関連ありの有害事象であった。大部分の有害事象は対症療法及び支持療法により回復したが、投与中の14例は有害事象（手足症候群、血中甲状腺刺激ホルモン増加、高血圧、口内炎、嘔声など）が継続していたため、更なる追跡調査中であった。

全試験期間を通じて最も高頻度に認められた治験薬と関連ありの有害事象は、手足症候群（77.5%）であり、次いで血中甲状腺刺激ホルモン増加（67.5%）、蛋白尿（47.5%）、高血圧（42.5%）、白血球減少症（40%）、嘔声（37.5%）、発疹（32.5%）、下痢（32.5%）、無力症（32.5%）、心電図異常T波（32.5%）、血小板減少症（27.5%）、口腔内潰瘍（25%）、関節痛（22.5%）、好中球減少症（20%）、心電図T波振幅減少（20%）、歯肉痛（17.5%）、咳嗽（17.5%）、アミラーゼ増加（15%）、血中ビリルビン増加（15%）、筋骨格痛（12.5%）及び食欲不振（12.5%）であった。その他の有害事象の発現頻度はいずれも10%以下であった。

大部分の有害事象はNCI CTCAEでGrade 1又は2であった。治験薬と関連ありのGrade 3の有害事象は39件認められ、その大部分が4 mg以上の投与群で認められた。発現頻度が10%を超えるGrade 3の有害事象は、手足症候群（17.5%）、高血圧（17.5%）及び血小板減少症（12.5%）であった。その他の有害事象の発現頻度は10%未満であった。治験薬と関連ありのGrade 4以上の有害事象は少なく、Grade 4の昏睡（2 mg群）、死亡（2 mg群）及び血小板減少症（4 mg群）であった。全試験期間中、休薬に至った有害事象が13例、投与中止に至った有害事象が9例に認められた。重篤な有害事象は計7例に8件が認められた。以下に概要を示す。

- ・4 mg投与群の1例に認められた急性肝障害（高ビリルビン血症）：治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象であったが、その後のコンピュータ断層撮影（CT）、内視鏡的逆行性胆管膵管造影及び外科的処置を含む検査で多発肝転移及び肝内胆管閉塞が認められ、治験責任医師によりこれらの症状は疾患進行によるものであり、治験薬と関連なしと判断された。

注）本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5 mgを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。」である。

- ・ 2 mg 投与群の 1 例に発現した昏睡：当該被験者は、投与中に中枢神経系症状から脳転移が疑われ本剤の投与を中止し、中止後 4 日目に昏睡状態となり、その後呼吸不全により死亡した。脳の核磁気共鳴画像法では脳転移と確定診断されておらず、治験責任医師により治験薬との関連性は否定できないと判断された。
- ・ 4 mg 投与群の 1 例に発現した Grade 4 の血小板減少症：治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、治療により回復した。
- ・ 2 週間休薬後の 6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群の 1 例に発現した小腸閉塞：当該被験者は登録前 6 ヶ月以内に穿孔の既往があり、小腸内視鏡検査で広範な腹部転移が認められたが、被験者の治験薬曝露量が高かったことから、治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。
- ・ 1 例に発現した上気道感染及び死亡、1 例に発現した陰嚢水腫及び 1 例に発現した肺感染（いずれも 4 mg 投与群）は、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

・ 臨床検査、バイタルサイン及び身体的検査（主要評価項目）

試験期間中、一部の被験者では、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便潜血検査、凝固機能検査、甲状腺機能検査及び免疫学的検査等の臨床検査値の各指標で、治験責任医師により有害事象と判断された臨床検査値の異常変動が認められた。バイタルサインの異常変動は、主に血圧上昇として認められた。各被験者の収縮期血圧／拡張期血圧は 85～180／48～130 mmHg、心拍数は 45～129 回／分、呼吸数は 9～36 回／分、体温は 36.0～38.3℃であった。体重の変化は大部分の被験者で 10%以内であり、体重の変化が 10%を超えた被験者は 9 例（いずれも 4 mg 投与群又は 5 mg 投与群）であった。心エコーモニタリングで異常が認められた被験者もいたが、治験責任医師により有害事象と判断されたのは 2 例（いずれも心嚢液貯留）であった。ECOG performance status は 9 例でベースラインから 2 以上低下した。

（承認時資料：2024 年 9 月）

注）本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

## ②海外第 1b 相試験 [2012-013-00CH3 試験]（海外データ）

### ■試験概要

目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 標準治療が無効であった進行結腸・直腸癌（CRC）患者を対象として、2 つの異なる本剤投与方法（4 mg を 1 日 1 回連日投与、5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）に基づいた安全性及び忍容性を比較評価する。同時に、拡大パートでの投与方法（5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）に基づいた本剤の更なる安全性及び有効性〔無増悪生存期間（PFS）〕を評価する。</li> </ul> <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 標準治療が無効であった進行 CRC 患者を対象として、2 つの異なる本剤投与方法における客観的奏効率（ORR）、臨床的ベネフィット率（CBR）、奏効期間〔固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従う〕、PFS 及び全生存期間（OS）を比較評価する。同時に、拡大パートでの本剤投与方法（5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）に基づいた CBR、ORR 及び OS を評価する。</li> <li>・ 標準治療が無効であった進行 CRC 患者を対象として、2 つの異なる本剤の投与方法における薬物動態（PK）特性を評価する。</li> </ul>
試験デザイン	二施設共同、非盲検、第 1b 相試験

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

対象	標準治療が無効であった進行結腸・直腸癌（CRC）患者を対象とした。 登録被験者数：62 例（ランダム化比較パート：40 例、拡大パート：22 例）
試験方法	ランダム化比較パート及び拡大パートで構成された。 ランダム化比較パートでは、被験者を「4 mg を 1 日 1 回連日投与群（以下、4 mg QD 群）」又は「5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬群（以下、5 mg QD 3/1 群）」にランダムに割り付けた。PK 評価用の血液検体は、4 mg QD 群、5 mg QD 3/1 群とも Day 1 及び Day 21 の投与後 24 時間まで採取した。さらに、4 mg QD 群では、14 日間連日投与後の初回追跡調査来院時（Day 28、42、56、70 又は 84 のいずれか）及び用量を 3 mg 又は 2 mg に変更後 24 時間まで血液を採取した。また、5 mg QD 3/1 群では、14 日間連日投与の最終投与後 24 時間まで及び用量を 4 mg 又は 3 mg に変更後 24 時間まで血液を採取した。最後の被験者が登録され、2 サイクルの投与を受けた後、2 つの投与群の安全性、忍容性及び予備的な有効性指標を比較し、第 II/III 相試験の推奨用量を決定するために中間解析を実施した。 拡大パートでは、ランダム化比較パートで決定された推奨用量に従って、被験者数を 20 例に拡大し、安全性及び有効性を更に評価することとした。ランダム化比較パートの結果に基づき「5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬」が選択され、拡大パートに移行した。拡大パートでは、PK 評価用の血液検体は採取しなかった。 本試験では 4 週間を 1 サイクルとし、疾患進行、忍容不能な毒性の発現又は同意撤回まで 8 週間ごとに腫瘍評価を行うこととした。
投与方法	ランダム化比較パート： ・ A 群：本剤 4 mg を 1 日 1 回、連日経口投与 ・ B 群：本剤 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬 拡大パート： ・ 本剤 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬
選択基準	(1) 本試験の内容を十分理解し、自由意思により同意説明文書に署名できる患者。 (2) 組織学的及び／又は細胞学的に確認された進行 CRC を有し、二次治療以降の標準治療が無効であった患者。 (3) 過去 4 週間以内に全身抗腫瘍療法、全身放射線療法、免疫療法、生物学的又はホルモン療法を受けていない患者、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤の投与を受けたことがない患者。 (4) 18～70 歳の患者。 (5) 体重 40 kg を超える患者。 (6) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 で、7 日以内に増悪が認められない患者。 (7) 心エコーによる心機能評価で左室駆出率（LVEF）が 50%以上である患者。 (8) 測定可能病変を有していると判断された患者。 (9) 12 週間以上の生存が見込まれる患者。
除外基準	(1) 登録前 1 週間以内の臨床検査結果（実施医療機関の正常値に基づく）で、好中球絶対数（ANC）が $1.5 \times 10^9/L$ 未満、血小板数が $80 \times 10^9/L$ 未満又はヘモグロビンが 9 g/dL 未満の患者。 (2) 血清総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリホスファターゼが正常範囲（実施医療機関の正常値に基づく）を超える患者、肝転移を有する場合、アルカリホスファターゼが基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える患者。 (3) 血清クレアチニンが ULN（実施医療機関の正常値に基づく）を超える、又はクレアチンクリアランス値が 50 mL/min 未満の患者。 (4) 収縮期血圧が 150 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 100 mmHg 以上（降圧薬の使用の有無を問わない）の患者。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

除外基準	<p>(5) 血清イオン化カリウムが正常範囲外であり、臨床的に意義があると判断された患者（カリウム補給の有無は問わない）。</p> <p>(6) 血清カルシウム又はマグネシウム値が正常範囲外であり、臨床的に意義があると判断された患者（サプリメントの摂取の有無を問わない）。</p> <p>(7) 尿蛋白検査が2+以上、又は24時間尿蛋白定量が1.0 g以上の患者。</p> <p>(8) 腸管腔への浸潤（出血の可能性を伴う）が確認されている患者。</p> <p>(9) 過去の抗腫瘍療法による毒性〔米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第4.0版でGrade 1を超える〕から回復していない、過去の手術から完全に回復していない、又は過去の抗腫瘍療法若しくは手術から4週間未満の患者。</p> <p>(10) 治験責任医師により本試験への参加が不適切であると判断された中枢神経系転移を有する患者。</p> <p>(11) 急性肺炎及び活動性B型肝炎等の臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者。</p> <p>(12) 嚥下障害又は薬物吸収障害を有する患者。</p> <p>(13) 十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎等の消化管疾患を有する、又は治験責任医師により消化管出血若しくは穿孔を引き起こす可能性あるその他の状態を有していると判断された患者。</p> <p>(14) 重症度にかかわらず、登録前2ヵ月以内に出血傾向又は出血の既往を有する患者。</p> <p>(15) 登録前12ヵ月以内に脳卒中（一過性脳虚血発作を含む）を発症した者。</p> <p>(16) 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び／又は国際標準比（INR）及びプロトロンビン時間が正常範囲（実施医療機関の正常値に基づく）を超えており、臨床的に意義があると判断された患者。</p> <p>(17) 皮膚創傷、重度の粘膜潰瘍又は骨折が完全に治癒していない患者。</p> <p>(18) 登録前6ヵ月以内に急性心筋梗塞、重度／不安定狭心症を発症し、冠動脈バイパス術を受けた者、動脈血栓症又は深部静脈血栓症の既往を有する患者。</p> <p>(19) 妊婦、授乳婦、又は妊娠している可能性のある女性で初回投与前の妊娠検査が陽性の患者。</p> <p>(20) 治験責任医師の判断により、本試験への参加に不適当と判断される臨床上又は臨床検査上の異常を有する患者。</p> <p>(21) 試験の遵守状況に影響を及ぼす可能性のある重度の精神・心理的障害を有する患者。</p> <p>(22) 過去4週間以内に他の薬剤の臨床試験に参加した患者。</p>
評価項目	<p>1) 薬物動態（PK） PK用血液検体は、ランダム化比較パートのDay 1、2、21及び22に両投与群から採取した。</p> <p>2) 有効性 ①ランダム化比較パート：有効性の副次評価項目は、RECIST第1.1版に従ったORR、CBR、奏効期間、PFS及びOSとした。 ②拡大パート：有効性の主要評価項目は16週時点の無増悪生存率とした。有効性の副次評価項目は病勢コントロール率（DCR）、ORR及びOSとした。</p> <p>3) 安全性 有害事象はNCI CTCAE第4.0版に従って重症度を分類し、有害事象の発現頻度及び重症度に基づいて治験薬の安全性及び忍容性を総合的に評価した。安全性の主要評価項目は、全Grade、Grade 3及び／又はGrade 4の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度とした。忍容性は、有害事象による投与中止又は減量により総合的に判断した。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5 mgを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。」である。

解析方法	<p>2施設の試験データを併合して解析した。ランダム化比較パートの被験者 40 例を対象に中間解析を実施した。解析は、主にランダム化比較パート及び拡大パートの「5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与/1 週間休薬」レジメンに登録された被験者を対象として行い、要約した。解析には統計ソフトウェアを用いた。統計学的検定は両側検定とし、<math>p \leq 0.05</math> を統計学的有意差ありとした。</p> <p>1) 薬物動態 (PK) ランダム化比較パートにおいて測定した血漿中薬物濃度データから、ノンコンパートメント解析法にて各種 PK パラメータを推定した。</p> <p>2) 有効性 有効性の解析は Full Analysis Set (FAS) を用いて実施した。ランダム化比較パートにおける有効性の副次評価項目の解析は、Cochran-Mantel Haenszel (CMH) カイ二乗検定を用いて ORR と DCR の差を比較した。また、PFS、OS 及び奏効期間は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。拡大パートにおける有効性の主要評価項目解析は、標準治療が無効であった進行 CRC 患者を対象として「5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与/1 週間休薬」レジメンの 16 週時点の無増悪生存率を算出した。副次評価項目には記述統計解析を採用した。</p> <p>3) 安全性 安全性の解析は Safety Analysis Set を用いて実施した。すべての安全性及び忍容性評価の指標について記述統計を行った。有害事象データは、human system classification (overall classification 及び intensity classification) に基づいて頻度を一覧表に示した。なお、有害事象の発現頻度の一覧では、同一の被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合、頻度集計には 1 例として計上することとした。臨床検査データは、変化の記述表及び頻度表の両方を用いて各検体採取時点について要約した。すべての有害事象及び臨床検査値異常は NCI CTCAE 第 4.0 版に従って評価された。</p> <p>ランダム化比較パートでは、Cochran-Mantel Haenszel (CMH) カイ二乗検定を用いて安全性の主要評価項目の投与群間差を比較した。</p>
------	---

## ・ランダム化比較パート

### ■患者背景

ランダム化比較パートに登録された 40 例の内訳は男性 28 例、女性 12 例であり、すべて漢民族であった。A 群 (4 mg を 1 日 1 回、連日投与) 及び B 群 (5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与/1 週間休薬) の年齢の中央値は、それぞれ 60 歳と 55 歳であった。がん種は結腸癌 23 例、直腸癌 16 例、盲腸癌 1 例であった。すべての被験者が外科治療を受けていた。すべての被験者が化学療法を受けており、5 例が化学療法レジメンでベバシズマブを投与され、28 例が 3 レジメンを超える化学療法を受けていた。12 例が放射線療法を受けていた。17 例が他の抗腫瘍療法を受けていた。人口統計学的データ及びその他のベースライン特性は A 群及び B 群で均衡しており、ECOG performance status は 8 例が 0、残りの 32 例は 1 であった。

### ■薬物動態

4 mg を 1 日 1 回連日経口投与 (4 mg QD) したとき、フルキンチニブの血漿中濃度は投与後 14 日までに定常状態に達し、曝露量は単回経口投与時の 2~4 倍となった。フルキンチニブの PK プロファイルは 4 mg QD 群と 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬 (5 mg QD 3/1) 群で類似していた。定常状態における  $AUC_{24}$  の平均値は、4 mg QD 群で 5584 h·ng/mL、5 mg QD 3/1 群で 5889 h·ng/mL であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

□治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に本剤 4 mg を 1 日 1 回連日投与又は 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬したときのフルキンチニブの PK パラメータ (外国人データ)

		t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h) (最小、最大)	C <sub>max</sub> <sup>b</sup> (ng/mL) (GCV%)	AUC <sub>24</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL) (GCV%)	AUC <sub>last</sub> <sup>b</sup> (ng·h/mL) (GCV%)	CL/F <sup>c</sup> (mL/min) (SD)	ARAUC <sup>c</sup> (SD)
4 mg 1 日 1 回連日投与 (N = 20)	Day 1	2 (1, 24) [n = 20]	111 (32.2) [n = 20]	1951 (30.5) [n = 20]	1951 (30.5) [n = 20]	35.6 (10.5)	NC
	Day 14	2 (1, 8) [n = 16]	311 (20.6) [n = 16]	5584 (22.3) [n = 16]	5584 (22.3) [n = 16]	12.2 (2.81)	2.82 (0.683) [n = 16]
5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬 (N = 20)	Day 1	2 (1, 24) [n = 20]	108 (29.5) [n = 20]	2000 (24.9) [n = 20]	2000 (24.9) [n = 20]	42.9 (11.0)	NC
	Day 21	2 (1, 4) [n = 12]	320 (20.5) [n = 12]	5889 (17.0) [n = 12]	11564 (85.4) [n = 12]	14.3 (2.31)	3.46 (1.33) [n = 12]

a : 中央値、b : 幾何平均値、c : 算術平均値

t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、AUC<sub>24</sub> : 24 時間までの曲線下面積、AUC<sub>last</sub> : 最終測定点までの曲線下面積、CL/F : 見かけの全身クリアランス、ARAUC : AUC の蓄積比、GCV% : 幾何変動係数、SD : 標準偏差、NC: not calculated

5 mg 1 日 1 回 3 週間投与/1 週間休薬群の血漿中フルキンチニブ濃度は、1 週間休薬後の次の投与サイクル再開前までにはほぼ完全に消失していた。投与再開前の血漿中フルキンチニブ濃度の平均値は約 17 ng/mL (休薬前の C<sub>max</sub> の約 5%) であった。

#### ■有効性

有効性評価可能例 35 例のうち、投与期間中の最良総合効果は部分奏効 (PR) が 1 例 (2.9%)、安定 (SD) が 27 例 (77.1%) であった。このうち A 群では PR が 1 例、SD が 12 例、ORR は 5.9%、DCR は 76.5% であった。B 群では完全奏効 (CR) 及び PR は認められず、SD が 15 例、ORR は 0%、DCR は 83.3% であった。A 群と B 群の間で ORR と DCR に有意差は認められなかった。中間解析時点で、大部分の被験者で疾患進行は認められなかった。16 週間の投与を受けた被験者は、A 群が 7 例 (35%)、B 群が 9 例 (45%) であった。

#### ■安全性

すべての被験者に有害事象が認められた。Grade 3~5 の有害事象は、A 群の 17 例 (85%)、B 群の 9 例 (45%) に認められた。発現頻度は B 群で A 群と比較して有意に低かった。投与中止に至った有害事象は A 群で 6 例 (30%)、B 群で 5 例 (25%) に認められた。休薬/減量に至った有害事象は A 群で 10 例 (50%)、B 群で 8 例 (40%) に認められた。重篤な有害事象は、A 群で 6 例 (30%) 及び B 群で 4 例 (20%) に認められた。有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬/減量に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現頻度は、両投与群間で有意差は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

治験薬と関連ありの主な有害事象（いずれかの群で30%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（A群70%、B群80%）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加（A群60%、B群60%）、発声障害（A群60%、B群60%）、無力症（A群50%、B群60%）、蛋白尿（A群45%、B群65%）、高血圧（A群45%、B群55%）、爪病変（A群40%、B群35%）、発疹（A群30%、B群25%）、下痢（A群30%、B群25%）、口内炎（A群30%、B群15%）、食欲減退（A群30%、B群25%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（A群30%、B群25%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（A群10%、B群30%）、白血球減少症（A群30%、B群10%）及び好中球数減少（A群30%、B群5%）であった。これらの有害事象の発現頻度は両投与群で概ね同程度であった。

大部分の有害事象はGrade 1又は2であった。Grade 3以上の治験薬と関連ありの有害事象のうち、10%超の被験者に認められた事象は、高血圧（20%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（17.5%）であった。Grade 3の高血圧は両投与群で20%の被験者に認められた。Grade 3の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度はA群で30%であったが、B群では5%であった。治験薬と関連ありのGrade 4の有害事象はいずれの群でも認められなかった。死亡に至った有害事象はA群で1例（上部消化管出血）に認められた。

投与中止に至った有害事象はA群で6例、B群で5例、休薬/減量に至った有害事象はA群で10例、B群で8例に認められた。これらの事象のうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度が最も高く、多くは休薬/減量により回復した。

重篤な有害事象は11例に計12件認められ、A群で6例6件、B群で5例6件であった。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、肝機能障害2件、上部消化管出血、腹部癒痕ヘルニアの表皮潰瘍形成、左前部胸痛及び膵炎各1件であった。

## ・拡大パート

### ■患者背景

拡大パートに登録された42例の内訳は、男性25例、女性17例であり、いずれも漢民族であった。年齢の中央値は55.5歳であった。

がん種は結腸癌21例、直腸癌20例、盲腸癌1例であった。すべての被験者が外科治療を受けていた。すべての被験者が化学療法を受けており、10例に化学療法レジメンでベバシズマブが投与され、37例が3レジメンを超える化学療法を受けていた。12例が放射線療法を受け、12例がその他の抗腫瘍療法を受けていた。ECOG performance statusは8例が0、34例が1であった。

### ■有効性

42例全例の16週時点の無増悪生存率は69.05%であった。カットオフ日（2014年10月）時点で、PFSの中央値は174日であった。生存期間の中央値は266.5日であった。9ヵ月時点の生存率は47.6%であった。

腫瘍評価が行われなかった、又は被験者が2サイクルを完了する前に腫瘍評価が行われていた（結果は進行ではなかった）ために、計3例の有効性が評価できなかった。

有効性評価が可能であった39例のうち、投与期間中の最良総合効果はPRが4例（10.26%）（このうち2例は有害事象により登録解除後の評価が確定されなかった）及びSDが28例（71.8%）であった。ORRは10.26%、DCRは82.05%であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを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。」である。

## ■安全性

すべての被験者に有害事象が認められた。Grade 3～5の有害事象は、23例（54.8%）に認められた。投与中止に至った有害事象は9例（21.4%）、休薬／減量に至った有害事象は21例（50%）、重篤な有害事象は9例（21.4%）に認められた。

治験薬と関連ありの主な有害事象（30%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（78.6%）、蛋白尿（66.7%）、血中TSH増加（61.9%）、発声障害（61.9%）、高血圧（57.1%）、無力症（54.8%）、下痢（38.1%）、爪病変（33%）、血尿陽性及び食欲減退（各31%）であった。Grade 3以上の治験薬と関連ありの有害事象のうち、最も高頻度に認められた事象はGrade 3の高血圧（21.4%）であり、その他の有害事象の発現頻度はいずれも10%未満であった。治験薬と関連ありのGrade 4の有害事象は認められなかった。1例に喀血が認められ、死亡に至った。

投与中止に至った有害事象は9例に、休薬／減量に至った有害事象は21例に認められた。これらの被験者では、血小板減少症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧が多く認められた。治験薬と関連ありの有害事象のほとんどは治験薬の休薬／減量後に回復した。

重篤な有害事象は42例中9例に11件が認められ、このうち5例がランダム化比較パートに登録されていた被験者、4例が拡大パートに登録された被験者であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、腹部癒痕ヘルニアの表皮潰瘍、左前部胸痛、肝機能障害、腓炎、無力症、食欲減退、呼吸困難及び喀血（各1例）であった。

臨床検査では、尿潜血、尿検査での尿蛋白及び甲状腺機能検査でのTSH異常値が高頻度で認められた。T波異常及び洞性頻脈の心電図異常がより高頻度で認められた。治験薬投与後、大部分の被験者が心エコー検査で意義のある異常は認められず、LVEFは正常範囲内であった。主なバイタルサインの変化は血圧上昇であった。大部分の被験者の体重変化は10%以内であった。ECOG performance statusの意義のある悪化は認められなかった。

（承認時資料：2024年9月）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5 mgを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。」である。

③海外第 I/Ib 相試験[2015-013-00US1 試験] (海外データ)

■試験概要

<p>目的</p>	<p>主要目的：          用量漸増期          ・進行固形がん患者を対象に本剤の安全性及び忍容性を評価し、第 II 相推奨用量 (RP2D) を決定する。          拡大投与期          ・進行固形がん患者を対象に、用量漸増期からの RP2D にて本剤の抗腫瘍効果を評価する。</p> <p>副次目的：          用量漸増期          ・進行固形がん患者の血漿を用いて、反復投与時のフルキンチニブの PK 特性を評価し、フルキンチニブの代謝物プロファイルを検討する。          ・固形がんの治療効果判定基準 (RECIST) 第 1.1 版に従い、進行固形がん患者における本剤の抗腫瘍効果を評価する。          拡大投与期          ・客観的奏効率 (ORR)、病勢コントロール率 (DCR)、奏効期間 (DOR)、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) を指標として、本剤の抗腫瘍効果を評価する。          ・反復投与時のフルキンチニブの PK 特性を評価し、血漿中のフルキンチニブの代謝物プロファイルを検討する。          ・本剤の安全性を評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>非盲検、第 I/Ib 相試験</p>
<p>対象</p>	<p>用量漸増期          がん種を問わない進行固形がん患者          拡大投与期          がん種を問わない進行固形がん患者 (コホート A)、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブを含む標準治療*による治療歴のある治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 (コホート B)、標準治療による治療歴があるがトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブの投与を受けていない治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 (コホート C)          ※：標準治療とは、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍、オキサリプラチン及びイリノテカンの化学療法、抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 生物学的製剤による治療、rat sarcoma (RAS) 遺伝子が野生型の場合は抗上皮成長因子受容体 (EGFR) 療法とした。</p>
<p>試験方法</p>	<p>本剤 3 mg (用量漸増期) 又は 5 mg (用量漸増期及び拡大投与期) を 1 日 1 回、3 週間投与/1 週間休薬の 28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行、死亡、許容できない毒性のいずれかが認められるまで、又は用量漸増期では治験薬の治療効果が得られないと治験責任医師が判断するまで継続した。用量漸増期終了後、拡大投与期に RP2D を選択した。          PK 評価用の血液検体の採取は全コホートで、28 日サイクルの 1 日目 (C1D1、以下同様に記載) 及び C1D14 の投与後 24 時間まで採取した。また、用量漸増期及び拡大投与期のコホート A では、C1D21 の投与後 24 時間まで血液検体を採取した。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

<p>主な選択基準</p>	<p>(1) 試験の内容を十分理解し、自由意思により同意説明文書（ICF）に署名できる患者。</p> <p>(2) 18 歳以上の患者。</p> <p>(3) 体重が 40 kg 以上の患者。</p> <p>(4) 用量漸増期： 既承認の全身療法中に疾患進行した組織学的又は細胞学的に確認された局所進行又は治癒切除不能な進行・再発の固形がん〔扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を除く〕を有し、有効な治療法又は標準治療が存在しない患者。</p> <p>(5) 拡大投与期： 1) コホート A：既承認の全身療法中に疾患進行した組織学的又は細胞学的に確認された局所進行又は治癒切除不能な進行・再発の固形がん（がん種を問わない）（扁平上皮 NSCLC を除く）を有し、有効な治療法又は標準治療が存在しない患者。 2) コホート B：組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌で、米国食品医薬品局（FDA）が承認した 1 種類以上の三次治療の全身療法〔トリフルリジン／チピラシル塩酸塩又はレゴラフェニブ〕中に疾患進行した、又はこれらに対して忍容不能な毒性を示した患者。治療無効は、標準治療の投与中若しくは最終投与後 3 ヶ月以内の疾患進行、又は忍容不能な毒性による標準治療の中止と定義した。また、患者は過去にフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍、オキサリプラチン及びイリノテカンの化学療法、抗血管内皮増殖因子（VEGF）生物学的製剤による治療、<i>rat sarcoma</i>（<i>RAS</i>）遺伝子が野生型の場合は抗上皮成長因子受容体（EGFR）療法を受けていることとした。また、適格性判断には、治験責任医師により判定された腫瘍の <i>RAS</i> 遺伝子の状態（野生型／変異型）を必要とした。 3) コホート C：組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌で、2 レジメン以上の標準的な化学療法による前治療で疾患進行した、又はこれらに対して忍容不能な毒性を示した患者。ただし、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブによる前治療を受けている患者は除外した。治療無効は、標準治療の投与中若しくは最終投与後 3 ヶ月以内の疾患進行、又は忍容不能な毒性による標準治療の中止と定義した。最終投与後 6 ヶ月以内に腫瘍が再発した場合、前治療にアジュバント療法を含めてもよいこととした。患者は、過去にフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンの化学療法、抗 VEGF 生物学的製剤による治療、<i>RAS</i> 遺伝子が野生型の場合は抗 EGFR 療法を受けていることとした。適格性判断には、治験責任医師により判定された腫瘍の <i>RAS</i> 遺伝子の状態（野生型／変異型）を必要とした。</p> <p>(6) ホルモン療法又は化学療法を含む少なくとも 2 ラインの全身療法で疾患進行が認められている HR 陽性 mBC を有する患者。ただし、治癒切除不能な進行・再発の腫瘍に対して 3 ラインを超える細胞傷害性化学療法の治療歴を有する患者は除外した。過去のホルモン療法のライン数に制限はなかった。</p> <p>(7) アジュバント療法から 12 ヶ月以内に疾患進行が認められた者を除き、転移性疾患に対して 1 種類以上の細胞毒性療法を受け、疾患進行が認められている TNBC 患者。ただし、転移性疾患に対して 5 ラインを超える細胞傷害性化学療法の前治療歴を有する患者は除外した。</p> <p>(8) RECIST 第 1.1 版に従う測定可能病変を有するか、又は測定可能病変はないが骨病変を有する患者（拡大投与期のみ）。放射線療法を受けた病変は RECIST 第 1.1 版に従い測定不能とした。</p> <p>(9) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者。</p> <p>(10) 12 週間を超える生存が見込まれる患者。</p> <p>妊娠可能な女性及び妊娠可能なパートナーを持つ男性の場合、スクリーニング期間から試験期間全体及び治験薬最終投与 90 日後まで、一貫して、かつ正しく使用した場合に失敗率が低い（失敗率が年 1%未満のもの）ことが知られている極めて効果の高い避妊法を用いることに同意する患者。妊娠する可能性のある女性とは、初潮を経験しており、閉経しておらず（すなわち、閉経以外の原因が特定されていない 12 ヶ月を超える無月経）、不妊手術（卵巣又は子宮の摘出）を受けていない女性である。</p>
---------------	---

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

主な除外基準	<p>(1) コホート C のみ：トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブの投与歴を有する患者。</p> <p>(2) 好中球絶対数が <math>1.5 \times 10^9/L</math> 未満、血小板数が <math>100 \times 10^9/L</math> 未満、又はヘモグロビンが <math>9.0 \text{ g/dL}</math> 未満の患者。本試験の適格性を満たすことを目的とした登録前 1 週間以内の輸血は許容されない。</p> <p>(3) 血清総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1.5 倍を超える患者。</p> <p>(4) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が ULN の 1.5 倍を超える患者。ただし、肝転移を有する場合は ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える患者。</p> <p>(5) 血清中のカリウム、カルシウム又はマグネシウム値が臨床検査の正常範囲から逸脱しており、治験責任医師により臨床的に意義があると判断された患者。</p> <p>(6) クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える又はクレアチンクリアランス (CLCr) が <math>60 \text{ mL/min}</math> 未満の患者。CLCr は、24 時間蓄尿により測定するか、以下の Cockcroft-Gault 式により推定した：CLCr (mL/min) = <math>[(140 - \text{age}) \times (\text{weight in kg})] \div [72 \times (\text{serum creatinine in mg/dL})]</math> (女性の場合はその 0.85 倍)。</p> <p>(7) 尿試験紙検査による尿蛋白が 2+以上又は 24 時間尿蛋白が <math>1.0 \text{ g}</math> 以上の患者。尿検査で蛋白尿蛋白が 1+を超える者は 24 時間蓄尿検査を受けなければならなかった。</p> <p>(8) コントロール不良の高血圧 (収縮期血圧が <math>140 \text{ mmHg}</math> 以上及び/又は拡張期血圧 <math>90 \text{ mmHg}</math> 以上と定義) を有する患者。</p> <p>(9) 国際標準比 (INR) が 1.5 を超える又は活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が ULN の 1.5 倍を超える患者。ただし、現在、予防目的で抗凝固薬の投与を受けている又は受ける意思がある場合は除く。</p> <p>(10) 活動性出血のリスク：活動性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍若しくは潰瘍性大腸炎が現在ある又は既往を有する、切除されていない消化管腫瘍の活動性出血、瘻孔穿孔の既往を有する患者、又はスクリーニング前 6 ヶ月以内に消化管出血若しくは穿孔を引き起こす可能性のあるその他の状態を有する患者。</p> <p>(11) スクリーニング前 2 ヶ月以内に他の部位 (例、喀血又は吐血) からの出血が現在ある又は既往を有する患者。</p> <p>(12) スクリーニング前 6 ヶ月以内の血栓塞栓性事象 (深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳卒中及び/又は一過性脳虚血発作を含む) の既往を有する患者。</p> <p>(13) 扁平上皮 NSCLC を有する患者。</p> <p>(14) 臨床的に意義のある心血管系疾患を有する患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：登録前 6 ヶ月以内の急性心筋梗塞又は冠動脈バイパス術、重度又は不安定狭心症、ニューヨーク心臓協会分類クラス III/IV のうっ血性心不全、治療を要する心室性不整脈又は左室駆出率 50%未満。</p>
投与方法	<p>用量漸増期で検討した用量レベルは、本剤 <math>3 \text{ mg}</math> 及び <math>5 \text{ mg}</math> を 1 日 1 回、3 週間投与/1 週間休薬とした。本剤は、朝食の 1 時間前に水 (約 <math>200 \text{ mL}</math> 又は 1 カップ) とともに服用することが推奨された。</p> <p>各被験者への投与は、RECIST 第 1.1 版に従って判断する疾患進行、忍容不能な毒性、他の抗腫瘍療法の使用、同意撤回又は治験責任医師による中止 (例、コンプライアンス不良、妊娠) のいずれか早い時点まで継続することとした。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回  $5 \text{ mg}$  を 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。」である。

<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】</p> <p>用量漸増期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・用量制限毒性（DLT）のコホート別発現頻度</li> </ul> <p>拡大投与期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・無増悪生存率</li> </ul> <p>【副次評価項目】</p> <p>用量漸増期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要 PK パラメータである最高血漿中濃度（<math>C_{max}</math>）、最高血漿中濃度到達時間（<math>t_{max}</math>）、実効半減期（<math>t_{eff}</math>）、投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（<math>AUC_{24}</math>）、見かけの全身クリアランス（<math>CL/F</math>）及び曲線下面積（<math>AUC</math>）に基づく蓄積係数。</li> <li>・RECIST 第 1.1 版に従った ORR、DCR、DOR、PFS、腫瘍サイズのベースラインからの変化率、及び OS。</li> </ul> <p>拡大投与期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・RECIST 第 1.1 版に従った ORR、DCR、DOR、PFS、腫瘍サイズのベースラインからの変化率、及び OS。</li> <li>・主要 PK パラメータである <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math>、<math>t_{eff}</math>、<math>AUC_{24}</math>、<math>CL/F</math> 及び <math>AUC</math> に基づく蓄積係数。</li> <li>・安全性として、重篤な有害事象（SAE）／特に注目すべき有害事象（AESI）を含む有害事象の発現頻度及び重症度、身体検査、バイタルサイン、臨床検査結果、12 誘導心電図及び心エコーによる評価。</li> </ul>
<p>解析計画</p>	<p>用量漸増コホート及びコホート A、B、C については、コホート C の 1 例を除く全例が投与を完了した時点で最終解析を実施した。データカットオフ日（2022 年 1 月 14 日米国時間）までに収集したすべての被験者のデータを固定し、最終解析に含めた。これらの解析には、治験責任医師の評価に基づく最終的な安全性、PK 及び腫瘍評価、並びに PFS/OS 解析が含まれるが、これらに限定されない。</p> <p>Safety Analysis Set (SAS) は治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とし、安全性評価項目の解析に用いた。解析は初回投与量に基づいて行った。DLT Evaluable Set は、DLT 評価可能なすべての被験者とした。症例報告書の「DLT 評価可能例」の項目で「はい」にチェックを入れた場合、DLT 評価可能例とした。DLT Evaluable Set 及び要約は用量漸増期のみ適用した。Efficacy Analysis Set は、少なくとも 1 回の本剤投与を受け、ベースライン時の腫瘍評価で測定可能病変（標的病変が 10 mm 以上）を有し、かつ以下のいずれかに該当したすべての被験者とした：1) ベースライン後の腫瘍評価を少なくとも 1 回受けた、又は 2) 投与後の腫瘍評価は実施されなかったが、治験責任医師により臨床的進行が認められた、又は 3) ベースライン後の初回腫瘍評価前に疾患進行により死亡した。</p> <p>データはコホート別〔用量コホート（用量漸増期のみ）又は腫瘍別コホート（拡大投与期のみ）〕に要約した。カテゴリー変数の記述的要約には、頻度及び割合を含めた。連続変数の記述的要約には、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を含めた。</p> <p>Kaplan-Meier 法を用いて time-to-event 型評価項目の中央値、25 パーセントイル及び 75 パーセントイル並びに Brookmeyer-Crowley 法に基づく 95%信頼区間（CI）を推定した。本試験では正式な統計学的仮説は検定しなかった。特に明記しない限り、両側 95% CI を算出した。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

解析計画	<p><b>【薬物動態】</b>  血漿中のフルキンチニブ濃度及び実際の PK 検体採取時間から、ノンコンパートメント解析によりフルキンチニブ及びその代謝物 M9 及び M11 の PK パラメータを算出した。未変化体と代謝物の比は統計ソフトウェアを用いて算出した。  被験者の血漿中濃度及び平均血漿中濃度を一覧にし、要約した。平均値、標準偏差、変動係数 (CV%)、中央値、最小値及び最大値を算出した。用量別に、被験者別のフルキンチニブ濃度、平均フルキンチニブ濃度及び代謝物濃度をプロットし、被験者別及び平均濃度-時間プロファイルを算出した。  被験者の PK パラメータ及びその要約統計量を一覧表にまとめた。各 PK パラメータの平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均 CV% を算出し、平均 PK パラメータのボックスプロットを作成した。</p> <p><b>【有効性】</b>  Efficacy Analysis Set を対象に、抗腫瘍効果の評価項目 (ベースラインからの腫瘍サイズの変化率により定義される腫瘍縮小) である最良総合効果、ORR、DOR 及び DCR を解析した。PFS 及び OS の解析 SAS を対象とした。  治験責任医師による腫瘍評価に基づく最良総合効果 [確定完全奏効 (CR)、確定部分奏効 (PR)、安定 (SD)、進行又は評価不能 (NE)]、ORR 及び DCR の各カテゴリーに属する被験者数及び割合を要約した。各コホートの ORR 及び DCR について、Clopper-Pearson 法を用いて奏効率の推定値及びその正確な両側 95% CI を算出した。PFS は、治験薬の初回投与日から RECIST 第 1.1 版に従った放射線学的進行が確認された日又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間 (月数) と定義した。PFS は放射線学的進行のみに基づいて評価した。OS は、治験薬の初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間 (月数) とした。  DOR は、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルの記述統計量並びにその 95% CI を算出した。  PFS 及び OS についても同様に要約し、Kaplan-Meier 法による四分位数の要約に加えて、12、16、20 及び 24 週時点の生存率の Kaplan-Meier 推定値及び Brookmeyer and Crowley 法に基づいて 95% CI を算出した。</p> <p><b>【安全性】</b>  すべての安全性解析は SAS を対象として実施した。記述統計量を用いて安全性転帰を要約した。安全性の連続変数は、該当する場合は投与終了 (該当する投与期間中の欠測していない最終評価) を含む各来院時点で要約した。</p>
------	--

## ■患者背景

データカットオフ日 (2022 年 1 月 14 日) 時点で、計 101 例が治験薬の投与を受けた。その内訳は用量漸増期本剤 3 mg コホートが 7 例、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A が 13 例、コホート B が 41 例、コホート C が 40 例であった。

データカットオフ時点で、コホート C の 1 例を除くすべてのコホートの被験者が治験薬の投与を中止し [101 例中 100 例 (99%)], 101 例中 68 例 (67.3%) が疾患進行により治験薬の投与を中止した。

全コホートを通して、被験者の大半は男性 (51.5%)、白人 (84.2%) であり、年齢の中央値は 58.72 歳 (33.9~77.3 歳)、ベースラインの ECOG performance status は 1 (64.4%) であった。

用量漸増期本剤 3 mg コホート及び用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A では 5 例が乳癌 [それぞれ 1 例 (14.3%) 及び 4 例 (30.8%)], 4 例が結腸癌 [それぞれ 2 例 (28.6%) 及び 2 例 (15.4%)] であった。用量漸増コホート内で 2 例以上に認められたその他の原発部位はなかった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

コホート B 及びコホート C の被験者 (いずれも CRC) の原発部位は、結腸がそれぞれ 41 例中 34 例 (82.9%) 及び 40 例中 31 例 (77.5%)、直腸がそれぞれ 6 例 (14.6%) 及び 9 例 (22.5%) であった。コホート B の 1 例 (2.4%) は原発部位が胃であった。コホート B 及びコホート C のすべての被験者は、登録時にステージ 4 の治癒切除不能な進行・再発のがんを有していた。

#### ■薬物動態

合計 101 例を PK 解析の対象とした。用量漸増期に 14 例、拡大投与期に 87 例 (コホート A : 6 例、コホート B : 41 例、コホート C : 40 例) を登録した。

