

## 審議結果報告書

令和6年8月16日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] フリュザクラカプセル1mg、同カプセル5mg  
[一般名] フルキンチニブ  
[申請者名] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年9月29日

### [審議結果]

令和6年8月2日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

審査報告書の修正表

[販売名] フリュザクラカプセル1mg、同カプセル5mg  
[一般名] フルキンチニブ  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年9月29日

令和6年7月19日付の上記品目の審査報告書別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後		修正前	
		中央値 [95%CI] (カ月)	プラセボ群 4.8 [ <u>4.0</u> , 5.8]	中央値 [95%CI] (カ月)	プラセボ群 4.8 [ <u>5.0</u> , 5.8]
32	表 25				

(下線部変更)

以上

審査報告書

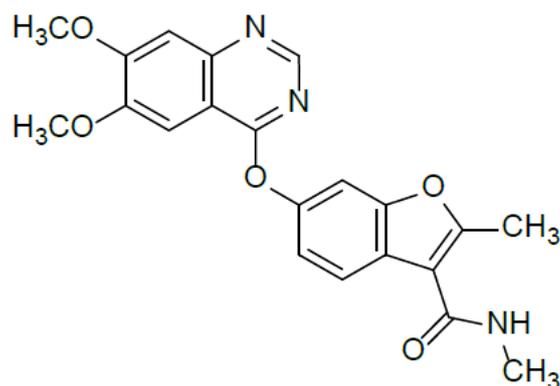
令和6年7月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] フリュザクラカプセル 1 mg、同カプセル 5 mg  
[一般名] フルキンチニブ  
[申請者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和5年9月29日  
[剤形・含量] 1カプセル中にフルキンチニブ 1 mg 及び 5 mg を含有するカプセル剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{21}H_{19}N_3O_5$

分子量： 393.39

化学名：

(日本名) 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

(英名) 6-[(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-N,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide

- [特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部  
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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。

[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。

審査報告 (1)

令和 6 年 5 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]                    フリュザクラカプセル 1 mg、同カプセル 5 mg  
[一 般 名]                    フルキンチニブ  
[申 請 者]                    武田薬品工業株式会社  
[申請年月日]                令和 5 年 9 月 29 日  
[剤形・含量]                1 カプセル中にフルキンチニブ 1 mg 及び 5 mg を含有するカプセル剤  
[申請時の効能・効果]

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[申請時の用法・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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	80
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	80

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

VEGF は、血管内皮細胞表面の VEGFR に結合して VEGFR シグナル伝達経路を活性化することにより、血管新生を促進する。VEGFR シグナル伝達経路の阻害は、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍への栄養及び酸素供給を妨げることが報告されている (Trends Mol Med 2007; 13: 223-30)。

本薬は、中国 HUTCHMED Limited 社により創製された VEGFR1、2 及び 3 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、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。

### 1.2 開発の経緯等

2 つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (FRESCO 試験) が 2014 年 12 月から実施された。また、3 つ以上の化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (FRESCO-2 試験) が 2020 年 8 月から実施された。

米国及び EU では、FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験を主要な臨床試験成績として、それぞれ 2023 年 3 月及び 2023 年 5 月に承認申請が行われ、米国では 2023 年 11 月に「FRUZAQLA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if RAS wild-type and medically appropriate, an anti-EGFR therapy.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2024 年 4 月時点において、本薬は 4 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、上記の FRESCO-2 試験への患者登録が 2020 年 11 月より開始された。

今般、FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～オフホワイトの粉末であり、性状、融点、吸湿性、溶解性、pH、酸解離定数及び分配係数について検討された。原薬には、8 種類の結晶形 (Form I (■■■■)、II (■■■■■■■■■■)、III (■■■■■■■■■■)、IV (■■■■■■■■■■)、V 及び VI (初期スクリーニング時のみ検出)、VII (■■■■■■■■■■)、並びに VIII (■■■■■■■■■■)) が認められているものの、実生産における製造方法では最終生成物として Form ■■■■ のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認された。

原薬の化学構造は、IR、UV-VIS、NMR (<sup>1</sup>H-及び <sup>13</sup>C-NMR)、質量分析及び単結晶 X 線構造解析により確認された。

## 2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX<sup>1)</sup> 及び XXXXXXXXXX<sup>2)</sup> を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
確認試験	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
結晶多形	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
類縁物質	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
残留溶媒	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
粒子径分布	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>
含量	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span>

重要工程は、中間体 XXXXXXXXXX<sup>3)</sup> 及び XXXXXXXXXX<sup>4)</sup> による XXXXXXXXXX 反応後、XXXXXXXXXX (XXXXXXXXXX 又は XXXXXXXXXX から XXXXXXXXXX) を経て XXXXXXXXXX を得る工程並びに XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX 工程とされ、各工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として XXXXXXXXXX が管理されている。

## 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、粒子径、結晶形（粉末 X 線回折）及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	ロットスケール	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋＋ア	60 カ月
加速試験	実生産スケール：3 ロット	40℃	75%RH	ルミニウムラミネート袋	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋並びに XXXXXXXXXX、アルミニウム及び XXXXXXXXXX の 3 層から成るラミネート外袋に入れて室温保存するとき、60 カ月と設定された。

1)

2)

3)

4)



## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 製剤の保存について

安定性試験の結果から、製剤は湿度の影響を受けやすいことが確認されており、申請者は以下の対策を講じている。また、申請者は、本剤の包装形態（21 カプセル入りのボトル包装）を踏まえ、XXXXXXXXXXが想定されることから、XXXXXXXXXXの安定性を確認中であることを説明している。

- 保存容器への乾燥剤の充填
- 保存に際しては、使用の都度密栓するよう、添付文書において注意喚起

機構は、申請者の説明を了承した。XXXXXXXXXXにおける安定性試験の確認結果については審査報告（2）に記載する。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 VEGFR 等のキナーゼ活性に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4）

ヒト VEGFR2（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値（平均値±標準偏差、n=3）は 25±10 nmol/L であった。

10 種類 of ヒトキナーゼ（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、<sup>32</sup>P 標識した ATP の取込みを指標に検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は表 5 のとおりであった。なお、別のヒトキナーゼ（PDGFRβ、TEK、CHK1、CDK1、CDK2、CDK5、FLT3、EGFR、MET 及び EPHB4）（組換えタンパク）のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が、FRET 法により検討され、いずれのキナーゼに対しても阻害作用は認められなかった。

表 5 キナーゼ活性に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	キナーゼ	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)
VEGFR3	0.5	KIT	458
VEGFR1	33	FGFR2	553
VEGFR2	35	PDGFRα	601
RET	128	Fms	698
FGFR1	181	FGFR3	738

n=1

VEGFR2 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、VEGFR2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、時間分解蛍光測定法により検討された。その結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値（平均値±標準偏差、n=3）は 0.6±0.2 nmol/L であった。

VEGFR2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、VEGFR2 のキナーゼ活性に対する本薬及び M11（本薬の代謝物、6.2.1.2 参照）の阻害作用が、FRET 法により検討された。その結果、本薬及び M11 の IC<sub>50</sub> 値（平均値±標準偏差、n=3）は、それぞれ 15±3 及び 28±2 nmol/L であった。

VEGFR2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、VEGF 存在下における VEGFR2 のリン酸化に対する本薬及び M11 の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬及び M11 の IC<sub>50</sub> 値（n=1）は、それぞれ 2 及び 33 nmol/L であった。

ヌードマウス (3 例/群) を用いて、VEGF 投与による VEGFR2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、本薬経口投与 1、4、8、16 又は 24 時間後に VEGF を静脈内投与されたヌードマウスの肺組織におけるリン酸化 VEGFR2 の発現量を指標に検討された。その結果、本薬投与から 1、4 又は 8 時間後に VEGF を投与されたヌードマウスの肺組織において、VEGFR2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

### 3.1.2 VEGFR の下流のシグナル伝達分子に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3)

HUVEC 及び VEGFR2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、VEGFR2 及びその下流シグナル伝達分子 (AKT、ERK、Src 及び p38) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、各種キナーゼ (VEGFR2、AKT、ERK、Src 及び p38) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

### 3.1.3 血管新生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-3、4.2.1.1-5、4.2.1.1-8)

HUVEC の管腔形成に対する本薬の阻害作用が、HUVEC の管腔長を指標に検討された。その結果、本薬 30 及び 300 nmol/L による管腔形成の阻害率<sup>5)</sup> (n=1) は、それぞれ 74 及び 94%であった。

ニワトリの受精卵 (10 個/群) を用いて、本薬 (0.01、0.1 及び 1 nmol) による血管新生阻害作用が、受精卵の漿尿膜における微小血管密度を指標に検討された。その結果、本薬 0.1 及び 1 nmol 群において、本薬の血管新生阻害作用が認められた。

ヒト NSCLC 由来 NCI-H460 細胞株又はヒト腎細胞癌由来 Caki-1 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の血管新生阻害作用が検討された。皮下移植後 10 又は 11 日目から本薬が QD 21 日間経口投与され、CD31 (腫瘍組織の血管内皮マーカー) 陽性面積率<sup>6)</sup> が、免疫組織化学染色法により算出された。その結果、CD31 陽性面積率及び血管新生阻害率<sup>7)</sup> は表 6 のとおりであった。

表 6 本薬の血管新生阻害作用

細胞株	群	n	CD31 陽性面積率 (%)	血管新生阻害率 (%)
NCI-H460	溶媒対照	5	0.7642±0.2471	—
	本薬 0.77 mg/kg	5	0.6591±0.1645	13.8
	本薬 1.92 mg/kg	5	0.4497±0.2422 <sup>*1</sup>	41.1
	本薬 4.8 mg/kg	5	0.3653±0.0992 <sup>*2</sup>	52.2
	本薬 12 mg/kg	5	0.2550±0.1345 <sup>*2</sup>	66.6
Caki-1	溶媒対照	7	1.5951±0.2337	—
	本薬 0.8 mg/kg	7	1.2704±0.2131 <sup>*1</sup>	25.6
	本薬 2 mg/kg	7	0.7425±0.2316 <sup>*2</sup>	53.4
	本薬 5 mg/kg	7	0.4301±0.1349 <sup>*2</sup>	73.0

