

貯法：室温保存
有効期間：36カ月

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®カプセル1mg
フリュザクラ®カプセル5mg
FRUZAQLA® capsules 1mg & 5mg

規制区分：劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	1mg	5mg
承認番号	30600AMX00251	30600AMX00245
販売開始	2024年11月	2024年11月

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]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フリュザ克拉カプセル 1mg	フリュザ克拉カプセル 5mg
有効成分	1カプセル中 フルキンチニブとして 1mg	1カプセル中 フルキンチニブとして 5mg
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	

3.2 製剤の性状

販売名	フリュザ克拉カプセル 1mg	フリュザ克拉カプセル 5mg
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
識別コード	HM013 1mg	HM013 5mg
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

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

5. 効能又は効果に関する注意

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。

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。

7. 用法及び用量に関する注意

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	4mg/日
2段階減量	3mg/日
中止	3mg/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 ^{注)}	処置
高血圧	Grade 3	・ 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。 ・ 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。
	Grade 4	投与を中止する。
出血	Grade 2	・ Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ・ 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。
	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	・ 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。 ・ 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。
	ネフローゼ症候群	投与を中止する。

副作用	程度 ^{注)}	処置
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）	・ 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。 ・ 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。 ・ 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。
	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	・ Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ・ 回復後、休薬前の用量と同一用量で投与を再開できる。
	Grade 3	・ Grade 1以下に回復するまで休薬する。 ・ 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。
	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	・ Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・ 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。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAEに準じる。

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 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。
- 8.3 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、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。

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

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]

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]

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]

9.5 妊婦

妊娠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観、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発現するおそれがある。[15.2参照]

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。

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]

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。	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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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%)、喀血 (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¹⁾。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%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、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

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。
- ・キヤップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がない状態まで）左に回して開けること。

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、大腿骨端軟骨肥厚（ラット及びイヌ）、並びに切歯破損、変性及び壞死（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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

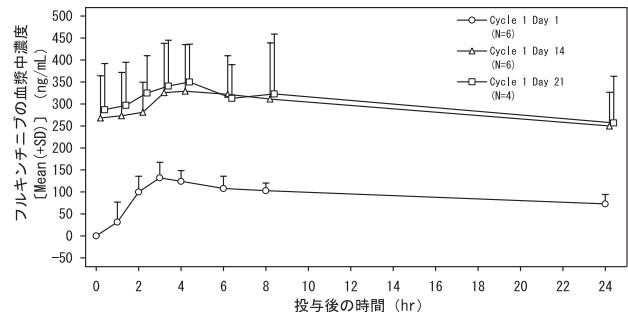
16.1.1 単回及び反復投与

日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者6例に本剤5mgを1日1回3週間連日経口投与し、その後1週間休薬を1サイクルとして投与したときの1サイクル目における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった²⁾。

フルキンチニブの薬物動態パラメータ

Day	N	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (h*ng/mL)
1	6	3.0 (2.8, 4.0)	140 (18.1)	2109 (21.8)
14	6	4.8 (3.0, 7.6)	333 (30.2)	6581 (32.8)
21	4	4.9 (3.8, 7.6)	355 (24.7)	6789 (35.4)

幾何平均値 (%変動係数) [T_{max}は中央値 (最小値、最大値)]



フルキンチニブの血漿中濃度－時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人14例に本剤5mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるフルキンチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.97及び1.04であった³⁾（外国人データ）。

16.3 分布

フルキンチニブの血漿中蛋白結合率は、約95%であった（*in vitro*）⁴⁾。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*）⁵⁾。

16.4 代謝

フルキンチニブは、主にCYP3A4/5で代謝される（*in vitro*）⁶⁾。健康成人6例に¹⁴C標識したフルキンチニブ5mg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%）⁷⁾（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C標識したフルキンチニブ5mgを単回経口投与したとき、投与14日後までに投与量の約60%が尿中に、約30%が糞便中に排泄された。尿及び糞便中への未変化体としての排泄は、それぞれ投与量の0.50%及び5.34%であった⁷⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人8例に本剤5mg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 : 30～59mL/min）8例に本剤5mgを単回経口投与、又は重度腎機能障害患者（CLCr : 15～29mL/min）8例に本剤2mg^注を単回経口投与したときの用量補正後のC_{max}及びAUC_∞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⁸⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人8例に本剤5mg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2mg^注を単回経口投与したときの用量補正後のC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び0.91であった⁹⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人14例に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するリファンピシン併用投与時のフルキンチニブのC_{max}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.88及び0.35であった¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツ600mgを1日1回、又は弱いCYP3A誘導剤であるデキサメタゾン8mgを1日2回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与に対する、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AUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.69及び0.90と推定された。[10.2参照]