用量漸増期において、フルキンチニブ及びその代謝物 M11 の Day 21 における  $C_{max}$  及び  $AUC_{24}$  は Day 14 と同程度であったことから、フルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度は 1 日 1 回連日投与後 14 日までに定常状態に達したと考えられた。

本剤 5 mg を投与されたすべての患者 (コホート B 及び C) を併合した結果では、 $t_{max}$  の中央値は約 2 時間であった。本剤を 1 日 1 回連日経口投与したときの定常状態における血漿中フルキンチニブの曝露量の平均蓄積係数は  $AUC_{24}$  で約 4.1 倍、 $C_{max}$  で 3.4 倍であった。フルキンチニブの血漿中濃度推移は比較的平坦であり、ピーク/トラフ濃度比は約 1.5 であった。定常状態におけるフルキンチニブの実効半減期の平均値は約 60 時間であった。M11 の曝露量 ( $AUC_{24}$  及び  $C_{max}$ ) は Day 1 から Day 14 まで徐々に増加し、平均蓄積係数は  $AUC_{24}$  で約 31 倍、 $C_{max}$  で 19 倍であった。定常状態における M11 の血漿中濃度推移は平坦であり、ピーク/トラフ濃度比は約 1.3 であった。定常状態における M11 の分子量で補正したフルキンチニブに対する曝露量比 (M/P) の平均値は、 $AUC_{24}$  及び  $C_{max}$  とも約 0.3 であった。フルキンチニブ及び M11 の血漿中曝露量の用量比例性について予備的に検討した結果、用量を補正した曝露量パラメータはいずれの投与群でも同程度であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{24}$  とも幾何平均値の比の 90%信頼区間 (CI) は 1 を含んでいたことから、3 mg 群と 5 mg 群の曝露量の用量比例性が示唆された。

#### 口癌患者に本剤 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与したときのフルキンチニブ及び代謝物 M11 の $C_{max}$ 及び $AUC_{24}$ の用量比例性に関する統計解析 (用量補正 : 5 mg) (外国人データ)

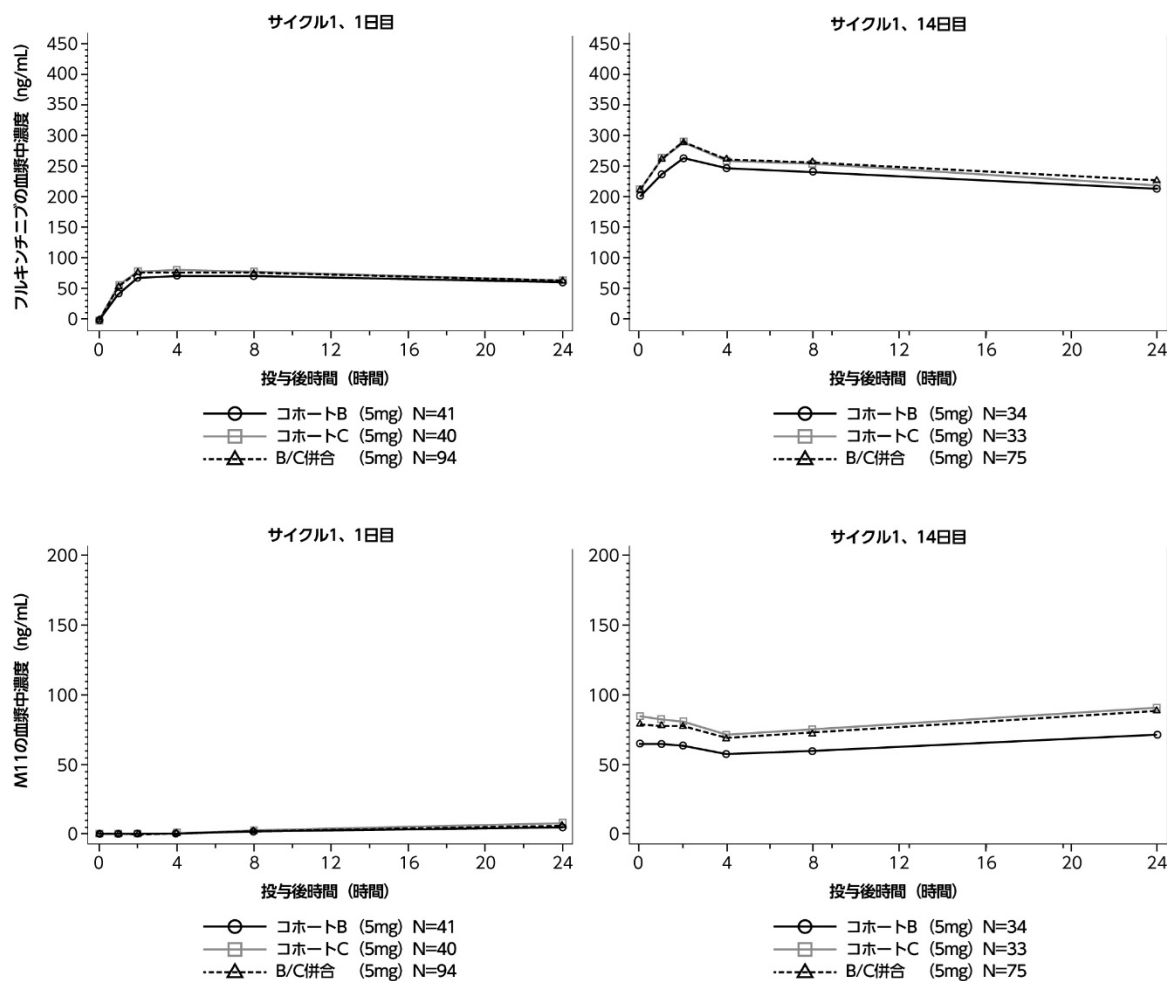
			3 mg (5 mg 補正)	例数	5 mg	例数	比	90% CI
フルキンチニブ	Day 1	$AUC_{24}$ (ng·h/mL) <sup>a</sup>	1519.84	6	1502.80	76	1.01	0.77, 1.33
		$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	86.99	7	89.36	94	0.97	0.77, 1.22
	Day 14	$AUC_{24}$ (ng·h/mL) <sup>a</sup>	6156.68	5	5777.41	75	1.07	0.85, 1.34
		$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	330.08	5	290.95	75	1.13	0.91, 1.41
M11	Day 1	$AUC_{24}$ (ng·h/mL) <sup>a</sup>	49.44	6	64.54	75	0.77	0.45, 1.29
		$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	4.94	7	4.93	90	1.00	0.62, 1.62
	Day 14	$AUC_{24}$ (ng·h/mL) <sup>a</sup>	1473.18	5	1668.23	75	0.88	0.60, 1.31
		$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	71.03	5	77.39	75	0.92	0.62, 1.36

a : 幾何最小二乗平均

$AUC_{24}$  : 24 時間までの曲線下面積、 $C_{max}$  : 最高血漿中濃度、CI : 信頼区間

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

□ 癌患者に本剤 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移 (PK 解析集団) (外国人データ)



## ■ 有効性

・ 無増悪生存率 (PFS) : 用量漸増期 (副次評価項目)、拡大投与期 (主要評価項目)

各コホートの Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 3.75~6.90 カ月であり、以下のとおりであった。

- ・ 用量漸増期本剤 3 mg コホート : Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は 6.90 カ月 (95% CI: [0.56, 算出不能])、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 50.0%と推定された。
- ・ 用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A : Kaplan-Meier 推定による PFS 中央値は 5.49 カ月 (95% CI: [1.77, 算出不能]) であり、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 65.63% 及び 49.22%と推定された。
- ・ コホート B : Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 4.67 カ月 (95% CI: [2.89, 4.86]) であり、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 56.64%及び 31.15%であった。
- ・ コホート C : Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 3.75 カ月 (95% CI: [2.00, 5.49]) であり、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 42.39%及び 31.79%であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

・客観的奏効率 (ORR)、病勢コントロール率 (DCR) : 用量漸増期 (副次評価項目)

抗腫瘍効果はすべてのコホートで認められ、各コホートで確定奏効 (すべて PR) が認められ、ORR (CR+PR) は 2.4%~16.7%、DCR (CR+PR+SD) は 59.0%~69.2%であった。

- ・用量漸増期本剤 3 mg コホート : 確定 PR が 1 例 (16.7%) であり、ORR は 16.7% (95% CI: [0.42, 64.12]) であった。この他に SD が 3 例 (50.0%) であり、DCR は 66.7% (95% CI: [22.28, 95.67]) であった。
- ・用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A : 確定 PR が 1 例 (7.7%) であり、ORR は 7.7% (95% CI: [0.19, 36.03]) であった。この他に SD が 8 例 (61.5%) であり、DCR は 69.2% (95% CI: [38.57, 90.91]) であった。
- ・コホート B : PR が 1 例 (2.4%) であり、ORR は 2.4% (95% CI: [0.06, 12.86]) であった。この他に SD が 27 例 (65.9%) であり、DCR は 68.3% (95% CI: [51.91, 81.92]) であった。
- ・コホート C : PR が 2 例 (5.1%) であり、ORR は 5.1% (95% CI: [0.63, 17.32]) であった。この他に SD が 21 例 (53.8%) であり、DCR は 59.0% (95% CI: [42.10, 74.43]) であった。

・全生存期間 (OS) : 用量漸増期 (副次評価項目)

コホート全体で、Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 8.71~22.70 カ月であり、以下のとおりであった。

- ・用量漸増期本剤 3 mg コホート : Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 22.70 カ月 (95% CI: [0.56, 算出不能]) であり、18 カ月及び 24 カ月時点の生存率はそれぞれ 68.57%及び 34.29%であった。
- ・用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A : Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 19.58 カ月 (95% CI: [4.24, 算出不能]) であり、18 カ月及び 24 カ月時点の生存率はそれぞれ 55.56%及び 27.78%であった。
- ・コホート B : Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 8.71 カ月 (95% CI: [6.57, 11.47]) であり、18 カ月及び 24 カ月時点の生存率はそれぞれ 15.55%と推定された。
- ・コホート C : Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 10.64 カ月 (95% CI: [5.16, 19.32]) であり、18 カ月時点の生存率は 38.44%と推定された。24 カ月時点の生存率は十分な追跡調査を行った被験者がいなかったため算出できなかった。

## ■安全性

・曝露

コホート全体で、すべての被験者が割り付けられた治験薬の投与を受け、各コホートの投与期間の中央値は 3 カ月以上、最短 8 日間、最長 854 日間であった。投与期間の中央値は以下のとおりである。

- ・用量漸増期本剤 3 mg コホート : 投与期間の中央値は 113.0 日 (範囲 : 14~854 日)、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル (範囲 : 1~31 サイクル) であった。
- ・用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A : 投与期間の中央値は 106.0 日 (範囲 : 19~343 日)、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル (範囲 : 1~11 サイクル) であった。
- ・コホート B : 投与期間の中央値は 135.0 日 (範囲 : 9~699 日)、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル (範囲 : 1~25 サイクル) であった。
- ・コホート C : 投与期間の中央値は 99 日 (範囲 : 8~602 日)、投与サイクル数の中央値は 3.0 サイクル (範囲 : 1~21 サイクル) であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

#### ・用量制限毒性 (DLT)

2つの用量漸増コホート全体で1例(本剤3mgコホート)にDLT(高血圧の病歴を有する被験者に認められたGrade4の高血圧)が報告された。DLTは用量漸増期本剤3mgコホートで報告された1件であり、最大耐量(MTD)に達しなかった。

#### ・有害事象

コホート全体で、コホートCの1例を除くすべての被験者で1件以上の治験薬投与後に発現した有害事象(TEAE)が認められた。

治験薬投与後に認められたSAEは、全コホートの被験者の半数未満(範囲:コホートCの35.0%~コホートBの46.3%)で報告された。治験薬と関連ありのSAEが報告された被験者の割合の範囲は、コホートCの5.0%~用量漸増期本剤5mgコホート+コホートAの23.1%であった。投与中止に至った治験薬と関連ありの有害事象が報告された被験者の割合の範囲は、コホートBの2.4%~用量漸増期本剤5mgコホート+コホートAの23.1%までであった。減量に至った治験薬と関連ありの有害事象の発現頻度は1/3未満であった(範囲:コホートBの19.5%~コホートCの32.5%)。死亡に至ったTEAEは計2例(コホートBの1例及びコホートCの1例)に報告され〔基本語(PT):死亡及び敗血症〕、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

拡大投与コホート(用量漸増期本剤5mgコホート+コホートA、コホートB及びコホートC)で報告された全Gradeの主なTEAE(20%以上)は、高血圧、蛋白尿、疲労、食欲減退、下痢及び発声障害であった。Grade3以上の主なTEAE(5%超)は、高血圧、低ナトリウム血症、腹痛、血中アルカリホスファターゼ増加、疲労、リンパ球数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。TEAEの発現頻度は、以下のとおりコホート間で若干のばらつきがみられた。

- ・用量漸増期本剤3mgコホート:全Gradeの主なTEAE(40%以上)は、便秘(5例、71.4%)、悪心及び嘔吐(各4例、57.1%)、下痢、高血圧及び腹痛(各3例、42.9%)であった。2例以上に認められたGrade3以上のTEAEは高血圧(2例、28.6%)であり、このうち1例(14.3%)はGrade4であった。
- ・コホートB:全Gradeの主なTEAE(40%以上)は、疲労(22例、53.7%)、蛋白尿(21例、51.2%)及び高血圧(20例、48.8%)であった。被験者の20.0%超に認められたGrade3以上のTEAEは高血圧(13例、31.7%)であった。
- ・コホートC:全Gradeの主なTEAE(40%以上)は、高血圧(30例、75.0%)及び蛋白尿(16例、40.0%)であった。被験者の20.0%超に認められたGrade3以上のTEAEは高血圧(8例、20.0%)であった。

拡大投与コホート(用量漸増期本剤5mgコホート+コホートA、コホートB及びコホートC)で認められた治験薬と関連ありの主なTEAEは、高血圧、蛋白尿、疲労、発声障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。各コホートで2例以上に認められた治験薬と関連ありのGrade3以上TEAEは高血圧であり、コホート全体で2例以上に認められた治験薬と関連ありのGrade3以上のTEAEは疲労及びリンパ球数減少であった。TEAEの発現頻度は、以下のとおりコホート間で若干のばらつきがみられた。

- ・用量漸増期本剤3mgコホート:2例以上に認められた治験薬と関連ありのTEAEは、便秘、高血圧、蛋白尿及び口内炎(各2例、28.6%)であり、2例以上に認められた治験薬と関連ありのGrade3以上のTEAEは高血圧(2例、28.6%)であった。

注)本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを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。」である。

- ・用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A：被験者の 25.0%以上に認められた治験薬と関連ありの TEAE は、高血圧（6 例、46.2%）、食欲減退、発声障害及び蛋白尿（各 5 例、38.5%）、並びに下痢、疲労及び悪心（各 4 例、30.8%）であった。2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（4 例、30.8%）及び疲労（2 例、15.4%）であった。
- ・コホート B：被験者の 25.0%以上に認められた治験薬と関連ありの主な TEAE は、高血圧（17 例、41.5%）、蛋白尿（16 例、39.0%）及び疲労（13 例、31.7%）であった。2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 の TEAE は、高血圧（11 例、26.8%）、疲労、リンパ球数減少及び低ナトリウム血症（各 2 例、4.9%）であった。
- ・コホート C：被験者の 25.0%以上に認められた治験薬と関連ありの主な TEAE は、高血圧（21 例、52.5%）及び蛋白尿（14 例、35.0%）であった。2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（8 例、20.0%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3 例、7.5%）並びに血中ビリルビン増加、リンパ球数減少及び高トリグリセリド血症（各 2 例、5.0%）であった。

#### ・死亡及びその他の重篤な有害事象

データカットオフ日（2022 年 1 月 14 日）時点で 63 例が死亡しており、その内訳は用量漸増期本剤 3 mg コホートが 3 例（42.9%）、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A が 5 例（38.5%）、コホート B が 30 例（73.2%）、コホート C が 25 例（62.5%）であった。いずれのコホートでも、死因の大半は治験薬投与中止後の疾患進行によるものであった。

死亡に至った TEAE は 2 例に認められ、その内訳はコホート B の 1 例（PT：死亡）及びコホート C の 1 例（PT：敗血症）であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。コホート全体で、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 3 例（42.9%）、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 6 例（46.2%）、コホート B の 19 例（46.3%）、コホート C の 14 例（35.0%）で SAE が認められ、コホート全体で 2 例以上の SAE は腹痛及び肺炎であった。3 例以上に認められた SAE は腹痛であった。特に興味深いことに、SAE として高血圧がコホート全体で 3 例〔用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、コホート B の 1 例（2.4%）、コホート C の 1 例（2.5%）〕に、SAE として蛋白尿がコホート B の 1 例（2.4%）に認められた。

治験薬と関連ありの SAE は、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 3 例（23.1%）、コホート B の 4 例（9.8%）及びコホート C の 2 例（5.0%）に認められた。コホート全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありの SAE は高血圧であり、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、コホート B の 1 例（2.4%）、コホート C の 1 例（2.5%）に認められた。

#### ・用量調節に至った TEAE

コホート全体で、投与中止に至った TEAE は、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 3 例（23.1%）、コホート B の 4 例（9.8%）及びコホート C の 6 例（15.0%）で認められた。1 つのコホート内で 2 例以上に認められた投与中止に至った TEAE は、コホート B に発現した腹痛であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

治験薬と関連ありの投与中止に至った TEAE は、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例 (14.3%)、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 3 例 (23.1%)、コホート B の 1 例 (2.4%) 及びコホート C の 3 例 (7.5%) で認められた。コホート全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありの投与中止に至った TEAE は、コホート B の 1 例 (2.4%) 及びコホート C の 1 例 (2.5%) で報告された血中ビリルビン増加、並びに用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例 (14.3%) 及びコホート C の 1 例 (2.5%) で報告された高血圧であった。

休薬に至った TEAE が認められた被験者の割合はコホートにより 30.0%~61.5%の範囲であり、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 4 例 (57.1%)、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 8 例 (61.5%)、コホート B の 18 例 (43.9%) 及びコホート C の 12 例 (30.0%) であった。3 例以上の被験者に認められた休薬に至った TEAE は、血中ビリルビン増加、疲労及び蛋白尿であった。治験薬と関連ありの休薬に至った TEAE は、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 2 例 (28.6%)、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 3 例 (23.1%)、コホート B の 12 例 (29.3%) 及びコホート C の 5 例 (12.5%) に認められ、3 例以上の被験者に認められた休薬に至った TEAE は、血中ビリルビン増加及び疲労であった。

コホート全体で、減量に至った TEAE は、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 2 例 (28.6%)、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 4 例 (30.8%)、コホート B の 11 例 (26.8%) 及びコホート C の 13 例 (32.5%) に認められた。減量に至った主な TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び蛋白尿であった。減量に至った TEAE の多くは Grade 3 であり、Grade 4 の減量に至った TEAE は認められなかった。

#### ・注目すべき有害事象 (AESI)

AESI は用量漸増期本剤 3 mg コホートの 6 例 (85.7%)、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 13 例 (100.0%)、コホート B の 38 例 (92.7%) 及びコホート C の 37 例 (92.5%) に認められた。すべてのコホートで高血圧及び蛋白尿が認められ、各コホートで最も高頻度に認められた事象は高血圧であり、次いで蛋白尿であったが、コホート B では蛋白尿が最も高頻度に認められ、次いで高血圧であった。

AESI の多くが Grade 3 以上の事象であった。コホート全体で最も高頻度に認められた Grade 3 以上の AESI は高血圧 (28 例) であった。Grade 4 の AESI は、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例 (14.3%)、用量漸増期本剤 5 mg コホート+コホート A の 0 例、コホート B の 2 例 (4.9%) 及びコホート C の 2 例 (2.5%) に認められた。

- ・高血圧は、用量漸増期本剤 3 mg コホートの 1 例 (14.3%) 及びコホート C の 1 例 (2.5%) に認められた。
- ・血中ビリルビン増加は、コホート C の 2 例 (5.0%) に認められた。
- ・尿路感染は、コホート B の 2 例 (4.9%) に認められた。

Grade 5 の AESI はコホート C の 1 例 (敗血症、治験薬と関連なし) に認められた。

#### ・臨床検査

臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ、心エコー又は ECOG performance status の経時変化及びベースラインから投与期間中の最悪値へのシフトは、本被験者集団で予測されるもの、一般毒性を示唆しないもの、このクラスの薬剤の既知の作用と一致するものであった。

(承認時資料：2024 年 9 月)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」であり、用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### 海外第 II 相試験[2012-013-00CH1 試験] (海外データ)

##### ■試験概要

目的	主要目的：本剤+最良の支持療法（BSC）の無増悪生存期間（PFS）をプラセボ+BSCと比較する。 副次目的：客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、全生存期間（OS）を2群で比較する。2群の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	第 II 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験
対象	二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった進行結腸・直腸癌（CRC）患者
試験方法	被験者がスクリーニング時の適格性基準を満たしていると評価された後、本剤+BSC群（以下、本剤群）又はプラセボ+BSC群（以下、プラセボ群）のいずれかに2：1の割合で被験者をランダム化した。 ・本剤群：本剤 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬+BSC ・プラセボ群：プラセボ 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬+BSC 1 サイクルは 28 日間とした。被験者の安全性評価及び治験薬管理は、本試験期間中の各投与サイクルで実施した。試験期間全体（投与終了後 30 日以内の観察期間を含む）を通して安全性のモニタリング及び評価を行うこととした。 すべての被験者は、疾患進行、死亡、許容できない有害事象又は同意撤回が認められるまで治験薬の投与を受けた。腫瘍評価は、最初の 4 サイクルは疾患進行まで 4 週間ごとに、4 サイクル以降は疾患進行まで 8 週間ごとに画像診断を実施した。安全性の評価項目には、有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサイン及び心電図の変化が含まれた。疾患進行後の投薬及び生存追跡調査を記録した。
選択基準	(1) 試験の内容を十分に理解し、自由意志により同意説明文書に署名した患者。 (2) 組織学的又は細胞学的に進行 CRC と診断され、2 ライン以上の標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含む）が無効であった患者（治療無効は、疾患進行又は忍容不能な毒性と定義する）。 注： a. 疾患進行に対する各治療ラインには、1 サイクル以上の投与期間で 1 種類以上の化学療法剤を含める。 b. 早期アジュバント／ネオアジュバント療法は許容された。アジュバント／ネオアジュバント療法中又は上記の治療完了後 6 ヶ月以内に再発又は転移が認められた場合、アジュバント／ネオアジュバント療法は、疾患進行に対する全身化学療法の一次治療に無効であったとみなす。 c. セツキシマブ及びパニツムマブなどの上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤、並びにベバシズマブなどの血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤又はその他の標的薬との併用による化学療法は、早期治療として許容された。 d. 標準的な化学療法レジメンには、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含めなければならない。 (3) 過去 4 週間に化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学的又はホルモン療法などの全身抗腫瘍療法を受けておらず、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤の治療歴がない患者。 (4) 18 歳以上 75 歳以下の患者。 (5) 体重が 40 kg 以上の患者。 (6) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 で、登録前 7 日以内に悪化していない患者。 (7) 心エコーによる心機能評価で左室駆出率（LVEF）が 50%以上である患者。 (8) 明らかな測定可能病変を有していると判断された患者。 (9) 12 週間を超える生存が見込まれる患者。

除外基準	<p>(1) 好中球絶対数 (ANC) が <math>1.5 \times 10^9/L</math> 未満、血小板数が <math>100 \times 10^9/L</math> 未満又はヘモグロビンが <math>9 \text{ g/dL}</math> 未満の患者。本試験の適格基準を満たすことを目的とした輸血は許容されない。</p> <p>(2) 血清総ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 1.5 倍を超える患者。アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) が ULN (実施医療機関の正常値に基づく) の 1.5 倍を超える患者。肝転移を有する場合、ALT 及び/又は AST が ULN の 3 倍を超える患者。</p> <p>(3) クレアチニンクリアランスが <math>60 \text{ mL/min}</math> 未満の患者。</p> <p>(4) 降圧薬の使用の有無にかかわらず、収縮期血圧が <math>140 \text{ mmHg}</math> 超及び/又は拡張期血圧が <math>90 \text{ mmHg}</math> 超である、又は血圧をコントロールするために 3 種類以上の降圧薬を必要とする患者。</p> <p>(5) 臨床的に意義のある電解質異常を有する患者。</p> <p>(6) 尿蛋白検査が 2+以上、又は 24 時間尿蛋白定量が <math>1.0 \text{ g}</math> 以上の患者。</p> <p>(7) 過去の抗腫瘍療法による毒性 [米国国立がん研究所 (NCI) の有害事象共通用語規準 (CTCAE) で Grade 1 を超える] から回復しておらず、過去の手術から完全に回復していない患者。最近の抗腫瘍療法又は手術から 4 週間未満の患者。</p> <p>(8) 中枢神経系転移を有する患者又は脳転移の既往を有する患者。</p> <p>(9) 過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、子宮頸癌 <i>in situ</i> 及び基底細胞皮膚癌は除く。</p> <p>(10) 急性肺炎及び活動性 B 型肝炎など、臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者。</p> <p>(11) 嚥下障害又は薬物吸収障害を有する患者。</p> <p>(12) 現在、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、その他の消化器系障害、治験責任医師が消化管出血若しくは穿孔を引き起こす可能性があるかと判断する状態にある患者、又は腸管穿孔及び腸管瘻の既往を有する患者。</p> <p>(13) 重症度にかかわらず、登録前 2 ヶ月以内に出血傾向のエビデンス又は既往がある患者。</p> <p>(14) 登録前 12 ヶ月以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者。</p> <p>(15) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 及び/又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍を超える患者 (実施医療機関の正常値に基づく)。</p> <p>(16) 皮膚創傷、手術部位、外傷部位、粘膜の重度の潰瘍又は骨折が完全に治癒していない者。</p> <p>(17) 登録前 6 ヶ月以内に急性心筋梗塞、重度/不安定狭心症を発症又は冠動脈バイパス術を受けた者、又は動脈血栓症若しくは深部静脈血栓症の既往のある患者。</p> <p>(18) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある女性で、治験薬初回投与前の妊娠検査が陽性の患者。</p> <p>(19) 治験責任医師の判断により、本試験への参加に不相当と判断される臨床又は臨床検査上の異常を有する患者。</p> <p>(20) 本試験への参加が適切でないと判断される重度の心理的又は精神的障害を有する患者。</p> <p>(21) 過去 4 週間以内に他の薬剤の試験に参加した患者。</p>
投与方法	<p>本剤 (フルキンチニブカプセル) 又はプラセボ (プラセボカプセル) <math>5 \text{ mg}</math> を 1 日 1 回、空腹時に 3 週間経口投与/1 週間休薬した。用量調整のためにフルキンチニブカプセル又はプラセボカプセル <math>1 \text{ mg}</math> を使用した。</p>

評価項目	<p>有効性の主要評価項目：PFS〔固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従う〕</p> <p>有効性の副次評価項目：ORR、DCR 及び OS</p> <p>安全性の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現頻度</li> <li>・Grade 3 以上の有害事象の発現頻度</li> <li>・重篤な有害事象の発現頻度</li> <li>・治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度</li> <li>・休薬又は用量調整に至った有害事象の発現頻度</li> </ul>
解析計画	<p>【有効性】</p> <p>有効性評価項目は RECIST 第 1.1 版に従って評価した。</p> <p>【安全性】</p> <p>安全性指標では、NCI CTCAE 第 4.0 版に従って有害事象を評価し、重症度を判定した。</p> <p>【統計手法】</p> <p>すべての解析に統計ソフトウェアを使用した。本解析は試験を正式に完了した後の最終解析である。</p> <p>有効性の主要解析は、進行 CRC 患者を対象に、本剤+BSC の PFS をプラセボ+BSC と比較することであった。</p> <p>PFS は、ランダム化から疾患進行又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。RECIST 第 1.1 版に従い、治験責任医師により疾患進行が判定された。疾患進行又は死亡が認められなかった被験者では、最後の腫瘍評価日を打ち切り日とした。ベースライン後に腫瘍評価を受けなかった被験者については、ランダム化された日を打ち切り日とした。</p> <p>両群の PFS の比較は、Intention-to-Treat (ITT) Analysis Set を対象とし、ITT Analysis Set を用いたログランク検定に基づき、有意水準は両側 0.05 とした。なお、上記の有意水準で PFS が統計学的に有意であった場合に、PFS の延長が示されたと判断した。層別因子を層としたログランク検定も解析時に実施した。層別因子は、化学療法歴（二次治療／三次治療以上）、ベバシズマブ等の VEGF 阻害剤による治療歴（有／無）及び肝転移（有／無）とした。Kaplan-Meier プロットを作成し、Kaplan-Meier 法を用いて 2 つの投与群の生存期間の中央値を推定した。治療効果は、層別 Cox モデルを用いて推定したハザード比とその 95%信頼区間（CI）により評価した。</p>

## ■患者背景

ランダム化された被験者はすべてアジア系漢民族であった。平均年齢は、本剤群が 49.6 歳（±10.86）、プラセボ群が 54.1 歳（±9.40）であった。男女の割合は両投与群間で同程度であり、大部分が男性（本剤群 74.5%、プラセボ群 70.8%）であった。ECOG performance status が 1 であった被験者の割合は、本剤群が 87.2%、プラセボ群が 79.2%であった。

本試験に組み入れられた被験者はすべて進行 CRC 患者であり、二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった。両投与群の大部分の被験者に腫瘍の既往があり、登録前の既往は概ね均衡していた。本剤群の 74.5%及びプラセボ群の 70.8%の被験者が本試験の登録前に三次治療以降の化学療法レジメンを受けていた。

## ■有効性

### ・無増悪生存率（PFS）（主要評価項目）

PFS の中央値は、本剤群でプラセボ群に比べて有意に長く、本剤群で 4.731 ヶ月、プラセボ群で 0.986 ヶ月であった。層別ハザード比は 0.302、 $p < 0.001$ （名目上の  $p$  値）であった。3 ヶ月時点及

び 6 ヶ月時点の無増悪生存率は、本剤群でそれぞれ 61.6%及び 23.1%、プラセボ群でそれぞれ 16.7%及び 11.1%であった。

#### ・病勢コントロール率 (DCR) (副次評価項目)

有効性の副次的解析で DCR を達成した ITT Analysis Set は、本剤群の 68.1% (32 例) 及びプラセボ群の 20.8% (5 例) であった。投与群間差は 47.25% (95% CI: [26.24, 68.27]) であり、層別 Mantel-Haenszel 検定で  $p < 0.001$  (名目上の p 値) であった。

#### ・客観的奏効率 (ORR) (副次評価項目)

客観的奏効例は本剤群で 1 例 (2.1%) 認められ、プラセボ群では認められなかった。両投与群間の ORR には統計学的有意差が認められず、投与群間差は 2.13% (95% CI: [2.00, 6.25]) であり、層別 Mantel-Haenszel 検定で  $p = 0.450$  であった (名目上の p 値)。

#### ・全生存期間 (OS) (副次評価項目)

本剤群でプラセボ群と比べて OS の延長が認められ、本剤群で 7.721 ヶ月、プラセボ群で 5.520 ヶ月であったが、統計学的有意差は認められなかった。層別ハザード比及び非層別ハザード比はそれぞれ 0.715 ( $p = 0.291$ ) 及び 0.871 ( $p = 0.620$ ) であった (名目上の p 値)。3 ヶ月時点及び 6 ヶ月時点の OS 率は、本剤群でそれぞれ 91.4%及び 71.8%、プラセボ群でそれぞれ 70.8%及び 45.8%であった。

### ■安全性

#### ・曝露

すべての安全性解析は、Safety Analysis Set (71 例) を用いて実施した。

すべての被験者がサイクル 1 の治験薬投与を完了したが、次サイクルの投与に移行した被験者数及び割合は、本剤群でプラセボ群と比べて多かった。投与期間を通じた曝露期間の中央値 (範囲) は本剤群で 84.0 日間 (13~283 日間) であり、プラセボ群の 21.0 日間 (19~403 日間) に比べて長かった。累積用量の中央値 (範囲) は本剤群で 420.0 mg (65~1215 mg) であり、プラセボ群の 105.0 mg (95~2015 mg) に比べて高かった。

#### ・有害事象

治験薬投与後に 1 件以上認められた治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) は、本剤群では全例 (100.0%) で認められたのに対し、プラセボ群では 87.5%であった。投与中止、休薬及び減量に至った TEAE の発現頻度は、本剤群でそれぞれ 14.9%、34.0%及び 27.7%、プラセボ群でそれぞれ 12.5%、16.7%及び 0%であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE は、本剤群の 44 例 (93.6%) 及びプラセボ群の 14 例 (58.3%) に認められた。このうち、本剤群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありの TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (61.7%) であり、次いで、蛋白尿、嘔声 (各 46.8%)、高血圧 (44.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (29.8%)、下痢 (25.5%)、甲状腺刺激ホルモン増加、口内炎及び疲労 (各 23.4%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (21.3%)、爪の変色、食欲減退、全身不快感、血中ビリルビン増加 (各 19.1%)、血小板数減少 (17.0%) であった。プラセボ群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありの TEAE は、蛋白尿 (20.8%) であり、次いで食欲減退 (16.7%) であった。

本剤群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は、高血圧 (11 例、23.4%) であり、次いで手掌・足底発赤知覚不全症候群 (7 例、14.9%) であった。

#### ・死亡

治験薬投与期間中の死亡は、本剤群 4 例 (8.5%)、プラセボ群 3 例 (12.5%) に認められた。本剤群の死因は疾患進行 3 例、その他の原因 1 例 (肝性昏睡) であり、プラセボ群の死因は合併症又は関連のない疾患/事象 1 例 (突然死)、原因不明 1 例、その他 1 例 (肝性昏睡) であった。いずれの投与群でも治験薬と関連ありの TEAE による死亡は認められなかった。

試験終了時の死亡は、本剤群 38 例 (80.9%)、プラセボ群 19 例 (79.2%) に認められた。両投与群の主な死因は疾患進行であり、本剤群で 33 例 (86.8%)、プラセボ群で 14 例 (73.7%) であった。疾患進行以外の死因は、本剤群では疾患に関連する合併症のため死亡 1 例、原因不明 1 例、その他の原因 3 例 (大量吐血及びメレナ、肝転移の腫瘍進行による肝損傷の悪化、肝性昏睡) であった。プラセボ群では合併症又は関連のない疾患/事象 1 例 (突然死)、原因不明 3 例、重篤な有害事象 1 例 (肝性昏睡) であった。いずれの投与群でも治験薬と関連ありの TEAE による死亡は認められなかった。

#### ・重篤な有害事象

試験終了時点で、重篤な有害事象の発現頻度は両投与群間で同程度であり、本剤群で 13 例 (27.7%)、プラセボ群で 5 例 (20.8%) に認められた。このうち、治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、本剤群で 7 例 (14.9%)、プラセボ群で 3 例 (12.5%) に認められた。本剤群で認められた治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、高血圧、発熱、動脈塞栓症、血中ビリルビン増加及び咯血であった。

#### ・特に注目すべき有害事象

本試験の治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象 (AESI) (AST 及び/又は ALT が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超) が 4 例に認められ、本剤群で 3 例 (10.3%)、プラセボ群で 1 例 (5.9%) であった。すべての AESI は肝転移を有する被験者で認められた。Hy's law の基準に該当する重篤な薬物性肝障害はいずれの群でも認められなかった。

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相試験[2019-013-GLOB1 試験/FRESCO-2 試験、主要パート※] (検証試験) (日本人を含む海外データ) (2022年6月24日データカットオフ)<sup>2)</sup>

※本試験は、安全性導入期(日本人患者を対象とした非盲検試験)、及び主要パート(国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照比較第Ⅲ相試験)から構成された。主要パートに日本人患者を登録するにあたり、日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する本剤の安全性、忍容性及び薬物動態などを確認する目的で、安全性導入期を設定した。主要パートにおいては、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者における本剤の有効性及び安全性を検討した。

#### ■試験概要

目的	標準的な化学療法及び抗血管内皮増殖因子(VEGF)療法、並びに rat sarcoma (RAS) 野生型の場合は抗上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)療法を含む前治療歴を有し、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及び/又はレゴラフェニブのいずれかの治療中に進行が認められた又は不耐であった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象に、最良の支持療法(BSC)の併用下で本剤の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	国際共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照比較第Ⅲ相試験(検証試験) (米国、欧州、日本、オーストラリアの124施設)
対象	標準的な化学療法及び抗VEGF療法、並びにRAS野生型の場合は抗EGFR療法を含む前治療歴を有し、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及び/又はレゴラフェニブのいずれかの治療中に進行が認められた又は不耐であったmCRC患者691例(本剤群461例、プラセボ群230例、うち日本人は本剤群40例、プラセボ群16例)
主な選択基準	(1) 18歳以上の患者(日本では20歳以上)。 (2) 組織学的及び/又は細胞学的にmCRCと診断された患者。各国のガイドランに従い、RAS遺伝子、B-Raf proto-oncogene (BRAF) 遺伝子及びマイクロサテライト不安定性(MSI)/ミスマッチ修復機能欠損(dMMR)の状態が記録されている患者。 (3) トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかの投与後に疾患進行、又は治療に不耐を示した患者。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかを1回以上投与し、疾患進行以外の理由で投与を中止した患者はトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブに対して不耐であったとみなす。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ両剤の投与歴を有する患者も登録可能とした。さらに、前治療として以下を受けていた患者も登録可能とした： ・既承認の標準治療：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法 ・抗VEGF生物学的療法：ベバシズマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ等 ・抗EGFR療法(RAS野生型の場合)：セツキシマブ、パニツムマブ等 (4) 高頻度MSI(MSI-H)又はdMMRを有する腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害剤がその地域で承認及び市販されている場合にその投与を受けた患者。ただし、免疫チェックポイント阻害剤の投与が不適応の患者は除く。 (5) 術後補助化学療法でオキサリプラチンの投与を受け、術後補助化学療法中又は術後補助化学療法終了後6ヵ月以内に転移が認められた場合、転移性疾患に対してオキサリプラチンの投与を受けずとも適格とした。オキサリプラチンを含む術後補助化学療法の完了後6ヵ月以上経過して転移が認められた場合は、転移性疾患に対してオキサリプラチンを含む治療を受けていなければならないとした。 (6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance statusが0又は1の患者。

	<p>(7) 固形がんの治療効果判定基準第 1.1 版 (RECIST 1.1) に従い、実施医療機関で測定可能病変を有していると判断された患者。放射線療法で治療された腫瘍は、その病変の増悪が確認されない限り、RECIST 1.1 では測定可能病変として扱わなかった。</p> <p>(8) <i>BRAF</i> 変異を有する場合、セリン/スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤等の <i>BRAF</i> 阻害剤がその地域で承認及び市販されている場合にその投与を受けた患者。ただし、<i>BRAF</i> 阻害剤の投与が不適応な患者は除く。</p>
<p>投与方法</p>	<p>適格な患者を、本剤群又はプラセボ群に 2 : 1 の比率でランダム化し、BSC に併用して二重盲検下で本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与し、7 日間休薬した (1 サイクル 28 日間)。</p> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 20px;"> <p><b>治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 (n=691)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 標準的な化学療法 (フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン) 及び抗 VEGF 療法、並びに <i>RAS</i> 野生型の場合は抗 EGFR 療法を含む前治療歴を有する患者</li> <li>▪ 適応がある場合には、免疫チェックポイント阻害剤又は <i>BRAF</i> 阻害剤による前治療歴を有する患者</li> <li>▪ トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブの治療中に進行が認められた又は不耐であった患者</li> </ul> </div> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD     A((ランダム化<sup>※1</sup>)) -- 2 --&gt; B[本剤群 : n=461 BSC併用下で本剤5mgを 1日1回経口投与]     A -- 1 --&gt; C[プラセボ群 : n=230 BSC併用下でプラセボを 1日1回経口投与] </pre> </div> </div> <p>・ 進行 (PD) 又は忍容不能な毒性発現まで継続投与し、追跡調査を実施した<sup>※2</sup> (追跡調査期間の中央値は本剤群 11.3 ヶ月及びプラセボ群 11.2 ヶ月)。</p> <p>・ 治験薬投与に対する毒性への対処/管理の一環として用量調整が許可された。試験での評価は、スクリーニング時、最初の 3 回の治療サイクルの 1 日目及び 21 日目、その後は各サイクルの 1 日目、並びに治療終了後 7 日目及び 30 日目に実施した。</p> <p>・ 腫瘍評価はベースライン時及び PD、死亡、後続の抗腫瘍療法の開始又は治験終了のいずれか早い時点まで 8 週間ごとに実施した。</p> <p>※1 : 層別因子 : 前治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブ/トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ)、<i>RAS</i> 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、転移後の罹患期間 (≤18 ヶ月/&gt;18 ヶ月)</p> <p>※2 : 治験終了来院 [治験薬最終投与 7 日 (±3 日)] 後から 12 週間 (±2 週間) ごとに電話にて安全性追跡調査を実施した。</p>
<p>評価項目</p>	<p><b>【主要評価項目】</b> 全生存期間 (OS) (検証的な解析項目)</p> <p><b>【重要な副次評価項目】</b> 無増悪生存期間 (PFS)</p> <p><b>【その他の副次評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最良総合効果 (BOR)</li> <li>・ 客観的奏効率 (ORR)</li> <li>・ 病勢コントロール率 (DCR)</li> <li>・ 奏効期間 (DOR)</li> <li>・ 安全性評価 (有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用、死亡、心電図、臨床検査値異常を含む)</li> <li>・ QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L の悪化までの期間等</li> </ul> <p><b>【その他の評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 標的病変部位の径和のベースラインからの最大縮小率</li> </ul>
<p>解析計画</p>	<p><b>【解析対象集団】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ITT 集団 : 本剤群 461 例 (日本人 40 例を含む)、プラセボ群 230 例 (日本人 16 例を含む) (各群にランダム化されたすべての患者)</li> <li>・ 安全性解析対象集団 : 本剤群 456 例、プラセボ群 230 例 (治験薬投与を 1 回以上受けたすべての患者)</li> </ul>