平均値±標準偏差、—: 該当せず、\*1: 溶媒対照 (0.5%CMC-Na) に対して p<0.05 (Dunnnett 検定)、\*2: 溶媒対照 (0.5%CMC-Na) に対して p<0.01 (Dunnnett 検定)

### 3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

#### 3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-3)

VEGF 存在下における HUVEC の増殖に対する本薬の阻害作用が、生細胞由来の還元酵素活性を指標

<sup>5)</sup> 管腔形成の阻害率 (%) = [1 - { (本薬群の管腔長) / (溶媒対照 (0.5%DMSO) の管腔長) } ] × 100

<sup>6)</sup> CD31 陽性面積率 (%) = { (CD31 陽性面積) / (腫瘍面積) } × 100

<sup>7)</sup> 血管新生阻害率 (%) = [ { (溶媒対照の CD31 陽性面積率の平均値) - (本薬群の CD31 陽性面積率の平均値) } / (溶媒対照の CD31 陽性面積率の平均値) ] × 100

に検討された。その結果、IC<sub>50</sub> 値 (n=2) は 1.2 及び 2.1 nmol/L であった。

### 3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-7)

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用の検討が 2 回 (実験 1 及び 2) 実施された。皮下移植後 8~17 日目<sup>8)</sup> から本薬が QD 21 日間<sup>9)</sup> 経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、本薬群における腫瘍増殖阻害率<sup>10)</sup> は表 7 のとおりであった。

表 7 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	由来	検討	n	本薬の用量 (mg/kg)	腫瘍増殖阻害率 (%)
HT-29	結腸・直腸癌	実験 1	6	0.77	46.4 <sup>*1</sup>
			6	1.92	60.8 <sup>*2</sup>
			6	4.8	80.6 <sup>*2</sup>
			6	12	89.2 <sup>*2</sup>
		実験 2	8	2	76.4 <sup>*2</sup>
			8	12	88.1 <sup>*2</sup>
NCI-H460	NSCLC	実験 1	7	0.77	40.9 <sup>*1</sup>
			7	1.92	56.9 <sup>*2</sup>
			7	4.8	71.8 <sup>*2</sup>
			7	12	79.3 <sup>*2</sup>
		実験 2	7	2	65.1 <sup>*2</sup>
			7	12	81.2 <sup>*2</sup>
Caki-1	腎細胞癌	実験 1	6	2	56.6 <sup>*1</sup>
		実験 2	7	0.8	34.0 <sup>*1</sup>
			7	2	51.6 <sup>*2</sup>
			7	5	63.2 <sup>*2</sup>
BGC-823	胃癌	実験 1	6	0.5	62.3
			6	1	74.2 <sup>*1</sup>
			6	2	95.4 <sup>*2</sup>
		実験 2	8	2	98.6 <sup>*2</sup>
			8	5	106.5 <sup>*2</sup>
			8	20	113.3 <sup>*2</sup>

\*1 : 溶媒対照 (0.5%CMC-Na) に対して p<0.05 (Student's t 検定)、\*2 : 溶媒対照 (0.5%CMC-Na) に対して p<0.01 (Student's t 検定)

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 受容体、イオンチャネル及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1)

87 種類の受容体、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の阻害作用が、放射性標識リガンド結合試験及び酵素活性試験により検討された。その結果、本薬 1 μmol/L で 50%以上の阻害作用を示した受容体等は認められなかった。

## 3.3 安全性薬理試験

### 3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

マウス (20 例/群) に本薬 0.5、5 又は 10 mg/kg が単回経口投与され、自発運動、行動及び運動協調性

<sup>8)</sup> 本薬投与開始の前日又は当日における腫瘍体積は、実験 1 では、HT-29 : 123~290 mm<sup>3</sup>、NCI-H460 : 100~333 mm<sup>3</sup>、Caki-1 : 137~299 mm<sup>3</sup>、BGC-823 : 93~258 mm<sup>3</sup>、実験 2 では、HT-29 : 95~264 mm<sup>3</sup>、NCI-H460 : 118~354 mm<sup>3</sup>、Caki-1 : 105~292 mm<sup>3</sup>、BGC-823 : 321~618 mm<sup>3</sup>であった。

<sup>9)</sup> 実験 1 の HT-29 のみ 20 日間

<sup>10)</sup> 腫瘍増殖阻害率 (%) = [1 - { (本薬群の最終測定時の腫瘍体積の平均値) - (本薬群の第 0 日目の腫瘍体積の平均値) } / { (対照群の最終測定時の腫瘍体積の平均値) - (対照群の第 0 日目の腫瘍体積の平均値) } ] × 100

に対する本薬の影響が、ポールテスト及び Irwin 法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.2 心血管系に及ぼす影響

#### 3.3.2.1 hERG カリウム電流に対する影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERG を導入した CHO 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する本薬 1、3、10 及び 20  $\mu\text{mol/L}$  の影響が検討された。その結果、本薬の  $\text{IC}_{50}$  値は 13.08  $\mu\text{mol/L}$  超<sup>11)</sup>であった。

#### 3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に対する影響 (CTD 4.2.1.3-4)

イヌ (6 例/群) に本薬 0.085、0.17 又は 0.34 mg/kg が単回経口投与され、心電図 (PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc 間隔、ST 振幅及び T 振幅)、心拍数及び血圧 (収縮期、拡張期及び平均血圧) に対する本薬の影響が検討された。その結果、すべての用量で一過性の心拍数増加が認められた。

イヌ (10 例/群) を用いた 39 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 0.01、0.03、0.1/0.06 (第 1~14 日は 0.1、15 日以降は 0.06) 又は 0.2/0.12 (第 1~14 日は 0.2、15 日以降は 0.12) mg/kg を QD 経口投与した際の心電図 (PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc 間隔及び ST 振幅) 及び心拍数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬 0.2/0.12 mg/kg 投与により心拍数減少が認められた。

イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験 (6 例/群、本薬 0.03、0.1 又は 0.3 mg/kg QD 経口投与) 及び 13 週間反復投与毒性試験 (10 例/群、本薬 0.03、0.06 又は 0.12 mg/kg QD 経口投与) (5.2 参照) においては、心血管系 (心電図、心拍数及び血圧<sup>12)</sup>) に対する本薬の影響は認められなかった。

### 3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

イヌ (6 例/群) に本薬 0.085、0.17 又は 0.34 mg/kg が単回経口投与され、呼吸数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

イヌ (10 例/群) を用いた 13 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、本薬 0.03、0.06 及び 0.12 mg/kg を QD 経口投与した際の呼吸数及び酸素飽和度に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4-1、4.2.1.4-2、4.2.1.4-3、4.2.1.4-4)

①EGFR エクソン 19 欠失変異を有するヒト NSCLC 由来 PC-9 細胞株、②EGFR L858R 変異を有するヒト NSCLC 由来 NCI-H3255 細胞株、③EGFR を高発現するヒト NSCLC 由来 NCI-H292 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬単独又は本薬と各種化学療法 (ゲフィチニブ又は theliatinib (EGFR 阻害剤、本邦未承認)) との併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 200~300  $\text{mm}^3$  に達した日から表 8 に示す用量がそれぞれ①32、②49 又は③21 日間 QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。

また、MET 遺伝子増幅を有するヒト NSCLC 由来 NCI-H1993 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬単独又は本薬と savolitinib (MET 阻害剤、本邦未承認) との併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 250  $\text{mm}^3$  となるように群分けを行い、皮下移植後 11 日目から表 8 に示

<sup>11)</sup> 20  $\mu\text{mol/L}$  の検討において、灌流終了時の濃度は 13.08  $\mu\text{mol/L}$  であり、hERG カリウム電流の阻害率は 50% 未満であった。

<sup>12)</sup> 血圧に対する本薬の影響は、イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験でのみ検討された。

す用量が 21 日間 QD 経口投与され、腫瘍体積が算出された。

その結果、各種細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける腫瘍増殖阻害率<sup>10)</sup>は、表 8 のとおりであった。

表 8 ヒト NSCLC 由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける  
本薬単独又は本薬と各種化学療法との併用による腫瘍増殖抑制作用

細胞株	用量		n	腫瘍増殖阻害率 (%)	単独投与群に対する p 値*
	本薬	化学療法			
PC-9	2 mg/kg	—	8	58.3	—
	—	ゲフィチニブ 5 mg/kg	16	63.3	—
	2 mg/kg	ゲフィチニブ 5 mg/kg	16	100.4	本薬単独：p<0.01 ゲフィチニブ単独：p<0.01
NCI-H3255	2 mg/kg	—	7	79.8	—
	—	ゲフィチニブ 1 mg/kg	7	62.4	—
	2 mg/kg	ゲフィチニブ 1 mg/kg	7	91.1	本薬単独：p<0.05 ゲフィチニブ単独：p<0.01
NCI-H292	2 mg/kg	—	7	48.7	—
	—	theliatinib 15 mg/kg	7	63.5	—
	2 mg/kg	theliatinib 15 mg/kg	7	98.7	本薬単独：p<0.01 theliatinib 単独：p<0.01
NCI-H1993	2 mg/kg	—	8	53.9	—
	—	savolitinib 30 mg/kg	8	58.5	—
	2 mg/kg	savolitinib 30 mg/kg	8	94.6	本薬単独：p<0.01 savolitinib 単独：p<0.01