16.7.3 その他

(1) イトラコナゾール

健康成人14例にCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mg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}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.94及び1.10であった¹⁰⁾（外国人データ）。

（2）ラベプラゾール

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40mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mg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}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.08であった¹¹⁾（外国人データ）。

（3）ダビガトランエテキシラート

健康成人20例に本剤5mgとP-gp基質であるダビガトランエテキシラート150mg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}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.90及び0.91であった¹²⁾（外国人データ）。

（4）ロスバスタチン

健康成人12例に本剤5mgとBCRP基質であるロスバスタチン10mg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}及びAUC_∞の幾何平均値の比は、それぞれ0.84及び0.81であった¹²⁾（外国人データ）。

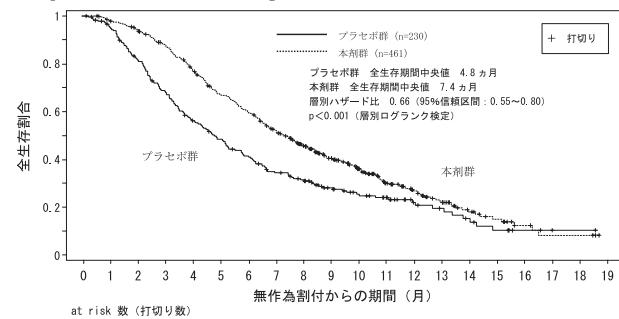
注) 本剤の承認用量は、1回5mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 國際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2試験、主要パート）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチニン^{注1)}、イリノテカン、抗VEGFT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^{注2)}、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）を対象に、最良な支持療法の存在下で本剤5mg又はプラセボを1日1回、3週間投与後に1週間休薬の投与スケジュールで経口投与した無作為化比較試験の結果^{注3)}、主要評価項目である全生存期間の中央値は、本剤群で7.4ヵ月（95%CI：[6.7, 8.2]）及びプラセボ群で4.8ヵ月（95%CI：[4.0, 5.8]）であった（ハザード比0.66、95%CI：[0.55, 0.80]、層別ログランク検定p<0.001）¹³⁾。



Kaplan-Meier全生存期間曲線 (ITT解析対象集団)

副作用は、治験薬の投与を1回以上受けた本剤群の安全性解析対象456例のうち、395例（86.6%）に認められた。本剤群の主な副作用は、高血圧（29.2%）、無力症（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（18.6%）、下痢（18.0%）、食欲減退（16.0%）及び甲状腺機能低下症（15.6%）であった¹³⁾。

注1) 術後補助療法としてオキサリプラチニンを投与中又は投与終了後6ヵ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ニンによる治療がなくとも適格とした。

注2) 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、B-Raf proto-oncogene (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。

注3) データカットオフ日：2022年6月24日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルキンチニブは、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR1、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^{14,15)}。

18.2 抗腫瘍作用

フルキンチニブは、ヒト結腸・直腸癌由来HT-29細胞株を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）¹⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

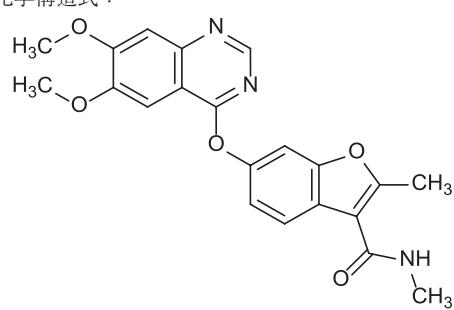
一般名：フルキンチニブ（Fruquintinib）[JAN]

化学名：6-[（6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl）oxy]-N,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide

分子式：C₂₁H₁₉N₃O₅

分子量：393.39

化学構造式：



性状：白色～オフホワイトの粉末である。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈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]

23. 主要文献

1) 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) 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）

3) 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）

4) 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）

5) 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）

6) 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）

7) 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）

8) 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）

9) 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）

10) 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）

11) 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）

12) 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）

- 13) 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）
- 14) 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）
- 15) 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）
- 16) 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）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号