【主要評価項目及び重要な副次評価項目】

有効性の主要解析は ITT 集団を対象とした。

- ・各群の OS (主要評価項目) 及び PFS (重要な副次評価項目) は、Kaplan-Meier 法を用いて推定し、イベント発生までの期間の中央値とその 95%信頼区間 (CI) を算出した。推定した両投与群の OS 及び PFS は、層別 log-rank 検定 (両側) [層別因子: 前治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブ/トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、転移後の罹患期間 ( $\leq 18$  ヶ月/ $> 18$  ヶ月)] を用いて比較した。中央値の 95%CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて二重対数変換により算出した。さらに、前治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブ/トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、転移後の罹患期間 ( $\leq 18$  ヶ月/ $> 18$  ヶ月) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、プラセボ群に対する本剤群のハザード比とその 95%CI を算出した。
- ・制約のない (non-binding) 無益性の中間解析を OS イベント数が 160 件の時点で実施した。OS データに基づく早期有効中止の計画はなかったが、治験の完全性を保持し、第一種の過誤確率 ( $\alpha$ ) を維持するために、O'Brien-Fleming 型の中止境界に基づき、 $\alpha=0.0001$  を消費した。
- ・最終解析では第一種の過誤確率を制御するため、階層的な検定手順を適用した。主要評価項目である OS の解析で両側 p 値が  $p \leq 0.05$  の場合に、両側有意水準 0.05 で PFS の優越性検定を実施した。いずれの比較についても多重性調整 p 値が報告され、抗腫瘍効果を示す根拠として両側有意水準を 0.0499 とした。
- ・サブグループ解析 (年齢 ( $< 65$ / $\geq 65$ )), 性別 (女性/男性)、地域 (北米/欧州/アジア太平洋)、人種 (白人/アジア人/黒人又はアフリカ系アメリカ人/その他)、ベースライン時の ECOG PS (0/1)、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブによる治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブ/トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、BRAF 遺伝子の状態 (野生型/V600E 変異型/その他)、マイクロサテライト/ミスマッチ修復機能の状態 (MSS 及び/又は pMMR/MSI-H 及び/又は dMMR/その他)、転移後の罹患期間 (転移の初回診断からランダム化までの期間) ( $\leq 18$  ヶ月/ $> 18$  ヶ月)、前治療までの治療ライン数 ( $\leq 3$ / $> 3$ )、転移に対する前治療までの治療ライン数 ( $\leq 3$ / $> 3$ )、VEGF 阻害剤の治療歴 (あり/なし)、EGFR 阻害剤の治療歴 (あり/なし)、EGFR/VEGF 阻害剤による治療歴 (VEGF 阻害剤及び EGFR 阻害剤の両方なし/VEGF 阻害剤又は EGFR 阻害剤、又は両方あり/VEGF 阻害剤あり、EGFR 阻害剤なし/EGFR 阻害剤あり、VEGF 阻害剤なし/VEGF 阻害剤と EGFR 阻害剤の両方あり)、MSI-H/dMMR に対する免疫チェックポイント阻害剤の治療歴 (あり/なし)、BRAF V600E 遺伝子変異に対する BRAF 阻害剤の治療歴 (あり/なし)、初回診断時の原発巣 (結腸/直腸/結腸及び直腸)、初回診断時の原発巣の部位 (結腸-左側/結腸-右側/結腸-右側及び左側/結腸-不明/直腸のみ)、ベースライン時の肝転移 (あり/なし)、結腸又は直腸以外の転移巣の部位数 (1 ヶ所/2 ヶ所以上)、転移巣の部位数 (1 ヶ所/2 ヶ所以上) を実施し、主要なサブグループ間の結果の一貫性を評価した。ただし本試験では、サブグループ内における治療効果の差を、高い統計学的検出力で検出するにはデザインされなかった。
- ・OS 及び PFS に対し、日本人部分集団解析を行った。解析には、前治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブ/トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、転移後の罹患期間 ( $\leq 18$  ヶ月/ $> 18$  ヶ月) 及び投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた。

【その他の副次評価項目】

- ・RECIST 1.1 に従い、各患者の解析時点の奏効 (完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、安定 (SD)、PD 又は評価不能 (NE)) を判定し、患者の最良総合効果 (確定 CR、確定

	<p>PR、SD、PD 又は NE) を評価した。また、EORTC QLQ-C30 の 15 のサブスケールスコア、視覚的アナログスケール (VAS) 及び EQ-5D-5L のインデックススコア、ベースラインからの変化、最小重要差閾値に基づく改善又は悪化、及び悪化までの時間を算出した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ORR (確定 CR 及び確定 PR) 及び DCR (確定 CR、確定 PR 及び 7 週間以上の SD) は最良総合効果に基づいて判定し、ORR 及び DCR の推定値とその両側 95%CI は、正確法 (Clopper-Pearson 法) を用いて算出するとともに、層別因子 (前治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブ/トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、転移後の罹患期間 (≤18 ヶ月/&gt;18 ヶ月)) を考慮した調整解析を実施した。</li> <li>・ 調整済みの差 (本剤群-プラセボ群) とその 95%CI は Wald 法を用いて算出した。両側 p 値は、前治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブ/トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、転移後の罹患期間 (≤18 ヶ月/&gt;18 ヶ月) を層別因子とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて算出した。</li> <li>・ 各患者の解析時点の奏効 (CR、PR、SD、PD 又は NE)、患者の最良総合効果 (確定 CR、確定 PR、SD、PD 又は NE)、ORR、DCR 及び ORR と DCR の調整済みの差に対し、全体集団と同様の方法を用いて、日本人部分集団解析を行った。</li> <li>・ EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L 質問票を用いて QOL データを収集した。QLQ-C30 Global Health Status 及び EQ-5D-5L VAS のスコアは、患者の投与期間中の全般的 QOL を反映した。投与群間のハザード比及びその 95%CI は、投与群及び評価尺度のベースライン値を固定効果、割付因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。</li> <li>・ QLQ-C30 及び EQ-5D-5L の各サブスケールについて、事前に規定した最小重要差に基づく患者の奏効状態 (すなわち、試験のベースラインから各サイクルまでに改善、安定又は悪化した) の割合を投与群別に要約した。</li> </ul> <p><b>【その他の評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全体集団及び日本人部分集団において、ORR に紐づく評価項目として、標的病変部位の径和のベースラインからの最大縮小率のウォーターフォールプロットを作成した。</li> </ul> <p><b>【安全性】</b></p> <p>安全性の解析は安全性解析対象集団 (本剤群 456 例、プラセボ群 230 例) を対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象は、治験薬投与開始後に発現又は発現日が不明の有害事象、治験薬初回投与から最終投与 37 日後又は後続の抗腫瘍療法開始のいずれか早い方までに発現した有害事象、又はこの期間より後に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象とした。有害事象の重症度は NCI CTCAE 第 5.0 版に従って判定し、因果関係は治験責任医師判定に基づいた。同一の患者が同一の有害事象を複数回発現した場合は、最も高い重症度の事象で 1 回のみカウントした。</li> </ul>
--	--

VEGF : vascular endothelial growth factor、RAS : rat sarcoma、EGFR : epidermal growth factor receptor、mCRC : metastatic colorectal cancer、BSC : best supportive care、MSI : microsatellite instability、MSI-H : microsatellite instability-high、dMMR : deficient mismatch repair、BRAF : B-Raf proto-oncogene、PD : progressive disease、OS : overall survival、PFS : progression-free survival、BOR : best overall response、ORR : objective response rate、DCR : disease control rate、DOR : duration of response、ITT : intent-to-treat、CI : confidence interval、RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors、CR : complete response、PR : partial response、SD : stable disease、NE : not evaluable、EORTC : european organization for research and treatment of cancer、QLQ-C30 : Quality of Life Core Questionnaire、VAS : visual analog scale、EQ-5D-5L : EuroQol Group 5-dimension 5-level、CMH : Cochran-Mantel-Haenszel、QOL : quality of life、PRO : patient-reported outcome、MMRM : mixed-model repeated measures、NCI CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events、ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、MSS : microsatellite stable、pMMR : proficient mismatch repair、NA : not applicable、SE : standard error

■患者背景（ITT 集団）

項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (n=461)	プラセボ群 (n=230)	本剤群 (n=40)	プラセボ群 (n=16)
性別 [例数 (%) ]	女性	216 (46.9)	90 (39.1)	22 (55.0)	7 (43.8)
	男性	245 (53.1)	140 (60.9)	18 (45.0)	9 (56.3)
年齢 (歳)、中央値 (最小値, 最大値)		64.0 (25, 82)	64.0 (30, 86)	61.0 (47, 78)	59.5 (30, 76)
年齢区分 [例数 (%) ]	< 65 歳	247 (53.6)	119 (51.7)	25 (62.5)	11 (68.8)
	≥ 65 歳	214 (46.4)	111 (48.3)	15 (37.5)	5 (31.3)
人種 [例数 (%) ]	アメリカ先住民又は アラスカ先住民	0	1 (0.4)	0	0
	アジア人	43 (9.3)	18 (7.8)	40 (100)	15 (93.8)
	黒人又はアフリカ系 アメリカ人	13 (2.8)	7 (3.0)	0	1 (6.3)
	ハワイ先住民又はそ の他の太平洋諸島民	3 (0.7)	2 (0.9)	0	0
	白人	367 (79.6)	192 (83.5)	0	0
	その他	5 (1.1)	2 (0.9)	0	0
	Multiple	2 (0.4)	0	0	0
	報告なし/不明	28 (6.1)	8 (3.5)	0	0
国と地域 [例数 (%) ]	北米	82 (17.8)	42 (18.3)	0	0
	欧州	329 (71.4)	166 (72.2)	0	0
	アジア太平洋 (日本、オーストラリア)	50 (10.8)	22 (9.6)	40 (100)	16 (100)
ECOG PS [例数 (%) ]	0	196 (42.5)	102 (44.3)	26 (65.0)	8 (50.0)
	1	265 (57.5)	128 (55.7)	14 (35.0)	8 (50.0)
初回診断時の 原発巣の部位 [例数 (%) ]	結腸	279 (60.5)	137 (59.6)	22 (55.0)	10 (62.5)
	右側 <sup>a)</sup>	92 (20.0)	46 (20.0)	9 (22.5)	2 (12.5)
	左側 <sup>b)</sup>	162 (35.1)	79 (34.3)	13 (32.5)	8 (50.0)
	右側 <sup>a)</sup> 及び左側 <sup>b)</sup>	3 (0.7)	2 (0.9)	0	0
	不明	22 (4.8)	10 (4.3)	0	0
	直腸	143 (31.0)	70 (30.4)	17 (42.5)	6 (37.5)
	結腸及び直腸	39 (8.5)	23 (10.0)	1 (2.5)	0
	結腸－右側 <sup>a)</sup>	5 (1.1)	7 (3.0)	0	0
	結腸－左側 <sup>b)</sup>	30 (6.5)	13 (5.7)	1 (2.5)	0
	結腸－右側 <sup>a)</sup> 及び左側 <sup>b)</sup>	1 (0.2)	0	0	0
結腸－不明	3 (0.7)	3 (1.3)	0	0	
転移後の罹患期 間 [例数 (%) ]	≤ 18 ヶ月	37 (8.0)	13 (5.7)	6 (15.0)	0
	> 18 ヶ月	424 (92.0)	217 (94.3)	34 (85.0)	16 (100)
転移巣の部位数 [例数 (%) ]	1 ヶ所	61 (13.2)	41 (17.8)	7 (17.5)	2 (12.5)
	2 ヶ所以上	400 (86.8)	189 (82.2)	33 (82.5)	14 (87.5)
ベースライン時の 肝転移 [例数 (%) ]	あり	339 (73.5)	156 (67.8)	26 (65.0)	12 (75.0)
	なし	122 (26.5)	74 (32.2)	14 (35.0)	4 (25.0)
RAS 遺伝子の状 態 [例数 (%) ]	野生型	170 (36.9)	85 (37.0)	9 (22.5)	7 (43.8)
	変異型	291 (63.1)	145 (63.0)	31 (77.5)	9 (56.3)
BRAF 遺伝子の 状態 [例数 (%) ]	野生型	401 (87.0)	198 (86.1)	36 (90.0)	13 (81.3)
	V600E 変異型	7 (1.5)	10 (4.3)	1 (2.5)	0
	その他	53 (11.5)	22 (9.6)	3 (7.5)	3 (18.8)

項目		全体集団		日本人部分集団	
		本剤群 (n=461)	プラセボ群 (n=230)	本剤群 (n=40)	プラセボ群 (n=16)
マイクロサテライト/ミスマッチ修復機能の状態 [例数 (%)]	MSS 及び / 又は pMMR	427 (92.6)	215 (93.5)	39 (97.5)	15 (93.8)
	MSI-H 及び / 又は dMMR	5 (1.1)	4 (1.7)	0	0
	不明	29 (6.3)	11 (4.8)	1 (2.5)	1 (6.3)
転移病変に対する治療ライン数 <sup>c)</sup>	中央値 (最小値, 最大値)	4.0 (2, 16)	4.0 (2, 12)	no data	no data
	≤3 [例数 (%)]	125 (27.1)	64 (27.8)	10 (25.0)	2 (12.5)
	>3 [例数 (%)]	336 (72.9)	166 (72.2)	30 (75.0)	14 (87.5)
標準的な化学療法による抗癌剤治療歴 [例数 (%)]	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤	460 (99.8)	230 (100.0)	no data	no data
	オキサリプラチン	460 (99.8)	228 (99.1)	no data	no data
	イリノテカン	459 (99.6)	229 (99.6)	no data	no data
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/レゴラフェニブによる治療歴 [例数 (%)]	トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	240 (52.1)	121 (52.6)	9 (22.5)	4 (25.0)
	レゴラフェニブ	40 (8.7)	18 (7.8)	1 (2.5)	1 (6.3)
	トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤及びレゴラフェニブ	181 (39.3)	91 (39.6)	30 (75.0)	11 (68.8)
VEGF 阻害剤による治療歴 <sup>d)</sup> [例数 (%)]	あり	445 (96.5)	221 (96.1)	40 (100)	16 (100)
	なし	16 (3.5)	9 (3.9)	0	0
EGFR 阻害剤による治療歴 [例数 (%)]	あり	180 (39.0)	88 (38.3)	10 (25.0)	7 (43.8)
	なし	281 (61.0)	142 (61.7)	30 (75.0)	9 (56.3)
EGFR/VEGF 阻害剤による治療歴 [例数 (%)]	VEGF 阻害剤及び EGFR 阻害剤の両方なし	4 (0.9)	5 (2.2)	0	0
	VEGF 阻害剤又は EGFR 阻害剤、又は両方あり	457 (99.1)	225 (97.8)	40 (100)	16 (100)
	VEGF 阻害剤あり、EGFR 阻害剤なし	277 (60.1)	137 (59.6)	30 (75.0)	9 (56.3)
	VEGF 阻害剤なし、EGFR 阻害剤あり	12 (2.6)	4 (1.7)	0	0
	VEGF 阻害剤と EGFR 阻害剤の両方あり	168 (36.4)	84 (36.5)	10 (25.0)	7 (43.8)

a) 原発病変の右側部位は、盲腸、上行結腸、肝彎曲

b) 原発病変の左側部位は、脾彎曲、下行結腸、横行結腸、S 状結腸

c) 前治療までの治療ライン数は、治験薬の初回投与前に開始されたレジメン数を示す。ほとんどの患者が 3 ラインの前治療を受けていたが、本剤群で 3 例、プラセボ群で 3 例のみが 2 ラインであった。

d) VEGF 阻害剤にはベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトが含まれる。

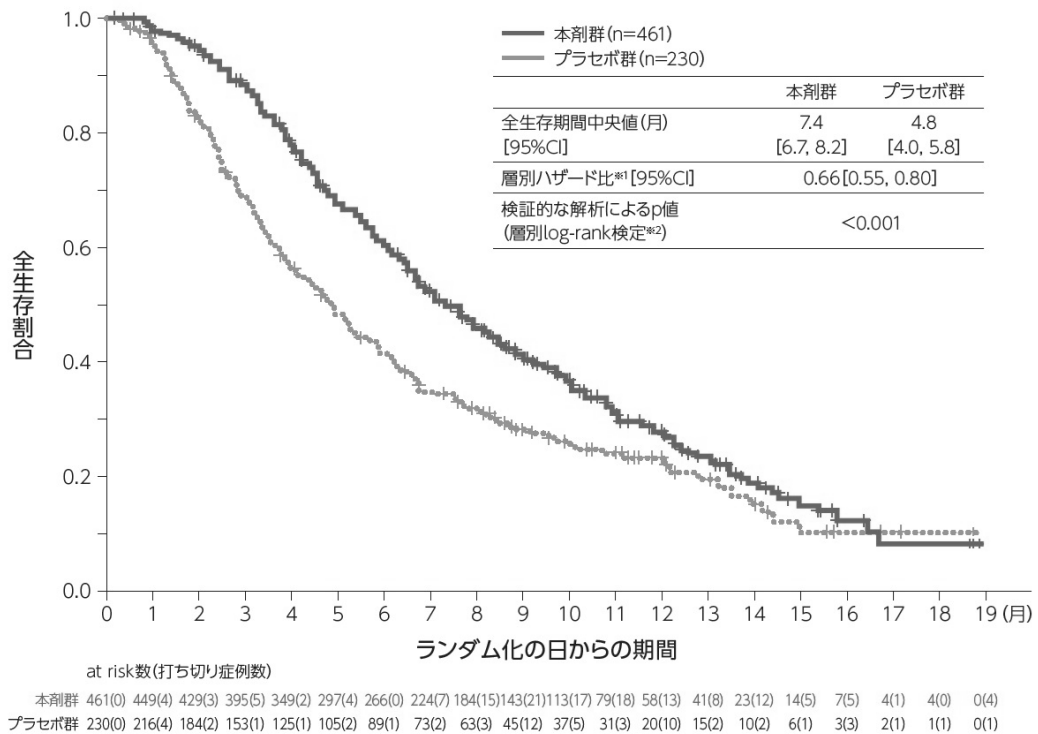
dMMR：ミスマッチ修復機能欠損、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性、MSS：マイクロサテライト安定性、pMMR：ミスマッチ修復機能、VEGF：血管内皮増殖因子

■有効性

・全生存期間 (OS) (主要評価項目) (検証的な解析項目)

OS の中央値は、本剤群で 7.4 ヶ月、プラセボ群で 4.8 ヶ月であった。ハザード比<sup>※1</sup>は 0.66 [95%CI: 0.55~0.80、 $p < 0.001$ 、層別 log rank 検定<sup>※2</sup> (両側)] であった。その結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

□OS (ITT 集団) (主要評価項目)



評価方法：OS はランダム化の日から死因を問わない死亡の日までの期間と定義した。抗腫瘍効果を示す根拠として両側有意水準を 0.0499 とした。

※1：層別 Cox 比例ハザードモデル※2

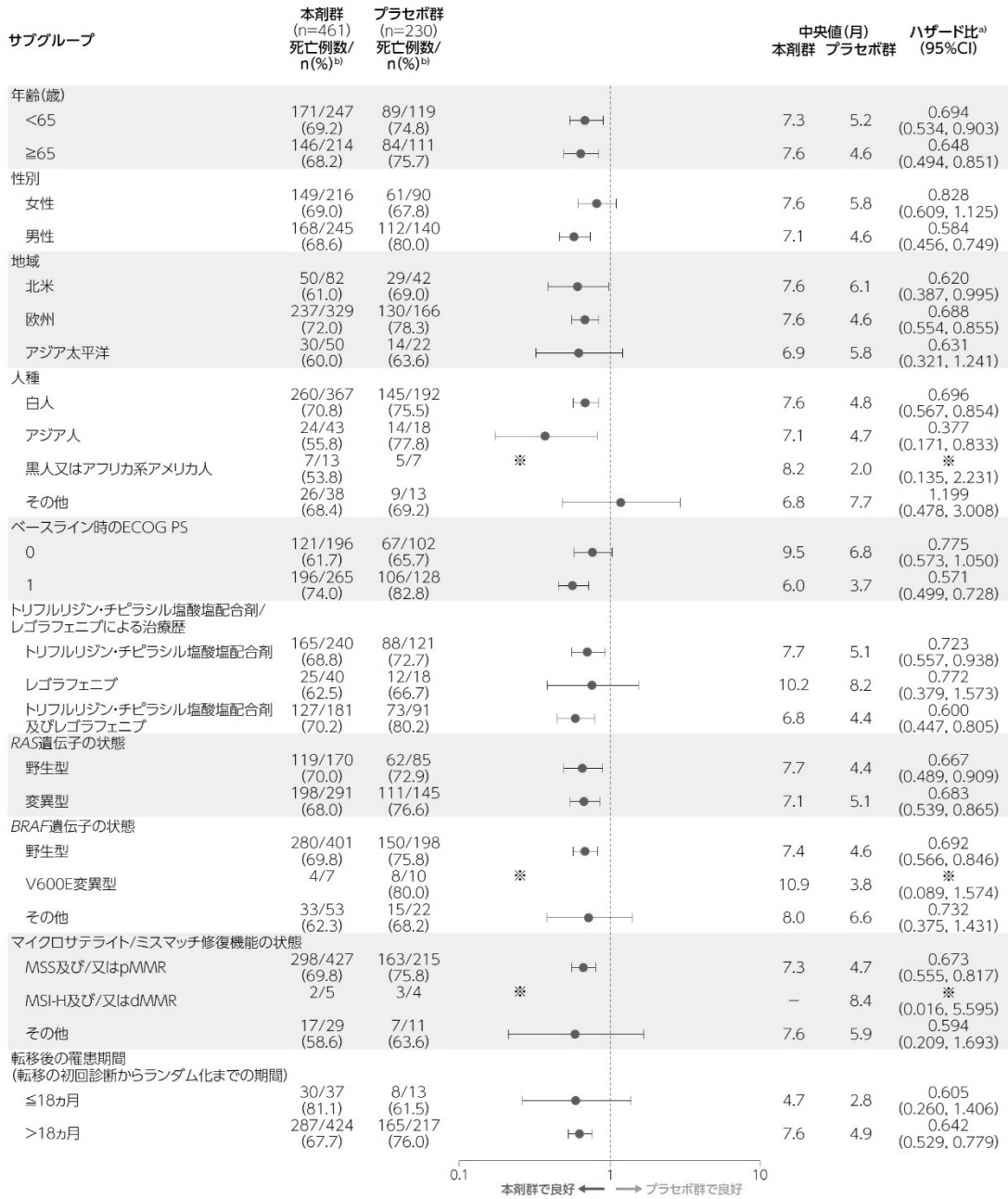
※2：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（ $\leq 18$  ヶ月/ $> 18$  ヶ月）とした。

CI：信頼区間

・全生存期間 (OS) のサブグループ解析

主要評価項目のサブグループ解析の結果は、以下のとおりであった。

□サブグループ別 OS のハザード比と 95%CI (ITT 集団) (主要評価項目のサブグループ解析)



サブグループ	本剤群 (n=461) 死亡例数/ n(%) <sup>a)</sup>	プラセボ群 (n=230) 死亡例数/ n(%) <sup>a)</sup>	中央値(月)		ハザード比 <sup>a)</sup> (95%CI)
			本剤群	プラセボ群	
前治療までの治療ライン数					
≤3	54/77 (70.1)	30/44 (68.2)	7.3	6.6	0.943 (0.582, 1.528)
>3	263/384 (68.5)	143/186 (76.9)	7.4	4.6	0.622 (0.507, 0.764)
転移に対する前治療までの治療ライン数					
≤3	80/125 (64.0)	45/64 (70.3)	7.6	5.2	0.714 (0.488, 1.043)
>3	237/336 (70.5)	128/166 (77.1)	7.1	4.6	0.645 (0.519, 0.802)
VEGF阻害剤の治療歴					
あり	306/445 (68.8)	167/221 (75.6)	7.4	4.9	0.683 (0.565, 0.827)
なし	11/16 (68.8)	6/9	10.0	3.5	* (0.024, 1.557)
EGFR阻害剤の治療歴					
あり	127/180 (70.6)	64/88 (72.7)	7.4	4.4	0.689 (0.507, 0.936)
なし	190/281 (67.6)	109/142 (76.8)	7.5	5.1	0.666 (0.524, 0.846)
標的治療の治療歴					
抗VEGF及び抗EGFRの両方なし	3/4	3/5	10.7	2.3	* (<0.001, -)
抗VEGF又は抗EGFR、又は両方あり	314/457 (68.7)	170/225 (75.6)	7.4	4.9	0.682 (0.565, 0.823)
抗VEGFあり、抗EGFRなし	187/277 (67.5)	106/137 (77.4)	7.5	5.2	0.681 (0.535, 0.868)
抗EGFRあり、抗VEGFなし	8/12 (66.7)	3/4	10.5	6.2	* (0.152, 8.600)
抗VEGFと抗EGFRの両方あり	119/168 (70.8)	61/84 (72.6)	7.3	4.4	0.698 (0.510, 0.955)
MSI-H/dMMRに対する 免疫チェックポイント阻害剤の治療歴					
あり	14/21 (66.7)	8/11 (72.7)	8.3	3.1	0.340 (0.083, 1.388)
なし	303/440 (68.9)	165/219 (75.3)	7.4	4.9	0.679 (0.561, 0.823)
BRAF V600E遺伝子変異に対する BRAF阻害剤の治療歴					
あり	5/9	5/7	8.5	3.5	* (0.123, 3.156)
なし	312/452 (69.0)	168/223 (75.3)	7.3	4.9	0.683 (0.565, 0.826)
初回診断時の原発巣					
結腸	195/279 (69.9)	109/137 (79.6)	7.0	4.6	0.672 (0.528, 0.855)
直腸	99/143 (69.2)	49/70 (70.0)	7.8	5.2	0.633 (0.446, 0.900)
結腸及び直腸	23/39 (59.0)	15/23 (65.2)	9.9	6.6	0.686 (0.339, 1.388)
初回診断時の原発巣の部位					
結腸-左側	134/192 (69.8)	69/92 (75.0)	7.5	4.9	0.653 (0.485, 0.880)
結腸-右側	66/97 (68.0)	46/53 (86.8)	6.4	4.1	0.644 (0.437, 0.951)
結腸-右側及び左側	4/4	2/2	4.5	3.7	* (<0.001, -)
結腸-不明	14/25 (56.0)	7/13 (53.8)	8.6	8.1	0.538 (0.180, 1.608)
直腸のみ	99/143 (69.2)	49/70 (70.0)	7.8	5.2	0.633 (0.446, 0.900)
ベースライン時の肝転移					
あり	255/339 (75.2)	132/156 (84.6)	6.4	3.7	0.576 (0.465, 0.713)
なし	62/122 (50.8)	41/74 (55.4)	12.1	8.4	0.771 (0.513, 1.158)
結腸又は直腸以外の転移巣の部位数					
1カ所	34/61 (55.7)	27/44 (61.4)	10.2	6.3	0.539 (0.295, 0.958)
2カ所以上	283/400 (70.8)	146/185 (78.9)	7.1	4.3	0.639 (0.522, 0.783)
転移巣の部位数					
1カ所	34/61 (55.7)	25/41 (61.0)	10.2	6.3	0.556 (0.300, 1.029)
2カ所以上	283/400 (70.8)	148/189 (78.3)	7.1	4.4	0.650 (0.532, 0.795)

※：症例数が10例未満のサブグループについては、プロット及びハザード比を記載していない。

a) 該当する割付層別因子と投与群をモデルの共変量として組み入れた非層別Cox比例ハザードモデル

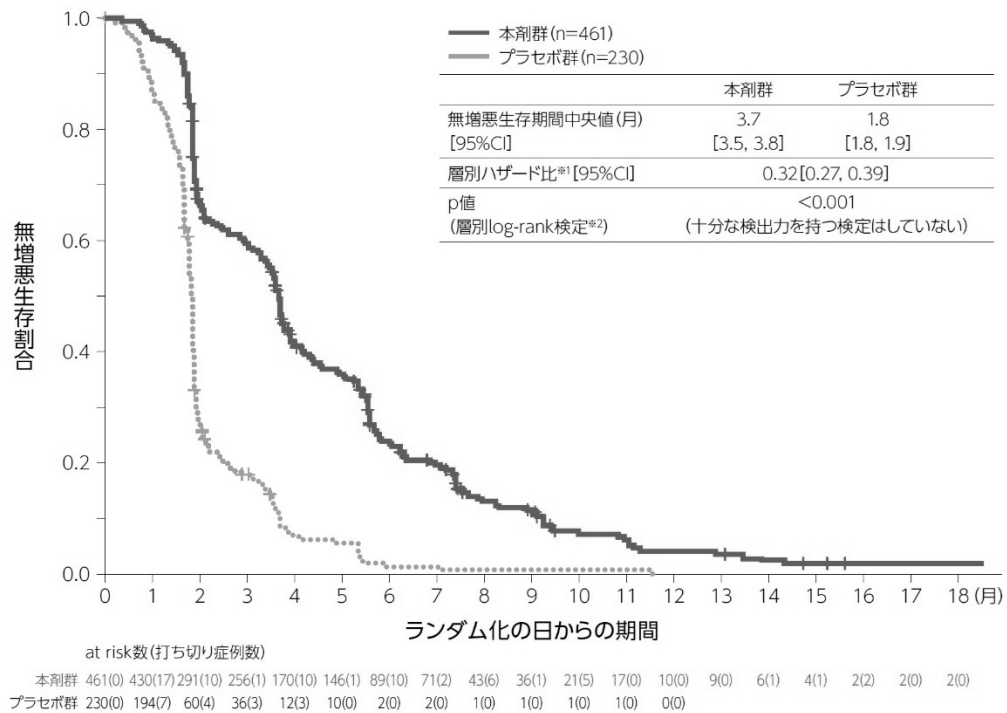
b) サブグループの患者数に基づく百分率

CI：信頼区間、dMMR：ミスマッチ修復機能欠損、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性、MSS：マイクロサテライト安定性、pMMR：ミスマッチ修復機能、VEGF：血管内皮増殖因子

・無増悪生存期間（PFS）（重要な副次評価項目）

PFS の中央値は、本剤群で 3.7 カ月及びプラセボ群で 1.8 カ月であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比<sup>※1</sup>は 0.32 [95%CI : 0.27~0.39、 $p < 0.001$ （十分な検出力を持つ検定はしていない）、層別 log-rank 検定<sup>※2</sup>（両側）] であった。

□PFS（ITT 集団）（重要な副次評価項目）



評価方法：PFS は、ランダム化の日から RECIST 1.1 に従い、治験責任医師により X 線画像で評価された疾患進行又は死因を問わない死亡の日までの期間と定義した。抗腫瘍効果を示す根拠として両側有意水準を 0.0499 とした。

※1：層別 Cox 比例ハザードモデル<sup>※2</sup>

※2：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（ $\leq 18$  カ月/ $> 18$  カ月）とした。

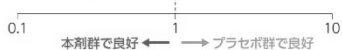
CI：信頼区間

・無増悪生存期間（PFS）のサブグループ解析

重要な副次評価項目のサブグループ解析の結果は、以下のとおりであった。

□サブグループ別 PFS のハザード比と 95%CI（ITT 集団）（重要な副次評価項目のサブグループ解析）

サブグループ	本剤群 (n=461) 死亡例数/ n(%) <sup>a)</sup>	プラセボ群 (n=230) 死亡例数/ n(%) <sup>a)</sup>	中央値(月)		ハザード比 <sup>a)</sup> (95%CI)
			本剤群	プラセボ群	
年齢(歳)					
<65	214/247 (86.6)	111/119 (93.3)	3.7	1.9	0.329 (0.255, 0.424)
≥65	178/214 (83.2)	102/111 (91.9)	3.7	1.8	0.314 (0.241, 0.410)
性別					
女性	190/216 (88.0)	81/90 (90.0)	3.7	1.8	0.351 (0.263, 0.468)
男性	202/245 (82.4)	132/140 (94.3)	3.7	1.9	0.302 (0.237, 0.385)
地域					
北米	64/82 (78.0)	36/42 (85.7)	3.7	1.7	0.261 (0.163, 0.417)
欧州	283/329 (86.0)	158/166 (95.2)	3.7	1.9	0.324 (0.261, 0.401)
アジア太平洋	45/50 (90.0)	19/22 (86.4)	3.6	1.7	0.271 (0.144, 0.509)
人種					
白人	312/367 (85.0)	176/192 (91.7)	3.7	1.9	0.313 (0.255, 0.383)
アジア人	37/43 (86.0)	17/18 (94.4)	3.6	1.7	0.286 (0.140, 0.584)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9/13 (69.2)	7/7 (100.0)	2.5	1.7	* (0.014, 0.468)
その他	34/38 (89.5)	13/13 (100.0)	3.4	1.9	0.525 (0.248, 1.110)
ベースライン時の ECOG PS					
0	169/196 (86.2)	90/102 (88.2)	3.8	1.9	0.264 (0.197, 0.354)
1	223/265 (84.2)	123/128 (96.1)	3.4	1.8	0.351 (0.277, 0.446)
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤/ レゴラフェニブによる治療歴					
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	210/240 (87.5)	111/121 (91.7)	3.6	1.9	0.367 (0.287, 0.470)
レゴラフェニブ	29/40 (72.5)	16/18 (88.9)	3.6	1.9	0.292 (0.139, 0.611)
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤 及びレゴラフェニブ	153/181 (84.5)	86/91 (94.5)	3.7	1.8	0.285 (0.212, 0.382)
RAS遺伝子の状態					
野生型	145/170 (85.3)	76/85 (89.4)	3.7	1.9	0.333 (0.245, 0.454)
変異型	247/291 (84.9)	137/145 (94.5)	3.6	1.8	0.318 (0.254, 0.399)
BRAF遺伝子の状態					
野生型	343/401 (85.5)	184/198 (92.9)	3.7	1.8	0.305 (0.250, 0.372)
V600E変異型	6/7 (100.0)	10/10 (100.0)	3.4	1.9	* (0.080, 1.603)
その他	43/53 (81.1)	19/22 (86.4)	3.7	1.8	0.218 (0.112, 0.426)
マイクロサテライト/ミスマッチ修復機能の状態					
MSS及び/又はpMMR	365/427 (85.5)	199/215 (92.6)	3.7	1.8	0.317 (0.263, 0.383)
MSI-H及び/又はdMMR	3/5	4/4	3.2	3.8	* (0.035, 7.093)
その他	24/29 (82.8)	10/11 (90.9)	3.7	1.8	0.224 (0.086, 0.584)
転移後の罹患期間 (転移の初回診断からランダム化までの期間)					
≤18か月	35/37 (94.6)	11/13 (84.6)	1.9	1.8	0.361 (0.166, 0.787)
>18か月	357/424 (84.2)	202/217 (93.1)	3.7	1.8	0.300 (0.249, 0.363)



サブグループ	本剤群	プラセボ群	中央値(月)	ハザード比 <sup>a)</sup>	(95%CI)
	(n=461) 死亡例数/ n(%) <sup>b)</sup>	(n=230) 死亡例数/ n(%) <sup>b)</sup>			
前治療までの治療ライン数					
≤3	66/77 (85.7)	38/44 (86.4)	3.3	1.9	0.304 (0.187, 0.495)
>3	326/384 (84.9)	175/186 (94.1)	3.7	1.8	0.327 (0.268, 0.400)
転移に対する前治療までの治療ライン数					
≤3	108/125 (86.4)	57/64 (89.1)	3.5	1.9	0.280 (0.192, 0.409)
>3	284/336 (84.5)	156/166 (94.0)	3.7	1.8	0.334 (0.270, 0.412)
VEGF阻害剤の治療歴					
あり	377/445 (84.7)	206/221 (93.2)	3.7	1.9	0.335 (0.278, 0.402)
なし	15/16 (93.8)	7/9	5.9	1.6	※ (0.001, 0.385)
EGFR阻害剤の治療歴					
あり	154/180 (85.6)	79/88 (89.8)	3.7	1.9	0.325 (0.239, 0.440)
なし	238/281 (84.7)	134/142 (94.4)	3.7	1.8	0.310 (0.247, 0.391)
標的治療の治療歴					
抗VEGF及び抗EGFRの両方なし	4/4	5/5	6.1	1.2	※ (<0.001, -)
抗VEGF又は抗EGFR、又は両方あり	388/457 (84.9)	208/225 (92.4)	3.7	1.9	0.330 (0.275, 0.396)
抗VEGFあり、抗EGFRなし	234/277 (84.5)	129/137 (94.2)	3.6	1.8	0.322 (0.255, 0.406)
抗EGFRあり、抗VEGFなし	11/12 (91.7)	2/4	5.4	3.5	※ (0.042, 11.786)
抗VEGFと抗EGFRの両方あり	143/168 (85.1)	77/84 (91.7)	3.7	1.9	0.342 (0.251, 0.466)
MSI-H/dMMRに対する免疫チェックポイント阻害剤の治療歴					
あり	19/21 (90.5)	11/11 (100.0)	3.6	1.7	0.194 (0.063, 0.599)
なし	373/440 (84.8)	202/219 (92.2)	3.7	1.9	0.325 (0.270, 0.392)
BRAF V600E遺伝子変異に対するBRAF阻害剤の治療歴					
あり	8/9	7/7	5.6	1.8	※ (0.023, 1.190)
なし	384/452 (85.0)	206/223 (92.4)	3.7	1.9	0.327 (0.272, 0.392)
初回診断時の原発巣					
結腸	241/279 (86.4)	127/137 (92.7)	3.6	1.8	0.294 (0.231, 0.375)
直腸	118/143 (82.5)	64/70 (91.4)	3.9	1.9	0.315 (0.225, 0.441)
結腸及び直腸	33/39 (84.6)	22/23 (95.7)	3.5	1.9	0.386 (0.202, 0.739)
初回診断時の原発巣の部位					
結腸-左側	164/192 (85.4)	86/92 (93.5)	3.7	1.8	0.263 (0.195, 0.355)
結腸-右側	84/97 (86.6)	51/53 (96.2)	2.6	1.9	0.413 (0.281, 0.606)
結腸-右側及び左側	4/4	2/2	4.5	1.6	※ (<0.001, -)
結腸-不明	22/25 (88.0)	10/13 (76.9)	3.8	1.8	0.156 (0.056, 0.437)
直腸のみ	118/143 (82.5)	64/70 (91.4)	3.9	1.9	0.315 (0.225, 0.441)
ベースライン時の肝転移					
あり	297/339 (87.6)	149/156 (95.5)	3.6	1.8	0.291 (0.234, 0.362)
なし	95/122 (77.9)	64/74 (86.5)	4.5	1.9	0.334 (0.235, 0.476)
結腸又は直腸以外の転移巣の部位数					
1カ所	45/61 (73.8)	38/44 (86.4)	3.9	1.9	0.257 (0.151, 0.438)
2カ所以上	347/400 (86.8)	174/185 (94.1)	3.6	1.8	0.311 (0.254, 0.380)
転移巣の部位数					
1カ所	45/61 (73.8)	36/41 (87.8)	3.9	1.9	0.279 (0.165, 0.472)
2カ所以上	347/400 (86.8)	177/189 (93.7)	3.6	1.8	0.312 (0.256, 0.381)

※：症例数が10例未満のサブグループについては、プロット及びハザード比を記載していない。

a) 該当する割付層別因子と投与群をモデルの共変量として組み入れた非層別Cox比例ハザードモデル

b) サブグループの患者数に基づく百分率

CI：信頼区間、dMMR：ミスマッチ修復機能欠損、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性、MSS：マイクロサテライト安定性、pMMR：ミスマッチ修復機能、VEGF：血管内皮増殖因子

・最良総合効果（BOR）、客観的奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）（その他の副次評価項目）、標的病変部位の径和のベースラインからの最大減少率（その他の評価項目）  
治験責任医師判定に基づく最良総合効果（BOR）は、下表に示したとおりであった。