—：該当せず、\*：Student's t 検定

マウス結腸・直腸癌由来 CT26.WT 細胞株を皮内又は皮下移植した BALB/c マウスを用いて、本薬単独又は本薬と各種化学療法（抗 PD-L1 抗体、抗 PD-1 抗体、CPT-11/5-FU 又は L-OHP/5-FU）との併用による腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積<sup>13)</sup>に基づき群分けした日を第 0 又は 1 日目とし、第 1 日目から表 9 に示す用量が投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、各 BALB/c マウスに対する腫瘍増殖阻害率<sup>10)</sup>は、表 9 のとおりであった。

<sup>13)</sup> 本薬投与開始の前日又は当日における平均腫瘍体積は、抗 PD-L1 抗体を用いた検討では約 60 mm<sup>3</sup>、抗 PD-1 抗体を用いた検討では 76~79 mm<sup>3</sup>、CPT-11/5-FU を用いた検討では 76~81 mm<sup>3</sup>、L-OHP/5-FU を用いた検討では 140~156 mm<sup>3</sup>であった。

表9 CT26.WT 細胞株を皮内又は皮下移植した BALB/c マウスにおける  
本薬単独又は各種化学療法との併用による腫瘍増殖抑制作用

化学療法	用量		n	腫瘍増殖阻害率 (%)	単独投与群に対する p 値 <sup>*3</sup>
	本薬 <sup>*1</sup>	化学療法 <sup>*2</sup>			
抗 PD-L1 抗体	5 mg/kg	—	15	37.5	—
	—	5 mg/kg	15 <sup>*4</sup>	42.6	—
	5 mg/kg	5 mg/kg	15	77.8	本薬単独：p<0.01 併用薬単独：p<0.01
抗 PD-1 抗体	2 mg/kg	—	14	48.2	—
	—	10 mg/kg	14	37.1	—
	2 mg/kg	10 mg/kg	14	74.8	本薬単独：p<0.05 併用薬単独：p<0.05
CPT-11/5-FU	2 mg/kg	—	14	48.2	—
	—	CPT-11 5 mg/kg 5-FU 25/50 mg/kg	14	30.9	—
	2 mg/kg	CPT-11 5 mg/kg 5-FU 25/50 mg/kg	14	65.5	本薬単独：p=0.192 併用薬単独：p<0.01
L-OHP/5-FU	2 mg/kg	—	7	50.5	—
	—	L-OHP 4 mg/kg 5-FU 50 mg/kg	7	59.3	—
	2 mg/kg	L-OHP 4 mg/kg 5-FU 50 mg/kg	7	80.7	本薬単独：p<0.05 併用薬単独：p<0.05

—：該当せず、\*1：抗 PD-L1 抗体、抗 PD-1 抗体、CPT-11/5-FU 及び L-OHP/5-FU を用いた検討では、それぞれ QD 14、18、18 及び 12 日間投与、\*2：抗 PD-L1 抗体は週 2 回、合計 4 回投与、抗 PD-1 抗体は週 2 回、合計 5 回投与、CPT-11/5-FU は CPT-11 を第 1、8 及び 15 日目に投与、5-FU 25 mg を第 1 及び 5 日目に投与、5-FU 50 mg を第 8 及び 15 日目に投与、L-OHP/5-FU は L-OHP 及び 5-FU をいずれも第 1 及び 8 日目に投与、\*3：Student's t 検定、\*4：第 10 日目に腫瘍の潰瘍化が認められたため、1 例を安楽死

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び結腸・直腸癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、VEGFR1、2 及び 3 に対する阻害作用を有する低分子化合物であり（3.1.1 参照）、腫瘍における血管新生を阻害することにより（3.1.3 参照）、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本薬の作用機序に加えて、本薬はヒト結腸・直腸癌由来 HT-29 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.4.2 参照）等を考慮すると、結腸・直腸癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と、結腸・直腸癌に対して本邦で承認されている血管新生阻害作用を有するレゴラフェニブとの薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

いずれも VEGFR を標的とする点では同一であるが、レゴラフェニブは VEGFR1 及び 2 に加え、RET、RAF-1、KIT、PDGFRβ 及び BRAF に対しても阻害作用を示した（Int J Cancer 2011; 129: 245-55）。一方、本薬は主に VEGFR1、2 及び 3 に対して阻害作用を示し、RET 等への阻害作用は VEGFR1、2 及び 3 に対する阻害作用と比較して限定的であった（3.1.1 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、VEGFR 以外のキナーゼに対する本薬の阻害作用と結腸・直腸癌に対する腫瘍増殖抑制作用との関連等については、現時点で不明な点が残されていると考える。

これらの点及びレゴラフェニブとの差異を含めた本薬の薬理学的特性に関する知見については、臨床使用時において、適切な患者選択の観点で有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、イヌ等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

イヌ血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: 0.5 ng/mL)。ラット組織中における放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた (定量下限: 9.59 ng Eq./g)。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与

雌雄イヌに本薬 0.3 mg/kg を単回静脈内投与、又は絶食下で本薬 0.1、0.3 若しくは 1 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 10)。経口投与で検討された用量範囲において、本薬の  $C_{max}$  は用量比を下回って増加した。本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を経口投与した際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。

表 10 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、単回静脈内又は経口投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	n	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^*$ (h)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}^*$ (h)
静脈内	0.3	雄	3	247±35.0	1.0 (1.0, 3.0)	3,453±326	14.8 (8.91, 16.4)
		雌	3	269±6.40	0.080 (0.080, 0.50)	4,057±167	14.7 (14.0, 15.0)
経口	0.1	雄	3	57.2±20.9	2.0 (2.0, 3.0)	759±235	13.1 (10.1, 13.4)
		雌	3	62.9±16.2	3.0 (2.0, 4.0)	822±210	11.9 (6.75, 13.8)
	0.3	雄	3	160±48.0	4.0 (4.0, 4.0)	2,338±487	15.4 (15.2, 17.2)
		雌	3	98.6±57.0	4.0 (4.0, 4.0)	1,756±970	15.3 (14.6, 16.4)
	1.0	雄	3	359±243	4.0 (3.0, 4.0)	6,140±3,522	14.1 (7.13, 20.8)
		雌	3	345±38.0	4.0 (4.0, 4.0)	5,997±655	15.8 (8.63, 18.8)

平均値±標準偏差、\* : 中央値 (最小値, 最大値)

##### 4.1.2 反復投与

雌雄イヌに本薬 0.03、0.06 又は 0.12 mg/kg を QD 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 11)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加し、反復投与による本薬の顕著な蓄積は認められなかった。

表 11 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、13 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)		t <sub>max</sub> * (h)		AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.03	5	13.0±1.45	17.4±6.35	8.00 (1.00, 12.0)	2.00 (2.00, 4.00)	209±30	199±29
	0.06	5	23.6±1.85	28.9±3.47	8.00 (2.00, 12.0)	2.00 (2.00, 4.00)	390±56	417±67
	0.12	5	69.1±12.2	73.2±25.2	1.00 (1.00, 2.00)	2.00 (1.00, 4.00)	992±206	872±249
91	0.03	5	18.0±4.09	17.1±4.54	4.00 (1.00, 24.0)	2.00 (1.00, 4.00)	312±29	284±73
	0.06	5	35.5±4.32	41.5±14.5	4.00 (1.00, 4.00)	2.00 (2.00, 12.00)	594±89	802±304
	0.12	5	129±21.7	80.4±19.5	2.00 (2.00, 4.00)	2.00 (1.00, 12.00)	1,820±803	1,140±289

平均値±標準偏差、\*：中央値（最小値，最大値）

### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 0.5~5 μmol/L の P<sub>app A→B</sub> は約 30×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。この結果から、申請者は、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雌雄アルビノラットに <sup>14</sup>C 標識体 2 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラット及びアルビノラットのいずれにおいても、放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は大部分の組織で投与 4 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて、①大腸、②ぶどう膜管（眼）、③肝臓、④小腸及び⑤有色皮膚における組織中放射能の AUC<sub>last</sub>（それぞれ①149,055、②107,057 (64,790)、③69,621、④46,964 及び⑤13,806 ng Eq·hr/g）は、血液中放射能の AUC<sub>last</sub>（3,164 ng Eq·hr/g）と比較して特に高値を示した。また、雄性アルビノラットにおいて、①肝臓、②小腸、③大腸、④膀胱及び⑤腎臓における組織中放射能の AUC<sub>last</sub>（それぞれ①71,344、②58,711、③58,537、④38,007 及び⑤13,928 ng Eq·hr/g）は、血液中放射能の AUC<sub>last</sub>（5,493 ng Eq·hr/g）と比較して特に高値を示し、雌性アルビノラットにおいて、①肝臓、②小腸、③大腸、④腎臓及び⑤ハーダー腺における組織中放射能の AUC<sub>last</sub>（それぞれ①72,233、②40,339、③15,936、④18,213 及び⑤18,046 ng Eq·hr/g）は、血液中放射能の AUC<sub>last</sub>（2,853 ng Eq·hr/g）と比較して特に高値を示した。有色ラット及びアルビノラットの大部分の組織において、放射能濃度は投与 168 時間後までに定量下限未満となったものの、有色ラットの眼及びぶどう膜では投与 504 時間後においても放射能が検出された。当該結果から、本薬はメラニンに結合することが示唆されたものの、申請者は、以下の理由から、本薬の臨床使用時に、本薬のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。なお、皮膚における本薬の安全性については、「7.R.3.4 皮膚障害」の項に記載する。

- イヌを用いた反復投与毒性試験において、皮膚の所見や眼科学的所見は認められなかったこと（5.2 参照）
- 臨床試験において眼に安全性上の特段の懸念は認められなかったこと
- 臨床試験において光線過敏性反応等は認められなかったこと

#### 4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬 (1~10 µmol/L) を 37°C で 6 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、①マウス、②ラット、③イヌ及び④ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ①91.2~92.8%、②95.6~96.5%、③87.3~88.7%及び④95.3~95.4%であった。

#### 4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ及びヒトの血液と本薬 (1 µmol/L) を 60 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.733、0.792及び 0.601 であった。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において生存胎児数の減少や催奇形性が認められたこと (5.5 参照) を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬 (10 µmol/L) を NADPH 存在下において 37°C で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、ヒト肝ミクロソームにおける主な代謝物として M10 (水酸化体) が検出された。