□BOR と ORR 及び DCR（ITT 集団）（その他の副次評価項目）

項目		本剤群（n=461）	プラセボ群（n=230）
BOR, n（%）	CR	0	0
	PR	7（1.5）	0
	SD	249（54.0）	37（16.1）
	未確定の CR	0	0
	未確定の PR	5（1.1）	0
	PD	139（30.2）	143（62.2）
	NE	6（1.3）	1（0.4）
	NA <sup>a)</sup>	60（13.0）	49（21.3）
ORR：CR+PR, n（%）		7（1.5）	0
両側 95%CI <sup>b)</sup>		0.6, 3.1	0.0, 1.6
群間差（本剤群－プラセボ群）（SE） <sup>c)</sup>		1.5（0.006）	
95%CI <sup>c)</sup>		0.4, 2.7	
両側 p 値 <sup>d)</sup>		0.059（名目上の p 値）	
DCR：CR+PR+SD（7 週間以上）、n（%）		256（55.5）	37（16.1）
両側 95%CI <sup>b)</sup>		50.9, 60.1	11.6, 21.5
群間差（本剤群－プラセボ群）（SE） <sup>c)</sup>		39.4（0.034）	
95%CI <sup>c)</sup>		32.8, 46.0	
両側 p 値 <sup>d)</sup>		<0.001（名目上の p 値）	

注）割合（%）は、特に指定がない限り、各投与群の患者数に基づいて算出した。

a) ベースライン時の腫瘍評価のない患者又はベースライン後の腫瘍評価のない患者を含む。

b) ORR 又は DCR の 95%CI は、Clopper-Pearson の正確法を用いて算出した。

c) 群間差とその 95%CI は、割付層別因子<sup>\*</sup>で調整した Wald 法を用いて算出した。

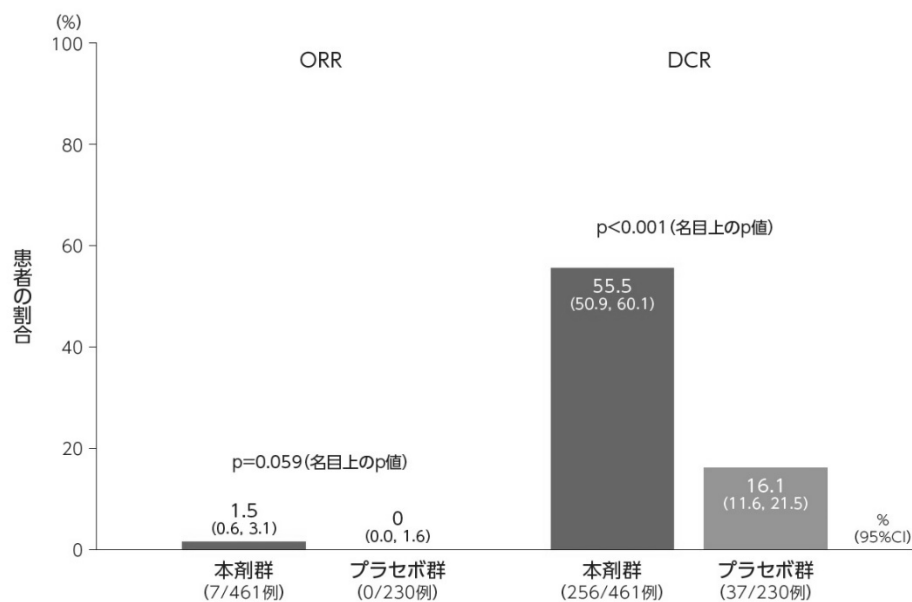
d) p 値は、割付層別因子<sup>\*</sup>で調整した層別 CMH 検定を用いて算出した。

※：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（≤18 カ月/>18 カ月）とした。

BOR：最良総合効果、CI：信頼区間、CR：完全奏効、DCR：病勢コントロール率、NA：該当しない、NE：評価不能、ORR：客観的奏効率、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、SE：標準誤差

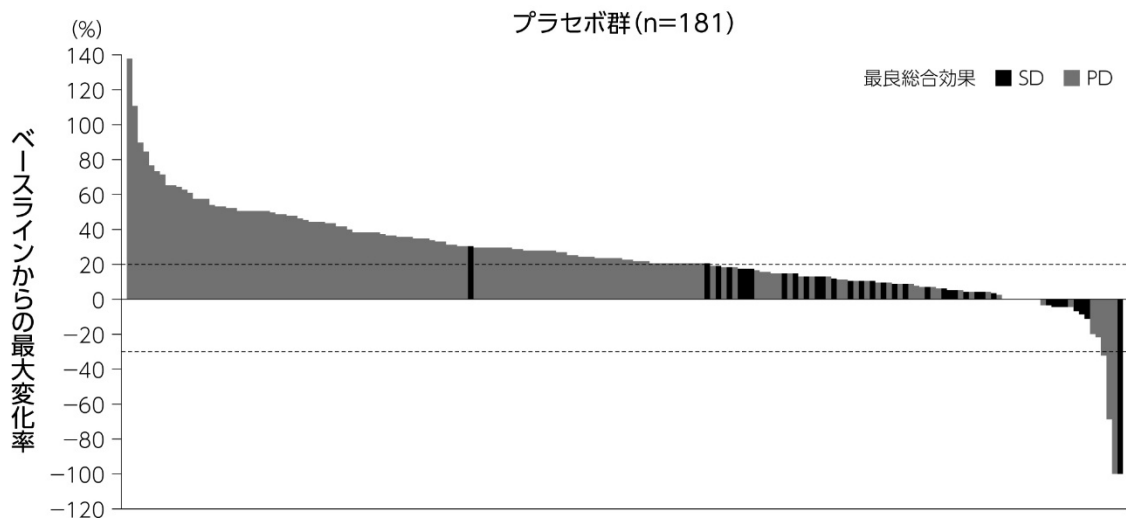
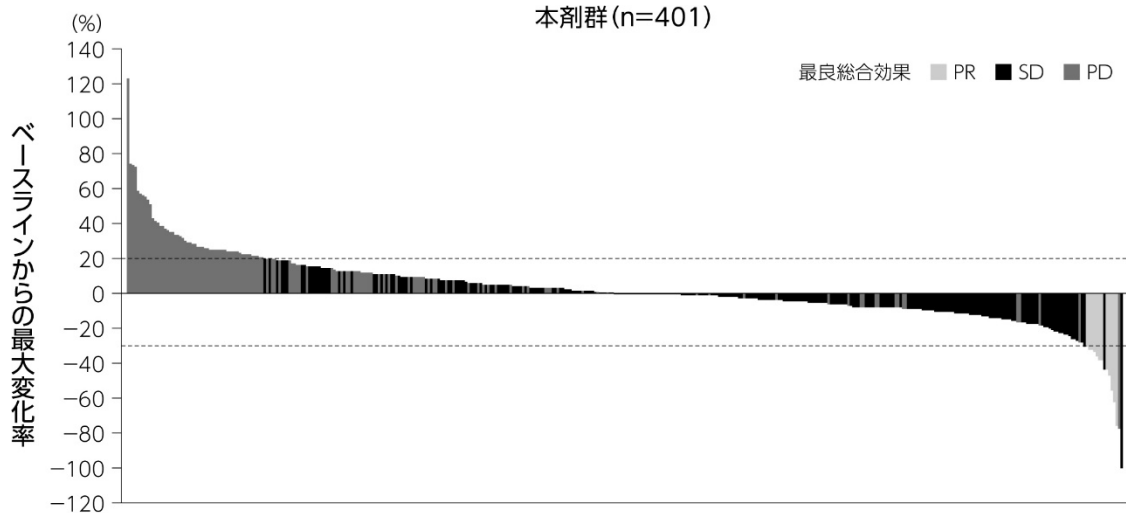
ORR は、本剤群で 1.5% (7/461 例)、プラセボ群で 0% (0/230 例) であり、群間差は 1.5 [95%CI : 0.4~2.7, p=0.059 (名目上の p 値)、層別 CMH 検定※] であった。DCR は、本剤群で 55.5% (256/461 例)、プラセボ群で 16.1% (37/230 例) であり、群間差は 39.4 [95%CI : 32.8~46.0, p<0.001 (名目上の p 値)、層別 CMH 検定※] であった。

□ORR 及び DCR (ITT 集団) (その他の副次評価項目)



※：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（≤18 ヶ月/>18 ヶ月）とした。

□ 標的病変部位の径和のベースラインからの最大縮小率（ITT 集団）（その他の副次評価項目）



注) ベースラインは、ランダム化の日以前の最終値が非欠損で投与以前と定義した。ベースラインからの最大縮小率 (%) は標的病変の病変直径の合計を用いた。治験薬が投与され、かつベースライン後のスキャンを 1 回以上実施した患者を含めた。

標的病変の PR 基準：PD 基準を満たさない限り、ベースラインの直径の合計を基準として標的病変の直径の合計が 30%以上縮小

標的病変の PD 基準：標的病変の直径の合計が 20%以上増加、かつベースラインの直径の合計を含む投与開始後の直径の合計の最小値 (=nadir 値) を基準とした増加の絶対値が 5mm 以上

評価に基づいて確定した CR 又は PR の客観的奏効が得られたすべての患者を PR とした。

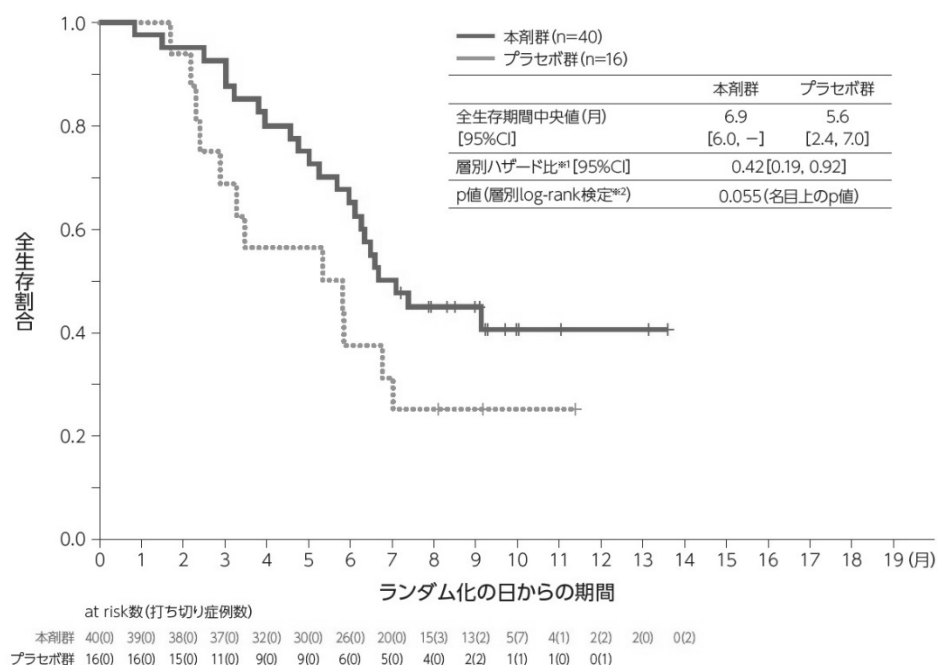
・ 奏効期間 (DOR) (その他の副次評価項目)

DOR は、本剤群で PR が確認された患者 7 例について算出し、中央値は 10.7 カ月 (95%CI : 3.9 ~ 推定不能) であった。プラセボ群では奏効例は認められなかった。

・日本人部分集団における全生存期間（OS）（主要評価項目のサブグループ解析）

日本人部分集団 56 例における OS の中央値は、本剤群 40 例で 6.9 ヶ月及びプラセボ群 16 例で 5.6 ヶ月であり、プラセボ群に対する本剤群のハザード比<sup>※1</sup>は 0.42 [95%CI: 0.19~0.92、p=0.055（名目上の p 値）、層別 log-rank 検定<sup>※2</sup>（両側）] であった。

□日本人部分集団の OS（ITT 集団）（主要評価項目のサブグループ解析）



評価方法：OS はランダム化の日から死因を問わない死亡の日までの期間と定義した。

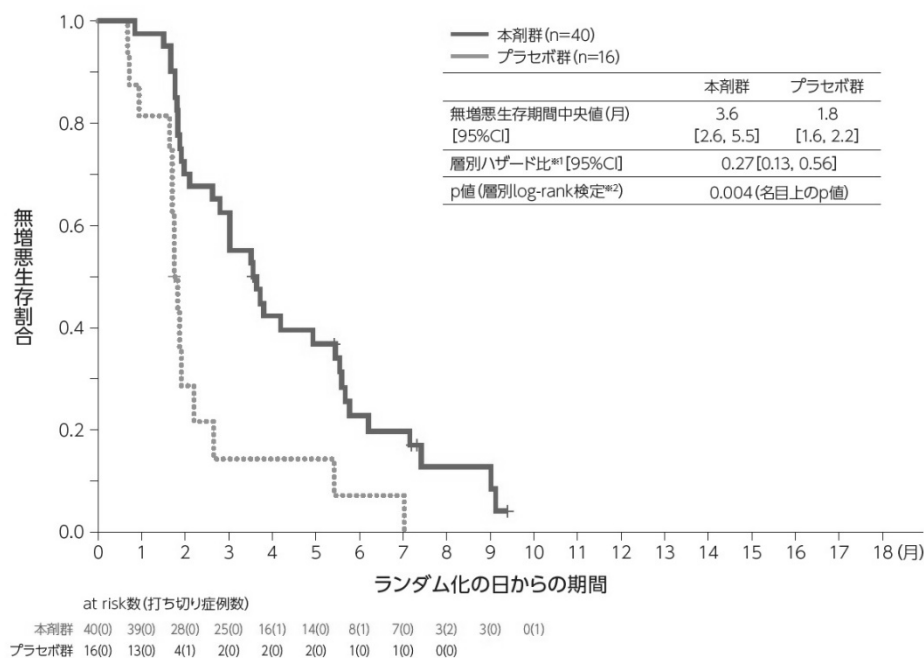
※1：割付層別因子<sup>※2</sup>と投与群をモデルの共変量として組み入れた Cox 比例ハザードモデル

※2：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（≤18 ヶ月/>18 ヶ月）とした。

CI：信頼区間

・日本人部分集団における無増悪生存期間（PFS）（重要な副次評価項目のサブグループ解析）  
 日本人部分集団 56 例における PFS の中央値は、本剤群 40 例で 3.6 ヶ月及びプラセボ群 16 例で 1.8 ヶ月であり、プラセボ群に対する本剤群のハザード比<sup>※1</sup>は 0.27 [95%CI : 0.13~0.56、p=0.004（名目上の p 値）、層別 log-rank 検定<sup>※2</sup>（両側）] であった。

□日本人部分集団の PFS（ITT 集団）（重要な副次評価項目のサブグループ解析）



評価方法：PFSは、ランダム化の日から RECIST 1.1 に従い、治験責任医師により X 線画像で評価された疾患進行又は死因を問わない死亡の日までの期間と定義した。

※1：割付層別因子<sup>※2</sup>と投与群をモデルの共変量として組み入れた Cox 比例ハザードモデル

※2：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（≤18 ヶ月/>18 ヶ月）とした。

CI：信頼区間

・日本人部分集団における最良総合効果（BOR）、客観的奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）（その他の副次評価項目のサブグループ解析）、日本人部分集団における標的病変部位の径和のベースラインからの最大縮小率（その他の評価項目のサブグループ解析）  
治験責任医師判定に基づく最良総合効果（BOR）は、下表に示したとおりであった。

□日本人部分集団の BOR と ORR 及び DCR（ITT 集団）（その他の副次評価項目のサブグループ解析）

項目		本剤群 (n=40)	プラセボ群 (n=16)
BOR, n (%)	CR	0	0
	PR	1 (2.5)	0
	SD	24 (60.0)	4 (25.0)
	未確定の CR	0	0
	未確定の PR	1 (2.5)	0
	PD	12 (30.0)	10 (62.5)
	NE	0	0
	NA	3 (7.5)	2 (12.5)
ORR : CR+PR, n (%)		1 (2.5)	0
両側 95%CI <sup>a)</sup>		0.1, 13.2	0.0, 20.6
群間差 (本剤群-プラセボ群) (SE) <sup>b)</sup>		2.5 (0.025)	
95%CI <sup>b)</sup>		-2.3, 7.3	
両側 p 値 <sup>c)</sup>		0.527 (名目上の p 値)	
DCR : CR+PR+SD (7 週間以上) , n (%)		25 (62.5)	4 (25.0)
両側 95%CI <sup>a)</sup>		45.8, 77.3	7.3, 52.4
群間差 (本剤群-プラセボ群) (SE) <sup>b)</sup>		37.5 (0.133)	
95%CI <sup>b)</sup>		11.5, 63.5	
両側 p 値 <sup>c)</sup>		0.012 (名目上の p 値)	

注) 割合 (%) は、特に指定がない限り、各投与群の患者数に基づいて算出した。

a) ORR 又は DCR の 95%CI は、Clopper-Pearson の正確法を用いて算出した。

b) 群間差とその 95%CI は、割付層別因子<sup>\*</sup>で調整した Wald 法を用いて算出した。

c) p 値は、割付層別因子<sup>\*</sup>で調整した層別 CMH 検定を用いて算出した。

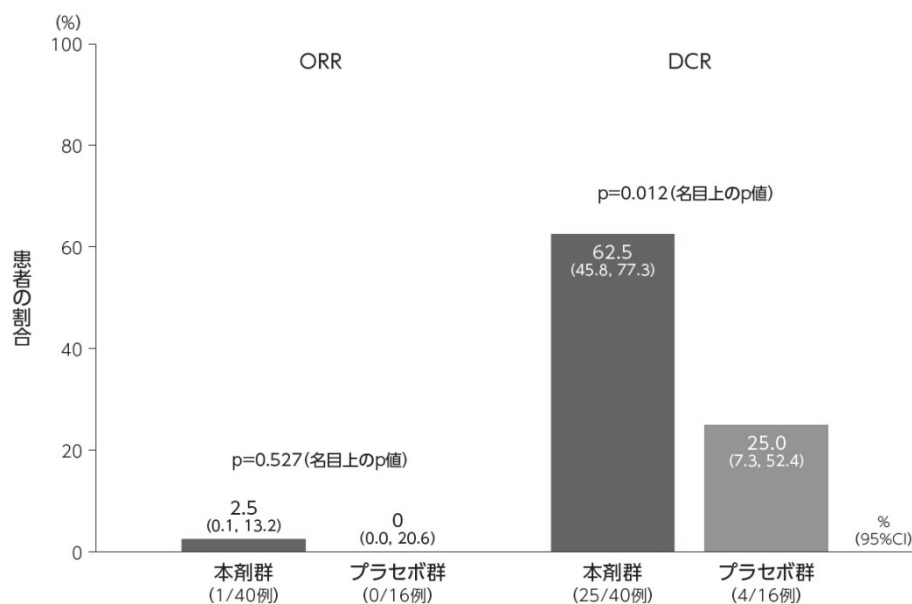
※：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（≤18 ヶ月/>18 ヶ月）とした。

BOR：最良総合効果、CI：信頼区間、CR：完全奏効、DCR：病勢コントロール率、NA：該当しない、NE：評価不能、ORR：客観的奏効率、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定、SE：標準誤差

ORR は本剤群で 2.5% (1/40 例)、プラセボ群で 0% (0/16 例) であり、群間差は 2.5 [95%CI : -2.3~7.3、p=0.527 (名目上の p 値)、層別 CMH 検定※] であった。

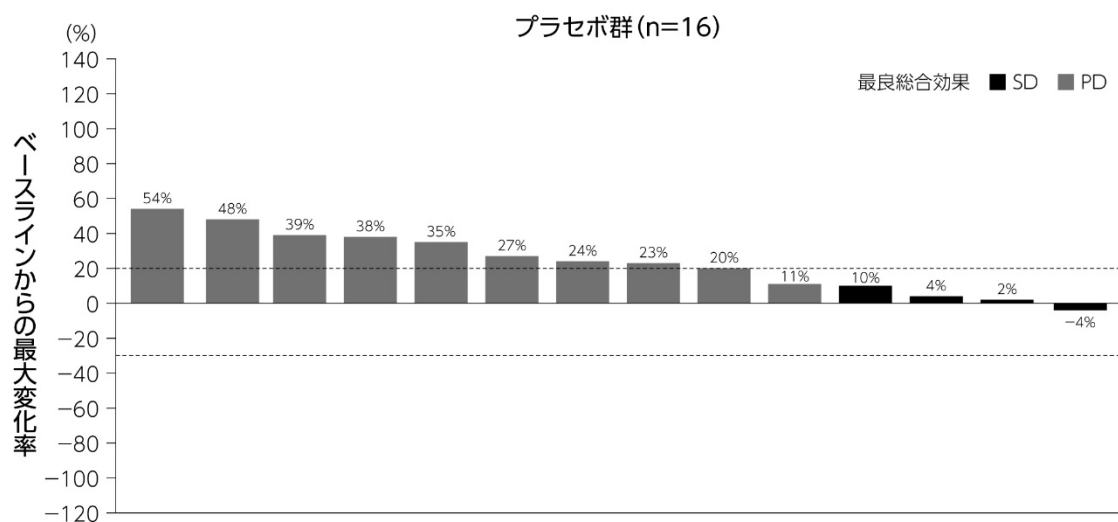
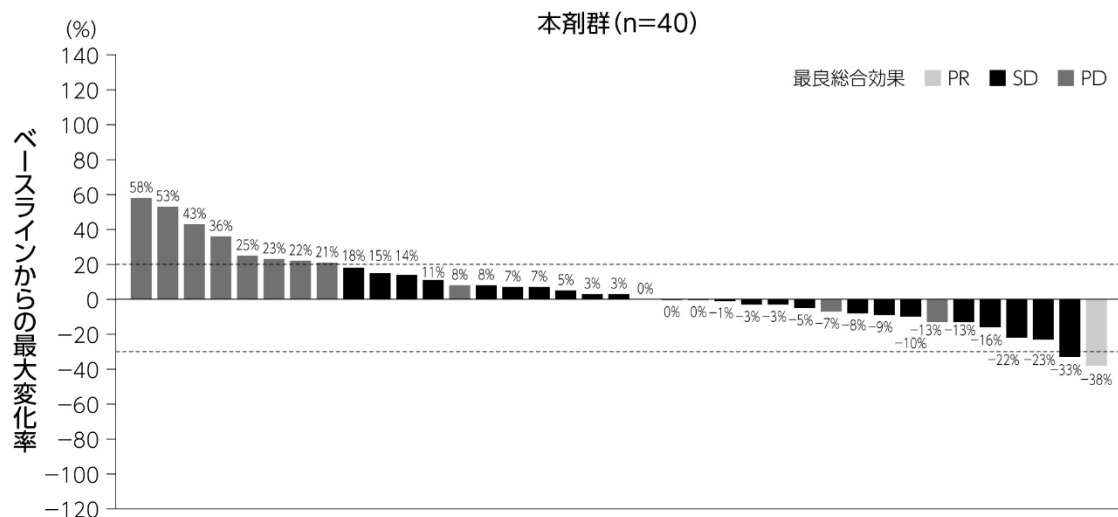
DCR は本剤群で 62.5% (25/40 例)、プラセボ群で 25.0% (4/16 例) であり、群間差は 37.5 [95%CI : 11.5~63.5、p=0.012 (名目上の p 値)、層別 CMH 検定※] であった。

□日本人部分集団の ORR 及び DCR (ITT 集団) (その他の副次評価項目のサブグループ解析)



※：層別因子は前治療歴 (トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴)、RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)、転移後の罹患期間 (≤18 ヶ月/>18 ヶ月) とした。

□日本人部分集団の標的病変部位の径和のベースラインからの最大縮小率（ITT 集団）（その他の評価項目のサブ解析）



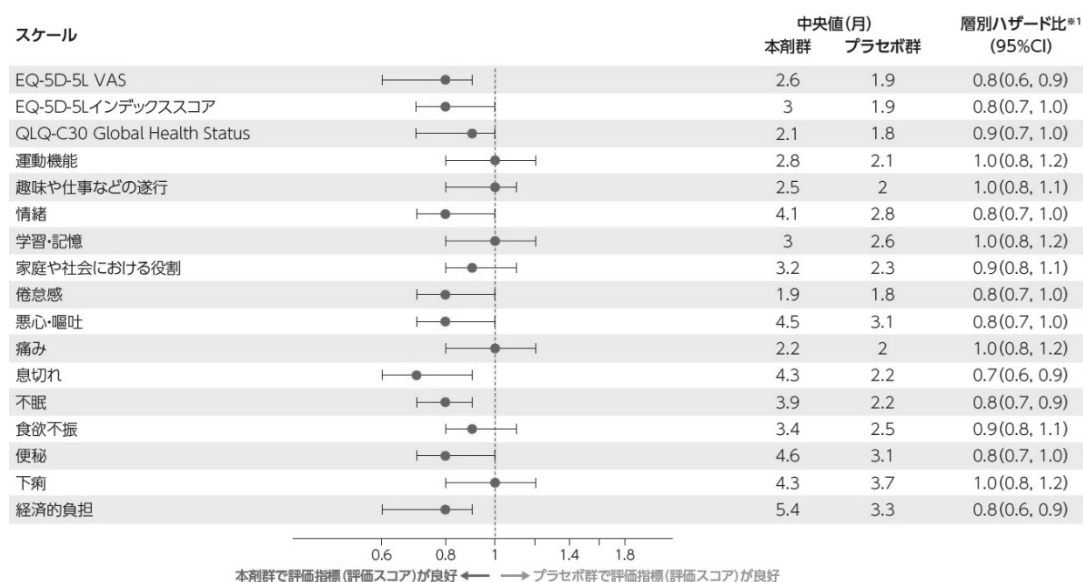
標的病変の PR 基準：PD 基準を満たさない限り、ベースラインの直径の合計を基準として標的病変の直径の合計が 30%以上縮小

標的病変の PD 基準：標的病変の直径の合計が 20%以上増加、かつベースラインの直径の合計を含む投与開始後の直径の合計の最小値（=nadir 値）を基準とした増加の絶対値が 5 mm 以上評価に基づいて確定した CR 又は PR の客観的奏効が得られたすべての患者を PR とした。

・健康関連 QOL（その他の副次評価項目）

ITT 集団における QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L の悪化までの期間のハザード比（本剤群対プラセボ群）は、下図のとおりであった。

□QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L の悪化までの期間のハザード比（ITT 集団）（その他の副次評価項目）



評価方法：悪化までの期間の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

※1：割付層別因子\*2をモデルの共変量として、治療と各スケールのベースライン値を固定効果として組み入れた層別 Cox 比例ハザードモデル

※2：層別因子は前治療歴（トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤投与歴のみ/レゴラフェニブ投与歴のみ/両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、転移後の罹患期間（≤18 カ月/>18 カ月）とした。

CI：信頼区間、EQ-5D-5L：EuroQol Group 5-dimension 5-level、QLQ-C30：Quality of Life Core Questionnaire、VAS：visual analog scale

各評価指標及びサブスケールの悪化までの期間は、ベースラインからのポイントの変化（各評価指標及びサブスケール悪化のカットオフ）が見られるか、死亡までの期間（月）と定義した。解析時までには悪化しなかった患者は、その患者の直近の受診日で打ち切りとした。各尺度及びサブスケールにおける QOL 悪化、安定、改善の最小重要差のカットオフは、下表のとおりであった。

指標/サブスケール	悪化	安定	改善
QLQ-C30 Global Health Status	≤ -6.38	-6.38 < かつ < 8.43	≥ 8.43
運動機能	≤ -7.47	-7.47 < かつ < 7.81	≥ 7.81
趣味や仕事などの遂行	≤ -10.66	-10.66 < かつ < 14.24	≥ 14.24
情緒	≤ -10	-10 < かつ < 10	≥ 10
学習・記憶	≤ -10	-10 < かつ < 10	≥ 10
家庭や社会における役割	≤ -6.18	-6.18 < かつ < 9.23	≥ 9.23
倦怠感	≥ 10.79	-7.38 < かつ < 10.79	≤ -7.38
悪心・嘔吐	≥ 7.75	-6.62 < かつ < 7.75	≤ -6.62
痛み	≥ 10	-10 < かつ < 10	≤ -10
息切れ	≥ 10	-10 < かつ < 10	≤ -10
不眠	≥ 10	-10 < かつ < 10	≤ -10
食欲不振	≥ 12.28	-9.78 < かつ < 12.28	≤ -9.78
下痢	≥ 6.35	-7.96 < かつ < 6.35	≤ -7.96
便秘	≥ 12.75	-10 < かつ < 12.75	≤ -10
経済的負担	≥ 10	-10 < かつ < 10	≤ -10

## ■安全性（2022年6月24日データカットオフ）

### 副作用

#### ・全体集団

安全性解析対象集団 686 例（本剤群 456 例、プラセボ群 230 例）において、曝露期間の中央値は本剤群で 3.06 カ月（範囲：0.3～19.1 カ月）、プラセボ群で 1.84 カ月（範囲：0.3～12.0 カ月）であった。

本剤群 456 例中 395 例（86.6%）及びプラセボ群 230 例中 130 例（56.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、本剤群で高血圧 133 例（29.2%）、無力症 112 例（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 85 例（18.6%）、下痢 82 例（18.0%）、食欲減退 73 例（16.0%）、甲状腺機能低下症 71 例（15.6%）等であり、プラセボ群で無力症 34 例（14.8%）、疲労 21 例（9.1%）、悪心及び食欲減退各 19 例（8.3%）等であった。

本試験における重篤な副作用は本剤群で 43 例（9.4%）及びプラセボ群で 8 例（3.5%）に認められ、内訳は本剤群で高血圧 6 例（1.3%）、腸管穿孔及び肺塞栓症各 3 例（0.7%）、直腸出血、口内炎及び高血圧クリーゼ各 2 例（0.4%）、赤血球増加症、大腸炎、下痢、胃腸出血、消化管穿孔、食道閉塞症、食道炎、膵炎、直腸穿孔、小腸穿孔、嘔吐、無力症、倦怠感、肝機能異常、肺炎、リコール現象、コントロール不良の糖尿病、低ナトリウム血症、背部痛、瘻孔、脳出血、脳梗塞、脳血管発作、肝性脳症、可逆性後白質脳症症候群、一過性脳虚血発作、蛋白尿、腎機能障害、膀胱皮膚瘻、月経中間期出血、鼻出血、発疹各 1 例（0.2%）、プラセボ群で発熱 2 例（0.9%）、貧血、血小板減少症、心停止、腹痛、状態悪化、疼痛、虚血性脳卒中、気管支胸膜瘻各 1 例（0.4%）であった。

投与中止に至った副作用は、本剤群で 45 例（9.9%）、プラセボ群で 7 例（3.0%）に認められ、内訳は本剤群で無力症 5 例（1.1%）、蛋白尿 4 例（0.9%）、下痢、肺塞栓症、手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例（0.7%）、腸管穿孔、高血圧各 2 例（0.4%）、肛門直腸不快感、胃腸出血、消化管穿孔、膵炎、直腸出血、直腸穿孔、小腸穿孔、口内炎、悪寒、粘膜の炎症、胆汁うっ滞、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、瘻孔、筋力低下、脳出血、脳梗塞、脳血管発作、可逆性後白質脳症症候群、一過性脳虚血発作、膀胱皮膚瘻、月経中間期出血、呼吸困難、発疹、高血圧クリーゼ各 1 例（0.2%）、プラセボ群で無力症 2 例（0.9%）、心停止、高ビリルビン血症、細胞死、虚血性脳卒中、気管支胸膜瘻各 1 例（0.4%）であった。

死亡に至った副作用は、本剤群で 1 例（0.2%）及びプラセボ群で 1 例（0.4%）に認められ、内訳は本剤群で腸管穿孔 1 例（0.2%）及びプラセボ群で心停止 1 例（0.4%）であった。

#### ・日本人部分集団

安全性解析対象集団 56 例（本剤群 39 例、プラセボ群 17 例）において、曝露期間の中央値は本剤群で 3.61 カ月（範囲：0.7～11.3 カ月）、プラセボ群で 1.84 カ月（範囲：0.9～5.6 カ月）であった。

本剤群 39 例中 38 例（97.4%）及びプラセボ群 17 例中 8 例（47.1%）に副作用が認められた。主な副作用（発現頻度 15%以上）は、本剤群で高血圧 20 例（51.3%）、蛋白尿 19 例（48.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 17 例（43.6%）、甲状腺機能低下症 11 例（28.2%）、口内炎 8 例（20.5%）、血小板数減少、発声障害各 6 例（15.4%）、プラセボ群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 3 例（17.6%）であった。

本試験における重篤な副作用は本剤群で 7 例（17.9%）に認められ、胃腸出血、倦怠感、コントロール不良の糖尿病、低ナトリウム血症、脳梗塞、肝性脳症、可逆性後白質脳症症候群各 1 例（2.6%）であった。プラセボ群には重篤な副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、本剤群で 4 例（10.3%）に認められ、内訳は胃腸出血、脳梗塞、可逆性後白質脳症症候群、蛋白尿各 1 例（2.6%）であった。プラセボ群には投与中止に至った副作用は認められなかった。

死亡に至った副作用は、本剤群及びプラセボ群いずれでも認められなかった。

副作用一覧（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)							
	全体集団				日本人部分集団			
	本剤群 (n=456)		プラセボ群 (n=230)		本剤群 (n=39)		プラセボ群 (n=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
すべての副作用	395 (86.6)	165 (36.2)	130 (56.5)	26 (11.3)	38 (97.4)	23 (59.0)	8 (47.1)	1 (5.9)
血液およびリンパ系障害	28 (6.1)	2 (0.4)	15 (6.5)	5 (2.2)	2 (5.1)	0	0	0
貧血	11 (2.4)	1 (0.2)	13 (5.7)	4 (1.7)	1 (2.6)	0	0	0
血小板減少症	17 (3.7)	0	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.2)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
好中球減少症	2 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
白血球減少症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
赤血球増加症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
血栓性微小血管症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
左室機能不全	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
心停止	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
硬化性膀胱腫	1 (0.2)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
耳および迷路障害	4 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
耳閉	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	74 (16.2)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	11 (28.2)	1 (2.6)	0	0
甲状腺機能低下症	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	11 (28.2)	1 (2.6)	0	0
甲状腺機能亢進症	6 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	209 (45.8)	39 (8.6)	51 (22.2)	4 (1.7)	15 (38.5)	4 (10.3)	3 (17.6)	0
下痢	82 (18.0)	15 (3.3)	14 (6.1)	0	5 (12.8)	2 (5.1)	1 (5.9)	0
口内炎	60 (13.2)	7 (1.5)	5 (2.2)	0	8 (20.5)	1 (2.6)	2 (11.8)	0
悪心	43 (9.4)	1 (0.2)	19 (8.3)	1 (0.4)	4 (10.3)	0	0	0
嘔吐	38 (8.3)	3 (0.7)	11 (4.8)	1 (0.4)	2 (5.1)	0	0	0
便秘	21 (4.6)	0	5 (2.2)	0	1 (2.6)	0	0	0
腹痛	15 (3.3)	0	6 (2.6)	3 (1.3)	0	0	0	0
上腹部痛	12 (2.6)	0	3 (1.3)	0	1 (2.6)	0	0	0
口内乾燥	7 (1.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
消化不良	6 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	5 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
直腸出血	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)							
	全体集団				日本人部分集団			
	本剤群 (n=456)		プラセボ群 (n=230)		本剤群 (n=39)		プラセボ群 (n=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼓腸	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腸管穿孔	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肛門出血	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	1 (2.6)	0	1 (5.9)	0
肛門直腸不快感	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
歯肉出血	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
直腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
消化管穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
胃腸毒性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
舌痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道閉塞症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
食道炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔内分泌物	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腭炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
直腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	218 (47.8)	43 (9.4)	62 (27.0)	5 (2.2)	11 (28.2)	1 (2.6)	1 (5.9)	0
無力症	112 (24.6)	24 (5.3)	34 (14.8)	3 (1.3)	0	0	0	0
疲労	63 (13.8)	15 (3.3)	21 (9.1)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
粘膜の炎症	58 (12.7)	2 (0.4)	6 (2.6)	0	1 (2.6)	0	0	0
末梢性浮腫	6 (1.3)	1 (0.2)	5 (2.2)	0	3 (7.7)	0	0	0
発熱	7 (1.5)	0	3 (1.3)	0	3 (7.7)	0	0	0
倦怠感	7 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	5 (12.8)	1 (2.6)	1 (5.9)	0
乾燥症	5 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	3 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
悪寒	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)							
	全体集団				日本人部分集団			
	本剤群 (n=456)		プラセボ群 (n=230)		本剤群 (n=39)		プラセボ群 (n=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
胸痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
状態悪化	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
異常高熱	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
粘膜乾燥	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
<b>肝胆道系障害</b>	<b>14 (3.1)</b>	<b>2 (0.4)</b>	<b>6 (2.6)</b>	<b>2 (0.9)</b>	<b>1 (2.6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
高トランスアミナーゼ血症	7 (1.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
肝機能異常	2 (0.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
肝炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝毒性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>11 (2.4)</b>	<b>2 (0.4)</b>	<b>2 (0.9)</b>	<b>0</b>	<b>1 (2.6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
口腔カンジダ症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>3 (0.7)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (5.9)</b>	<b>0</b>
挫傷	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
リコール現象	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.9)	0
創離開	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
<b>臨床検査</b>	<b>109 (23.9)</b>	<b>15 (3.3)</b>	<b>19 (8.3)</b>	<b>2 (0.9)</b>	<b>11 (28.2)</b>	<b>3 (7.7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
体重減少	20 (4.4)	1 (0.2)	7 (3.0)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (5.3)	2 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.4)	1 (2.6)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (4.8)	5 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (2.6)	0	0	0
血小板数減少	21 (4.6)	0	1 (0.4)	0	6 (15.4)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	18 (3.9)	0	2 (0.9)	0	2 (5.1)	0	0	0

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)							
	全体集団				日本人部分集団			
	本剤群 (n=456)		プラセボ群 (n=230)		本剤群 (n=39)		プラセボ群 (n=17)	
	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上	全 Grade	Grade 3以上
血中ビリルビン増加	12 (2.6)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (5.1)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (1.3)	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	6 (1.3)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	7 (1.5)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
血中コレステロール増加	4 (0.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
駆出率減少	3 (0.7)	2 (0.4)	3 (1.3)	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
国際標準比増加	4 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	3 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
心電図 QT 延長	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.2)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血中リン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.2)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
駆出率異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脂質増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
トリヨードチロニン増加	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	97 (21.3)	12 (2.6)	28 (12.2)	5 (2.2)	10 (25.6)	6 (15.4)	3 (17.6)	1 (5.9)
食欲減退	73 (16.0)	6 (1.3)	19 (8.3)	2 (0.9)	4 (10.3)	2 (5.1)	2 (11.8)	0
高尿酸血症	8 (1.8)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
高コレステロール血症	5 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	3 (0.7)	0	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
低カリウム血症	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (2.6)	0	0	0

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)							
	全体集団				日本人部分集団			
	本剤群 (n=456)		プラセボ群 (n=230)		本剤群 (n=39)		プラセボ群 (n=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
低ナトリウム血症	4 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.9)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
低アルブミン血症	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	2 (5.1)	1 (2.6)	0	0
脱水	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脂質異常症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高アマラーゼ血症	2 (0.4)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
高マグネシウム血症	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (2.6)	0	0	0
細胞死	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
コントロール不良の 糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
高血糖	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高リパーゼ血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
高リン血症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.9)	0
低リン血症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
多飲症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
<b>筋骨格系および結合組織 障害</b>	<b>46 (10.1)</b>	<b>4 (0.9)</b>	<b>7 (3.0)</b>	<b>0</b>	<b>2 (5.1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
関節痛	18 (3.9)	2 (0.4)	2 (0.9)	0	2 (5.1)	0	0	0
筋肉痛	11 (2.4)	0	2 (0.9)	0	1 (2.6)	0	0	0
四肢痛	7 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
背部痛	4 (0.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋力低下	3 (0.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	4 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
瘻孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
<b>神経系障害</b>	<b>48 (10.5)</b>	<b>6 (1.3)</b>	<b>12 (5.2)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>6 (15.4)</b>	<b>3 (7.7)</b>	<b>1 (5.9)</b>	<b>0</b>
頭痛	18 (3.9)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
味覚不全	8 (1.8)	0	5 (2.2)	0	2 (5.1)	0	0	0
錯感覚	7 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	4 (0.9)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
構語障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肝性脳症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
神経毒性	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.9)	0
脳出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
脳血管発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
認知障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
顔面麻痺	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)							
	全体集団				日本人部分集団			
	本剤群 (n=456)		プラセボ群 (n=230)		本剤群 (n=39)		プラセボ群 (n=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
嗅覚減退	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
企図振戦	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
<b>精神障害</b>	<b>5 (1.1)</b>	<b>1 (0.2)</b>	<b>2 (0.9)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
錯乱状態	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
無感情	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>73 (16.0)</b>	<b>8 (1.8)</b>	<b>9 (3.9)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>19 (48.7)</b>	<b>3 (7.7)</b>	<b>1 (5.9)</b>	<b>0</b>
蛋白尿	63 (13.8)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)	19 (48.7)	3 (7.7)	1 (5.9)	0
血尿	6 (1.3)	0	0	0	2 (5.1)	0	0	0
排尿困難	4 (0.9)	0	0	0	1 (2.6)	0	0	0
腎機能障害	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
尿意切迫	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
中毒性腎症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎不全	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱皮膚瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>1 (0.2)</b>	<b>1 (0.2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
月経中間期出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>89 (19.5)</b>	<b>4 (0.9)</b>	<b>20 (8.7)</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>8 (20.5)</b>	<b>0</b>	<b>2 (11.8)</b>	<b>0</b>
発声障害	63 (13.8)	0	10 (4.3)	0	6 (15.4)	0	1 (5.9)	0
鼻出血	15 (3.3)	0	3 (1.3)	0	3 (7.7)	0	1 (5.9)	0
呼吸困難	7 (1.5)	1 (0.2)	4 (1.7)	0	0	0	0	0
咳嗽	8 (1.8)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
失声症	6 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管支胸膜瘻	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
喀血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸膜瘻	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
肺出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)							
	全体集団				日本人部分集団			
	本剤群 (n=456)		プラセボ群 (n=230)		本剤群 (n=39)		プラセボ群 (n=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
鼻痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	129 (28.3)	29 (6.4)	17 (7.4)	0	19 (48.7)	7 (17.9)	4 (23.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0	17 (43.6)	7 (17.9)	3 (17.6)	0
発疹	15 (3.3)	0	5 (2.2)	0	3 (7.7)	0	2 (11.8)	0
皮膚乾燥	7 (1.5)	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
過角化	7 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
皮膚毒性	5 (1.1)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
爪変色	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
脱毛症	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
水疱	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
紅斑	2 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
紅色症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
間擦疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪痛	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚壊死	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚腫脹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
血管障害	137 (30.0)	52 (11.4)	14 (6.1)	2 (0.9)	20 (51.3)	9 (23.1)	1 (5.9)	0
高血圧	133 (29.2)	50 (11.0)	12 (5.2)	2 (0.9)	20 (51.3)	9 (23.1)	1 (5.9)	0
拡張期高血圧	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
出血	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
蒼白	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 25.0