申請者は、以下の結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与すると考える旨を説明している。なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.R.1 CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (10 µmol/L) を、CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) に対するモノクローナル抗体の存在下又は非存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。また、FMO を不活化<sup>14)</sup>したヒト肝ミクロソームと本薬 (10 µmol/L) を 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、M1/M7<sup>15)</sup> (いずれも脱メチル化体) の生成に対する CYP3A、CYP2C9 及び FMO の寄与率はそれぞれ 41.1、39.2 及び 19.0%であった。また、M2 (水酸化体) の生成に対する CYP2C9、CYP2C8 及び CYP3A の寄与率はそれぞれ 46.5、43.3 及び 21.4%であった。M10 の生成に対する CYP3A、CYP2C9 及び FMO の寄与率はそれぞれ 77.7、28.1 及び 23.0%であった。
- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5) と本薬 (10 µmol/L) を NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートした。その結果、本薬の代謝に対する CYP3A4 及び CYP3A5 の寄与率はそれぞれ 92.5%以上及び 6.71%以下であった。その他の CYP 分子種の本薬の代謝に対する寄与率は 0.53%以下であった。

<sup>14)</sup> ヒト肝ミクロソームを 45°C で 5 分間インキュベートし不活化した。

<sup>15)</sup> LC において M1 と M7 の分離が不十分であった。

### 4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未挿入又は挿入施術後の雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 2 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に①未変化体、②M2 及び③M11 (脱メチル化体) が認められた (血漿中総放射能に対する割合は雄及び雌でそれぞれ①58.8 及び 78.5%、②12.2 及び 14.0%、並びに③2.72 及び 2.02%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された投与 168 時間後までの尿中には、主に①M285 (脱キナゾリン体) が認められ、②未変化体の割合は少なかった (投与放射能に対する割合は雄及び雌でそれぞれ①10.1 及び 6.08%、並びに②0.09 及び 0.09%)。
- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットから採取された投与 168 時間後までの糞中には、主に①M365 (メチル化体)、並びに②M1 及び M2 が認められ、③未変化体の割合は少なかった (投与放射能に対する割合は雄及び雌でそれぞれ①15.1 及び 6.92%、② (M1 と M2 の合計) 4.78 及び 15.8%、並びに③5.00 及び 7.48%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットから採取された投与 72 時間後までの胆汁中には、主に①M459 (脱メチル化体) が認められ、②未変化体の割合は少なかった (投与放射能に対する割合は雄及び雌でそれぞれ①17.6 及び 16.9%、並びに②0.56 及び 0.39%)。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未挿入の雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 2 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の①尿及び②糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、雄及び雌でそれぞれ①24.5 及び 20.2%、並びに②69.7 及び 73.1%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 2 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の①尿、②糞及び③胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、雄及び雌でそれぞれ①28.4 及び 31.7%、②29.8 及び 25.8%、並びに③33.3 及び 33.2%であった。

### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質 (分子量 : 393.39、Log D (pH 7.4) : 3.15) を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (CYP1A2 では 0.0488~200  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6 では 0.0171~12.5  $\mu\text{mol/L}$ 、その他は 0.08~50  $\mu\text{mol/L}$ ) を CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>16)</sup> 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質<sup>17)</sup> とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

#### 4.5.2 酵素誘導

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の  $C_{\text{max}}$  (291 ng/mL<sup>18)</sup>) 及び本薬の血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト凍結肝細胞と本薬 (0.1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) を 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量等が検討された。その結果、CYP2B6 の mRNA 発現量については本薬の濃度依存的な増加が認められた。また、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加は、それぞれ溶媒対照の 196%以下、351%以下及び 159%以下であり、陽性対照<sup>19)</sup> の 0.96%以下、13.2%以下及び 1.31%以下であった。

#### 4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は OATP1B1、OATP1B3、P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

- ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (0.2~20  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送が検討された。その結果、OATP1B1 及び 1B3 非発現細胞株に対する OATP1B1 及び 1B3 発現細胞株における本薬の取込み速度の比はそれぞれ 1.01~1.22 及び 1.23~1.42 であった。
- Caco-2 細胞株を用いて、排出トランスポーター阻害剤 (ベラパミル 10  $\mu\text{mol/L}$ ) の存在下及び非存在下における本薬 (0.5~5  $\mu\text{mol/L}$ ) の透過性が検討された。その結果、本薬の透過性及び efflux ratio に排出トランスポーター阻害剤による明確な影響は認められなかった。

<sup>16)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質としてそれぞれフェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルフアン、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

<sup>17)</sup> CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質としてそれぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルフアン、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

<sup>18)</sup> 海外第 I 相試験 (2015-013-00US1 試験) において本薬 5 mg QD 経口投与した際の 14 日目の曝露量 (6.2.8 参照)

<sup>19)</sup> CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照としてそれぞれオメプラゾール (50  $\mu\text{mol/L}$ )、フェノバルビタール (1,000  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びリファンピシン (10  $\mu\text{mol/L}$ ) が用いられた。

下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp 又は BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。一方で、本薬による OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE-2K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。なお、本薬による P-gp 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「6.2.2 薬物相互作用試験」の項に記載する。

- Caco-2 細胞株、及びヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質<sup>20)</sup>の輸送に対する本薬 (P-gp 及び BCRP では 0.1~20 µmol/L、その他は 0.156~20 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対する阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 4.60 及び 1.29 µmol/L)、その他のトランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された (表 12)。ラットでは急性症状は認められず、イヌでは活動性低下が認められた。経口投与における概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 2,000 mg/kg 超及び 1,000 mg/kg 超と判断された。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0*、2,000	2,000: 下痢、体重低値、胃粘膜赤色斑・多巣性出血・粘膜うっ血、胆管拡張・粘膜上皮過形成・壊死・炎症性細胞浸潤、十二指腸拡張・粘膜多巣性出血/うっ血・多発性小巣状炎症性細胞浸潤 (雄)	>2,000	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1,000	1,000: 体重・摂餌量低値、活動性低下、下痢、血便 (雌雄)、ヘモグロビン・ヘマトクリット・アルブミン・A/G 比低値、十二指腸・盲腸・結腸・直腸粘膜多巣性小限局性出血 (雄)	>1,000	4.2.3.1-2

\* : 0.5%CMC-Na

#### 5.2 反復投与毒性試験

ラット (4、13 及び 26 週間) 及びイヌ (4、13 及び 39 週間) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 13)。これらのうち、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験を除く反復投与毒性試験は参考資料として提出された。ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、肝臓肝細胞変性又は壊死、尿中タンパク陽性、腎臓尿細管上皮細胞変性又は空胞化、下痢、消化管粘膜出血、胸腺及び脾臓萎縮、リンパ球減少、骨髓細胞充実性低下、副腎うっ血及び出血、大腿骨骨端軟骨肥厚が認められた。ラ

<sup>20)</sup> P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれジゴキシシン (5 µmol/L)、エストロン-3-硫酸 (2.5 µmol/L)、エストロン-3-硫酸 (20 nmol/L)、エストラジオール-17β-グルクロニド (5 µmol/L)、*p*-アミノ馬尿酸 (3 µmol/L) 及びエストロン-3-硫酸 (1 µmol/L)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン (OCT2 では 100 µmol/L、その他では 20 µmol/L) が用いられた。

ットでは肝臓胆管過形成、腎臓糸球体変性及び壊死、十二指腸ブルンナー腺変性及び壊死、副腎変性及び壊死、切歯破損、変性及び壊死も認められた。

本薬の毒性所見のうち、肝臓、腎臓、消化管及びリンパ系への影響は本薬の VEGFR 阻害作用と関連している可能性があり、本薬の臨床試験において関連する有害事象が認められていることから、添付文書において情報提供及び注意喚起する旨を申請者は説明している。また、造血系及び副腎に対する影響は、本薬の VEGFR 阻害作用と関連している可能性があるが、本薬の臨床試験において関連する有害事象は認められておらず、臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断され、当該用量を投与したときの非結合型本薬の曝露量 (AUC<sub>last</sub>) は 64 ng・h/mL であり、臨床曝露量<sup>21)</sup>と比較して 0.2 倍であった。イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 0.03 mg/kg/日未満と判断された。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0 <sup>*1</sup> 、2、20、60	<p><u>死亡又は瀕死期屠殺例</u> 20 : 1/10 例 (雄) 60 : 9/10 例 (雄)、9/10 例 (雌) 眼脂、下痢、消瘦、血中尿素窒素高値、肝臓肝細胞多巣性壊死、腎臓尿細管上皮細胞壊死、精巣精細管変性・精子減少・多核巨細胞、精巣上体精子減少</p> <p><u>生存例</u> 20 : 腎臓尿細管硝子円柱 (雌雄)、胃粘膜限局性出血 (雄)、尿中白血球陽性 (雌) ≥20 : 体重・摂餌量低値、立毛、円背位、活動性低下、鼻孔周囲乾燥物、血中 ALT・AST・クレアチニン高値、血中総タンパク・アルブミン・A/G 比低値、肝臓小葉間胆管過形成・肝細胞巣状壊死、副腎多巣性うっ血・出血、十二指腸炎症性細胞浸潤・限局性粘膜出血 (雌雄)、リンパ球比率低値、血中 ALP 高値、骨髄顆粒球減少、肝臓・脾臓・腎臓・胸腺重量低値、副腎重量高値、胸腺萎縮・リンパ球減少・皮質/髓質境界不明瞭、脾臓萎縮、骨髄造血細胞減少 (雄)、血小板数低値、MCV・MCH 高値、血中コレステロール・総ビリルビン・トリグリセリド・アミラーゼ・リパーゼ高値、尿中タンパク陽性 (雌) 60 : 赤血球数・ヘモグロビン・白血球数低値、腎臓糸球体変性、副腎皮質細胞腫大、骨髄造血細胞減少 (雌)</p> <p>回復期間終了後： 切歯破損、胸腺萎縮</p>	2	4.2.3.2-1 (参考)

<sup>21)</sup> 2015-013-00US1 試験 (CTD 5.3.3.5-2) における、進行固形癌患者に本薬 5 mg を QD 投与した際の定常状態の非結合型本薬の AUC<sub>24h</sub> (272 ng・h/mL)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 +回復 4週間	0 <sup>*1</sup> 、0.3、0.6、1.2/2.4 <sup>*2</sup>	<p>死亡又は瀕死期屠殺例</p> <p>1.2/2.4 : 1/15 例 (雄)</p> <p>円背位、削瘦、赤色鼻汁、皮膚変色、副腎うっ血・出血・変性・壊死、十二指腸ブルンナー腺炎症</p> <p>生存例</p> <p>≥0.3<sup>*9</sup> : ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血中 ALT・ALP・無機リン・尿素窒素高値、下顎切歯変性・壊死 (雄)、胸腺重量低値 (雌)</p> <p>≥0.6 : 下顎切歯破損・炎症・歯槽骨骨芽細胞及び破骨細胞増加 (雌雄)、MCH 高値、尿 pH 高値 (雄)、血中 ALT 高値、脾臓鉍質沈着、腸管膜リンパ節肥満細胞浸潤、下顎切歯変性・壊死 (雌)</p> <p>1.2/2.4 : 摂餌量低値、大腿骨骨端軟骨肥厚、骨髓細胞充実性低下 (雌雄)、体重低値、MCV 高値、血小板数低値、胸腺重量低値、十二指腸ブルンナー腺変性・壊死、腸管膜リンパ節肥満細胞浸潤 (雄)、MCH 高値、網赤血球数低値、血中 ALP 高値、十二指腸ブルンナー腺炎症、肝臓細胞質内色素沈着 (雌)</p> <p>回復期間終了後 :</p> <p>MCV・MCH 高値、血中無機リン高値、下顎切歯変性・壊死・破損・炎症・歯槽骨骨芽細胞及び破骨細胞増加</p>	0.3	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	26週間 +回復 4週間	0 <sup>*1</sup> 、0.5/0.25 <sup>*3</sup> 、1.5/0.75 <sup>*3</sup> 、5/3 <sup>*4</sup> /1.5 <sup>*3</sup> 、10/6 <sup>*4</sup>	<p>死亡又は瀕死期屠殺例</p> <p>1.5/0.75 : 1/15 例 (雌)</p> <p>5/3/1.5 : 13/15 例 (雄)、3/15 例 (雌)</p> <p>10/6 : 15/15 例 (雄)、15/15 例 (雌)</p> <p>腎臓糸球体腫大・変性・壊死、腎臓尿細管上皮細胞変性及び腫脹・壊死・内腔狭窄、肝臓単細胞壊死、骨髓造血細胞減少 (雌雄)、胆管拡張・肥厚・上皮過形成・上皮壊死・炎症性細胞浸潤、肝臓肝細胞巣状壊死、腎臓リンパ球浸潤、副腎出血、脾臓萎縮 (雄)、摂餌量低値 (雌)</p> <p>生存例</p> <p>0.5/0.25 : 鼻汁 (雄)</p> <p>≥0.5/0.25 : 切歯脱落、眼脂 (雌雄)、体重増加量・体重低値、粘液便、軟便、肛門生殖器汚染、活動性低下、鼻腔汚染 (雄)、血中総タンパク・アルブミン低値 (雌)</p> <p>≥1.5/0.75 : 血中総タンパク・アルブミン低値、尿中タンパク・白血球陽性 (雄)、体重増加量・体重低値、活動性低下、鼻腔汚染、血中 ALT・ALP 高値、A/G 比低値 (雌)</p> <p>≥5/3/1.5 : 血中コレステロール・トリグリセリド高値 (雌雄)、摂餌量低値、A/G 比低値 (雄)、血中グルコース低値、血中尿素窒素高値、尿中タンパク・白血球陽性 (雌)</p> <p>&lt;13週間後病理組織学的検査&gt;</p> <p>≥5/3/1.5 : 肝臓胆管線維化、大腿骨軟骨細胞肥大 (雌雄)、腎臓リンパ球浸潤、胸腺萎縮 (雄)</p> <p>&lt;26週間後病理組織学的検査&gt;</p> <p>0.5/0.25 : 副腎皮質巣状壊死 (雌雄)</p> <p>≥1.5/0.75 : 腎臓尿細管硝子円柱 (雄)</p> <p>≥5/3/1.5<sup>*10</sup> : 胆管拡張・肥厚・上皮過形成・上皮壊死・炎症性細胞浸潤、肝臓肝細胞巣状壊死、腎臓リンパ球浸潤・尿細管硝子円柱・尿細管上皮細胞腫脹、副腎出血、脾臓・胸腺萎縮、骨髓造血細胞減少、大腿骨軟骨細胞肥大 (雌)</p> <p>回復期間終了後 :</p> <p>体重低値<sup>*11</sup>、血中グルコース低値<sup>*11</sup>、切歯喪失</p>	<0.5/0.25	4.2.3.2-3 (参考)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4週間 +回復 4週間	0*5、0.03、 0.1、0.3	死亡又は瀕死期屠殺例 0.3: 3/3例 (雄)、2/3例 (雌) 体重・摂餌量低値、活動性低下、下痢、血便、後肢脱力、脱力、腎臓系球体腫大・尿管拡張・尿管上皮細胞空胞化・硝子円柱、胸腺萎縮・皮質リンパ球減少・皮質/髄質境界不明瞭、脾臓萎縮・リンパ球減少、大腸多巣性粘膜出血・うっ血、副腎皮質細胞腫大・出血・うっ血 (雌雄)、胃粘膜出血 (雄)、肝臓肝細胞多巣性水腫性変性 (雌)  生存例 0.3: 血中総タンパク・アルブミン・A/G比低値 (雌)  回復期間終了後: 特記所見なし	0.1	4.2.3.2-4 (参考)
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13週間 +回復 4週間	0*6、0.03、 0.06、0.12	≥0.03: 副腎皮質球状帯空胞化 (雌雄)、大腿骨骨端軟骨肥厚 (雄) ≥0.06: 口腔粘膜赤色化・褐色化 (雌) 0.12: 体重・摂餌量低値、褐色歯、血中フィブリノゲン・グロブリン高値、A/G比低値、骨髓細胞充実性低下 (雌雄)、口腔粘膜赤色化・潰瘍 (雄)、大腿骨骨端軟骨肥厚 (雌)  回復期間終了後: 特記所見なし	<0.03	4.2.3.2-5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39週間 +回復 4週間	0*7、0.01、 0.03、 0.1/0.06*8、 0.2/0.12*8	死亡又は瀕死期屠殺例 0.2/0.12: 雌 2/5例 血中総タンパク低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、尿中タンパク陽性、腎臓皮質尿管空胞化、胸腺萎縮、脾臓白脾髄辺縁帯リンパ球減少、腸管膜リンパ節皮質リンパ球減少、十二指腸腺管拡張・炎症性細胞浸潤・出血・線維化・粘膜充血、食道上皮消失・炎症  生存例 ≥0.1/0.06: 摂餌量低値 (雌雄)、体重低値、活動性低下、水様便、変色便 (雄) 0.2/0.12: 白血球数低値、血中アルブミン・A/G比低値 (雌雄)、心拍数低値 (雄)、体重低値、活動性低下、水様便、変色便 (雌)  <13週間後病理組織学的検査> ≥0.1/0.06: 大腿骨骨幹端成長板過形成 (雌) 0.2/0.12: 肝臓限局性肝細胞空胞化 (雌) <39週間後病理組織学的検査> 0.2/0.12: 肝臓肝細胞巣状色素沈着 (雌雄)、肝臓肝細胞巣状肥大、大腿骨骨幹端成長板過形成 (雄)、肝臓巣状肉芽腫性炎症・クッパー細胞増加 (雌)  回復期間終了後: 特記所見なし	0.03	4.2.3.2-6 (参考)

1: 0.5%CMC-Na

2: 投与44日から増量された

3: 切歯損傷又は死亡が認められたため、投与50日から減量された

4: 死亡が認められたため、投与29日から減量された

5: 99.7%微結晶セルロース及び0.3%ドロモール

6: 結晶セルロース、トウモロコシデンプン及びタルク

7: 50%デンプン、49%結晶セルロース及び1%タルク

8: 一般状態の悪化が認められたため、投与15日から減量された

9: 0.3 mg/kg/日群で認められた所見については、発現頻度及び重症度が低いこと等から、毒性学的意義は低いと判断された

10: 病理組織学的検査は雌4例のみで実施された

11: 切歯の異常による摂餌量低値に関連した影響が持続したものと判断された

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験及びコメットアッセイの併合試験が実施された (表 14)。いずれの試験からも遺伝毒性の懸念は認められなかった。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537	S9-	0*1、5、16、50、160、500、1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-3
			S9+	0*1、5、16、50、160、500、1,600、5,000 µg/plate		
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	S9- (3 時間)	0*1、10、25、40、45、50 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-4
			S9- (20 時間)	0*1、2、8、20、25 µg/mL	陰性	
			S9+ (3 時間)	0*1、10、30、45、50 µg/mL	陰性	
	<i>in vivo</i>	小核試験及びコメットアッセイ	雄ラット (Sprague Dawley)、QD3 日間経口投与 小核：骨髄、 DNA 切断：肝臓	/	0*2、500、1,000、2,000 mg/kg	小核：陰性 DNA 切断：陰性

\*1 : DMSO

\*2 : 0.5%CMC-Na

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施され (表 15)、吸収胚数及び着床後胚死亡率の高値並びに生存胎児数及び生存胎児率の低値が認められた。