(承認時資料：2024年9月)

②海外第Ⅲ相試験[2013-013-00CH1 試験/FRESCO 試験] (検証試験) (海外データ) (2017年1月17日データカットオフ)

■試験概要

目的	二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (mCRC) 患者を対象に、最良の支持療法 (BSC) の併用下で本剤の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	海外多施設共同、二重盲検、ランダム化 (2:1)、プラセボ対照比較第Ⅲ相試験 (検証試験) (中国の28施設)
対象	二次治療以降の標準的な化学療法 <sup>※1</sup> が無効であった mCRC 患者 416 例 <sup>※2</sup> <sup>※1</sup> : 標準的な化学療法 (フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン) 及び、抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法を含む前治療歴 (FRESCO 試験では2ライン以上) を有する mCRC 患者 <sup>※2</sup> : FRESCO 試験は、レゴラフェニブ又はトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤の治療歴のない患者を対象としている。
主な選択基準	<p>(1) 18歳以上75歳以下の患者。</p> <p>(2) 組織学的及び/又は細胞学的に mCRC (ステージ4) と診断された患者。その他のすべての組織学的分類は除外する。</p> <p>(3) 過去に受けた二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった患者。その治療レジメンには、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含むものとした。治療無効は、疾患進行、投与期間中又は最終投与後3ヵ月以内の許容できない毒性と定義した；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・進行性疾患に対する各治療ラインには、1サイクル以上の投与期間を有する1種類以上の化学療法剤が含まれることとした。</li> <li>・過去に術後補助化学/術前補助化学療法を受けた患者は登録可能とした。術後補助化学/術前補助化学療法中又は終了後6ヵ月以内に再発又は転移が認められた場合は、その術後補助化学/術前補助化学療法は、進行性疾患を対象とした全身化学療法の一次治療として無効とみなした。</li> <li>・過去にセツキシマブ、パニツムマブ等の上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) 阻害剤又は血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害剤等の分子標的薬及び化学療法を併用した抗腫瘍治療レジメンを受けた患者は登録可能とした。</li> </ul> <p>(4) 過去4週間に全身化学療法又は放射線療法、免疫療法、生物学的製剤又はホルモン療法、及びその他の抗腫瘍療法を受けたことがない患者。さらに、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 阻害剤による治療を受けたことがない患者。</p> <p>(5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が0又は1の患者。</p> <p>(6) 固形がんの治療効果判定基準第1.1版 (RECIST 1.1) に従い、測定可能病変を有していると判断された患者。</p>

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

<p>投与方法</p>	<p>適格な患者を本剤群又はプラセボ群に 2 : 1 の比率でランダム化した。BSC に併用して二重盲検下で本剤 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 21 日間連続経口投与し、7 日間休薬した (1 サイクル 28 日間)。</p> <div style="display: flex; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 300px;"> <p>二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった mCRC 患者 (n=416)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過去に受けた二次治療以降の標準的な化学療法 (フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含む) が無効であった患者</li> <li>・ 過去 4 週間に全身化学療法又は放射線療法、免疫療法、生物学的製剤又はホルモン療法、及びその他の抗腫瘍療法を受けたことがない患者。VEGFR 阻害剤による治療を受けたことがない患者</li> </ul> </div> <div style="margin-left: 20px;"> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 進行 (PD)、死亡、忍容不能な毒性発現、同意撤回又は治験責任医師判断による治療中止まで継続投与し、追跡調査を実施した※3 (治験責任医師の判断で継続可能とした。追跡調査期間の中央値は、本剤群で 13.3 ヶ月及びプラセボ群で 13.2 ヶ月)。</li> <li>・ 腫瘍評価は、ベースライン時及び PD が認められるまで 8 週間ごとに、画像診断法 (CT/MRI) により実施した。</li> </ul> <p>※3 : 層別因子 : VEGF 阻害剤による前治療歴 (有/無)、K-RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型)</p> <p>※4 : PD 後の患者の追跡調査として、腫瘍の治療及び生存確認の結果を記録した。</p>
<p>評価項目</p>	<p>【主要評価項目】</p> <p>全生存期間 (OS) (検証的な解析項目)</p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無増悪生存期間 (PFS)</li> <li>・ 最良総合効果 (BOR)</li> <li>・ 客観的奏効率 (ORR)</li> <li>・ 病勢コントロール率 (DCR)</li> <li>・ 奏効期間 (DOR) 等</li> </ul> <p>【安全性評価項目】</p> <p>有害事象 (TEAE)、副作用の発現頻度等</p>
<p>解析計画</p>	<p>【有効性】</p> <p>有効性の主要解析は ITT 集団 (本剤群 ; 278 例、プラセボ群 ; 138 例) を対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本試験は、OS イベント 280 件が観察された時点で主要評価項目の解析を実施する計画とした。</li> <li>・ OS は、VEGF 阻害剤の使用歴 (有/無) 及び K-RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型) を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて比較した。Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し、各群の OS 中央値とその 95% 信頼区間 (CI) を推定した。また、VEGF 阻害剤の使用歴 (有/無) 及び K-RAS 遺伝子の状態 (野生型/変異型) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてプラセボ群に対する本剤群のハザード比を推定し、その点推定値と 95% CI を示した。</li> <li>・ 副次評価項目である PFS も OS と同様の方法で解析した。</li> </ul>

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

- OS 及び PFS について、主要なサブグループ間の結果の一貫性を評価する目的で、事前に規定したサブグループ解析（年齢（<65/≥65）、性別（男性/女性）、ベースライン時の ECOG PS（0/1）、転移の初回診断からランダム化までの期間（≤18 ヶ月/>18 ヶ月）、転移疾患に対する前治療までの治療ライン数（≤3/>3）、化学療法歴の治療ライン数（2 又は 3/>3）、VEGF 阻害剤の治療歴（あり/なし）、EGFR 阻害剤の治療歴（あり/なし）、EGFR/VEGF 阻害剤による治療歴（VEGF 阻害剤及び EGFR 阻害剤の両方なし/VEGF 阻害剤又は EGFR 阻害剤/VEGF 阻害剤あり、EGFR 阻害剤なし/EGFR 阻害剤あり、VEGF 阻害剤なし/VEGF 阻害剤と EGFR 阻害剤の両方あり）、K-RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）、初回診断時の原発巣（結腸/直腸/結腸及び直腸）、初回診断時の原発巣の部位（左側/右側）、転移巣の部位数（1 ヶ所/2 ヶ所以上）、ベースライン時の肝転移（あり/なし））を実施した。イベント/打ち切りの規定を主要解析と同様とし、投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。
- 最良総合効果（BOR）は、RECIST 1.1 に従った腫瘍評価の結果により完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、PD 又は評価不能（NE）を確定した。
- BOR、ORR（CR 及び PR）及び DCR（CR、PR 及び SD（8 週間（±3 日）以上））の各カテゴリーの患者数及び割合を要約した。各投与群の ORR 及び DCR を算出し、Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側 95%CI を算出した。
- 2 つの投与群の ORR 及び DCR の二値の評価項目は、VEGF 阻害剤の使用歴（有/無）及び K-RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）を層別因子とした層別 Cochran-Mantel-Haenszel（1 CMH）法を用いてオッズ比（本剤群 vs プラセボ群）及びその 95%CI を算出した。
- 客観的奏効を達成した患者数は CMH 検定を実施するのに不十分であったため、CMH 検定に替えて VEGF 阻害剤の使用歴（有/無）及び K-RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）を層別因子とした層別正確検定を実施した。
- Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値及びその 95%CI を算出した。
- 副次評価項目の多重性は調整しなかった。

#### 【安全性】

安全性の解析は安全性解析対象集団（本剤群；278 例、プラセボ群；137 例）を対象とした。有害事象は、治験薬初回投与から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した有害事象とし、治験薬の最終投与 30 日以降に認められた治験薬と関連ありの重篤な有害事象も有害事象とみなした。有害事象の重症度は NCI CTCAE 第 4.03 版に従って判定し、因果関係は治験責任医師判定に基づいた。同一の患者が同一の有害事象を複数回発現した場合は、最も高い重症度の事象で 1 回のみカウントした。

mCRC : metastatic colorectal cancer, BSC : best supportive care, VEGF : vascular endothelial growth factor, EGFR : epidermal growth factor receptor, VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor, PD : progressive disease, CT : computed tomography, MRI : magnetic resonance imaging, K-RAS : kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, OS : overall survival, PFS : progression-free survival, BOR : best overall response, ORR : objective response rate, DCR : disease control rate, DOR : duration of response, TEAE : treatment-emergent adverse event, ITT : intent-to-treat, CI : confidence interval, RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, CR : complete response, PR : partial response, SD : stable disease, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel, NE : not evaluable, NCI CTCAE : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

■患者背景（ITT 集団）

項目		本剤群 (n=278)	プラセボ群 (n=138)
性別 [例数 (%)]	女性	120 (43.2)	41 (29.7)
	男性	158 (56.8)	97 (70.3)
年齢 (歳)、中央値 (最小値, 最大値)		55.0 (23, 75)	57.0 (24, 74)
年齢区分 <sup>a)</sup> [例数 (%)]	<65 歳	228 (82.0)	110 (79.7)
	≥65 歳	50 (18.0)	28 (20.3)
ECOG PS [例数 (%)]	0	77 (27.7)	37 (26.8)
	1	201 (72.3)	101 (73.2)
初回診断時の原発巣 [例数 (%)]	結腸	147 (52.9)	70 (50.7)
	直腸	125 (45.0)	60 (43.5)
	結腸一直腸	6 (2.2)	7 (5.1)
	データ欠損 <sup>b)</sup>	0	1 (0.7)
初回診断時の原発巣の 部位 [例数 (%)]	左側 (脾彎曲、下行結腸、横行結腸、S 状結腸及び直腸)	214 (77.0)	115 (83.3)
	右側 (盲腸、上行結腸及び肝彎曲)	56 (20.1)	21 (15.2)
	左側及び右側	4 (1.4)	0
	不明	4 (1.4)	1 (0.7)
	データ欠損 <sup>b)</sup>	0	1 (0.7)
転移巣の部位数 [例数 (%)]	1 ヶ所	13 (4.7)	4 (2.9)
	2 ヶ所以上	265 (95.3)	134 (97.1)
転移の初回診断からランダム化までの期間 [例数 (%)]	<18 ヶ月	163 (58.6)	75 (54.3)
	≥18 ヶ月	115 (41.4)	63 (45.7)
ベースライン時の肝転移 [例数 (%)]	あり	185 (66.5)	102 (73.9)
	なし	93 (33.5)	36 (26.1)
全身化学療法の治療ライン数 [例数 (%)]	≤3	190 (68.3)	98 (71.0)
	>3	88 (31.7)	40 (29.0)
転移後の全身治療ライン数 <sup>c)</sup> [例数 (%)]	≤3	221 (79.5)	107 (77.5)
	>3	57 (20.5)	31 (22.5)
フルオロウラシル、オキサリプラチン及びイリノテカンの3剤すべての治療歴あり [例数 (%)]		278 (100.0)	138 (100.0)
VEGF 阻害剤による治療歴 [例数 (%)]	あり	84 (30.2)	41 (29.7)
	なし	194 (69.8)	97 (70.3)
EGFR 阻害剤による治療歴 [例数 (%)]	あり	40 (14.4)	19 (13.8)
	なし	238 (85.6)	119 (86.2)
標的治療歴 (VEGFR を除く) [例数 (%)]	VEGF 阻害剤及び EGFR 阻害剤の両方なし	167 (60.1)	83 (60.1)
	VEGF 阻害剤又は EGFR 阻害剤、又は両方あり	111 (39.9)	55 (39.9)
K-RAS 遺伝子の状態 [例数 (%)]	野生型	157 (56.5)	74 (53.6)
	変異型	121 (43.5)	64 (46.4)

a) 該当する解析集団の総患者数に対する、各カテゴリーの評価結果を得た患者数の割合

b) 1 例の初回診断は、「回盲部悪性腫瘍」であり、原発巣には該当しなかった。

c) 遠隔転移の発生時又は発生後に投与を受けた化学療法歴

EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、VEGF：血管内皮増殖因子、VEGFR：血管内皮増殖因子受容体

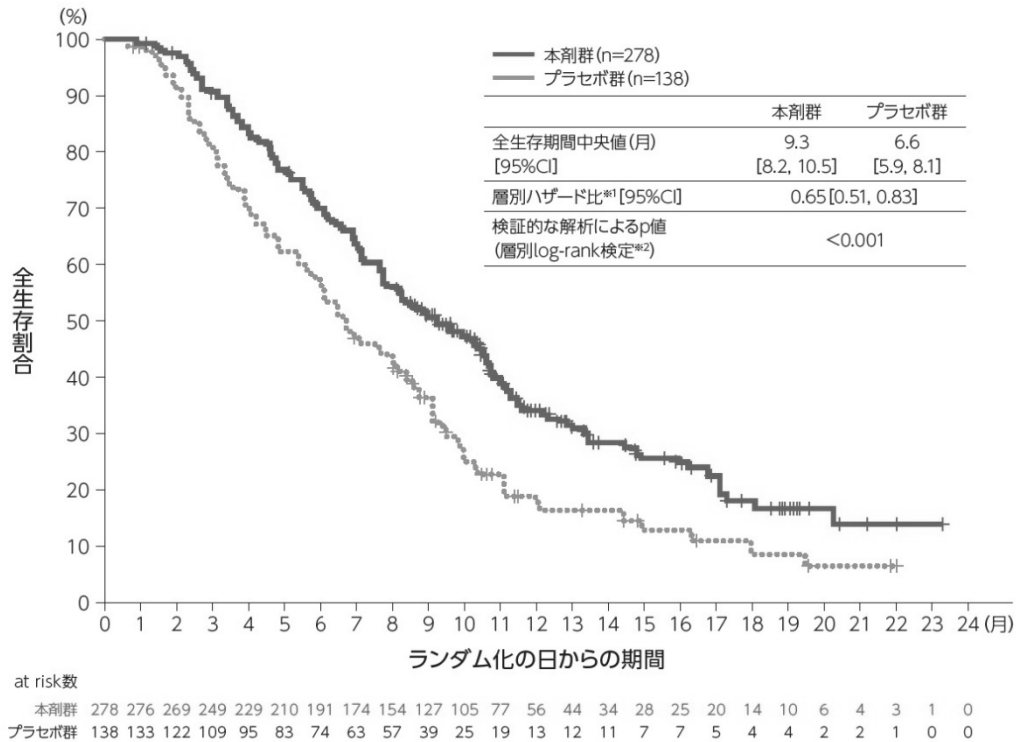
注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

■有効性

・全生存期間 (OS) (主要評価項目) (検証的な解析項目)

OS の中央値は、本剤群で 9.3 ヶ月、プラセボ群で 6.6 ヶ月であった。ハザード比<sup>※1</sup>は 0.65 [95%CI: 0.51~0.83、 $p < 0.001$ 、層別 log rank 検定<sup>※2</sup> (両側)] であった。その結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

□OS (ITT 集団) (主要評価項目)



評価方法：OS はランダム化の日から死因を問わない死亡の日までの期間と定義した。

※1：層別 Cox 比例ハザードモデル<sup>※2</sup>

※2：層別因子は VEGF 阻害剤の使用歴 (有/無) 及び *K-RAS* 遺伝子の状態 (野生型/変異型) とした。

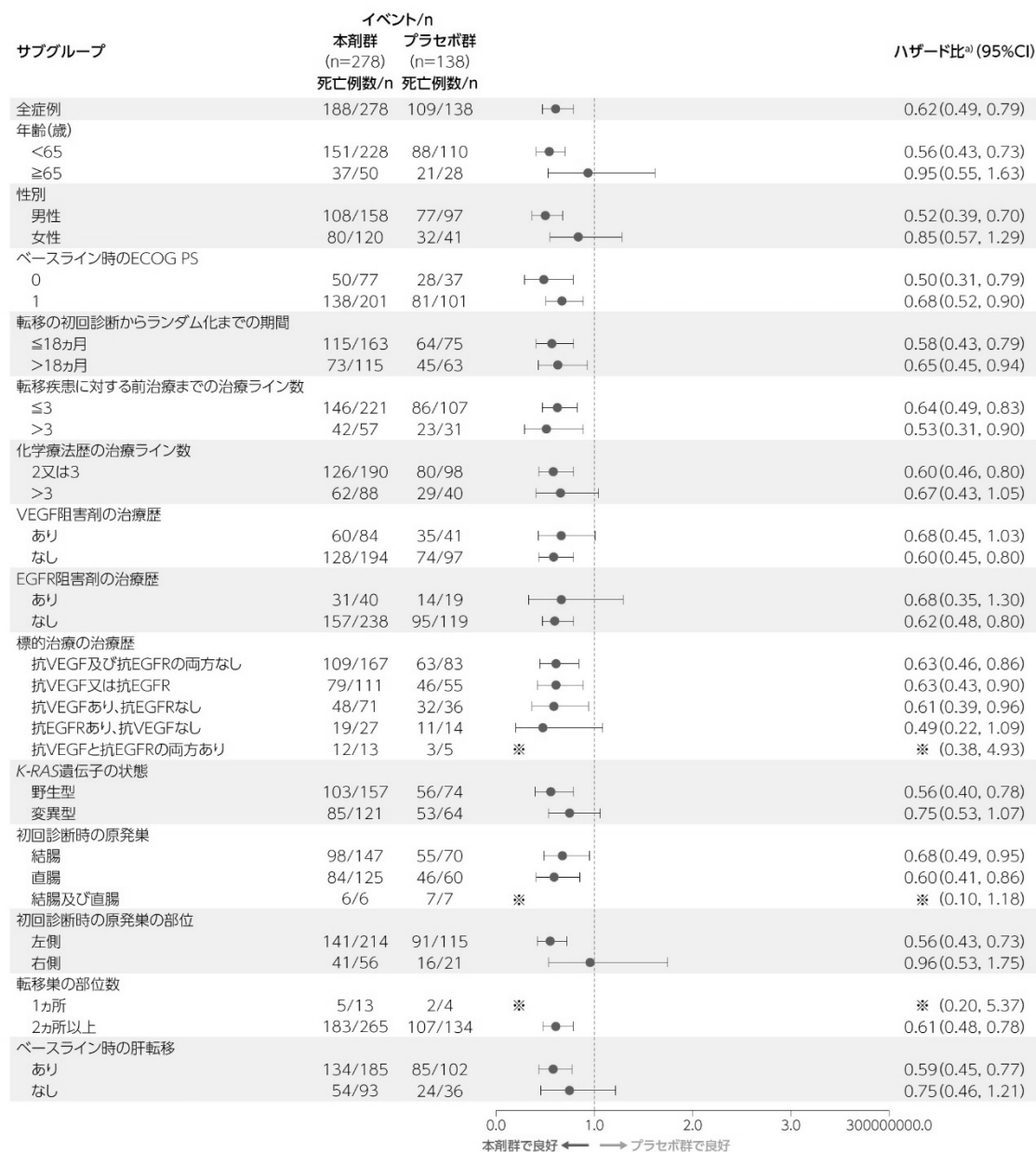
CI：信頼区間

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

・全生存期間（OS）のサブグループ解析

主要評価項目の事前に規定したサブグループ解析の結果は、以下のとおりであった。

□事前に規定したサブグループ別 OS のハザード比と 95%CI（ITT 集団）（主要評価項目のサブグループ解析）



※：症例数が 10 例未満のサブグループについては、プロット及びハザード比を記載していない。

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

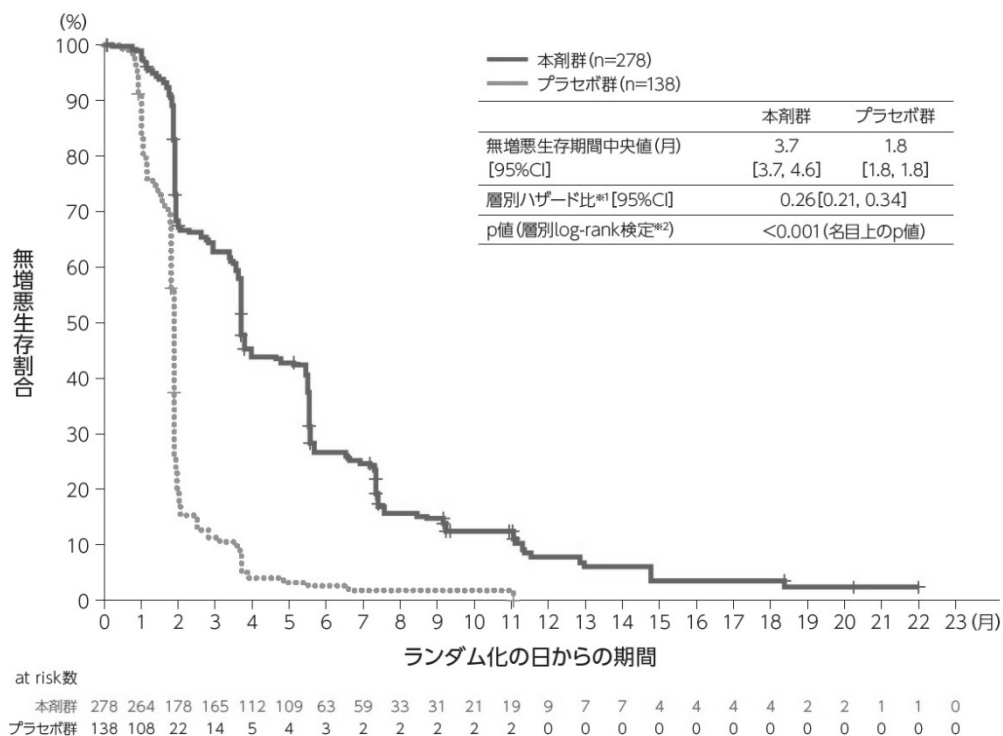
CI：信頼区間、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、VEGF：血管内皮増殖因子

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

・無増悪生存期間（PFS）（副次評価項目）

PFS の中央値は本剤群で 3.7 カ月、プラセボ群で 1.8 カ月であった。プラセボ群に対する本剤群のハザード比<sup>※1</sup>は 0.26 [95%CI : 0.21~0.34、 $p < 0.001$ （名目上の  $p$  値）、層別 log-rank 検定<sup>※2</sup>（両側）] であった。

□PFS（ITT 集団）（副次評価項目）



評価方法：PFS は RECIST 1.1 に従って治験責任医師が判定した。

※1：層別 Cox 比例ハザードモデル<sup>※2</sup>

※2：層別因子は VEGF 阻害剤の使用歴（有/無）及び *K-RAS* 遺伝子の状態（野生型/変異型）とした。

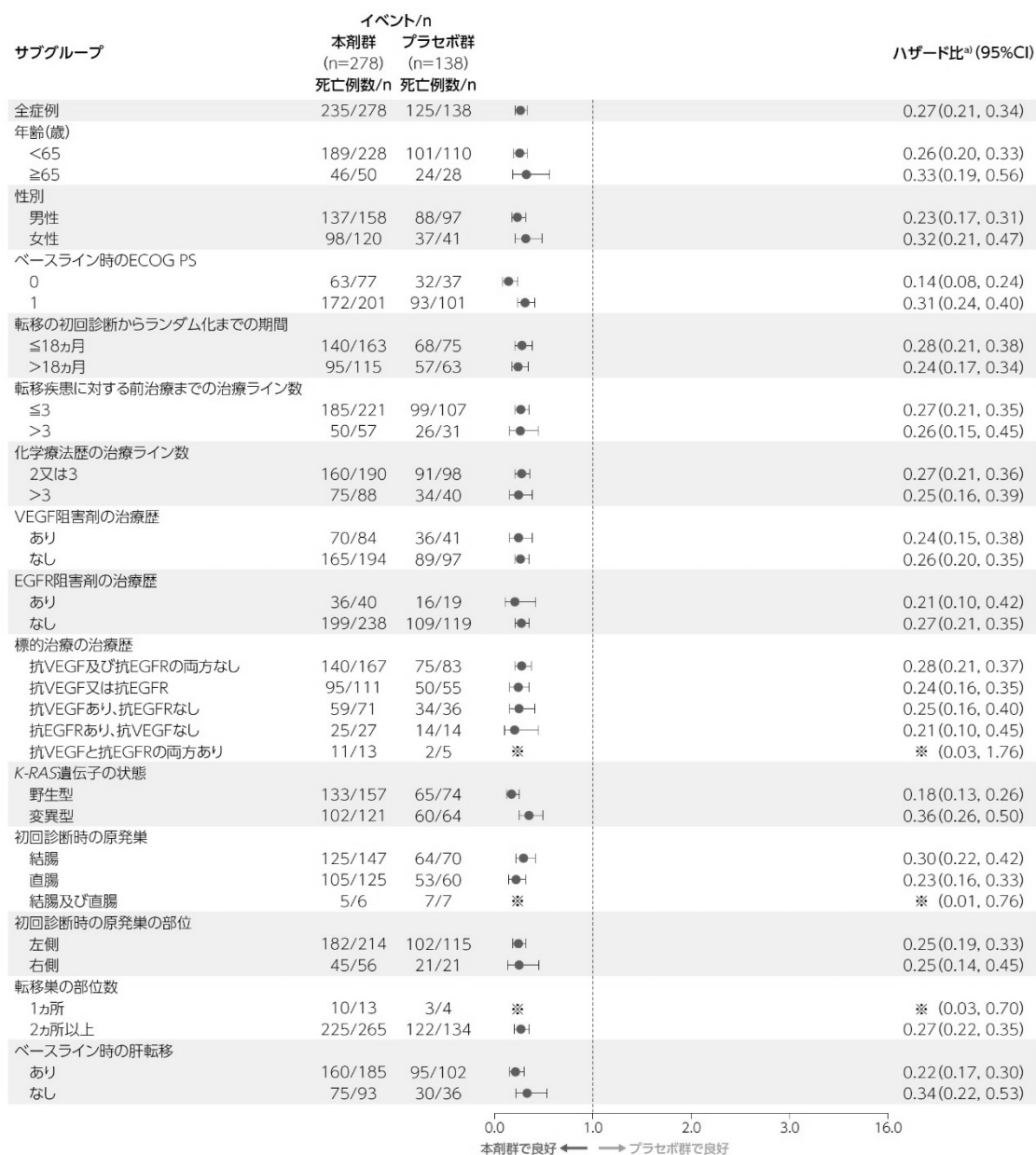
CI：信頼区間

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

・無増悪生存期間（PFS）のサブグループ解析

副次評価項目の事前に規定したサブグループ解析の結果は、以下のとおりであった。いずれの集団に関してもハザード比は 1.0 未満であった。

□事前に規定したサブグループ別 PFS のハザード比と 95%CI（ITT 集団）（副次評価項目のサブグループ解析）



※：症例数が 10 例未満のサブグループについては、プロット及びハザード比を記載していない。

a) 非層別 Cox 比例ハザードモデル

CI：信頼区間、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、VEGF：血管内皮増殖因子

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

・最良総合評価（BOR）、客観的奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）（副次評価項目）  
治験責任医師判定に基づく最良総合効果（BOR）は、下表に示したとおりであった。

□BOR と ORR 及び DCR（ITT 集団）（副次評価項目）

項目		本剤群（n=278）	プラセボ群（n=138）
BOR <sup>a)</sup> , n (%)	CR	1 (0.4)	0
	PR	12 (4.3)	0
	SD	160 (57.6)	17 (12.3)
	PD	87 (31.3)	98 (71.0)
	NE <sup>b)</sup>	18 (6.5)	23 (16.7)
ORR <sup>c)</sup> : CR+PR, n (%)		13 (4.7)	0
正確な 95%CI <sup>d)</sup>		2.51, 7.86	0.00, 2.64
オッズ比 (95%CI) <sup>d)</sup>		- (1.993, -)	
正確検定の p 値 <sup>d)</sup>		0.012 (名目上の p 値)	
DCR <sup>c)</sup> : CR+PR+SD (8 週間以上), n (%)		173 (62.2)	17 (12.3)
正確な 95%CI <sup>d)</sup>		56.25, 67.95	7.34, 18.99
オッズ比 (95%CI) <sup>d)</sup>		12.159 (6.867, 21.529)	
CMH 検定の p 値 <sup>d)</sup>		<0.001 (名目上の p 値)	

a) 関連する解析対象集団における全症例に対する各カテゴリーの症例数の割合 (%)。

b) 37 例はベースライン後評価の結果がなく、BOR は「評価不能」であった。

c) ORR=CR+PR、DCR=CR+PR+SD であり、ORR 及び DCR は割合 (%) を算出した。

d) ORR 及び DCR における正確な 95%CI は、Clopper-Pearson 法を用いて算出した。ORR 又は DCR の投与群間の差は、層別 CMH 検定を用いて検定した。客観的奏効を達成した患者数は CMH 検定を実施するのに不十分であったため、CMH 検定に替えて層別正確検定\*を実施した。

※：層別因子は、VEGF 阻害剤の使用歴（有/無）及び K-RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）とした。

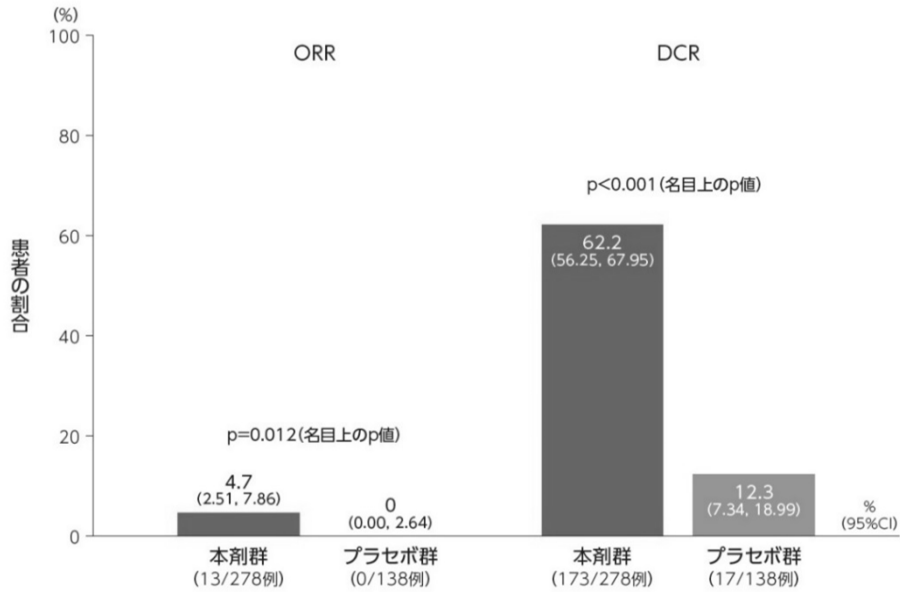
BOR：最良総合効果、CI：信頼区間、CR：完全奏効、DCR：病勢コントロール率、NE：評価不能、ORR：客観的奏効率、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定

ORR は、本剤群で 4.7% (13/278 例)、プラセボ群で 0% (0/138 例) であり、オッズ比は推定不能 [95%CI：1.993～推定不能、p=0.012 (名目上の p 値)、層別正確検定\*] であった。

DCR は、本剤群で 62.2% (173/278 例)、プラセボ群で 12.3% (17/138 例) であり、オッズ比は 12.159 [95%CI：6.867～ 21.529、p<0.001 (名目上の p 値)、層別 CMH 検定\*] であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

□ORR 及び DCR (ITT 集団) (副次評価項目)

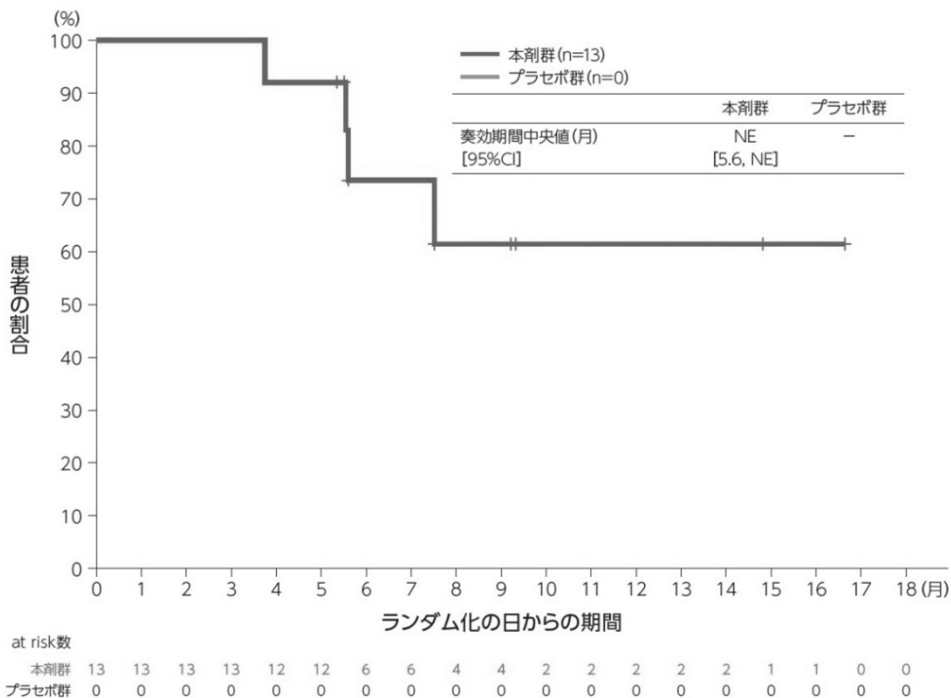


※：層別因子は、VEGF 阻害剤の使用歴（有/無）及び K-RAS 遺伝子の状態（野生型/変異型）とした。

・奏効期間 (DOR) (副次評価項目)

DOR は、本剤群で CR 又は PR が確認された患者 13 例について算出した。DOR 中央値は推定不能 (95%CI : 5.6 カ月～推定不能) であった。プラセボ群では奏効例は認められなかった。

□DOR (ITT 集団、奏効を達成した本剤群 13 例) (副次評価項目)



CI : 信頼区間、DOR : 奏効期間、NE : 推定不能

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

## ■安全性（2017年1月17日データカットオフ）

### 副作用

安全性解析対象集団 415 例（本剤群 278 例、プラセボ群 137 例）において、曝露期間の中央値は本剤群で 3.68 カ月（範囲：0.1～21.9 カ月）、プラセボ群で 1.84 カ月（範囲：0.1～11.1 カ月）であった。本剤群 278 例中 266 例（95.7%）及びプラセボ群 137 例中 99 例（72.3%）に副作用が認められた。主な副作用（発現頻度 15%以上）は、本剤群で高血圧 154 例（55.4%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 137 例（49.3%）、蛋白尿 117 例（42.1%）、発声障害 100 例（36.0%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加 69 例（24.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 64 例（23.0%）、下痢及び血中ビリルビン増加各 56 例（20.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 50 例（18.0%）、口内炎 47 例（16.9%）、食欲減退 45 例（16.2%）、甲状腺機能低下症 43 例（15.5%）、プラセボ群で蛋白尿 35 例（25.5%）、高血圧 21 例（15.3%）であった。

本試験における重篤な副作用は、本剤群 17 例（6.1%）、プラセボ群 2 例（1.5%）に認められた。重篤な副作用の内訳は、本剤群で肺炎 3 例（1.1%）、痔瘻、胃腸出血、腸出血、腸閉塞、腸管穿孔、下部消化管出血、上部消化管出血、無力症、死亡、肝機能異常、真菌性下気道感染、アミラーゼ増加、栄養障害、背部痛、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧各 1 例（0.4%）、プラセボ群で気胸、低血圧各 1 例（0.7%）であった。

投与中止に至った副作用は、本剤群で 22 例（7.9%）、プラセボ群で 1 例（0.7%）に認められ、内訳は本剤群で蛋白尿 6 例（2.2%）、尿中蛋白陽性 3 例（1.1%）、下部消化管出血、肝機能異常各 2 例（0.7%）、左室機能不全、痔瘻、胃腸出血、腸出血、腸管穿孔、アミラーゼ増加、栄養障害、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧各 1 例（0.4%）、プラセボ群で蛋白尿 1 例（0.7%）であった。

死亡に至った副作用は、本剤群で 4 例（1.4%）であり、胃腸出血、死亡、真菌性下気道感染及び肺炎各 1 例（0.4%）であった。プラセボ群には死亡に至った副作用は認められなかった。