本薬の受胎能に対する影響について、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験において 60 mg/kg/日群の死亡例では精巣精細管変性、精子減少等の所見が認められ、当該所見は本薬の VEGFR 阻害作用と関連している可能性はあるものの、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において雄の生殖機能に変化は認められていないことから、本薬が雄の受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。また、ラットにおいて受胎能及び着床までの初期胚発生に毒性所見が認められており、VEGF は卵胞発達や黄体形成に関与すること (Nat Med 1998; 4: 336-40) 等から、本薬が初期胚発生に悪影響を及ぼす可能性があると考えられる旨を申請者は説明している。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施され (表 15)、主な毒性所見として生存胎児数の低値、着床後胚死亡数及び胚死亡率の高値、胎児において外表、内臓及び骨格奇形が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験における無毒性量は 0.025 mg/kg/日と判断された。当該用量を反復投与したときの非結合型本薬曝露量 (AUC<sub>last</sub>) は 4.4 ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較して 0.02 倍であった。

申請者は、添付文書において、上記の試験成績について情報提供した上で、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旨、並びに妊

娠可能な女性には、本薬投与中及び投与終了後 2 週間<sup>22)</sup> は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	雄：交配 4 週間前～剖検前日 雌：交配 2 週間前～妊娠 7 日	雄/雌： 0/0 <sup>*1</sup> 、 0.3/0.05、 1/0.15、 3/0.5	親動物： ≥1/0.15：切歯破損、体重増加量低値 (雄)  受胎能・初期胚発生： 3/0.5：吸収胚数・着床後胚死亡率高値、生存胎児数・生存胎児率低値 (雌)	親動物 (一般毒性)： 0.3 (雄) / 0.5 (雌)  受胎能： 3 (雄) / 0.5 (雌)  初期胚発生： 0.15	4.2.3.5.1-1 (参考)
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6～17 日	0 <sup>*1</sup> 、 0.025、 0.1、0.25	母動物 ≥0.025：立毛 <sup>*2</sup> 、胸腺硬化 <sup>*3</sup> ・変色 <sup>*3</sup> ≥0.1：活動性低下 <sup>*2</sup> 、頭部上下運動 <sup>*2</sup> 、運動失調 <sup>*2</sup> 、不規則呼吸 <sup>*2</sup> 0.25：体重増加量低値 <sup>*4</sup>  胚・胎児 ≥0.1：浮腫 <sup>*5</sup> 、舌突出 <sup>*5</sup> 、大動脈弓欠損 <sup>*5</sup> 、鎖骨下動脈位置異常 <sup>*5</sup> 、食道背方鎖骨下動脈 <sup>*5</sup> 、腕頭動脈欠損 <sup>*5</sup> 、左側臍動脈 <sup>*6</sup> 、胸腔液体貯留 <sup>*5</sup> 、胸椎体二分骨化 <sup>*6</sup> ・片側骨化 <sup>*6</sup> 0.25：生存胎児率・生存胎児数低値、着床後胚死亡率・着床後胚死亡数高値、胎児体重低値、頭蓋髄膜瘤 <sup>*5</sup> 、尾屈曲 <sup>*5</sup> 、短尾 <sup>*5</sup> 、動脈位置異常 <sup>*5</sup> 、右側大動脈 <sup>*5</sup> 、大動脈/肺動脈幹共通起始 <sup>*5</sup> 、大動脈弓位置異常 <sup>*5</sup> 、右側大動脈弓 <sup>*5</sup> 、動脈管欠損 <sup>*5</sup> 、右側動脈管 <sup>*5</sup> 、腕頭動脈位置異常 <sup>*5</sup> 、肺動脈幹位置異常 <sup>*5</sup> 、食道背方肺動脈幹 <sup>*5</sup> 、心室中隔欠損 <sup>*5</sup> 、胸腺位置異常 <sup>*5</sup> 、脳室拡張 <sup>*5</sup> 、腰椎半椎 <sup>*5</sup> 、中手骨未骨化 <sup>*6</sup> 、指節骨未骨化 <sup>*6</sup> 、趾節骨未骨化 <sup>*6</sup> 、尾椎配列異常 <sup>*5</sup> ・未骨化 <sup>*6</sup> 、腰椎体二分骨化 <sup>*6</sup> ・片側骨化 <sup>*6</sup> ・過剰肋骨 <sup>*6</sup> 、胸椎体不完全骨化 <sup>*6</sup> ・未骨化 <sup>*6</sup>	母動物 (一般毒性)：0.25  胚・胎児： 0.025	4.2.3.5.2-3

\*1：0.5%CMC-Na

\*2：投与後の一過性の所見であることから、毒性学的意義は低いと判断された

\*3：状態悪化を伴わない所見であることから、毒性学的意義は低いと判断された

\*4：着床後胚死亡によるものと判断された

\*5：奇形所見

\*6：変異所見

## 5.6 その他の毒性試験

### 5.6.1 光安全性試験

モルモットを用いた光毒性試験が実施され (表 16)、本薬は光毒性を示さない、と申請者は説明している。

<sup>22)</sup> 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) 及び本薬の生殖発生毒性を踏まえ、本薬のヒトでの消失半減期 (42.2 時間) (6.2.1.1 参照) 等を考慮して 2 週間と設定された。

表 16 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vivo</i>	モルモット (Hartley)	0*、5、25、100 mg/kg を単回経口投与 120 分後、UV-A (10 J/cm <sup>2</sup> ) を照射	光毒性なし	4.2.3.7.7-1

\* : 0.5%CMC-Na

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 大腿骨及び切歯への影響について

申請者は、反復投与毒性試験で認められた、ラット及びイヌにおける大腿骨への影響、並びにラットにおける切歯への影響について、以下のように説明している。

骨端軟骨板の正常な骨化に血管新生は必須であること (J Cell Sci 2000; 113: 59-69 等)、及び象牙質歯髄複合体の象牙形成域における歯牙の発生に血管新生は重要であること (Anat Rec 1996; 245: 313-26 等) から、ラット及びイヌの大腿骨並びにラットの切歯で認められた変化は、本薬の VEGFR 阻害作用に関連した変化であると考えられる。骨及び切歯に対する毒性所見から、骨端軟骨板が閉鎖していない年齢層の患者では本薬の投与により悪影響が懸念されるものの、本薬の投与対象は成人であり、成人において臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。なお、臨床試験における骨格系に関連する有害事象の発現状況は、本薬群とプラセボ群との間で同程度<sup>23)</sup>であった。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、今後、本薬の投与対象を小児に拡大する場合には、骨や歯への影響について慎重に検討する必要があると判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤及びカプセル剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された (表 17)。市販予定製剤は 1 mg カプセル及び 5 mg カプセルである。1 mg カプセルと 5 mg カプセルは■■■■であり、溶出試験において両製剤の溶出挙動に明確な差異は認められなかった。

表 17 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
<sup>14</sup> C 標識体を含む経口液剤	海外第 I 相試験 (2015-013-00CH2 試験)
カプセル剤 (1 及び 5 mg)	海外第 I 相試験 (2020-013-00US1 試験*、2009-013-00CH1 試験、2020-013-00US2 試験、2021-013-00US3 試験、2021-013-00US1 試験及び 2021-013-00US2 試験)、国際共同第 III 相試験 (FRESCO-2 試験)*

\* : ■■■■及び■■■■を除き市販予定製剤と同一の製剤

ヒト血漿中における本薬の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限 : 0.5 又は 1.0 ng/mL<sup>24)</sup>)。

<sup>23)</sup> FRESCO-2 試験 (7.1.1.1 参照) において、骨格系に関連する有害事象 (MedDRA 高位グループ語「骨障害 (先天性障害および骨折を除く)」又は「骨折」のいずれかに該当する MedDRA 基本語) の発現割合は、本薬群 2.4% (11/456 例) 及びプラセボ群 2.2% (5/230 例) であった。

<sup>24)</sup> 2009-013-00CH1 試験は定量下限 0.5 ng/mL の測定法が、2015-013-00CH2 試験、2020-013-00US1 試験、2020-013-00US2 試験、2021-013-00US3 試験、2021-013-00US1 試験、2021-013-00US2 試験及び FRESCO-2 試験は定量下限 1.0 ng/mL の測定法が用いられた。

## 6.1.1 海外臨床試験

### 6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 2020-013-00US1 試験<2020 年 9 月~11 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、食事及びラベプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 3 期試験<sup>25)</sup> が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされた。

第 1 及び 2 期 : 第 1 日目 (第 1 期) 及び第 15 日目 (第 2 期) に本薬 5 mg を空腹時<sup>26)</sup> 又は高脂肪食<sup>27)</sup> の摂取 30 分後に単回経口投与

第 3 期 : 第 23~29 日目にラベプラゾール 40 mg を QD で経口投与するとともに、第 29 日目に本薬 5 mg を空腹時に単回経口投与

空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.97 [0.86, 1.10] 及び 1.04 [0.97, 1.11] であり、本薬の  $t_{max}$  の中央値は、空腹時投与、高脂肪食後投与でいずれも 4 時間であった。

また、本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用時投与時における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.03 [0.94, 1.14] 及び 1.08 [1.01, 1.15] であり、本薬の  $t_{max}$  の中央値は、ラベプラゾール併用時では 3.5 時間であった。

申請者は、上記の結果に基づき、食事及びプロトンポンプ阻害剤は本薬の PK に明確な影響を及ぼさなかったことから、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能である旨、及びプロトンポンプ阻害剤等の投与に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 海外臨床試験

#### 6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.2.1 : 2009-013-00CH1 試験<2011 年 1 月~2012 年 10 月>)

進行固形癌患者 40 例 (PK 解析対象は 37 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、以下のとおりとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

- 本薬 1、2、4、5 及び 6 mg を QD 4 週間連日経口投与
- 本薬 5 及び 6 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬

本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。なお、本薬 1~6 mg 初回投与時の消失半減期 (平均値) は 42.2 時間であった。

<sup>25)</sup> 第 1 及び 2 期は 2 期 2 群クロスオーバーデザインとされ、被験者は 2 つの投与順序 (空腹時投与/高脂肪食後投与、又は高脂肪食後投与/空腹時投与) のいずれかに無作為化割り付けされた。第 3 期ではすべての被験者に同一の用法・用量が投与された。

<sup>26)</sup> 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

<sup>27)</sup> 総熱量 800~1,000 kcal のうち、脂質を 50%含む。

表 18 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng・h/mL)	蓄積率*1
1 mg QD	1	1	16.3	4.0	341	—
	14	1	82.1	1.0	—	—
	28	1	69.3	24	1,413	4.1
2 mg QD	1	3	41.2±7.80	3.0±1.7	723±139	—
	14	3	108.6±14.9	3.0±1.7	—	—
	28	3	114.7±19.4	3.3±4.0	2,226±294	3.1±0.6
4 mg QD	1	16	96.9±26.5	3.2±2.4	1,749±402	—
	14	16	289.9±61.1	5.1±7.9	5,209±1,226*2	3.0±0.6
	28	16	295.1±70.4	1.5±1.3	5,119±1,008	3.0±0.5
5 mg QD	1	3	150.7±30.1	3.0±1.7	2,534±299	—
	14	3	397.7±43.7	1.0±0.0	7,784±1,539	3.1±0.4
	28	2	271.0、443.0	1.0、4.0	5,021、7,805	2.1、2.7
6 mg QD	1	3	185.0±32.5	5.7±5.7	3,594±497	—
	14	2	463.0、553.0	4.0、4.0	8,371、10,089	2.0、3.0
	28	2	414.0、434.0	4.0、4.0	7,711、8,507	2.0、2.3
5 mg QD (3 週間投与/ 1 週間休薬)	1	8	216.0±114.0	1.5±3.0	2,419±412	—
	21	7	383.0±51.0	3.6±3.8	7,070±642	3.0±0.6
	29	7	154.0±22.0	6.4±8.6	2,801±579	—
6 mg QD (3 週間投与/ 1 週間休薬)	1	6	179.0±88.0	3.0±4.0	2,688±737	—
	21	6	457.0±103.0	2.0±1.0	8,500±2,142	3.2±0.5
	29	5	175.0±45.0	7.0±10.0	3,007±338	—

平均値±標準偏差 (2 例以下の場合には個別値)、—：算出せず、\*1：第 1 日目の AUC<sub>24h</sub> に対する AUC<sub>24h</sub> の比、\*2：13 例

#### 6.2.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1：2015-013-00CH2 試験<2016 年 7 月～9 月>)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、<sup>14</sup>C 標識体 5 mg を単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度が検討された。

投与 96 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M11 (脱メチル化体) が検出された (血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ 72.48 及び 17.31%)。投与 336 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 60.31 及び 29.80%であった。投与 96 時間後までの尿及び糞中における未変化体の割合 (投与放射能に対する割合) はそれぞれ 0.50 及び 5.34%であった。尿中の主な代謝物として M381 (グルクロン酸抱合体) 及び M285 (硫酸化体) が検出され (投与放射能に対する割合はそれぞれ 21.16 及び 10.48%)、糞中の主な代謝物として M365-2 (ジデメチル化体)、M380 (加水分解体) 及び M205 (O-デキナゾリン部分) が検出された (投与放射能に対する割合はそれぞれ 3.30、2.59 及び 2.29%)。

#### 6.2.2 薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4.1：2020-013-00US2 試験<2020 年 9 月～10 月>、5.3.3.4.2：2021-013-00US3 試験<2022 年 3 月～4 月>)

本薬と他の薬剤を併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床試験が実施された (表 19 及び表 20)。

表 19 併用薬が本薬の PK に及ぼす影響 (本薬の被相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/非併用時)	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
2020-013-00US2	第 1 及び 19 日目に 5 mg QD	イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤)	第 15 日目に 200 mg BID、第 16～25 日目に 200 mg QD	14/14	0.94 [0.86, 1.03]	1.10 [1.04, 1.16]
	第 1 及び 15 日目に 5 mg QD	リファンピシン (強い CYP3A 誘導剤)	第 8～21 日目に 600 mg QD	13/14*	0.88 [0.82, 0.94]	0.35 [0.31, 0.39]

\* : AUC<sub>inf</sub> は 13/13

表 20 本薬が併用薬の PK に及ぼす影響 (本薬の相互作用薬としての検討)

試験名	本薬の用法・用量 (すべて経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量 (すべて経口投与)	例数 (併用時/ 非併用時)	幾何平均値の比 [90%CI] (併用時/非併用時)	
					C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
2021-013-00US3	第 5 日目に 5 mg QD	ダビガトラン (P-gp 基質)	第 1 及び 5 日目に 150 mg QD	20/20	0.90 [0.66, 1.23]	0.91 [0.68, 1.23]
		ロスバスタチン (BCRP 基質)	第 1 及び 5 日目に 10 mg QD	12/12*	0.84 [0.65, 1.10]	0.81 [0.65, 1.02]

\* : AUC<sub>inf</sub> は 12/11

申請者は、上記の結果に基づき、以下のように説明している。

- 本薬と CYP3A 阻害剤との併用により本薬の曝露量が増加する可能性は低いと考えることから、CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。
- 本薬と P-gp 及び BCRP 基質との併用により併用薬の曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、P-gp 及び BCRP 基質との併用投与に関する注意喚起は不要である。

なお、CYP3A 誘導剤との併用投与については、「6.R.1 CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

### 6.2.3 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1: 2021-013-00US1 試験<2022 年 4 月～2022 年 10 月>)

肝機能正常被験者及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する被験者 16 例 (各 8 例 (PK 解析対象は各 8 例)) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、肝機能正常被験者には本薬 5 mg を、中等度の肝機能障害を有する被験者には本薬 2 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 肝機能障害の程度別の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の 程度	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng・h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] *	
				(肝機能障害を有する被験者/肝機能正常被験者)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常	8	118 (16.4)	5,712 (33.0)	—	—
中等度	8	49.2 (23.2)	2,083 (42.2)	1.04 [0.87, 1.24]	0.91 [0.66, 1.26]

幾何平均値 (幾何変動係数%)、— : 算出せず、\* : 5 mg に用量補正した値に基づき算出

申請者は、上記の結果等に基づき、以下のように説明している。

中等度の肝機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。一方で、本薬は主に肝臓で代謝されること(6.2.1.2 参照)を考慮し、重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していないことを添付文書で情報提供する。

#### 6.2.4 腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.2: 2021-013-00US2 試験<2022 年 4 月~2023 年 6 月>)

腎機能正常 ( $CL_{cr}$  90 mL/min 以上) 被験者、並びに中等度 ( $CL_{cr}$  30 mL/min 以上 60 mL/min 未満) 及び重度 ( $CL_{cr}$  15 mL/min 以上 30 mL/min 未満) の腎機能障害を有する被験者 24 例 (各 8 例 (PK 解析対象は各 8 例)) を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、腎機能正常又は中等度の腎機能障害を有する被験者には本薬 5 mg を、重度の腎機能障害を有する被験者には本薬 2 mg を単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 腎機能障害の程度別の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{inf}$ (ng·h/mL)	幾何平均値の比 [90%CI] * (腎機能障害を有する被験者/腎機能正常被験者)	
				$C_{max}$	$AUC_{inf}$
正常	8	111 (13.6)	5,626 (16.5)	—	—
中等度	8	105 (28.3)	6,014 (23.9)	0.95 [0.78, 1.15]	1.07 [0.89, 1.28]
重度	8	39.7 (18.1)	2,267 (21.3)	0.89 [0.78, 1.03]	1.01 [0.85, 1.19]

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず、\*: 5 mg に用量補正した値に基づき算出

申請者は、上記の結果に基づき、腎機能障害は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさなかったことから、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

#### 6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 III 相試験 (FRESCO-2 試験) のデータに基づき、本薬及び M11 の血漿中濃度と  $\Delta QTcP$  との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と  $\Delta QTcP$  との間に明確な関連は認められず、本薬 5 mg を QD 投与したときの本薬の  $C_{max,ss}$  の幾何平均値 (約 290 ng/mL) での  $\Delta \Delta QTcP$  の 90%CI の上限値は 10 ms 未満と予測された。また、血漿中 M11 濃度の増加に伴い  $\Delta QTcP$  が延長する傾向が認められたが、本薬 5 mg を QD 投与したときの M11 の  $C_{max,ss}$  の幾何平均値 (77 ng/mL) 及びその 2 倍の値での  $\Delta \Delta QTcP$  の 90%CI の上限値は 10 ms 未満と予測された。

申請者は、上記の結果に基づき、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

#### 6.2.6 PPK 解析

国際共同第 III 相試験 (FRESCO-2 試験)、海外第 I 相試験 (2009-013-00CH1 試験、2015-013-00US1 試験、2020-013-00US1 試験及び 2020-013-00US2 試験) 及び海外第 I b 相試験 (2012-013-00CH3 試験) で

得られた本薬の PK データ (557 例、6,668 測定時点)<sup>28)</sup> に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.4.3)。なお、本薬の PK は、ラグタイムのある 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL/F、②V/F 及び③ka に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、人種、民族、国、疾患状態 (健康成人又は癌患者、以下同様)、がん種、腎機能、肝機能、アルブミン及び ECOG スコア、②体重、年齢、性別、人種、国、疾患状態及びアルブミン、並びに③体重、性別、人種、国、疾患状態、がん種及び制酸剤 (プロトンポンプ阻害剤又は H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、以下同様) の併用が検討された。その結果、①CL/F、②V/F 及び③ka に対する共変量として、それぞれ①体重、②体重及び疾患状態、並びに③制酸剤の併用が選択された。

申請者は、体重が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的<sup>29)</sup>であったことから、当該共変量に基づく用量調節は不要と考える旨を説明している。