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

□副作用一覧（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
すべての副作用	266 (95.7)	128 (46.0)	99 (72.3)	11 (8.0)
血液およびリンパ系障害	45 (16.2)	4 (1.4)	8 (5.8)	0
貧血	20 (7.2)	0	8 (5.8)	0
血小板減少症	18 (6.5)	3 (1.1)	1 (0.7)	0
白血球減少症	15 (5.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
好中球減少症	8 (2.9)	0	0	0
血小板生成減少	1 (0.4)	0	0	0
心臓障害	19 (6.8)	1 (0.4)	6 (4.4)	0
動悸	4 (1.4)	0	0	0
洞性頻脈	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
心室性期外収縮	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
左脚ブロック	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0
左室機能不全	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
第一度房室ブロック	2 (0.7)	0	0	0
右脚ブロック	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
心嚢液貯留	2 (0.7)	0	0	0
上室性期外収縮	2 (0.7)	0	0	0
狭心症	1 (0.4)	0	0	0
心房細動	0	0	1 (0.7)	0
左室肥大	1 (0.4)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.4)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	5 (1.8)	0	0	0
耳鳴	3 (1.1)	0	0	0
耳痛	1 (0.4)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	51 (18.3)	0	4 (2.9)	0
甲状腺機能低下症	43 (15.5)	0	3 (2.2)	0
甲状腺機能亢進症	5 (1.8)	0	0	0
甲状腺障害	4 (1.4)	0	1 (0.7)	0
胃腸障害	159 (57.2)	19 (6.8)	31 (22.6)	0
下痢	56 (20.1)	8 (2.9)	3 (2.2)	0
口内炎	47 (16.9)	1 (0.4)	0	0
上腹部痛	15 (5.4)	1 (0.4)	3 (2.2)	0
悪心	10 (3.6)	1 (0.4)	8 (5.8)	0
腹痛	15 (5.4)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
便秘	11 (4.0)	0	5 (3.6)	0
胃腸出血	13 (4.7)	1 (0.4)	3 (2.2)	0
嘔吐	8 (2.9)	0	6 (4.4)	0
口腔内潰瘍形成	12 (4.3)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
歯痛	11 (4.0)	0	1 (0.7)	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯肉痛	10 (3.6)	0	1 (0.7)	0
腹部膨満	7 (2.5)	0	3 (2.2)	0
下部消化管出血	8 (2.9)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
歯肉出血	7 (2.5)	0	2 (1.5)	0
歯肉潰瘍	7 (2.5)	0	0	0
口内乾燥	6 (2.2)	0	0	0
腹部不快感	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0
心窩部不快感	3 (1.1)	0	0	0
血便排泄	3 (1.1)	0	0	0
腸閉塞	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0
肛門周囲痛	3 (1.1)	0	0	0
下腹部痛	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
肛門出血	2 (0.7)	0	0	0
消化不良	2 (0.7)	0	0	0
排便回数増加	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
腸出血	2 (0.7)	0	0	0
痔瘻	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
口角口唇炎	0	0	1 (0.7)	0
肛門直腸不快感	1 (0.4)	0	0	0
腹水	1 (0.4)	0	0	0
鼓腸	1 (0.4)	0	0	0
胃拡張	1 (0.4)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.4)	0	0	0
歯肉腫脹	1 (0.4)	0	0	0
痔核	1 (0.4)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	0
腸管穿孔	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
非感染性歯肉炎	1 (0.4)	0	0	0
口腔知覚不全	1 (0.4)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.4)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.4)	0	0	0
歯周病	1 (0.4)	0	0	0
レッチング	1 (0.4)	0	0	0
小腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
上部消化管出血	1 (0.4)	0	0	0
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>92 (33.1)</b>	<b>6 (2.2)</b>	<b>19 (13.9)</b>	<b>0</b>
疲労	33 (11.9)	3 (1.1)	10 (7.3)	0
無力症	25 (9.0)	0	2 (1.5)	0
倦怠感	18 (6.5)	0	5 (3.6)	0
末梢性浮腫	8 (2.9)	1 (0.4)	0	0
発熱	6 (2.2)	0	2 (1.5)	0
胸部不快感	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.7)	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
非心臓性胸痛	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0
胸痛	2 (0.7)	0	0	0
末梢腫脹	2 (0.7)	0	0	0
顔面腫脹	2 (0.7)	0	0	0
死亡	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
全身性浮腫	1 (0.4)	0	0	0
疼痛	1 (0.4)	0	0	0
活動状態低下	1 (0.4)	0	0	0
口渇	1 (0.4)	0	0	0
<b>肝胆道系障害</b>	<b>16 (5.8)</b>	<b>4 (1.4)</b>	<b>5 (3.6)</b>	<b>2 (1.5)</b>
肝機能異常	12 (4.3)	3 (1.1)	3 (2.2)	0
高ビリルビン血症	3 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝損傷	1 (0.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
脂肪肝	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>33 (11.9)</b>	<b>6 (2.2)</b>	<b>1 (0.7)</b>	<b>0</b>
尿路感染	9 (3.2)	0	1 (0.7)	0
歯肉炎	4 (1.4)	0	0	0
爪囲炎	4 (1.4)	0	0	0
肺炎	4 (1.4)	2 (0.7)	0	0
上気道感染	4 (1.4)	1 (0.4)	0	0
咽頭炎	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
結膜炎	1 (0.4)	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.4)	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0	0	0
歯肉膿瘍	1 (0.4)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.4)	0	0	0
真菌性下気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
歯周炎	1 (0.4)	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
扁桃炎	1 (0.4)	0	0	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
吻合部出血	1 (0.4)	0	0	0
ストーマ部出血	1 (0.4)	0	0	0
<b>臨床検査</b>	<b>190 (68.3)</b>	<b>26 (9.4)</b>	<b>55 (40.1)</b>	<b>6 (4.4)</b>
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	64 (23.0)	1 (0.4)	14 (10.2)	1 (0.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	69 (24.8)	0	3 (2.2)	0
血中ビリルビン増加	56 (20.1)	4 (1.4)	11 (8.0)	3 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (18.0)	2 (0.7)	12 (8.8)	2 (1.5)
便潜血陽性	33 (11.9)	0	7 (5.1)	0
血小板数減少	37 (13.3)	7 (2.5)	3 (2.2)	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿中蛋白陽性	30 (10.8)	3 (1.1)	6 (4.4)	0
体重減少	31 (11.2)	3 (1.1)	5 (3.6)	0
白血球数減少	26 (9.4)	0	3 (2.2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (7.2)	2 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.7)
好中球数減少	17 (6.1)	0	3 (2.2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (5.4)	1 (0.4)	3 (2.2)	1 (0.7)
尿潜血陽性	13 (4.7)	0	3 (2.2)	0
抱合ビリルビン増加	15 (5.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (4.0)	0	3 (2.2)	0
便潜血	10 (3.6)	0	4 (2.9)	0
尿中赤血球陽性	12 (4.3)	0	2 (1.5)	0
血圧上昇	10 (3.6)	5 (1.8)	2 (1.5)	0
アミラーゼ増加	10 (3.6)	3 (1.1)	1 (0.7)	0
心電図異常 T 波	9 (3.2)	0	2 (1.5)	0
フィブリン D ダイマー増加	11 (4.0)	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	9 (3.2)	0	1 (0.7)	0
血中尿酸増加	9 (3.2)	0	1 (0.7)	0
血中アルブミン減少	7 (2.5)	0	1 (0.7)	0
血中クレアチニン増加	7 (2.5)	0	1 (0.7)	0
遊離トリヨードチロニン減少	4 (1.4)	0	4 (2.9)	0
α ヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	7 (2.5)	0	0	0
遊離サイロキシン増加	7 (2.5)	0	0	0
総胆汁酸増加	7 (2.5)	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	5 (1.8)	0	2 (1.5)	0
尿中白血球陽性	7 (2.5)	0	0	0
血中尿素増加	6 (2.2)	0	0	0
心電図 ST-T 変化	5 (1.8)	0	1 (0.7)	0
心電図 ST-T 部分異常	6 (2.2)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (1.4)	0	1 (0.7)	0
血中非抱合ビリルビン増加	4 (1.4)	0	1 (0.7)	0
リンパ球数減少	5 (1.8)	0	0	0
プレアルブミン減少	5 (1.8)	0	0	0
総蛋白減少	5 (1.8)	0	0	0
尿円柱陽性	5 (1.8)	0	0	0
血中コレステロール増加	4 (1.4)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	4 (1.4)	0	0	0
血中カリウム減少	4 (1.4)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	4 (1.4)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	4 (1.4)	0	0	0
心電図 QT 延長	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
心電図 ST 部分異常	4 (1.4)	0	0	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
好中球数増加	4 (1.4)	0	0	0
血小板数増加	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
サイロキシン増加	4 (1.4)	0	0	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.4)	0	3 (2.2)	0
遊離トリヨードチロニン増加	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
尿中ビリルビン増加	2 (0.7)	0	2 (1.5)	0
白血球数増加	4 (1.4)	0	0	0
アルブミン・グロブリン比減少	3 (1.1)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	3 (1.1)	0	0	0
ECOG パフォーマンスステータス悪化	3 (1.1)	0	0	0
酵素活性上昇	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0
フィブリン増加	3 (1.1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	3 (1.1)	0	0	0
好中球百分率増加	3 (1.1)	0	0	0
赤血球数減少	3 (1.1)	0	0	0
赤血球数増加	3 (1.1)	0	0	0
遊離サイロキシン減少	3 (1.1)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	3 (1.1)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間比増加	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
心電図 PR 短縮	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
心電図 T 波振幅減少	2 (0.7)	0	0	0
心電図異常	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
ヘモグロビン増加	2 (0.7)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	2 (0.7)	0	0	0
リンパ球百分率減少	2 (0.7)	0	0	0
単球数増加	2 (0.7)	0	0	0
総蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
サイロキシン減少	2 (0.7)	0	0	0
尿沈渣陽性	2 (0.7)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.4)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.4)	0	0	0
抗甲状腺抗体陽性	1 (0.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.4)	0	0	0
細菌検査陽性	1 (0.4)	0	0	0
血中アルブミン増加	0	0	1 (0.7)	0
血中クロール増加	1 (0.4)	0	0	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中電解質異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (0.4)	0	0	0
血中ナトリウム増加	1 (0.4)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4)	0	0	0
血中尿素減少	1 (0.4)	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.4)	0	0	0
心電図変化	1 (0.4)	0	0	0
心電図高電位	1 (0.4)	0	0	0
好酸球数増加	1 (0.4)	0	0	0
好酸球百分率減少	1 (0.4)	0	0	0
好酸球百分率増加	1 (0.4)	0	0	0
便脂肪増加	1 (0.4)	0	0	0
フィブリン分解産物増加	1 (0.4)	0	0	0
真菌検査陽性	1 (0.4)	0	0	0
グロブリン増加	0	0	1 (0.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0	0	0
尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.4)	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0
リポ蛋白 (a) 増加	1 (0.4)	0	0	0
好中球百分率減少	1 (0.4)	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (0.4)	0	0	0
血小板クリット増加	1 (0.4)	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	0	0	1 (0.7)	0
QRS 軸異常	1 (0.4)	0	0	0
レチノール結合蛋白減少	1 (0.4)	0	0	0
尿比重増加	1 (0.4)	0	0	0
トロンビン時間延長	1 (0.4)	0	0	0
サイログロブリン増加	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺ホルモン増加	0	0	1 (0.7)	0
トリヨードチロニン増加	1 (0.4)	0	0	0
腫瘍マーカー上昇	1 (0.4)	0	0	0
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>79 (28.4)</b>	<b>7 (2.5)</b>	<b>17 (12.4)</b>	<b>1 (0.7)</b>
食欲減退	45 (16.2)	3 (1.1)	11 (8.0)	0
低カリウム血症	9 (3.2)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
低蛋白血症	7 (2.5)	0	1 (0.7)	0
低アルブミン血症	6 (2.2)	0	1 (0.7)	0
低ナトリウム血症	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (0.7)
高尿酸血症	6 (2.2)	0	0	0
低カルシウム血症	5 (1.8)	0	1 (0.7)	0
高脂血症	4 (1.4)	0	1 (0.7)	0
低クロール血症	4 (1.4)	0	1 (0.7)	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高血糖	4 (1.4)	0	0	0
栄養障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
高コレステロール血症	2 (0.7)	0	0	0
高マグネシウム血症	2 (0.7)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.7)	0	0	0
低リン血症	2 (0.7)	0	0	0
電解質失調	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>46 (16.5)</b>	<b>3 (1.1)</b>	<b>3 (2.2)</b>	<b>0</b>
関節痛	23 (8.3)	0	1 (0.7)	0
背部痛	14 (5.0)	2 (0.7)	2 (1.5)	0
四肢痛	11 (4.0)	0	0	0
筋肉痛	4 (1.4)	0	1 (0.7)	0
筋力低下	2 (0.7)	0	0	0
関節炎	1 (0.4)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
関節可動域低下	1 (0.4)	0	0	0
関節腫脹	1 (0.4)	0	0	0
筋攣縮	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4)	0	0	0
頸部痛	1 (0.4)	0	0	0
肢端硬化症	1 (0.4)	0	0	0
<b>神経系障害</b>	<b>29 (10.4)</b>	<b>0</b>	<b>4 (2.9)</b>	<b>0</b>
浮動性めまい	12 (4.3)	0	3 (2.2)	0
頭痛	7 (2.5)	0	1 (0.7)	0
感覚鈍麻	6 (2.2)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.4)	0	0	0
複合性局所疼痛症候群	1 (0.4)	0	0	0
運動障害	1 (0.4)	0	0	0
錯感覚	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	1 (0.4)	0	0	0
味覚障害	1 (0.4)	0	0	0
振戦	1 (0.4)	0	0	0
<b>精神障害</b>	<b>6 (2.2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
睡眠の質低下	3 (1.1)	0	0	0
激越	2 (0.7)	0	0	0
不眠症	2 (0.7)	0	0	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>133 (47.8)</b>	<b>10 (3.6)</b>	<b>43 (31.4)</b>	<b>1 (0.7)</b>
蛋白尿	117 (42.1)	9 (3.2)	35 (25.5)	0
ヘマチン尿	18 (6.5)	0	3 (2.2)	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血尿	11 (4.0)	0	7 (5.1)	0
アルブミン尿	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
急性腎障害	1 (0.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
円柱尿	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン尿	1 (0.4)	0	0	0
尿路出血	1 (0.4)	0	0	0
腎不全	0	0	1 (0.7)	0
腎盂瘻	0	0	1 (0.7)	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.4)	0	0	0
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>10 (3.6)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1.5)</b>	<b>0</b>
膣出血	4 (1.4)	0	2 (1.5)	0
無月経	1 (0.4)	0	0	0
月経中間期出血	1 (0.4)	0	0	0
不規則月経	1 (0.4)	0	0	0
陰囊障害	1 (0.4)	0	0	0
陰囊潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
外陰膣そう痒症	1 (0.4)	0	0	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>129 (46.4)</b>	<b>0</b>	<b>14 (10.2)</b>	<b>1 (0.7)</b>
発声障害	100 (36.0)	0	2 (1.5)	0
咳嗽	17 (6.1)	0	6 (4.4)	0
鼻出血	21 (7.6)	0	1 (0.7)	0
口腔咽頭痛	20 (7.2)	0	0	0
喀血	7 (2.5)	0	1 (0.7)	0
呼吸困難	4 (1.4)	0	2 (1.5)	0
咽喉乾燥	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0
鼻閉	2 (0.7)	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
湿性咳嗽	2 (0.7)	0	0	0
咽喉刺激感	2 (0.7)	0	0	0
カタル	0	0	1 (0.7)	0
咽頭知覚不全	1 (0.4)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.4)	0	0	0
咽頭障害	1 (0.4)	0	0	0
咽頭腫脹	1 (0.4)	0	0	0
気胸	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
喘鳴	1 (0.4)	0	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>165 (59.4)</b>	<b>31 (11.2)</b>	<b>12 (8.8)</b>	<b>0</b>
手掌・足底発赤知覚不全症候群	137 (49.3)	30 (10.8)	4 (2.9)	0
発疹	23 (8.3)	0	1 (0.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	10 (3.6)	1 (0.4)	0	0
そう痒症	6 (2.2)	0	2 (1.5)	0
皮膚疼痛	4 (1.4)	0	0	0

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団			
	本剤群 (n=278)		プラセボ群 (n=137)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脱毛症	3 (1.1)	0	0	0
色素沈着障害	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0
皮膚亀裂	3 (1.1)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (0.7)	0	0	0
多汗症	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.7)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
皮膚色素過剰	2 (0.7)	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (0.7)	0	0	0
乾皮症	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
ざ瘡	1 (0.4)	0	0	0
水疱	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0
接触皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
疱疹状皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
斑状出血	1 (0.4)	0	0	0
顔のやせ	1 (0.4)	0	0	0
斑	1 (0.4)	0	0	0
爪変色	1 (0.4)	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.4)	0	0	0
爪線状隆起	1 (0.4)	0	0	0
寝汗	0	0	1 (0.7)	0
爪破損	1 (0.4)	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.4)	0	0	0
<b>血管障害</b>	<b>155 (55.8)</b>	<b>59 (21.2)</b>	<b>22 (16.1)</b>	<b>4 (2.9)</b>
高血圧	154 (55.4)	59 (21.2)	21 (15.3)	3 (2.2)
出血	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
低血圧	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
高血圧前症	1 (0.4)	0	0	0

MedDRA version 25.0

(承認時資料：2024年9月)

注) 本剤の承認された効能又は効果は「がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」である。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤

一般名：スニチニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ

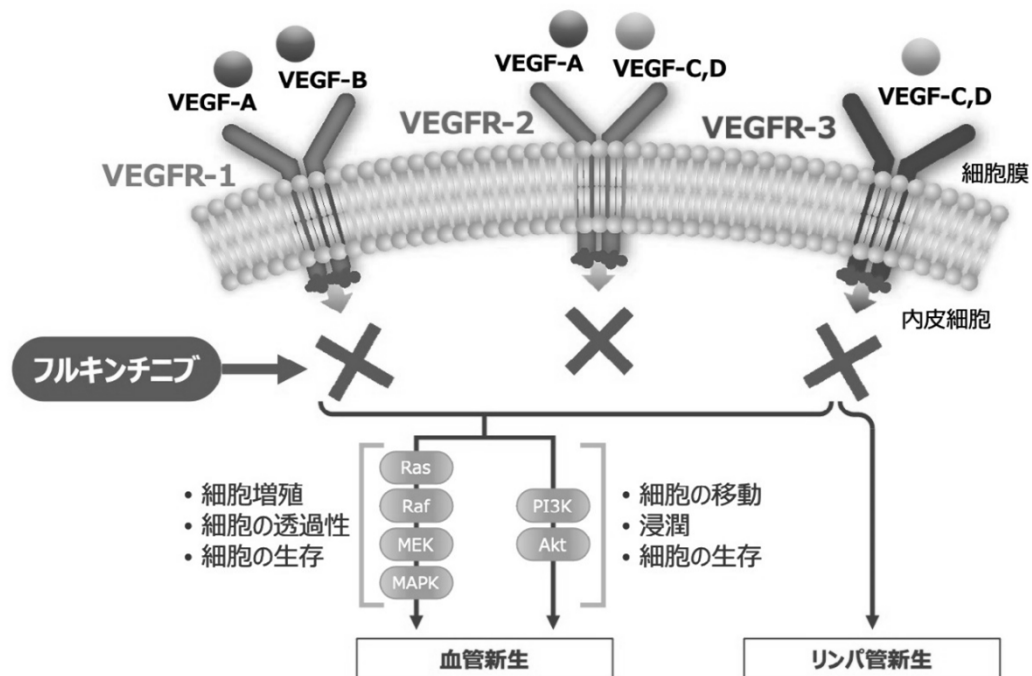
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

フルキンチニブは、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR-1、2及び3）のキナーゼ活性を阻害し、腫瘍における血管新生を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている<sup>3,4)</sup>。

#### ■ VEGF、VEGFR 及び細胞内シグナル伝達経路



Ras : rat sarcoma、Raf : rapidly accelerated fibrosarcoma、MEK : mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase、MAPK : mitogen-activated protein kinase、PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase、Akt : protein kinase B

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) フルキンチニブのキナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)<sup>3)</sup>

古典的な標識アデノシン 5'-三リン酸 (<sup>32</sup>P-ATP) 取込みアッセイを用いて、特定のキナーゼの酵素活性に対するフルキンチニブの阻害活性を検討した。

フルキンチニブの VEGFR-1、2、及び 3 に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 33、35 及び 0.5 nmol/L であった。

#### 特定のキナーゼに対するフルキンチニブのキナーゼ阻害活性 (*in vitro*)

キナーゼ	フルキンチニブ IC <sub>50</sub> (nmol/L)
VEGFR-1 (Flt1)	33 <sup>a)</sup>
VEGFR-2 (KDR)	35 <sup>a)</sup>
VEGFR-3 (Flt4)	0.5 <sup>a)</sup>
FGFR-1 (h)	181 <sup>a)</sup>
Ret (h)	128 <sup>a)</sup>
EGFR	>30,000
CDK1	>10,000
CDK2	>10,000
CDK5	>10,000
PDGFR-β	>10,000
Flt3	>10,000
cKit (h)	458 <sup>a)</sup>
FGFR-2 (h)	553 <sup>a)</sup>
PDGFR-α (h)	601 <sup>a)</sup>
Fms (h)	698 <sup>a)</sup>
FGFR (h)	738 <sup>a)</sup>
EphB4	>3,000
c-Met	>10,000
Tie2	>10,000
CHK1	>10,000
Abl (h)	—

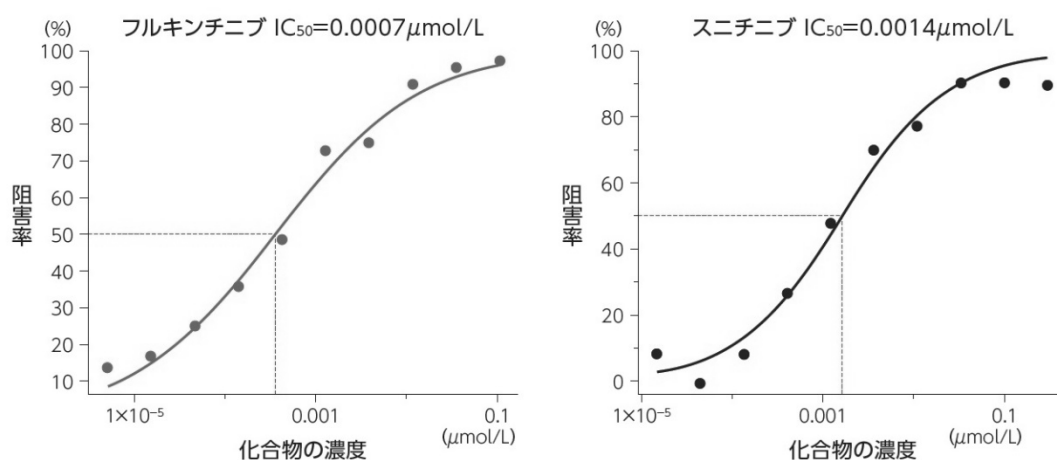
a) キナーゼ活性は、<sup>32</sup>P-ATP 取込みアッセイを使用して検出した。

CDK：サイクリン依存性キナーゼ、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、FGFR-1：線維芽細胞増殖因子受容体-1、Flt3：Fms 関連受容体チロシンキナーゼ 3、h：ヒト、IC<sub>50</sub>：50%阻害濃度、PDGFR-β：血小板由来増殖因子受容体-β、VEGFR：血管内皮増殖因子受容体

【方法】FRET based Z'-LYTE assay、<sup>[32P-ATP]</sup> incorporation、K-LISA assay 又は Fluorescence Polarization adenosine diphosphate を用いて、特定のキナーゼに対するフルキンチニブの阻害作用について検討した。

## 2) フルキンチニブの VEGFR-2 リン酸化阻害作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

VEGFR-2 過剰発現細胞 HEK-293-KDR において、VEGF 刺激による VEGFR-2 リン酸化をフルキンチニブは用量依存的に阻害することが示され、独立した 3 試験の IC<sub>50</sub> 値の平均値は 0.0006±0.0002 μmol/L であった。



※3 回実施した試験のうち、1 回の試験で得られた阻害曲線

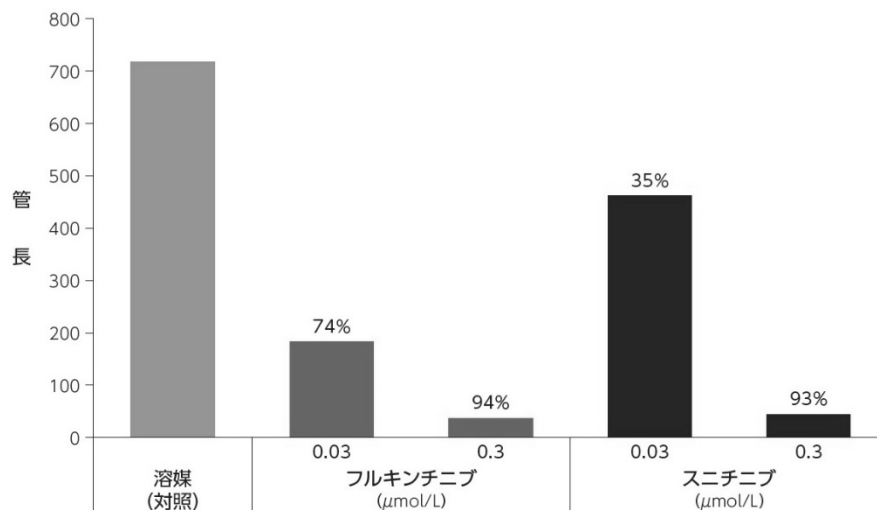
IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度、HEK-293 : ヒト胎児腎 293 細胞、VEGF : 血管内皮増殖因子、VEGFR-2 : 血管内皮増殖因子受容体 2

【方法】ウシ胎児血清 (FBS) を含まない培地を用いた 96 ウェル細胞培養プレートに、VEGFR-2 過剰発現細胞 HEK-293-KDR を 2×10<sup>4</sup> 個/ウェルの割合で播種し、一晚培養した。フルキンチニブ (5.08 pmol/L ~ 0.1 μmol/L) 又はスニチニブ (15.2 pmol/L ~ 0.3 μmol/L) を培地に加え 30 分間培養し、組換えヒト VEGF (50 ng/mL) を加えさらに 8 分間培養した後、細胞を溶解した。抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体でプレコートしたアッセイプレートに溶解液を移し、DELFLIA (dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay) を用いて細胞溶解液中のリン酸化 VEGFR-2 を定量した。

### 3) フルキンチニブの血管新生阻作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) は *in vitro* において VEGF 依存的に、血管形態に類似した管状又は内腔様構造血管を形成する。フルキンチニブは HUVEC の管腔形成を 0.03  $\mu\text{M}$  で 74%、0.3  $\mu\text{M}$  で 94%阻害した。スニチニブの阻害率は 0.03  $\mu\text{M}$  及び 0.3  $\mu\text{M}$  でそれぞれ 35%及び 93%であった。

#### ■フルキンチニブによる HUVEC の管腔形成阻害 (*in vitro*)



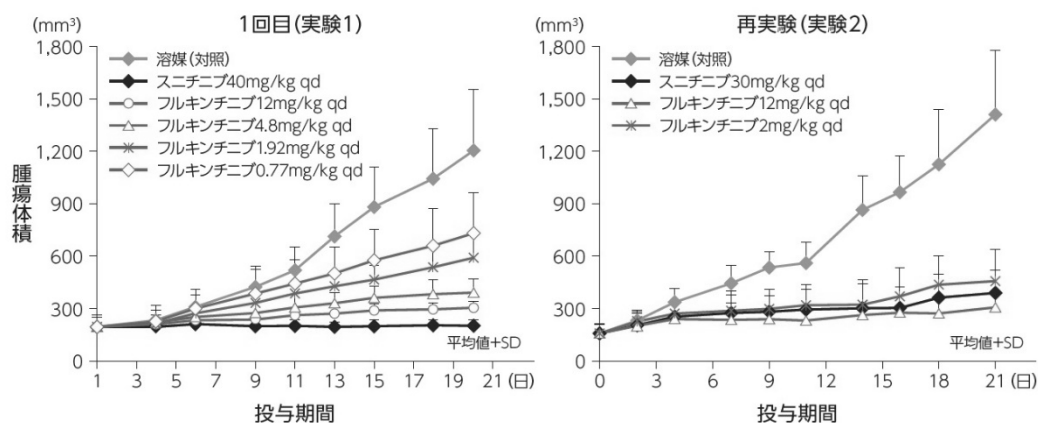
管長：管腔の画像解析による合計値 (任意単位)、溶媒対照：ジメチルスルホキシド (最終濃度 0.5%)、  
%：管腔形成抑制率

【方法】基底膜マトリックスでプレコートした 96 ウェルプレートに初代培養 HUVEC を  $2 \times 10^4$  個/ウェルの密度で播種した。0.5%ウシ胎児血清 (FBS) 含有 RPMI1640 培地で 30 分間培養後、フルキンチニブ又はスニチニブ (いずれも 0.03、0.3  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で 18 時間培養した。ウェルの画像から管長の合計値及び管腔形成抑制率を算出した。

#### 4) フルキンチニブの抗腫瘍作用 (マウス)<sup>5)</sup>

ヒト結腸腺癌由来 HT-29 細胞株を腹部皮下に移植したヌードマウスにおいて、フルキンチニブの腫瘍増殖阻害 (TGI) 率は、0.77、1.92、4.8 及び 12 mg/kg/日にてそれぞれ 46.4%、60.8%、80.6% 及び 89.2%であった。スニチニブの TGI 率は 40mg/kg/日にて 99.0%であった。再実験 (実験 2) において、フルキンチニブの TGI 率は、2 及び 12 mg/kg/日にてそれぞれ 76.4%及び 88.1%であった。スニチニブの TGI 率は 30 mg/kg/日にて 81.6%であった。

#### ■フルキンチニブによる腫瘍増殖抑制 (マウス)



qd : 1 日 1 回投与、SD : 標準偏差

**【方法】** 7 週齢の BALB/c ヌードマウス (6~8 例/群) の腹部皮下に HT-29 細胞を移植し、腫瘍の平均サイズが 100mm<sup>3</sup> から 500mm<sup>3</sup> に達した時点でマウスを対照群と投与群に無作為に割り付けた。腫瘍移植後 10 又は 13 日後よりフルキンチニブ又はスニチニブを 1 日 1 回、21 日間経口投与した。実験 1 では、フルキンチニブの投与量を 0.77、1.92、4.8 又は 12 mg/kg、スニチニブの投与量を 40 mg/kg とした。実験 2 では、フルキンチニブの投与量を 2 又は 12 mg/kg、スニチニブの投与量を 30 mg/kg とした。腫瘍体積及び体重は週 3 回測定した。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし



### (3) 中毒域

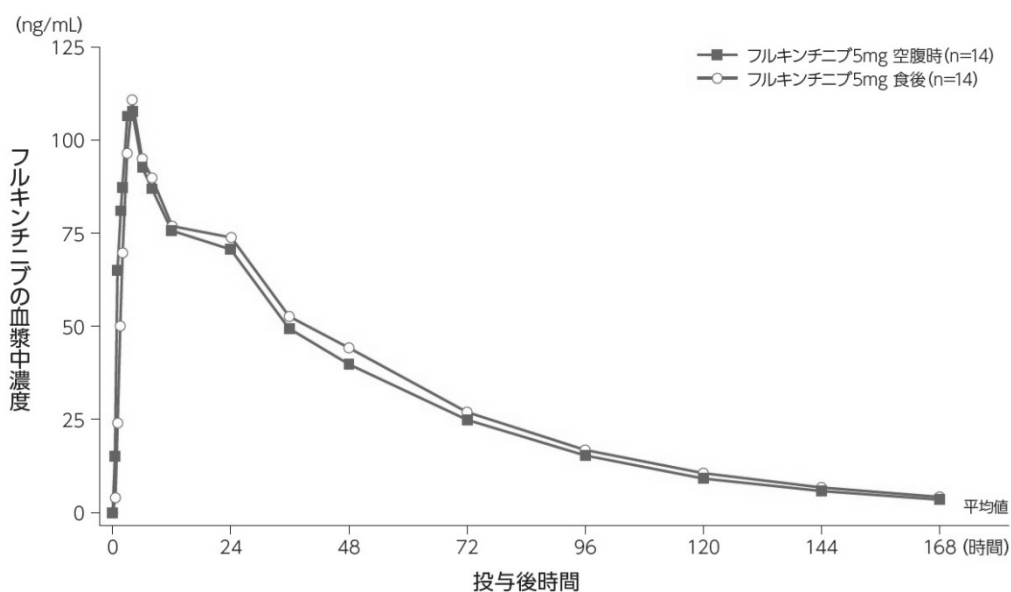
該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>7)</sup>

健康成人 14 例を対象としたランダム化、非盲検、3 期、2 投与順序試験において、本剤 5 mg を空腹時又は高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与して、薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。フルキンチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値比は、それぞれ 0.97 及び 1.04 であった。

#### □健康被験者における単回経口投与時の食事の影響（外国人データ）



比較条件	$C_{max}$	$AUC_{last}$	$AUC_{\infty}$
高脂肪・高カロリー食 摂取後/空腹時	0.97 (0.86, 1.10)	1.06 (0.99, 1.13)	1.04 (0.97, 1.11)

表内の数値は幾何平均値比（90%CI）を示す。

各パラメータを算出した症例数は、高脂肪・高カロリー食摂取後では  $AUC_{last}$  (n=13) を除き n=14、空腹時で n=13 であった。

CI：信頼区間

【対象】外国人健康成人（非喫煙者、18 歳以上 55 歳以下、BMI 18 kg/m<sup>2</sup> 超 29 kg/m<sup>2</sup> 以下の健康成人男女）14 例

【方法】ランダム化、非盲検、3 期、2 投与順序クロスオーバー試験。被験者を 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け、第 1 期には 1 日目及び 15 日目に本剤 5 mg を高脂肪・高カロリー食摂取後又は空腹時に単回経口投与し、血漿中フルキンチニブ濃度を測定した。第 2 期にはクロスオーバーしてその逆の順序で投与した。第 3 期はプロトンポンプ阻害剤の影響試験であった。

## 2) 併用薬の影響

### ①CYP3A 阻害剤及び誘導剤との薬物相互作用（外国人データ）

#### イトラコナゾール（強いCYP3A 阻害剤）の影響<sup>8)</sup>

健康成人 14 例 CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 5 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するイトラコナゾール併用投与時のフルキンチニブの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は 0.94 倍、 $AUC_{\infty}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 1.10 倍及び 1.07 倍であった。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{\infty}$ (h・ng/mL)	$AUC_{last}$ (h・ng/mL)
本剤単独 <sup>a)</sup>	128.10	5,780.99	5,563.54
本剤+イトラコナゾール併用 <sup>a)</sup>	120.12	6,352.09	5,950.20
幾何平均値の比 (90% CI) <sup>b)</sup>	0.94 (0.86, 1.03)	1.10 (1.04, 1.16)	1.07 (1.01, 1.13)

各群 n=14

a) 測定値の最小二乗幾何平均値

b) 本剤単独群に対する本剤+イトラコナゾール併用群での差の推定値と 90%CI を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値比と 90%CI を算出した。

CI：信頼区間

#### リファンピシン（強いCYP3A 誘導剤）の影響<sup>8)</sup>

本剤 5 mg 単回経口投与とリファンピシン 600 mg 1 日 1 回反復経口投与との併用により、本剤単独投与と比較してフルキンチニブの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は 0.88 倍、 $AUC_{\infty}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比はいずれも 0.35 倍に低下した。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{\infty}$ (h・ng/mL)	$AUC_{last}$ (h・ng/mL)
本剤単独 <sup>a)</sup>	120.66	5,824.28	5,585.52
本剤+リファンピシン併用 <sup>a)</sup>	106.18	2,025.28	1,976.11
幾何平均値の比 (90% CI) <sup>b)</sup>	0.88 (0.82, 0.94)	0.35 (0.31, 0.39)	0.35 (0.32, 0.40)

本剤単独投与時の  $C_{max}$  (n=14) を除き各群 n=13

a) 測定値の最小二乗幾何平均値

b) 本剤単独群に対する本剤+リファンピシン併用群での差の推定値と 90% CI を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値の比と 90% CI を算出した。

CI：信頼区間

**【対象】** 外国人健康成人（非喫煙者、18 歳以上 55 歳以下、BMI 18kg/m<sup>2</sup> 超 29kg/m<sup>2</sup> 以下の健康成人男女）28 例（各パート 14 例）

**【方法】** パート A：本剤 5 mg を 1 日目と 19 日目に単回経口投与、イトラコナゾール 200 mg を 15 日目に 1 日 2 回、16～25 日目に 1 日 1 回反復経口投与（19 日目は本剤投与の 1 時間前に投与）し、1～8 日目と 19～26 日目に PK 評価用血液検体をフルキンチニブ投与後 168 時間にわたって採取した。  
 パート B：本剤 5 mg を 1 日目と 15 日目に単回経口投与、リファンピシン 600 mg を 8～21 日に 1 日 1 回反復経口投与（15 日目は本剤投与の 1 時間前に投与）し、1～8 日目と 15～22 日目に PK 評価用血液検体を 168 時間にわたって採取した。

エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）及びデキサメタゾン（弱い CYP3A 誘導剤）の影響  
 生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回、又は弱い CYP3A 誘導剤であるデキサメタゾン 8 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、本剤 5 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対する、エファビレンツ又はデキサメタゾン併用投与時のフルキンチニブの  $C_{max}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 0.97 倍及び 0.99 倍、 $AUC_{\infty}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 0.69 倍及び 0.90 倍と推定された。

	本剤投与量	$C_{max}$	$AUC_{\infty}$
エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回	5 mg 単回投与	0.97 (0.97, 0.97)	0.69 (0.67, 0.72)
デキサメタゾン 8 mg 1 日 2 回	5 mg 単回投与	0.99 (0.99, 0.99)	0.90 (0.89, 0.90)

表内の数値は幾何平均値比（90% CI）を示す。

幾何平均値の比及び 90% CI は、10 件の仮想試験（各試験において n=10）より算出した。

CI：信頼区間

【方法】フルキンチニブ及び M11 の代謝及び PK に関する *in vitro* 及び *in vivo* 評価結果に基づき、PBPK モデルを構築した。中国人健康被験者に本剤 5 mg を単回経口投与したときの *in vitro* データ及び臨床 PK データ（2014-013-00CH5 試験：試験製剤コホート）を組み合わせる PBPK モデルを構築した。イトラコナゾール併用による DDI 試験結果（2020-013-00US2 試験）を用い、フルキンチニブ及び M11 の代謝に占める CYP3A4 の寄与率 (fm) を推定した。また、CYP 特異抗体を用いたヒト肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝物生成試験の結果より、フルキンチニブの代謝に対する CYP2C9 の寄与率を推定した。

（承認時資料：2024 年 9 月）

## ②プロトンポンプ阻害薬がフルキンチニブの薬物動態に及ぼす影響（外国人データ）<sup>9)</sup>

健康成人 12 例にプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、本剤 5 mg を単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するラベプラゾール併用投与時のフルキンチニブの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は 1.03 倍、 $AUC_{\infty}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.08 倍及び 1.07 倍であった。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{\infty}$ (h·ng/mL)	$AUC_{last}$ (h·ng/mL)
本剤単独 <sup>a)</sup>	117.17	5,055.15	4,860.32
本剤＋ラベプラゾール併用 <sup>a)</sup>	121.03	5,452.24	5,223.28
幾何平均値の比（90% CI） <sup>b)</sup>	1.03 (0.94, 1.14)	1.08 (1.01, 1.15)	1.07 (1.01, 1.14)

本剤単独：各群 n=13、本剤＋ラベプラゾール併用：各群 n=12

a) 測定値の最小二乗幾何平均値

b) 本剤単独群に対する本剤＋ラベプラゾール併用群での差の推定値と 90%CI を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値比と 90%CI を算出した。

CI：信頼区間

【対象】外国人健康成人（非喫煙者、18 歳以上 55 歳以下、BMI 18kg/m<sup>2</sup> 超 29kg/m<sup>2</sup> 以下の健康成人男女）14 例

【方法】第 1 期及び第 2 期（食事の影響試験）：1 日目と 15 日目に空腹時/食後に本剤 5 mg を単回経口投与し、PK 評価用血液検体を 168 時間にわたって採取した。（「VII. 1. (4) 1) 食事の影響」の項参照）  
 第 3 期：ラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回を 23～29 日目に反復経口投与し、29 日目のラベプラゾール投与 1 時間後に本剤 5 mg を単回併用投与して、PK 評価用血液検体を 168 時間にわたって採取した。

### ③併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響（外国人データ）<sup>10)</sup>

#### ダビガトラン（P-gp 基質）への影響

健康成人 20 例に本剤 5 mg と P-gp 基質であるダビガトランエテキシラート 150 mg を単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時のダビガトランの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は 0.90 倍、 $AUC_{\infty}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 0.91 倍及び 0.90 倍であった。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{\infty}$ (h·ng/mL)	$AUC_{last}$ (h·ng/mL)
ダビガトラン単独 <sup>a)</sup>	123	1,014	970
ダビガトラン+本剤併用 <sup>a)</sup>	111	924	876
幾何平均値の比 (90% CI) <sup>b)</sup>	0.90 (0.66, 1.23)	0.91 (0.68, 1.23)	0.90 (0.66, 1.24)

各群 n=20

a) 測定値の最小二乗幾何平均値

b) ダビガトラン単独群に対するダビガトラン+本剤併用群での差の推定値と 90%CI を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値比と 90%CI を算出した。

注) ダビガトランは、ダビガトランエテキシラートとして投与した。

CI：信頼区間

#### ロスバスタチン（BCRP 基質）への影響

健康成人 12 例に本剤 5 mg と BCRP 基質であるロスバスタチン 10 mg を単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンの  $C_{max}$  の幾何平均値の比は 0.84 倍、 $AUC_{\infty}$  及び  $AUC_{last}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 0.81 倍及び 0.86 倍であった。

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{\infty}$ (h·ng/mL)	$AUC_{last}$ (h·ng/mL)
ロスバスタチン単独 <sup>a)</sup>	4.00	36.1	33.4
ロスバスタチン+本剤併用 <sup>a)</sup>	3.38	29.3	28.6
幾何平均値の比 (90% CI) <sup>b)</sup>	0.84 (0.65, 1.10)	0.81 (0.65, 1.02)	0.86 (0.67, 1.09)

ロスバスタチン単独の  $AUC_{\infty}$  (n=11) を除き各群 n=12

a) 測定値の最小二乗幾何平均値

b) ロスバスタチン単独群に対するロスバスタチン+本剤併用群での差の推定値と 90%CI を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値比と 90%CI を算出した。

CI：信頼区間

【対象】外国人健康成人（18 歳以上 55 歳以下、BMI 18kg/m<sup>2</sup> 超 29kg/m<sup>2</sup> 以下の健康成人男女）32 例（パート A：20 例、パート B：12 例）

【方法】パート A：1 日目にダビガトランエテキシラート 150 mg を単回経口投与、投与前及び投与後 72 時間までダビガトランの PK 評価用の血液検体を採取した。5 日目にダビガトランエテキシラート 150 mg と本剤 5 mg を単回併用投与し、ダビガトランについては投与前及び投与後 96 時間まで、本剤については投与前及び投与後 192 時間まで PK 評価用の血液検体を採取した。

パート B：1 日目にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与し、投与前及び投与後 84 時間までロスバスタチンの PK 評価用の血液検体を採取した。5 日目にロスバスタチン 10 mg と本剤 5 mg を単回併用投与し、ロスバスタチンについては投与前及び投与後 96 時間まで、本剤については投与前及び投与後 192 時間まで PK 評価用の血液検体を採取した。

注) ダビガトランは、ダビガトランエテキシラートとして投与した。

#### ④CYP 及びトランスポーターに及ぼす本剤の影響 (*in vitro*)

##### CYP に及ぼす影響

フルキンチニブの *in vitro* 相互作用試験において、評価した CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) の  $R_1$  値は、推奨されるカットオフを十分に下回ったことから、これらの分子種において意味のある薬物相互作用のリスクはないと考えられた。

CYP	フルキンチニブ $IC_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$K_i$ <sup>a)</sup> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Basic model $R_1=1+ (I_{\text{max,u}}/K_i)$ <sup>b)</sup>	$R_1 \geq$ カットオフ ( $R_1 \geq 1.02$ )
CYP1A2	>200	>100	<1.000	No
CYP2B6	>12.5	>6.25	<1.005	No
CYP2C8	>50	>25	<1.001	No
CYP2C9	>50	>25	<1.001	No
CYP2C19	>50	>25	<1.001	No
CYP2D6	>50	>25	<1.001	No
CYP3A4	>50	>25	<1.001	No

a)  $K_i$  は  $IC_{50}/2$  とした。

b)  $I_{\text{max,u}}$  は非結合型フルキンチニブの血漿中  $C_{\text{max,ss}}$  ( $I_{\text{max,u}}=0.74 \mu\text{mol/L} \times 0.046=0.034 \mu\text{mol/L}$ ) とした。

$IC_{50}$ : 50%阻害濃度、 $I_{\text{max,u}}$ : 定常状態における最高血漿中非結合型薬物濃度、 $K_i$ : 阻害定数、 $R_1$ : 可逆的阻害に関する、フルキンチニブの存在下と非存在下における特定の酵素反応経路のプローブ基質の固有クリアランス値の比

##### トランスポーターに及ぼす影響

フルキンチニブの *in vitro* 薬物トランスポーター相互作用試験において、フルキンチニブは P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を示し、 $IC_{50}$  はそれぞれ 4.6 及び 1.29  $\mu\text{mol/L}$  であった。

トランスポーター (小腸)	フルキンチニブ $IC_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	R値の算出式	R値	$R \geq$ カットオフ ( $R \geq 10$ )
P-gp	4.6	$R=I_{\text{gut}}/IC_{50}$	11.0	Yes
BCRP	1.29		39.4	Yes

P-gp: P-糖蛋白、BCRP: 乳癌耐性蛋白、 $IC_{50}$ : 50%阻害濃度、R: 比、 $I_{\text{gut}}$ : フルキンチニブの投与量/250 mL として算出したフルキンチニブの腸管内濃度

(承認時資料: 2024 年 9 月)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメント解析により算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

癌患者に本剤 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンで投与したときの見かけの全身クリアランス (CL/F) は外国人で 14.8 mL/min (算術平均値、N=94)、日本人で 13.2 mL/min (算術平均値、N=6) であった。

#### (5) 分布容積

2 つの海外第 I 相試験を併合した、健康成人 (外国人) 40 例に本剤 5 mg を単回投与したときの見かけの分布容積 ( $V_z/F$ ) は 44.0 L (算術平均値) であった<sup>7)</sup>。

(承認時資料：2024 年 9 月)

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1) 解析方法

ラグタイムありの一次吸収及び一次消失を伴う 1 コンパートメントモデル

#### (2) パラメータ変動要因

本剤の薬物動態パラメータの変動要因を検討するために、6 試験 (FRESCO-2 試験、2015-013-00US1 試験、2020-013-00US1 試験、2020-013-00US2 試験、2009-013-00CH1 試験及び 2012-013-00CH3 試験) より得られた 557 例 6668 点のデータを用いて母集団 PK 解析をおこなった。

算出された最終モデルによる、体重 70kg の被験者における母集団平均値は、吸収速度定数 ( $K_a$ ) 2.52 (1/h)、見かけのクリアランス (CL/F) 0.808 (L/h)、見かけの分布容積 ( $V/F$ ) 50.4 (L)、吸収に関するラグタイム 0.463 (h) と推定された。

共変量解析の結果、CL/F 及び  $V/F$  に対する体重の影響、 $K_a$  に対する PPI 併用投与の影響、 $V/F$  についての健康被験者と癌患者の差が認められたが、いずれも本剤の曝露量に対する影響は軽微 (<22%) であり、臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

以下の共変量については、本剤の薬物動態に対する影響は認められなかった：年齢、性別、人種、民族、国、癌種、軽度又は中等度腎機能障害、軽度肝機能障害、アルブミン、ECOG performance status スコア、 $H_2$  受容体拮抗薬の併用投与。

中等度又は重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、並びに CYP3A4 誘導剤及び阻害剤の併用投与がフルキンチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価するにはデータが不十分であり、本解析では評価できなかった。

(承認時資料：2024 年 9 月)

### 4. 吸収<sup>11)</sup>

健康成人男性 6 例を対象として、 $[^{14}C]$  フルキンチニブ 5 mg (100  $\mu$ Ci) の懸濁液を単回経口投与し、投与後 312 時間まで血液を採取したマスバランス試験において、血漿中未変化体曝露量は血漿中総放射能曝露量の 72.48% (5,032 ng Eq  $\cdot$  h/g) であった。

ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティは評価されていない。マスバランス試験における放射能の累積尿中排泄率では吸収率 ( $F_a$ ) が約 60%であり、消化管におけるバイオアベイラビリティ ( $F_g$ ) 及び肝臓におけるバイオアベイラビリティ ( $F_h$ ) をそれぞれ 1 と仮定すると、フルキンチニブの絶対的バイオアベイラビリティ ( $F$ ) は 0.60 と推定された。

(参考) [マウス、ラット、イヌ]

マウス (雄 ICR、各群 6 例) にフルキンチニブを単回静脈内投与 (2.5 mg/kg) 又は単回経口投与 (10 mg/kg) したとき、経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 43.2%であった。

ラット (雌雄 Sprague Dawley、各群 3 例) にフルキンチニブを単回静脈内投与 (1 mg/kg) 又は単回経口投与 (0.5、1 又は 2 mg/kg) したとき、経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 24.9%、46.6%及び 61.7%であった。

イヌ (雌雄ビーグル、各群 3 例) にクロスオーバー法 (ウォッシュアウト期間 7 日間) を用いて絶食下にて、フルキンチニブを 0.3 mg/kg で単回静脈内投与、又は 0.1、0.3 又は 1 mg/kg で単回経口投与したとき、経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 64.9%、52.8%及び 46.9%であった。

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラット (雌雄 Sprague Dawley、各群 5 例) 及びラット (雄性 Long-Evans、10 例) に、 $[^{14}\text{C}]$  フルキンチニブ 2 mg/kg (100  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ) を単回経口投与したとき、脳内で認められた放射能は、血漿中 AUC の 10%以下であり、血液脳関門を介した分布は限定的であることが示唆された。

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

フルキンチニブのヒト全血における血液/血漿中濃度比は、0.458~0.601 であった (*in vitro*)<sup>12)</sup>。

(参考) [ラット]

雌雄白色ラット (Sprague Dawley、5 例/群) 及び雄性有色ラット (Long-Evans、10 例) に $[^{14}\text{C}]$ フルキンチニブ 2 mg/kg (100  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ ) を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) 法により放射能の組織分布を検討した。

組織中の総放射能は、系統や雌雄を問わず、主に代謝・排泄器官 (消化管、肝臓及び腎臓) に分布した。脳/中枢神経系への分布は非常に少なかった。投与後 168 時間までにほとんどの組織で定量下限未満 (BLQ) となったことから、組織中の総放射能は速やかに消失することが示された。

有色ラットの QWBA の結果に基づき、メラニン含有組織 (眼、ぶどう膜及び有色皮膚など) への総放射能の分布が認められたことから、 $[^{14}\text{C}]$ フルキンチニブ由来放射能がメラニン親和性を持つことが示された。色素を含有する Long-Evans ラットにおける総放射能の分布・排泄パターンは、Sprague Dawley ラットと同様であった。

□白色ラット（雄）に<sup>[14C]</sup>フルキンチニブ 2 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織中濃度

組織	投与後の時間（時間）			
	0.5	4	24	168
	濃度（ng Eq/g）			
血液	554	359	16.8	BLQ1 <sup>a</sup>
血漿	1163	764	32.5	BLQ1 <sup>a</sup>
副腎	637	514	15.1	BLQ2 <sup>b</sup>
骨髄（大腿骨）	370	219	12.0	BLQ2 <sup>b</sup>
脳（全体）	159	70.0	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
眼球	58.1	73.4	12.3	BLQ2 <sup>b</sup>
褐色脂肪	776	394	11.0	BLQ2 <sup>b</sup>
心臓	485	353	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
腎臓	828	940	123	BLQ2 <sup>b</sup>
大腸 <sup>c</sup>	441	4823	98.8	BLQ2 <sup>b</sup>
肝臓	3349	2398	421	26.9
肺	715	475	20.8	BLQ2 <sup>b</sup>

BLQ：定量下限未満、Eq：equivalent、LLOQ：定量下限、LSC：液体シンチレーションカウンター、QWBA：定量的全身オートラジオグラフィ

a：BLQ1=LSCのLLOQ未満=1.29（血漿）又は2.76（血液）ng Eq/g 未満

b：BLQ2=QWBAのLLOQ未満=9.59 ng Eq/g 未満

c：組織内容物に含まれる放射能の濃度が高い場合、組織壁の分析に影響を及ぼす可能性がある。組織中濃度は1例の値。

□白色ラット（雌）に<sup>[14C]</sup>フルキンチニブ 2 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織中濃度

組織	投与後の時間（時間）			
	0.5	4	24	168
	濃度（ng Eq/g）			
血液	720	808	BLQ1 <sup>a</sup>	BLQ1 <sup>a</sup>
血漿	1391	1641	6.35	BLQ1 <sup>a</sup>
副腎	1170	1198	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
骨髄（大腿骨）	508	612	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
脳（全体）	232	205	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
眼球	84	124	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
褐色脂肪	703	902	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
心臓	800	1116	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
腎臓	952	1339	57.0	BLQ2 <sup>b</sup>
大腸 <sup>c</sup>	460	1260	21.5	BLQ2 <sup>b</sup>
肝臓	2847	2648	407	29.0
肺	986	931	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>

BLQ：定量下限未満、Eq：equivalent、LLOQ：定量下限、LSC：液体シンチレーションカウンター、QWBA：定量的全身オートラジオグラフィ

a：BLQ1=LSCのLLOQ未満=1.29（血漿）又は2.76（血液）ng Eq/g 未満

b：BLQ2=QWBAのLLOQ未満=9.59 ng Eq/g 未満

c：組織内容物に含まれる放射能の濃度が高い場合、組織壁の分析に影響を及ぼす可能性がある。組織中濃度は1例の値。

□有色ラット（雄）に<sup>14</sup>Cフルキンチニブ 2 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織中濃度

	投与後の時間（時間）							
	0.25	2	4	8	24	48	168	504
組織	濃度（ng Eq/g）							
血液	174	655	436	228	BLQ1 <sup>a</sup>	BLQ1	BLQ1 <sup>a</sup>	BLQ1 <sup>a</sup>
血漿	340	1340	924	528	6.62	3.64	BLQ1 <sup>a</sup>	BLQ1 <sup>a</sup>
副腎	367	1383	799	366	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
骨髄（大腿骨）	107	407	317	159	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
脳（全体）	53.0	240	148	57.4	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
眼球	88.3	1637	1863	1465	339	251	62.4	13.6
褐色脂肪	183	973	672	254	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
心臓	194	701	490	239	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
腎臓	260	1166	850	517	49.5	37.1	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
大腸 <sup>c</sup>	148	4953	7177	11616	26.3	117	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>
肝臓	1510	3321	2495	1425	489	392	35.9	BLQ2 <sup>b</sup>
肺	232	824	588	330	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>	BLQ2 <sup>b</sup>

BLQ：定量下限未満、Eq：equivalent、LLOQ：定量下限、LSC：液体シンチレーションカウンター、QWBA：定量的全身オートラジオグラフィ

a：BLQ1=LSCのLLOQ未満=1.29（血漿）又は2.76（血液）ng Eq/g 未満

b：BLQ2=QWBAのLLOQ未満=9.59 ng Eq/g 未満

c：組織内容物に含まれる放射能の濃度が高い場合、組織壁の分析に影響を及ぼす可能性がある。組織中濃度は1例の値。

(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）

平衡透析法を用いた血漿中のフルキンチニブ（1、3及び10 μmol/L）の蛋白結合率は、ヒト血漿中で約95%であった<sup>13)</sup>。フルキンチニブ 1 μmol/Lをヒト血液で培養した *in vitro* 薬物動態試験において、10及び60分後の血液/血漿中濃度比は、それぞれ0.458及び0.601であった<sup>12)</sup>。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路（外国人データ）<sup>11)</sup>

健康成人男性6例を対象に、<sup>14</sup>Cフルキンチニブ 5 mg（100 μCi）を単回経口投与したマスバランス試験において、総血漿中曝露量（総放射能のAUC）に対する割合は、未変化体が72.48%を占め、主な代謝物はN-脱メチル体（M11）が17.31%であった。尿中及び糞便中へ排泄された未変化体は、それぞれ投与量の0.50%及び5.34%であり、第一相代謝経路として複数部位の酸化、O-脱メチル化、N-脱メチル化、O-脱キナズリン化及びアミド結合の加水分解、主な第二相代謝経路としてグルクロン酸抱合及び硫酸抱合が推定された。

□ [<sup>14</sup>C] フルキンチニブ 5 mg 単回経口投与時のフルキンチニブの主な代謝物（外国人データ）

推定代謝物の構造（代謝物番号/コード）	プール試料中の放射能の割合（%）		
	血漿 <sup>a)</sup>	尿 <sup>b)</sup>	糞便 <sup>b)</sup>
フルキンチニブ（未変化体）	72.48	0.50	5.34
エーテル結合切断、硫酸化（M285/NA）	0.44	10.48	0.99
エーテル結合切断（M205/NA）	0.32	0.41	2.29
N-脱メチル体（M379-3/M11）	17.31	0.09	1.10
エーテル結合切断、グルクロン酸抱合（M381/-）	—	21.16	1.32
O, N-ジデメチル化（M365-2/-）	—	0.01	3.30
一酸化体（M409-4/NA）	4.46	8.92	0.08
アミド結合加水分解物（M380/M9）	2.60	0.11	2.59

a) 総血漿中曝露量に対するフルキンチニブ及び代謝物の割合

b) 投与放射能に対する割合。尿中及び糞便中から回収された総放射能は、それぞれ投与放射能の 45.64%及び 24.00%

NA：該当なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

フルキンチニブは、主に CYP3A4/5 で代謝される (*in vitro*)<sup>14)</sup>。健康成人 6 例に <sup>14</sup>C 標識したフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの血漿中では主に未変化体及び M11（N-脱メチル体）が認められた（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 72.48 及び 17.31%）<sup>11)</sup>（外国人データ）。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

フルキンチニブの血漿中における主要な代謝物である N-脱メチル体（M11）の薬理活性について、フルキンチニブと比較した結果、M11 の薬理活性はフルキンチニブよりも弱く、M11 の分子量で補正したフルキンチニブに対する曝露量比（M/P）の平均値が約 0.3 であることから、阻害作用を M/P で補正した M11 の薬理活性は、総薬理活性の 5%未満と推定された (*in vitro*)。

（承認時資料：2024 年 9 月）

7. 排泄

健康成人男性 6 例を対象に、<sup>14</sup>C フルキンチニブ 5 mg（100 µCi）を単回経口投与したマスバランズ試験において、0～336 時間における総放射能の平均回収率は、尿中排泄率が 60.31%及び糞便中排泄率は 29.80%であり、合計 90.11%の放射能が回収された。未変化体の投与量に対する比率は、尿中で 0.50%及び糞便中で 5.34%であった。（外国人データ）<sup>11)</sup>

## 8. トランスポーターに関する情報

基質となる可能性

*In vitro* における検討で、フルキンチニブは P-糖蛋白質 (P-gp) などの排出トランスポーターの基質ではないと考えられた。また organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。

阻害作用

*In vitro* におけるフルキンチニブの P-糖タンパク質 (P-gp) 及び breast cancer resistance protein (BCRP) に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 4.60 μM 及び 1.29 μM であった。薬物相互作用試験では、本剤 5 mg と P-gp の基質であるダビガトランエテキシラート又は BCRP の基質であるロスバスタチンを単回併用投与しても、ダビガトラン又はロスバスタチンの全身曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。生理学的薬物速度論 (PBPK) 解析の結果、本剤 5 mg の反復投与は、P-gp の基質であるジゴキシシン又はロスバスタチンの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予測された。

フルキンチニブは、OATP1B1、OATP1B3、organic anion transporter (OAT) 1、OAT3、organic cation transporter (OCT) 2、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 及び MATE2-K に対し、*in vitro* において明らかな阻害作用を示さなかった。

## 9. 透析等による除去率

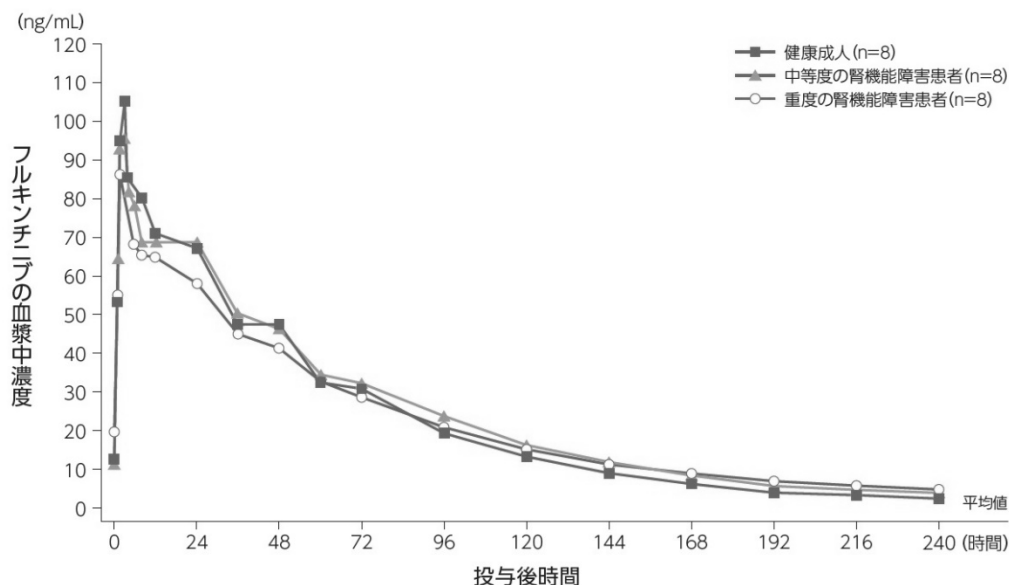
該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>15)</sup>

健康成人 8 例に本剤 5 mg を単回経口投与したときに対する、中等度腎機能障害患者（CLCr：30～59 mL/min）8 例に本剤 5 mg を単回経口投与、又は重度腎機能障害患者（CLCr：15～29 mL/min）8 例に本剤 2 mg を単回経口投与したときの用量補正後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 0.95 及び 1.07、又は 0.89 及び 1.01 であった。

口中等度、重度の腎機能障害患者と健康成人におけるフルキンチニブの血漿中濃度推移の比較（外国人データ）



注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

### (2) 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>16)</sup>

健康成人 8 例に本剤 5 mg を単回経口投与したときに対する、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B）8 例に本剤 2 mg を単回経口投与したときの用量補正後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 0.91 であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用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、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 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。[9. 1. 3、11. 1. 3 参照]

1.3 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。[9. 1. 4、11. 1. 4 参照]

<解説>

#### 1.1

他の抗悪性腫瘍剤と同様に、本剤についても、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもと、本剤による治療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、患者又は患者の家族に対して、副作用発現の可能性も含め本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得た上で、同意を得られた患者に対して本剤を投与すること。本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的な説明が必要である。

#### 1.2

出血は、血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（VEGFR-TKI）の投与により発現することが知られている副作用である。本剤の投与により重度の出血があらわれることがあるため、本剤投与時には継続的に発現に注意し、当該事象が発現した場合には本剤の投与を中止し、適切に対応すること。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

本剤の海外第Ⅲ相試験（FRESCO 試験）において、死亡に至った出血に関連する事象（胃腸出血：1例）が認められており、本剤の国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート<sup>※</sup>）において、重篤な出血に関連する事象が認められている。出血の発現状況については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。

※：主要パートの詳細については、「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照。

#### 1.3

消化管穿孔は、VEGFR-TKI の投与により発現することが知られている副作用である。本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあるので、本剤投与時には継続的に発現に注意し、当該事象が発現した場合には本剤の投与を中止し、適切に対応すること。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

FRESCO-2 試験（主要パート）において、死亡に至った消化管穿孔に関連する事象（腸管穿孔：1例）が認められている。消化管穿孔の発現状況については、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。

## 2. 禁忌内容とその理由

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤なアレルギー反応が発現する可能性がある。投与前には十分な問診を行い、本剤の成分を含む製剤に対し過敏症の既往歴がないか確認すること。

なお、本剤の組成・性状は「IV. 1. 剤形」及び「IV. 2. 製剤の組成」を参照すること。

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

### 8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧クリーゼを含む高血圧があらわれることがあるので、本剤の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。[9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。[11.1.9 参照]

8.3 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断すること。外科的処置後の投与再開は、十分な創傷治癒を確認し、患者の状態に応じて判断すること。

<解説>

#### 8.1

国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）において、高血圧クリーゼを含む高血圧が認められたことから、重症化を防ぐために設定した。

投与に注意を要する患者については「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、高血圧の発現状況については「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照すること。また、高血圧が発現した場合の本剤の休薬、減量及び中止基準は「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

#### 8.2

FRESCO-2 試験（主要パート）において、蛋白尿が認められたことから、重症化を防ぐために設定した。

蛋白尿の発現頻度については「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項を参照すること。また、蛋白尿が発現した場合の本剤の休薬、減量及び中止基準は「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

#### 8.3

FRESCO-2 試験（主要パート）において、創離開が認められた。創傷治癒を遅らせる可能性があるため設定した。

創傷治癒遅延の発現頻度については「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項を参照すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 高血圧症の患者

高血圧症が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

###### 9.1.2 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。[11.1.3 参照]

###### 9.1.3 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。[1.2、11.1.3 参照]

###### 9.1.4 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.3、11.1.4 参照]

###### 9.1.5 血栓塞栓症又はその既往のある患者

一過性脳虚血発作、血栓性微小血管症、肺塞栓症、門脈血栓症、深部静脈血栓症等があらわれるおそれがある。[11.1.5、11.1.6 参照]

#### <解説>

##### 9.1.1

FRESCO-2 試験では、通常の降圧治療でコントロールできない高血圧症（収縮期血圧 140 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧 90 mmHg 以上）の合併がある場合は、試験対象から除外した。高血圧症の患者に使用することで、高血圧症が悪化するリスクが増大すると考えたことから、設定した。（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

##### 9.1.2

FRESCO-2 試験では、試験開始の一定期間前までに出血の合併既往がある場合は、試験対象から除外した。出血素因や凝固系異常のある患者に使用することで、出血があらわれるリスクが増大すると考えたことから、設定した。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

##### 9.1.3

FRESCO-2 試験では、試験開始の一定期間前までに未切除の消化管腫瘍からの活動性出血がある、消化管出血に至る可能性があるとは判断される場合、又は喀血等のその他の部位からの出血の既往又は合併がある場合は、試験対象から除外した。消化管出血等の出血が認められている患者に使用することで、出血が増強されるリスクが増大すると考えたことから、設定した。「VIII. 1. 警告内容とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

##### 9.1.4

FRESCO-2 試験では、試験開始の一定期間前までに胃/十二指腸潰瘍又は潰瘍性大腸炎の既往又は合併、穿孔又は瘻孔の既往、又は穿孔に至る可能性があるとは判断される場合は、試験対象から除外した。消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者に使用することで、消化管穿孔があらわれるリスクが増大すると考えたことから、設定した。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

##### 9.1.5

FRESCO-2 試験では、試験開始の一定期間前までに深部静脈血栓症、肺塞栓症又は動脈塞栓症等の血栓塞栓症、脳卒中、一過性脳虚血発作又は急性心筋梗塞の既往がある場合は、試験対象から除外した。血栓塞栓症又はその既往のある患者に使用することで、動脈血栓塞栓症及び静脈血栓塞栓症があらわれるリスクが増大すると考えたことから、設定した。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

<解説>

重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

フルキンチニブは主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害患者に投与した場合、血中濃度が上昇する可能性がある。

参考として、フルキンチニブの薬物動態に及ぼす軽度及び中等度の肝機能障害の影響を検討した結果を以下に示す。

・フルキンチニブの薬物動態に及ぼす軽度及び中等度の肝機能障害の影響 (日本人及び外国人データ)

母集団薬物動態解析の結果、軽度の肝機能障害\*1は、フルキンチニブの薬物動態に対して統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された (日本人及び外国人データ)。

また、肝機能障害を有する外国人非癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (2021-013-00US1 試験) において、健康成人 8 例\*2 に本剤 5 mg を単回経口投与したときに対する、中等度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 患者 8 例に本剤 2 mg を単回経口投与したときの用量補正後の  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.04、0.89 及び 0.91 であった (外国人データ)。

\*1: 総ビリルビンが基準値上限 (ULN) 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN の 1 以上 1.5 倍未満かつ AST は問わない。

\*2: 中等度肝機能障害患者と、年齢、性別及び BMI を対応させて組み入れた。

■中等度肝機能障害患者に本剤 2 mg、又は健康成人に本剤 5 mg を単回経口投与したときのフルキンチニブの薬物動態的パラメータの比較 [海外第 I 相試験 (2021-013-00US1 試験)]

パラメータ	対象集団	最小二乗幾何平均値	幾何平均値の比 <sup>a</sup> (90% CI)
$C_{max}$ (ng/mL)	健康成人 (N=8)	118.46	1.04 (0.87, 1.24)
	中等度肝機能障害患者 (N=8)	122.90	
$AUC_{last}$ (ng・h/mL)	健康成人 (N=8)	5540.14	0.89 (0.64, 1.23)
	中等度肝機能障害患者 (N=8)	4919.43	
$AUC_{\infty}$ (ng・h/mL)	健康成人 (N=8)	5712.25	0.91 (0.66, 1.26)
	中等度肝機能障害患者 (N=8)	5207.28	

a: 中等度肝機能障害患者/健康成人

コホートを固定効果、患者を変量効果として組み込んだ ANOVA モデル

$C_{max}$ : 最高血漿中濃度、 $AUC_{last}$ : 投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積、

$AUC_{\infty}$ : 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、CI: 信頼区間

■参考：〈Child-Pugh 分類〉

	1 点	2 点	3 点
脳 症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹 水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40～70	40 未満

各項目のポイントを加算して  
その合計点で分類する。

- ・Child-Pugh A : 5～6 点
- ・Child-Pugh B : 7～9 点
- ・Child-Pugh C : 10～15 点

Pugh RN, et al. Br J Surg. 1973; 60 (8) : 646-649. より改変

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 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。」である。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

<解説>

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。

本剤の胎児に及ぼす影響に関しては、「VIII. 6. (5) 妊婦」の項を参照すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ラットの胚・胎児毒性試験において、最大臨床用量 (5 mg/日) におけるフルキンチニブの曝露量 (AUC) の約 0.05 倍の曝露量で胎児の外表、内臓及び骨格の奇形並びに内臓及び骨格の変異からなる胎児異常及び催奇形性作用が認められている。[9.4 参照]

<解説>

ラットを用いた胚・胎児毒性試験において、最大臨床用量 (5 mg/日) を投与したときのフルキンチニブの曝露量 (AUC) の約 0.05 倍の曝露量で、胎児の外表、内臓及び骨格の奇形並びに内臓及び骨格の変異からなる胎児異常及び催奇形性作用が認められた。

本剤は妊娠女性に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。(「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照)

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2 参照]

<解説>

授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁移行性を評価する試験は実施していないが、物理化学的特性から本剤の一部が乳汁中に移行する可能性がある。ヒトで哺乳中の児に重篤な副作用があらわれるリスクが懸念される。(「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

本剤は、小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aの代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

<解説>

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A 誘導剤と本剤との薬物間相互作用が認められてる。

CYP3A 誘導剤と併用した場合、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下し有効性が減弱するおそれがある。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は可能な限り避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。

外国人健康成人を対象として、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの薬物間相互作用を検討した海外第 I 相試験の結果、リファンピシンとの併用により、本剤の薬物動態パラメータに影響が認められた。

また、外国人進行固形癌患者を対象として、中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツ及び弱いCYP3A誘導剤であるデキサメタゾンとの薬物間相互作用について、生理学的薬物速度論(PBPK)モデルを用いて評価したシミュレーションの結果、エファビレンツとの併用は、本剤の薬物動態パラメータに影響を及ぼすと推定された。(「VII. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照)

(承認時資料：2024年9月)

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

<解説>

副作用は、国内外の臨床試験成績等に基づいて設定した。

副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験(FRESCO-2試験、主要パート)において、本剤が投与された456例の結果に基づいて算出した。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 高血圧

高血圧(29.2%)、高血圧クリーゼ(0.7%)等があらわれることがある。血圧の上昇が認められた場合には、必要に応じて降圧剤の投与等の適切な処置、本剤の減量又は休薬を行うこと。重症、持続性あるいは通常の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又は高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止すること。[8.1、9.1.1 参照]

##### 11.1.2 皮膚障害(28.3%)

手足症候群(18.6%)、発疹(3.3%)等の皮膚障害があらわれることがある。

##### 11.1.3 出血(7.2%)

鼻出血(3.3%)、血尿(1.3%)、胃腸出血(0.2%)、咯血(0.2%)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。[1.2、9.1.2、9.1.3 参照]

##### 11.1.4 消化管穿孔(1.3%)

死亡に至る例が報告されている。[1.3、9.1.4 参照]

##### 11.1.5 動脈血栓塞栓症(0.4%)

一過性脳虚血発作(0.2%)、血栓性微小血管症(0.2%)等の動脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.5 参照]

##### 11.1.6 静脈血栓塞栓症(0.7%)

肺塞栓症(0.7%)、門脈血栓症(頻度不明)、深部静脈血栓症(頻度不明)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.5 参照]

##### 11.1.7 可逆性後白質脳症症候群(0.2%)

頭痛、痙攣、嗜眠、錯乱、精神機能の変化、失明、その他の視覚障害又は神経学的障害等があらわ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。

##### 11.1.8 動脈解離(頻度不明)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある<sup>17)</sup>。

##### 11.1.9 ネフローゼ症候群(頻度不明)[8.2 参照]

<解説>

11.1.1

高血圧は、VEGFR-TKIの副作用として知られている。

FRESCO-2試験（主要パート）において、高血圧、高血圧クリーゼ等が発現した。

本剤の投与により高血圧があらわれることがあるため、血圧の上昇が認められた場合には、必要に応じて降圧剤の投与等の適切な処置、本剤の減量又は休薬を行うこと。重症、持続性あるいは通常の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又は高血圧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。（「IV. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456例において、高血圧関連事象（副作用）は140例（30.7%）に認められた〔Grade 3以上：52例（11.4%）、Grade 5（死亡）：0例〕。

重篤な高血圧関連事象（副作用）は8例（1.8%）に認められ、その内訳は、高血圧6例及び高血圧クリーゼ2例であった。

■高血圧関連事象（副作用）の発現状況〔国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2試験、主要パート）〕

全体集団

事象名*2	本剤群（N=456）		プラセボ群（N=230）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高血圧関連事象	140 (30.7)	52 (11.4)	12 (5.2)	2 (0.9)
高血圧	133 (29.2)	50 (11.0)	12 (5.2)	2 (0.9)
拡張期高血圧	3 (0.7)	0	0	0
高血圧クリーゼ	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
拡張期血圧上昇	2 (0.4)	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.2)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.2)	0	0	0

例数（%）

日本人部分集団

事象名*2	本剤群（N=39）		プラセボ群（N=17）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高血圧関連事象	20 (51.3)	9 (23.1)	1 (5.9)	0
高血圧	20 (51.3)	9 (23.1)	1 (5.9)	0

例数（%）

\*1：データカットオフ 2022年6月24日

\*2：MedDRA version 25.0

■症例概要

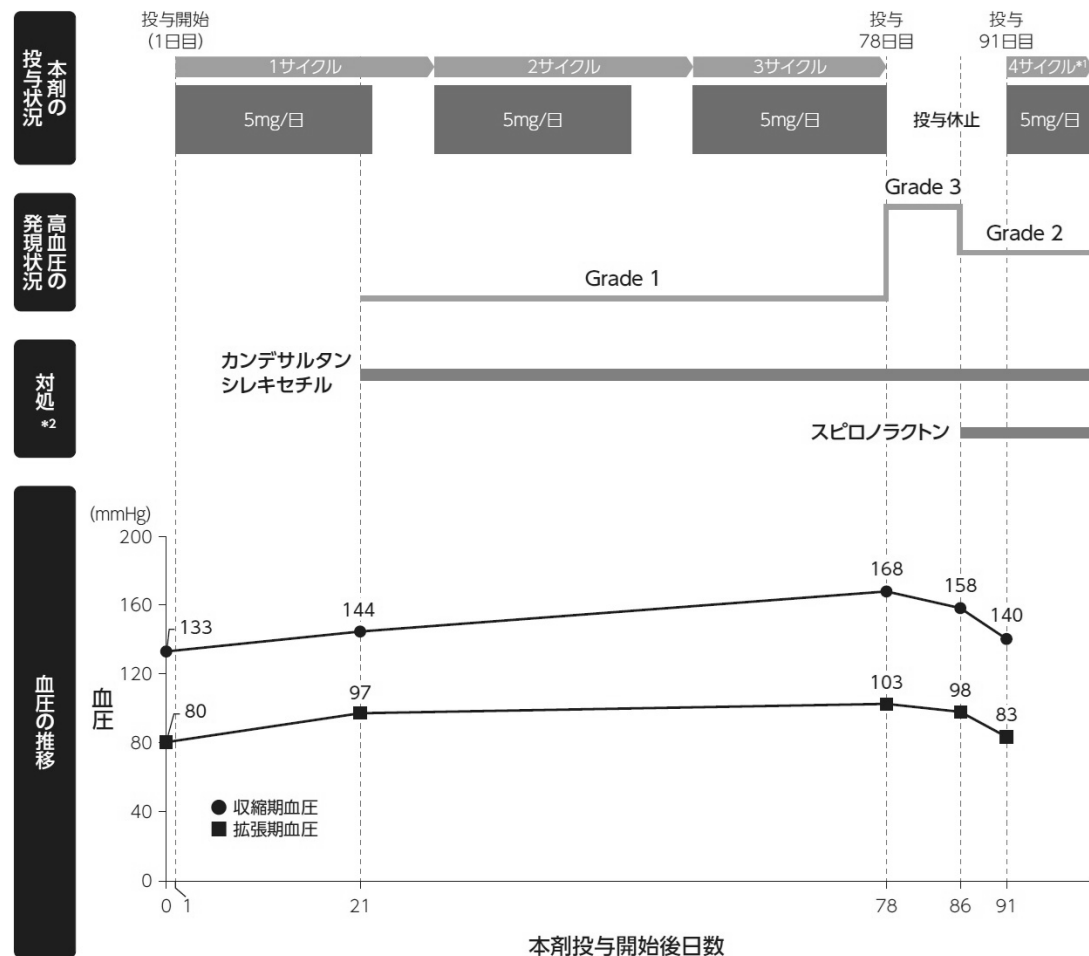
FRESCO-2試験（主要パート）において、本剤投与後に高血圧を発現した症例（日本人代表例）について、休薬及び再投与の実施状況を示す（当該事象のみ記載）。

高血圧があらわれた場合には、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を考慮し、降圧剤の投与を行う等適切な処置を行い、必要に応じて本剤を減量、休薬又は中止すること。

●症例（副作用名：高血圧）

年齢及び性別	70代・女性（日本人症例）
合併症・既往歴	合併症：造影剤アレルギー及び下痢、関節痛、末梢感覚神経障害、咳嗽 既往症：高脂血症
初回発現時期	投与 21 日目
当該副作用に対して使用された薬剤	カンデサルタン シレキセチル、スピロノラクトン
転帰	未回復
経過及び処置	
ベースライン時	血圧 133/80mmHg
投与 1 日目	本剤を投与開始（1日1回5mg：1サイクル毎3週間連日経口投与、1週間休薬）。
投与 21 日目	高血圧（Grade 1）が発現（144/97mmHg）。 カンデサルタン シレキセチル（4mg/日）を投与開始。
投与 78 日目	血圧が上昇（最高値：168/103mmHg）し、Grade 3 と判定。 カンデサルタン シレキセチルを増量（8mg/日）*1し、本剤の投与を休止。 *1：投与 182 日目まで投与を継続
投与 86 日目	高血圧が Grade 2 に改善（158/98mmHg）。 スピロノラクトン（25mg/日）*2、#を投与開始。 *2：投与 176 日目まで投与を継続
投与 91 日目	血圧 140/83mmHg であり、本剤の投与を再開。

#：適応外用量



\*1：投与 200 日目まで投与を継続した。

\*2：各薬剤の用法及び用量についての詳細は、「経過及び処置」の欄参照

### 11.1.2

皮膚障害は、VEGFR-TKI の副作用として知られている。

FRESCO-2 試験（主要パート）において、手足症候群（手掌・足底発赤知覚不全症候群）、発疹等が発現した。

本剤の投与により皮膚障害があらわれることがあるため、Grade 2 以上の皮膚障害があらわれた場合には、本剤の用量調整（減量、休薬又は中止）を行うこと。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

#### ・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456 例において、皮膚障害（副作用）は 129 例（28.3%）に認められた [Grade 3 以上：29 例（6.4%）、Grade 5（死亡）：0 例]。

重篤な皮膚障害（副作用）は 1 例（0.2%；発疹）に認められた。

#### ■皮膚障害（副作用）の発現状況 [国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）]

##### 全体集団

事象名*2	本剤群 (N=456)		プラセボ群 (N=230)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	129 (28.3)	29 (6.4)	17 (7.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0
発疹	15 (3.3)	0	5 (2.2)	0
皮膚乾燥	7 (1.5)	0	2 (0.9)	0
過角化	7 (1.5)	0	0	0
そう痒症	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0
皮膚毒性	5 (1.1)	1 (0.2)	0	0
皮膚炎	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0
爪変色	2 (0.4)	0	1 (0.4)	0
脱毛症	2 (0.4)	0	0	0
水疱	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
紅斑	2 (0.4)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
ざ瘡	1 (0.2)	0	0	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
斑状出血	1 (0.2)	0	0	0
紅色症	1 (0.2)	0	0	0
多汗症	1 (0.2)	0	0	0
間擦疹	1 (0.2)	0	0	0
爪の障害	1 (0.2)	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.2)	0	0	0
爪痛	1 (0.2)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.2)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.2)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0	0	0
皮膚壊死	1 (0.2)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.2)	0	0	0
皮膚腫脹	0	0	1 (0.4)	0

例数 (%)

## 日本人部分集団

事象名*2	本剤群 (N=39)		プラセボ群 (N=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	19 (48.7)	7 (17.9)	4 (23.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (43.6)	7 (17.9)	3 (17.6)	0
発疹	3 (7.7)	0	2 (11.8)	0

例数 (%)

\*1：データカットオフ 2022 年 6 月 24 日

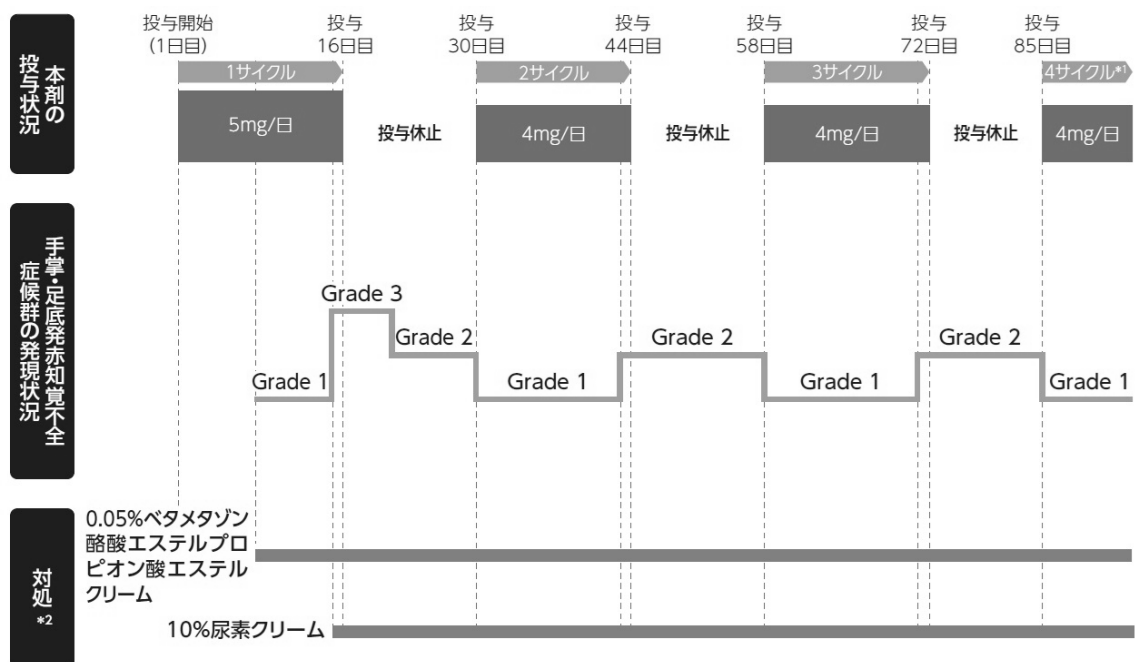
\*2：MedDRA version 25.0

### ■症例概要

FRESCO-2 試験（主要パート）において、本剤投与後に手掌・足底発赤知覚不全症候群を発現した症例（日本人代表例）について、休薬及び再投与の実施状況を示す（当該事象のみ記載）。

### ●症例（副作用名：手掌・足底発赤知覚不全症候群）

年齢及び性別	70 代・男性（日本人症例）
合併症・既往歴	合併症：高血圧、ざ瘡様皮膚炎、胆石症、蛋白尿 既往症：大動脈解離
初回発現時期	投与 8 日目
当該副作用に対して使用された薬剤	0.05%ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリーム、10%尿素クリーム
転帰	未回復
経過及び処置	
投与 1 日目	本剤を投与開始（1 日 1 回 5mg：1 サイクル毎 3 週間連日経口投与、1 週間休薬）。
投与 8 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群（Grade 1）が発現。 0.05%ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリームの使用を開始。
投与 15 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群が Grade 3 に悪化。 0.05%ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルクリームに加えて、10%尿素クリームの使用を開始。 （両薬剤の使用は試験中止まで継続）
投与 16 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群のため、本剤の投与を休止。
投与 21 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群が Grade 2 に改善。
投与 30 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群が Grade 1 に改善。 本剤の投与量を 1 日 1 回 4mg に減量して投与を再開。
投与 43 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群が Grade 2 に悪化。
投与 44 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群のため、本剤の投与を休止。
投与 58 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群が Grade 1 に改善。 本剤の投与を再開（1 日 1 回 4mg）。
投与 71 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群が Grade 2 に悪化。
投与 72 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群のため、本剤の投与を休止。
投与 85 日目	手掌・足底発赤知覚不全症候群が Grade 1 に改善。 本剤の投与を再開（1 日 1 回 4mg）。



\*1：投与 149 日目まで投与を継続した。

\*2：各薬剤の用法及び用量についての詳細は、「経過及び処置」の欄参照

### 11.1.3

出血は、VEGFR-TKI の副作用として知られている。

FRESCO-2 試験（主要パート）において、鼻出血、血尿、胃腸出血、喀血等の出血が発現した。なお、本剤の海外第Ⅲ相試験（FRESCO 試験）において、出血関連事象による死亡例（胃腸出血：1 例）が認められた。

本剤の投与により重度の出血があらわれることがあるため、患者の状態の観察を十分に行い、当該事象が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456 例において、出血関連事象（副作用）は 33 例（7.2%）に認められた [Grade 3 以上：3 例（0.7%）、Grade 5（死亡）：0 例]。

重篤な出血関連事象（副作用）は 5 例（1.1%）に認められ、その内訳は、直腸出血 2 例、胃腸出血\*、脳出血、月経中間期出血及び鼻出血各 1 例であった。

※：胃腸出血の 1 例は日本人症例

■出血関連事象（副作用）の発現状況 [国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）]

全体集団

事象名*2	本剤群 (N=456)		プラセボ群 (N=230)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
出血関連事象	33 (7.2)	3 (0.7)	5 (2.2)	0
鼻出血	15 (3.3)	0	3 (1.3)	0
血尿	6 (1.3)	0	0	0
直腸出血	4 (0.9)	1 (0.2)	0	0
歯肉出血	2 (0.4)	0	0	0
肛門出血	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
挫傷	1 (0.2)	0	0	0
脳出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
月経中間期出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
喀血	1 (0.2)	0	0	0
斑状出血	1 (0.2)	0	0	0
出血	1 (0.2)	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	1 (0.4)	0
肺出血	0	0	1 (0.4)	0

例数 (%)

日本人部分集団

事象名*2	本剤群 (N=39)		プラセボ群 (N=17)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
出血関連事象	6 (15.4)	1 (2.6)	2 (11.8)	0
鼻出血	3 (7.7)	0	1 (5.9)	0
血尿	2 (5.1)	0	0	0
肛門出血	1 (2.6)	0	1 (5.9)	0
胃腸出血	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
ストーマ部出血	0	0	1 (5.9)	0

例数 (%)

\*1 : データカットオフ 2022 年 6 月 24 日

\*2 : MedDRA version 25.0

#### 11.1.4

消化管穿孔は、VEGFR-TKI の副作用として知られている。

FRESCO-2 試験（主要パート）において、消化管穿孔関連事象による死亡例（腸管穿孔：1 例）が認められた。

本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあるため、患者の状態の観察を十分に行い、当該事象が発現した場合には本剤の投与を中止すること。（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456 例において、消化管穿孔関連事象（副作用）は 6 例（1.3%）に認められた [Grade 3 以上：6 例（1.3%）、Grade 5（死亡）：1 例（0.2%；腸管穿孔）]。

全例、重篤として報告された。

■消化管穿孔関連事象（副作用）の発現状況 [国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）]

全体集団

事象名*2	本剤群 (N=456)		プラセボ群 (N=230)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
消化管穿孔関連事象	6 (1.3)	6 (1.3)	0	0
腸管穿孔	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
消化管穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
直腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
小腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

例数 (%)

\*1 : データカットオフ 2022 年 6 月 24 日

\*2 : MedDRA version 25.0

日本人部分集団（本剤群 N=39、プラセボ群 N=17）において消化管穿孔関連事象（副作用）の発現は認められなかった。

### 11.1.5

動脈血栓塞栓症は、VEGFR-TKI の副作用として知られている。FRESCO-2 試験（主要パート）において、一過性脳虚血発作、血栓性微小血管症等の動脈血栓塞栓症が発現した。

本剤の投与により動脈血栓塞栓症があらわれることがあるため、患者の状態の観察を十分に行い、動脈血栓塞栓症があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。（「Ⅳ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456 例において、動脈血栓塞栓症関連事象（副作用）は 2 例（0.4%）に認められた [Grade 3 以上 : 1 例（0.2%）、Grade 5（死亡）: 0 例]。

重篤な動脈血栓塞栓症関連事象（副作用）は 1 例（0.2% ; 一過性脳虚血発作）に認められた。

■動脈血栓塞栓症関連事象（副作用）の発現状況 [国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）]

事象名*2	本剤群 (N=456)		プラセボ群 (N=230)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症関連事象	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
血栓性微小血管症	1 (0.2)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

例数 (%)

\*1 : データカットオフ 2022 年 6 月 24 日

\*2 : MedDRA version 25.0

日本人部分集団（本剤群 N=39、プラセボ群 N=17）において動脈血栓塞栓症関連事象（副作用）の発現は認められなかった。

### 11.1.6

FRESCO-2 試験（主要パート）において肺塞栓症が発現した。

本剤の投与により静脈血栓塞栓症があらわれることがあるため、患者の状態の観察を十分に行い、Grade 3 以上の静脈血栓塞栓症があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等適切な処置を行うこと。（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456 例において、静脈血栓塞栓症関連事象（副作用）は 3 例（0.7%）に認められた [Grade 3 以上：3 例（0.7%）、Grade 5（死亡）：0 例]。

全例、重篤として報告された。なお、門脈血栓症及び深部静脈血栓症の副作用は、FRESCO-2 試験（主要パート）において認められていないため、「頻度不明」としている。

#### ■静脈血栓塞栓症関連事象（副作用）の発現状況 [国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）]

全体集団

事象名*2	本剤群 (N=456)		プラセボ群 (N=230)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症関連事象	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0
肺塞栓症	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0

例数 (%)

\*1：データカットオフ 2022 年 6 月 24 日

\*2：MedDRA version 25.0

日本人部分集団（本剤群 N=39、プラセボ群 N=17）において静脈血栓塞栓症関連事象（副作用）の発現は認められなかった。

### 11.1.7

可逆性後白質脳症症候群は、VEGFR-TKI の副作用として知られている。FRESCO-2 試験（主要パート）において、可逆性後白質脳症症候群が発現した。

本剤の投与により可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるため、患者の状態の観察を十分に行い、頭痛、痙攣、嗜眠、錯乱、精神機能の変化、失明、その他の視覚障害又は神経学的障害等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456 例において、可逆性後白質脳症症候群（副作用）は 1 例（0.2%；日本人症例）に認められた [Grade 3 以上：1 例（0.2%）、Grade 5（死亡）：0 例]。

本症例は重篤として報告された。

■可逆性後白質脳症症候群（副作用）の発現状況 [国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）]

全体集団

事象名*2	本剤群 (N=456)		プラセボ群 (N=230)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

例数 (%)

日本人部分集団

事象名*2	本剤群 (N=39)		プラセボ群 (N=17)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
可逆性後白質脳症症候群	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0

例数 (%)

\*1：データカットオフ 2022 年 6 月 24 日

\*2：MedDRA version 25.0

■症例概要

FRESCO-2 試験（主要パート）において、本剤投与後に高血圧及び可逆性後白質脳症症候群を発現した症例（日本人代表例）について、休薬及び投与中止の実施状況を示す（当該事象のみ記載）。

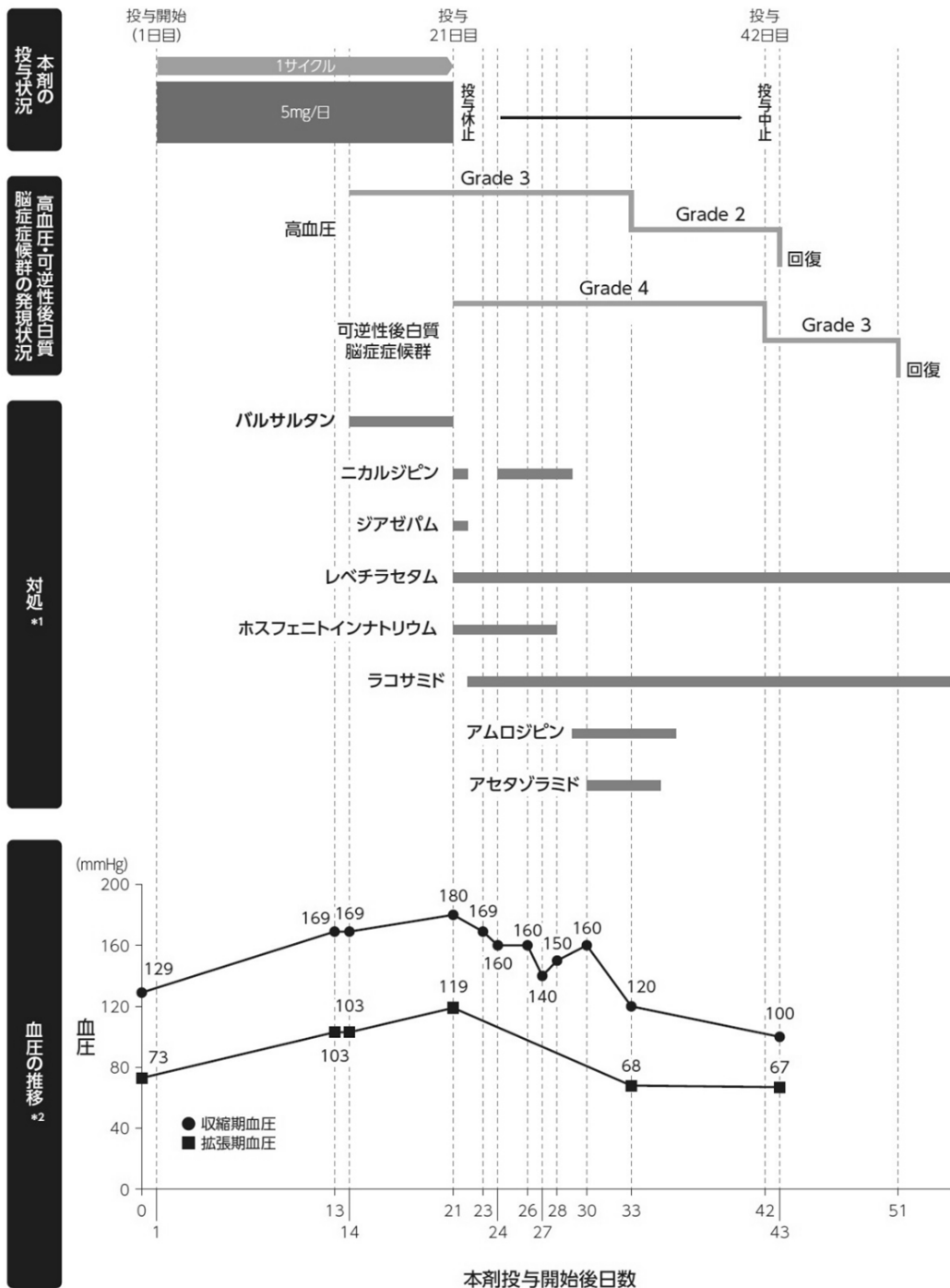
●症例（副作用名：高血圧、可逆性後白質脳症症候群）

年齢及び性別	70 代・女性（日本人症例）
合併症・既往歴	合併症：骨粗鬆症、白内障、貧血
初回発現時期	高血圧：投与 14 日目 可逆性後白質脳症症候群：投与 21 日目
当該副作用に対して使用された薬剤	高血圧：バルサルタン、ニカルジピン、アムロジピン 可逆性後白質脳症症候群：ジアゼパム、レベチラセタム、ホスフェニトインナトリウム、ラコサミド、アセタゾラミド
転帰	高血圧：回復 可逆性後白質脳症症候群：回復
経過及び処置	
ベースライン時	血圧 129/73mmHg
投与 1 日目	本剤を投与開始（1 日 1 回 5mg：1 サイクル毎 3 週間連日経口投与、1 週間休薬）。
投与 13 日目	血圧は 148/96～169/103mmHg を推移した。
投与 14 日目	高血圧（Grade 3）が発現（169/103mmHg）。
	高血圧に対してバルサルタン（40mg/日）*1を投与開始。 *1：投与 20 日目まで投与を継続
投与 21 日目	可逆性後白質脳症症候群（Grade 4、重篤）が発現。 会話困難と意識障害あり、血圧 180/119mmHg、酸素飽和度 87%のため、緊急入院。その後、不特定四肢の筋緊張亢進と痙攣発作が出現。 可逆性後白質脳症症候群に対して、ジアゼパム注（20mg、単回） <sup>#1</sup> 、レベチラセタム注（500mg、2 回）、ホスフェニトインナトリウム注（900mg、単回）を投与。 高血圧に対しては、ニカルジピン注（4.65mL、単回）を投与。 頭部 CT と MRI の結果から、脳転移や癌性髄膜炎の可能性が高いと考えられた。 脳脊髄液検査は陰性であった。 ジアゼパム注、レベチラセタム注投与後の脳波検査にて、左側頭葉を中心としたてんかん状態が認められた。

	<p>被験者の状態は改善せず、挿管*2による管理のため集中治療室に移動。 可逆性後白質脳症症候群のため、本剤の投与を休止。 *2：投与 35 日目に抜管</p>
投与 22 日目	<p>脳転移は否定された。 可逆性後白質脳症症候群に対して、レベチラセタム注（500mg、2 回）、ラコサミド注（50mg、単回）<sup>#1</sup>、ホスフェニトインナトリウム注（300mg、単回）<sup>*3</sup>を投与。 一時的に脳波が burst suppression を示し、鎮静薬投与後に左上肢の痙攣発作が発現。 *3：投与 27 日目まで投与を継続</p>
投与 23 日目	<p>可逆性後白質脳症症候群に対して、レベチラセタム注（1500mg、単回）、ラコサミド注（150mg、単回）を投与。 深い鎮静が継続し、F7T3T5 の脳波でスパイクを観察。 てんかん発作は認められず、収縮期血圧は 160～169mmHg を推移した。</p>
投与 24 日目	<p>収縮期血圧は 140～160mmHg を推移し、痙攣発作は認められなかったため、鎮静薬の漸減を開始。 高血圧に対して、ニカルジピン注（3.35mL、単回）を投与。 可逆性後白質脳症症候群に対しては、レベチラセタム注（1000mg、2 回）<sup>*4</sup>、ラコサミド注（100mg、2 回）<sup>*4</sup>投与。 *4：投与 37 日目まで投与を継続</p>
投与 25 日目	<p>高血圧に対して、ニカルジピン注（25.6mL、単回）を投与。 痙攣発作は認められず。</p>
投与 26 日目	<p>高血圧に対して、ニカルジピン注（69.65mL、単回）を投与。 痙攣発作は認められず。収縮期血圧は 150～160mmHg を推移した。</p>
投与 27 日目	<p>高血圧に対して、ニカルジピン注（72mL、単回）を投与。 痙攣発作は認められず。収縮期血圧は約 140mmHg であった。 MRI にて左後頭葉の表層付近に多数の微小出血を認め、FLAIR（fluid attenuated inversion recovery）画像で高信号領域が左頭頂葉の皮質及び皮質下に描出された。 以前の所見と比較して出血増加はなく、改善傾向。</p>
投与 28 日目	<p>高血圧に対して、ニカルジピン注（2.7mL、単回）を投与。 痙攣発作は認められず。収縮期血圧は 120～150mmHg を推移した。</p>
投与 29 日目	<p>高血圧に対して、アムロジピン（5mg/日、経鼻）<sup>*5</sup>、<sup>#2</sup>を投与。 *5：投与 35 日目まで投与を継続</p>
投与 30 日目	<p>可逆性後白質脳症症候群に対して、アセタゾラミド（250mg/日、経鼻）<sup>*6</sup>、<sup>#2</sup>を投与。 痙攣発作は認められず。収縮期血圧は 105～160mmHg を推移した。 *6：投与 34 日目まで投与を継続</p>
投与 33 日目	<p>高血圧が Grade 2（120/68mmHg）に改善。痙攣発作は認められず。</p>
投与 37 日目	<p>薬物療法に反応しない落ち着きのなさ、興奮、見当識障害がみられ、体幹と上肢を拘束して外科病棟に移動。</p>
投与 38 日目	<p>可逆性後白質脳症症候群に対して、レベチラセタム（2000mg/日）、ラコサミド（200mg/日）を投与開始。 頭部 MRI では、左側頭葉及び後頭葉脳表付近に多数の微小出血を認めた。FLAIR 画像の高信号領域は以前と同様の領域に描出されたが、わずかに減少。</p>
投与 42 日目	<p>可逆性後白質脳症症候群が Grade 3（重篤）に改善。 脳波検査ではてんかん発作波が頻発せず、発作や痙攣の症状はなく、症状はコントロールされていた。可逆性後白質脳症症候群の発現のため、本剤の投与中止を決定した。</p>
投与 43 日目	<p>高血圧が回復（100/67mmHg）。</p>
投与 51 日目	<p>可逆性後白質脳症症候群が回復し、退院。 レベチラセタム及びラコサミドを含む可逆性後白質脳症症候群の予防的治療は、その後も継続した。</p>

#1：適応外用量

#2：経鼻投与は本邦未承認



\*1: 各薬剤の用法及び用量についての詳細は、「経過及び処置」の欄参照。

\*2: 同日中に複数回測定された場合は、最大値を示した。

### 11.1.8

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が実施したレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いた調査結果より、VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤 (以下、「VEGF/VEGFR 阻害剤」) では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ (遺伝子組換え) と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められた。当該調査結果、VEGF/VEGFR 阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離は VEGF/VEGFR 阻害剤に共通のリスクであると考えられる<sup>17)</sup>。

本剤における海外の製造販売後の使用経験において、動脈解離に関連する副作用が報告されている。

本剤の投与により動脈解離があらわれることがあるため、動脈解離を示唆する徴候又は症状が認められた場合は、専門医に相談の上、CT 検査等診断に必要な検査を直ちに実施すること。動脈解離と診断された場合は本剤の投与を中止し、血圧のコントロールや手術等の適切な処置を実施すること。

・国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）\*1

本剤群（安全性解析対象症例）456 例において、動脈解離関連事象（副作用）の発現は認められなかった。そのため、「頻度不明」としている。

\*1：データカットオフ 2022 年 6 月 24 日

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	1%以上 10%未満	1%未満
感染			肺炎、上気道感染症
血液		血小板減少	白血球減少、好中球減少
消化器	下痢、口内炎	口腔内痛、膵酵素上昇	膵炎
肝臓		ALT 増加	
筋・骨格系		筋骨格不快感、関節痛	
腎臓	蛋白尿		
その他	無力症（24.6%）、疲労、発声障害、甲状腺機能低下症、食欲減退、粘膜の炎症	体重減少、低カリウム血症	創傷治癒遅延、咽喉頭痛

<解説>

副作用の発現頻度は、FRESCO-2 試験（主要パート）において、本剤が投与された 456 例の結果に基づいて算出した。本試験で認められた副作用の発現状況については、「承認時までの副作用プロファイル」の項を参照すること。

## ■承認時までの副作用プロファイル

国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験、主要パート）

### ■副作用の発現状況

	本剤群	プラセボ群
安全性解析対象例数	456	230
すべての副作用発現例数 (%)	395 (86.6)	130 (56.5)

### ■副作用の種類別発現頻度（いずれかの群で発現頻度が10%以上）

副作用	本剤群		プラセボ群	
	すべての副作用	Grade 3 以上の副作用	すべての副作用	Grade 3 以上の副作用
高血圧	133 (29.2)	50 (11.0)	12 (5.2)	2 (0.9)
無力症	112 (24.6)	24 (5.3)	34 (14.8)	3 (1.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0
下痢	82 (18.0)	15 (3.3)	14 (6.1)	0
食欲減退	73 (16.0)	6 (1.3)	19 (8.3)	2 (0.9)
甲状腺機能低下症	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0
疲労	63 (13.8)	15 (3.3)	21 (9.1)	1 (0.4)
蛋白尿	63 (13.8)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)
発声障害	63 (13.8)	0	10 (4.3)	0
口内炎	60 (13.2)	7 (1.5)	5 (2.2)	0
粘膜の炎症	58 (12.7)	2 (0.4)	6 (2.6)	0

例数 (%)

本表は、MedDRA version 25.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。同一の患者が同一の有害事象を複数回発現した場合は、最も高い重症度の事象で1回のみカウントした。

有害事象は、治験薬投与開始後に発現又は発現日が不明の有害事象、治験薬初回投与から最終投与 37 日後又は後続の抗腫瘍療法開始のいずれか早い方までに発現した有害事象、又はこの期間より後に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象とし、因果関係は治験責任医師判定に基づいた。

Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

(2022 年 6 月 24 日データカットオフ)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・防湿のため、ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。
- ・キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開けること。

<解説>

ボトル包装を用いる薬剤の注意事項として設定した。

本剤は湿度の影響を受けやすいため、開封後は乾燥剤を取り出さず、使用の都度キャップを閉栓して保存するよう患者に指導すること。

また、チャイルドレジスタンス機能を有するキャップであるため、キャップをボトル本体に強く押しつけたまま、カチカチ音がしない状態まで、左に回して開封するよう患者に指導すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、大腿骨骨端軟骨肥厚（ラット及びイヌ）、並びに切歯破損、変性及び壊死（ラット）が臨床曝露量の0.3倍（ラット）及び0.05倍（イヌ）の曝露量で認められた。[9.6 参照]

<解説>

非臨床試験成績に基づいて設定した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、大腿骨骨端軟骨肥厚（ラット及びイヌ）、並びに切歯破損、変性及び壊死（ラット）が臨床曝露量の0.3倍（ラット）及び0.05倍（イヌ）の曝露量で認められた。

ラット及びイヌで認められた骨又は硬組織形成への影響は、本剤のVEGFR阻害作用との関連性が考えられる。本剤の投与対象となる患者層に影響を与える可能性は低いと考えられるが、特に骨端軟骨板が閉鎖していない小児、若齢患者での影響が懸念される。（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

（承認時資料：2024年9月）

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に難する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

試験項目	動物種/ 系統	性別 動物数/群	投与期間/ 投与経路	投与量 (mg/kg)	主要所見・試験結果
心血管系	hERG チャ ネル発現 CHO細胞	—	<i>in vitro</i>	1、3、10、20 μmol/L	・ IC <sub>50</sub> > 13.08 μmol/L (>5,146 ng/mL : 臨床用量の 370 倍 <sup>a)</sup> 超)
中枢神経系	マウス/ICR	雄・雌 : 各 10 例/群	単回/経口	0、0.5、5、 10	・ ポールテスト及び Irwin 法に より検討した結果、自発運 動、行動及び運動協調性に影 響なし
心血管系及 び呼吸系	イヌ/ビーグ ル (麻酔下)	雄・雌 : 各 3 例/群	単回/経口	0、0.085、 0.17、0.34	・ 心拍数の増加 : 溶媒対照群と 比較して、0.085 及び 0.17 mg/kg 群で投与後 0.5~5 時間、0.34 mg/kg 群で投与後 3 時間に増加したが、投与前 との比較で影響なく、用量依 存性もないため、薬剤投与と 関連なしと判断 ・ 心電図所見、血圧 (収縮期、 拡張期及び平均) に意味のある 変化なし ・ 呼吸数に意味のある変化なし
心血管系、中 枢神経系、呼 吸系 <sup>b)</sup>	イヌ/ビーグ ル	雄・雌 : 各 5 例/群	13 週間/経 口 qd	0、0.03、 0.06、0.12	・ 心電図所見、血圧 (収縮期、 拡張期及び平均) に影響なし ・ 神経学的検査に影響なし ・ 呼吸数、パルスオキシメトリ ーに影響なし
心血管系 <sup>b)</sup>	イヌ/ビーグ ル	雄・雌 : 各 3 例/群	4 週間/経口 qd	0、0.03、0.1、 0.3	・ 心拍数及び心電図所見への影 響なし
	イヌ/ビーグ ル	雄・雌 : 各 5 例/群	39 週間/経 口 qd	0、0.01、 0.03、 0.1/0.6 <sup>c)</sup> 、 0.2/0.12 <sup>c)</sup>	・ 心拍数の減少 : 0.2/0.12 mg/kg 群の雄で 273 日の投与前、投 与後 2 及び 24 時間時点 ・ 心電図への影響なし

a) ヒト予定臨床用量 (5 mg/日) の定常状態 (サイクル 1 の 14 日) における非結合型濃度の C<sub>max</sub> (13.7 ng/mL : 総幾何平均濃度 291 ng/mL と蛋白結合率 95.3%より算出) に基づいて算出した。

b) 反復投与毒性試験において評価した。

c) 投与 15 日から減量した。

CHO : チャイニーズハムスター卵巣、hERG : ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子、IC<sub>50</sub> : 50%阻害濃度、ICR : Institute of Cancer Research

(承認時資料 : 2024 年 9 月)

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験（イヌ）

動物種/系統 性別/動物数	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	最大耐量 (mg/kg)	投薬に関連した主な所見
イヌ/ビーグル 雄・雌各1例	1000	100	1000	<ul style="list-style-type: none"><li>雌雄：摂餌量減少を伴う体重減少、活動性低下、下痢/血便</li><li>雌：臨床検査及び剖検所見なし</li><li>雄：臨床検査ではヘモグロビン、ヘマトクリット、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少、剖検所見では十二指腸、盲腸、結腸及び直腸の出血、病理組織学的検査では十二指腸、盲腸、結腸及び直腸粘膜の多巣性小限局性出血</li></ul>

(承認時資料：2024年9月)

### (2) 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）

動物種/系統 性別 動物数/群	投与量 (mg/kg/日) /投与経路	投与期間	無毒性量等 (mg/kg/日)	投薬に関連した主な所見 (mg/kg/日)
ラット /SD 雄・雌 各15例	0、0.3、0.6、 1.2/2.4 <sup>a)</sup> /経口 qd	13週間 (回復期間： 4週間)	NOAEL：0.3 (0.3倍 <sup>b)</sup> ) STD10： 1.2/2.4 (2.8倍 <sup>b)</sup> )	<ul style="list-style-type: none"><li>0.3mg/kg以上：赤血球パラメータの高値、尿素窒素及び無機リン濃度の高値（雄）、下顎切歯の変性/壊死（雄）、胸腺重量の低値（雌）</li><li>0.6mg/kg以上：切歯の異常（破損、不正咬合、欠損）、下顎切歯の変性/壊死（雌）、破損、炎症及び隣接する歯槽骨の骨芽細胞/破骨細胞の増加、脾臓の鈣質沈着（雌）</li><li>1.2/2.4mg/kg：死亡（雄）、削瘦、円背位、体重の低値（雄）、摂餌量の低値、網状赤血球数の低値（雌）、血小板数の低値（雄）、ALTの高値（雄）、大腿骨骨端軟骨の肥厚、大腿骨骨髓の細胞充実性低下、副腎の変性・壊死（雄）、プルンナー腺の変性（雄）・壊死（雄）・炎症、肝臓の細胞質内色素（雌）</li></ul>

動物種/系統 性別 動物数/群	投与量 (mg/kg/日) /投与経路	投与期間	無毒性量等 (mg/kg/日)	投薬に関連した主な所見 (mg/kg/日)
イヌ/ビーグル 雄・雌 各5例	0、0.03、 0.06、0.12 /経口 qd	13週間 (回復期間： 4週間)	NOAEL： 特定されず HNSTD： 0.12 (0.3倍 <sup>b)</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.03mg/kg以上：副腎皮質球状帯の空胞の増加、大腿骨骨端軟骨の肥厚（雄）</li> <li>0.06mg/kg以上：口腔粘膜の変色（雌）</li> <li>0.12mg/kg：体重減少、口腔粘膜潰瘍（雄）、フィブリノゲンの増加、グロブリン濃度の増加、アルブミン/グロブリン比の減少、大腿骨骨髄の細胞充実性低下、大腿骨骨端軟骨の肥厚（雌）</li> </ul>

a) 投与44日以降、増量した。

b) 臨床曝露量との比較：ヒト臨床用量（5mg/日）の定常状態（サイクル1の14日）における総濃度のAUC（総幾何平均濃度5777h・ng/mL）と各毒性試験の最終投与日の総濃度のAUCに基づいて算出した。

HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量、NOAEL：無毒性量、SD：Sprague Dawley、STD<sub>10</sub>：供試動物の10%に重篤な毒性が発現する用量

(承認時資料：2024年9月)

### (3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)

試験項目	動物種/系統	投与方法/投与量 (濃度)	主要所見/試験結果
復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	サルモネラ菌株 (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537)	S9存在下/非存在下で濃度5~5000µg/プレート(プレート法)	S9存在下/非存在下の全用量で陰性/溶媒対照と比較して1.5倍(TA102)、2倍(TA98、TA100)又は3倍(TA1535、TA1537)以上の復帰変異コロニー数(平均値)の増加を誘発せず、変異原性は認められなかった。
染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	CHO細胞	<ul style="list-style-type: none"> <li>S9存在下/非存在下で3時間培養(17時間回復)、濃度：10~50µg/mL</li> <li>S9非存在下で20時間連続培養(回復時間なし)、濃度：2~25µg/mL</li> </ul>	培養CHO細胞に対して染色体の構造異常を誘発しなかった。
小核試験、 コメットアッセイ試験	SD雄ラット (各群6例)	500、1000、2000mg/kg/日 3日間強制経口投与	骨髄の小核を有するPCEを増加させず、肝臓のDNA鎖切断も誘発しなかった。 [小核誘発能はPCE、DNA鎖切断誘発能(コメットアッセイ試験)は肝細胞で評価した]

CHO：チャイニーズハムスター卵巣、DNA：デオキシリボ核酸、PCE：骨髄多染性赤血球、SD：Sprague Dawley

(承認時資料：2024年9月)

### (4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験（ラット）

動物種/系統 性別 動物数/群	投与量 (mg/kg/日) /投与経路	投与期間	無毒性量 (mg/kg/日)	投薬に関連した主な所見 (mg/kg/日)
雌ラット /SD 雌各 22 例	0、0.025、 0.1、0.25 /経口 qd	妊娠 6～17 日	胚・胎児発生： 0.025 (0.02 倍 <sup>a)</sup> ) 母動物： 0.25 (0.2 倍 <sup>a)</sup> )	胚・胎児発生への影響： ・0.25：平均胎児体重の減少及び生存胎児数の減少 ・0.1 以上：発生毒性として胎児の外表異常（頭部及び尾部の奇形等）、内臓異常（血管系の位置異常又は欠損の奇形等）及び/又は骨格異常（腰椎の奇形等） 母動物への影響： ・0.25：一般毒性に関する毒性所見なし

a) 臨床曝露量との比較：ヒト臨床用量（5mg/日）の定常状態（サイクル1の14日）における総濃度のAUC（総幾何平均濃度 5777h・ng/mL）と胚・胎児発生試験の最終投与日（妊娠17日）の総濃度のAUCに基づいて算出した。

SD：Sprague Dawley

（承認時資料：2024年9月）

(6) 局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の一環として、一般状態、消化管の肉眼的及び病理組織学的評価を実施し、フルキンチニブの局所刺激性を評価した。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、フルキンチニブの主な毒性標的臓器は、肝胆道系（ALP、ALT、AST、CHOL及びTGの上昇、並びに肝細胞の壊死/変性及び胆管過形成）、腎臓（BUN上昇、腎糸球体変性、硝子円柱）、消化管（下痢及び消化管出血）、副腎（うっ血及び出血）、免疫系（胸腺のリンパ球の減少及び萎縮、脾臓の萎縮、腸間膜リンパ節の肥満細胞の浸潤）、ブルナー腺の変性、壊死及び炎症、造血系（骨髄の造血細胞減少）及び骨格系（大腿骨骨端軟骨の肥厚及び切歯の破損/喪失）であった。これらの毒性変化は、一部の骨格系の変化（ラットにおける切歯の破損/喪失）を除き、いずれも休薬により回復又は回復傾向を示した。（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

（承認時資料：2024年9月）

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験

フルキンチニブは、290～700 nmの波長範囲で光を吸収し、モル吸光係数は  $1000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  を上回る吸収極大を示し、ラット全身オートラジオグラフィ試験において、フルキンチニブはメラニン含有組織（ぶどう膜、眼、皮膚など）に分布することが示された。そのため、モルモットを用いた *in vivo* 光毒性試験を実施し、本薬の光毒性について検討した。その結果、フルキンチニブを最高用量の 100 mg/kg まで単回投与しても光毒性は認められなかった。

（承認時資料：2024年9月）

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：フリユザクラカプセル 1mg、フリユザクラカプセル 5mg  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：フルキンチニブ 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・フリユザクラによる治療を受けられる患者さんへ
- ・フリユザクラを処方された方へ ボトルの開閉方法のご案内

患者さん向け疾患情報サイト：

フリユザクラによる治療を受ける患者さん向け情報サイト

<https://www.takeda.co.jp/patients/fruzaqla/>

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ザルトラップ点滴静注、サイラムザ点滴静注、ロンサーフ配合、ロンサーフ配合錠、スチバーガ錠、アバスチン点滴静注用

### 7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 4 日

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フリユザクラカプセル 1mg	2024 年 9 月 24 日	30600AMX00251	2024 年 11 月 20 日	2024 年 11 月 22 日
フリユザクラカプセル 5mg	2024 年 9 月 24 日	30600AMX00245	2024 年 11 月 20 日	2024 年 11 月 22 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

8年間：2024年9月24日～2032年9月23日

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
フリュザクラ カプセル1mg	4291088M1024	4291088M1024	129750801	622975001
フリュザクラ カプセル5mg	4291088M2020	4291088M2020	129751501	622975101

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Ginsberg JM, et al. : N Engl J Med. 1983 ; 309 (25) : 1543-1546.
- 2) フルキンチニブの国際共同第Ⅲ相試験成績 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.6.12)
- 3) フルキンチニブの薬効薬理試験成績① (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2)
- 4) フルキンチニブの薬効薬理試験成績② (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2)
- 5) フルキンチニブの薬効薬理試験成績③ (2024年9月24日承認、CTD 2.6.2.2)
- 6) フルキンチニブの日本人患者における薬物動態の検討 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 7) フルキンチニブの薬物動態試験成績① (2024年9月24日承認、CTD 2.7.1.2)
- 8) フルキンチニブの薬物相互作用試験成績① (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 9) フルキンチニブの薬物相互作用試験成績② (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 10) フルキンチニブの薬物相互作用試験成績③ (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 11) フルキンチニブの薬物動態試験成績② (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 12) フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績(血球移行性) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4)
- 13) フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績(血漿蛋白結合率) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.4)
- 14) フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績(代謝) (2024年9月24日承認、CTD 2.6.4.5)
- 15) フルキンチニブの腎機能障害患者における薬物動態試験成績 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 16) フルキンチニブの肝機能障害患者における薬物動態試験成績 (2024年9月24日承認、CTD 2.7.2.2)
- 17) NDB を用いた調査結果の概要 (VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は2018年9月に中国で承認され、既に販売されている（販売名：Elunate）。その後、2023年11月に米国で承認され既に販売されている。2024年6月に欧州（EU）、2024年10月にオーストラリアにおいて承認されている（2026年2月現在）。

#### 米国／欧州における本剤の承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤型 含量	効能又は効果 用法及び用量
米国	FRUZAQLA	2023年 11月8日	カプセル： 1 mg、5 mg	<b>【効能又は効果】</b> フルオロピリミジン/オキサリプラチン/イリノテカンによる化学療法、抗 VEGF 療法、および RAS 野生型で医学的に適切な場合は抗 EGFR 療法の治療歴を有する転移性結腸・直腸癌（mCRC）の成人患者に対する治療 <b>【用法及び用量】</b> 推奨用量：1回5 mg を1日1回21日間連日経口投与し（食事の有無を問わない）、その後7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。
欧州（EU）	FRUZAQLA	2024年 6月20日	カプセル： 1 mg、5 mg	<b>【効能又は効果】</b> フルオロピリミジン/オキサリプラチン/イリノテカンによる化学療法、抗 VEGF 療法、および抗 EGFR 療法を含む標準療法の治療歴を有し、トリフルリジン・チピラシルまたはレゴラフェニブによる治療中に進行もしくはこれらに不耐の転移性結腸・直腸癌（mCRC）の成人患者に対する単剤療法 <b>【用法及び用量】</b> 推奨用量：1回5 mg（5 mg カプセル1個）を毎日およそ同じ時間に1日1回21日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

日本における承認事項は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5 mg を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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦等に関する海外情報

本邦の電子添付文書「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットの胚・胎児毒性試験において、最大臨床用量（5mg/日）におけるフルキンチニブの曝露量（AUC）の約0.05倍の曝露量で胎児の外表、内臓及び骨格の奇形並びに内臓及び骨格の変異からなる胎児異常及び催奇形性作用が認められている。[9.4 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が現れるおそれがある。[15.2 参照]

米国の添付文書（2025年2月）

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

Based on findings in animal studies and its mechanism of action, FRUZAQLA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In an embryo-fetal developmental study in pregnant rats, oral administration of fruquintinib during the period of organogenesis resulted in teratogenicity and embryo lethality at exposures below the clinical exposure (see Data). There are no data on the use of FRUZAQLA in pregnant women. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

##### Data

##### Animal Data

In an embryo-fetal developmental study in pregnant rats, daily oral administration of fruquintinib at doses  $\geq 0.1$  mg/kg [approximately 0.2 times the recommended clinical dose of 5 mg based on body surface area (BSA)] during the period of organogenesis resulted in fetal external (edema and head and tail abnormalities), visceral, and skeletal malformations. At doses of 0.25 mg/kg (approximately 0.5 times the recommended clinical dose of 5 mg based on BSA), an increase in postimplantation loss and reduction in live fetuses was observed.

#### 8.2 Lactation

##### Risk Summary

There are no data regarding the presence of fruquintinib or its metabolites in human milk or its effects on a breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in the breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with FRUZAQLA and for 2 weeks after the last dose.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

#### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating FRUZAQLA.

#### Contraception

Females and Males

Females of childbearing potential and males with female partners of childbearing potential should use effective contraception during treatment and for 2 weeks after the last dose of FRUZAQLA [see Warnings and Precautions (5.11) and Nonclinical Toxicology (13.1)].

#### Infertility

Females and Males

There are no data on the effects of fruquintinib on human fertility. Based on findings in animal studies, FRUZAQLA may impair female fertility [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

欧州の添付文書（2024年11月）

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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

Women of childbearing potential should be advised to use highly effective contraception during treatment and for at least 2 weeks following the last dose of fruquintinib.

#### Pregnancy

There are no clinical data available on the use of fruquintinib in pregnant women. Based on its mechanism of action, fruquintinib has the potential to cause foetal harm. Animal studies have shown reproductive toxicity, including foetal malformations (see section 5.3). FRUZAQLA should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with fruquintinib. If fruquintinib is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while on treatment, the patient must be informed of the potential hazard to the foetus.

#### Breast-feeding

The safe use of fruquintinib during breast-feeding has not been established. It is not known whether fruquintinib or its metabolites are excreted in human milk. There are no animal data on the excretion of fruquintinib in animal milk. A risk to the breast-feeding newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment and for 2 weeks after the last dose.

#### Fertility

There are no data on the effects of fruquintinib on human fertility. Results from animal studies indicate that fruquintinib may impair male and female fertility (see section 5.3).

オーストラリアの分類

An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	D (2024年10月)
---	--------------

参考：分類の概要

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児等に関する記載

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書記載内容とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2025年2月）

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

**8.4 Pediatric Use**

The safety and efficacy of FRUZAQLA in patients younger than 18 years of age have not been established.

欧州の添付文書（2024年11月）

**4.2 Posology and method of administration**

Special populations

*Paediatric population*

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

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

最新情報は医療関係者向けホームページ

[https://www.takedamed.com/medicine/detail?medicine\\_id=29812/](https://www.takedamed.com/medicine/detail?medicine_id=29812/) 参照