なお、制酸剤が本薬の曝露量に及ぼす影響については、「6.1.1.1 海外第 I 相試験」の項に記載する。

## 6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 III 相試験 (FRESCO-2 試験) 及び海外第 I 相試験 (2015-013-00US1 試験コホート B) の結果に基づき、本薬の曝露量<sup>30)</sup> (C<sub>min,ss</sub>) と OS との関連について検討された。その結果、本薬の C<sub>min,ss</sub> と OS との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 III 相試験 (FRESCO-2 試験)、海外第 I 相試験 (2009-013-00CH1 試験及び 2015-013-00US1 試験) 及び海外第 I b 相試験 (2012-013-00CH3 試験) の結果に基づき、本薬及び/又は M11 の曝露量<sup>30)</sup> (AUC<sub>avg</sub>、C<sub>max,ss</sub> 及び C<sub>max,ss</sub> + 投与スケジュール (4 週間連日投与又は 3 週間投与/1 週間休薬)<sup>31)</sup>) と全 Grade 又は Grade 3 以上の有害事象<sup>32)</sup> との関連について検討された。その結果、本薬の C<sub>max,ss</sub> の増加に伴い Grade 3 以上の皮膚毒性の発現割合が増加する傾向が認められた。また、3 週間投与/1 週間休薬と比較して、4 週間連日投与では Grade 3 以上の皮膚毒性、全 Grade の出血及び Grade 3 以上の蛋白尿の発現割合が増加すると推定された。一方、その他の事象の発現割合と本薬又は M11 の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

<sup>28)</sup> 解析対象とされた患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。体重 : 73.0 (36.0, 158) kg、性別 : 男性 313 例、女性 244 例、年齢 : 61 (18, 82) 歳、人種 : 白人 359 例、アジア人 140 人 (うち日本人 45 例)、その他 58 例、疾患状態 : 健康成人 42 例、癌患者 515 例、肝機能 : 正常 421 例、軽度 133 例、中等度 2 例、不明 1 例、腎機能 : 正常 337 例、軽度 177 例、中等度 42 例、不明 1 例、アルブミン : 41.0 (20.0, 52.0) g/L、ECOG スコア (0 : 247 例、1 : 310 例)、制酸剤 (プロトンポンプ阻害剤の併用 : あり 111 例、なし 446 例、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の併用 : あり 44 例、なし 513 例)

<sup>29)</sup> 体重 70 kg の患者に対する体重 48 及び 108 kg (解析に含まれたデータの 5 及び 95% タイル値) の患者における AUC<sub>ss</sub> の比はそれぞれ 1.18 及び 0.83 と推定された。

<sup>30)</sup> PPK 解析 (6.2.6 参照) により、本薬の曝露量、M11 の曝露量、並びに本薬及び M11 の濃度 (分子量で補正した値) を合算した曝露量が推定された。

<sup>31)</sup> 4 週間連日投与と 3 週間投与/1 週間休薬の安全性の差異を検討するため、C<sub>max,ss</sub> と投与スケジュール (4 週間連日投与又は 3 週間投与/1 週間休薬) の 2 変量を考慮した検討が行われた。

<sup>32)</sup> 皮膚毒性 (特に手掌・足底発赤知覚不全症候群)、高血圧、肝機能異常 (ALT 増加、AST 増加又は総ビリルビン増加)、蛋白尿及び出血

## 6.2.8 PKの国内外差

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験）の日本人患者を対象とした安全性導入期及び海外第Ⅰ相試験（2012-013-00CH3 試験及び 2015-013-00US1 試験）における本薬 5 mg QD 経口投与時の PK パラメータは表 7 のとおりであり、日本人患者と外国人患者との間で、本薬の PK パラメータに明確な差異は認められなかったことを考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差はないと考える旨を説明している。

表 23 日本人患者と外国人患者における本薬の PK パラメータ

試験名	対象患者	測定日 (日)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)
FRESCO-2 試験 安全性導入期	日本人患者	1	6	140 (18.1)	2,109 (21.8)
		14	6	333 (30.2)	6,581 (32.8)
		21	4	355 (24.7)	6,789 (35.4)
2012-013-00CH3 試験	外国人患者 (中国人)	1	20	108 (29.5)	2,000 (24.9)
		21	12	320 (20.5)	5,889 (17.0)
2015-013-00US1 試験	外国人患者 (欧米人)	1	94	89.4 (36.8)	1,503 (41.7) *
		14	75	291 (29.4)	5,777 (31.0)

幾何平均値（幾何変動係数%）、\*：76 例

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

本薬は CYP3A の基質であること（4.3.1 参照）、及び薬物相互作用試験（2020-013-00US2 試験）において、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）の併用投与は本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（6.2.2 参照）から、PBPK モデル<sup>33)</sup>を用いて、CYP3A 誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響について、さらに検討した（使用ソフトウェア：Simcyp version 20）。なお、下記の点等から CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは妥当と考える。

- 海外第Ⅰ相試験（2020-013-00US1 試験）等で得られた本薬の曝露量の実測値及び血漿中濃度推移と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値及び血漿中濃度推移は概ね一致したこと
- 本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール併用投与時及び②リファンピシン併用投与時における本薬の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub>）の幾何平均値の比について、海外第Ⅰ相試験（2020-013-00US2 試験）において確認された実測値（それぞれ①0.94 及び 1.10、並びに②0.88 及び 0.35）と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値（それぞれ①1.02 及び 1.18、並びに②0.87 及び 0.34）は概ね一致したこと

その結果、本薬単独投与時に対する①デキサメタゾン（弱い CYP3A 誘導剤）併用投与時及び②エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）併用投与時における本薬の AUC<sub>inf</sub> の幾何平均値の比の予測値は、それぞれ①0.90 及び②0.69 であった。

<sup>33)</sup> 本薬のモデルには 1 次吸収モデルを伴う minimal PBPK モデルが選択された。本薬の代謝における CYP3A の寄与率は本薬とイトラコナゾールとの薬物相互作用試験（2020-013-00US2 試験）の結果から 20% と設定された。生理学的パラメータ並びに CYP3A 阻害剤及び誘導剤に関するパラメータは Simcyp の初期設定値が用いられた。

薬物相互作用試験で確認されたリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）併用投与による本薬の曝露量への影響（6.2.2 参照）、及び上記の PBPK モデルによる検討結果に基づき、強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性があることから、強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与には注意が必要である旨を添付文書で注意喚起する。一方、弱い CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量が低下する可能性は低いことから、弱い CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要である。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、本薬と CYP3A 誘導剤との薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデルの推定結果に基づく中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 24 に示す試験が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	FRESCO-2 試験	III	化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	安全性導入期：6 主要パート：691 ①461 ②230	安全性導入期： 本薬 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬  主要パート： BSC 併用下で、①本薬 5 mg 又は②プラセボを QD 3 週間投与/1 週間休薬	有効性 安全性 PK
	海外	FRESCO 試験	III	化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	416 ①278 ②138	BSC 併用下で、①本薬 5 mg 又は②プラセボを QD 3 週間投与/1 週間休薬	有効性 安全性
参考	海外	2009-013-00CH1 試験	I	進行固形癌患者	40	本薬 1、2、4、5 若しくは 6 mg を単回経口投与及び QD 4 週間経口投与、又は本薬 5 若しくは 6 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬	忍容性 安全性 PK
		2012-013-00CH2 試験	I	健康成人	29	本薬 2、3 若しくは 4 mg を空腹時に単回投与、又は本薬 4 mg を高脂肪食後に単回経口投与	PK
		2012-013-00CH3 試験	I b	化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	62	本薬 4 mg を QD 連日経口投与、又は本薬 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬	安全性 忍容性 PK
		2013-013-00CH2 試験	I	健康成人	28	本薬 5 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		2014-013-00CH5 試験	I	健康成人	24	本薬 5 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		2015-013-00CH2 試験	I	健康成人	6	<sup>14</sup> C 標識体 5 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		2015-013-00US1 試験	I / I b	進行固形癌患者等	138	本薬 3 又は 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬	安全性 忍容性 PK
		2020-013-00US1 試験	I	健康成人	14	本薬 5 mg を高脂肪食後及び空腹時にクロスオーバーで単回経口投与、並びに本薬 5 mg をラベプラゾールとの併用で単回経口投与	PK
		2020-013-00US2 試験	I	健康成人	28	本薬 5 mg を単回経口投与、及び本薬 5 mg をイトラコナゾール又はリファンピシンの併用で単回経口投与	PK
		2021-013-00US1 試験	I	肝機能が正常又は肝機能障害を有する者	8	本薬 2 又は 5 mg を単回経口投与	PK
		2021-013-00US2 試験	I	腎機能が正常又は腎機能障害を有する者	11	本薬 2 又は 5 mg を単回経口投与	PK
		2021-013-00US3 試験	I	健康成人	32	本薬 5 mg を単回経口投与、及び本薬 5 mg をダビガトラン又はロスバスタチンとの併用で単回経口投与	PK
		2012-013-00CH1 試験	II	化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	71	本薬 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬	有効性 安全性
		2014-013-00CH1 試験	II	化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者	91 ①61 ②30	①本薬 5 mg 又は②プラセボを QD 3 週間投与/1 週間休薬	有効性 安全性
2015-013-00CH1 試験	III	化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者	527 ①354 ②173	①本薬 5 mg 又は②プラセボを QD 3 週間投与/1 週間休薬	有効性 安全性		

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : FRESCO-2 試験<2020年8月～実施中 [データカットオフ日 : 2022年6月24日] >)

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤<sup>34)</sup> 及び抗 EGFR 抗体医薬品 (RAS 遺伝子野生型の場合) による化学療法歴があり、FTD/TPI 又はレゴラフェニブに不応又は不耐<sup>35)</sup> の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 (目標症例数は、安全性導入期<sup>36)</sup> : 6 例、主要パート : 687 例<sup>37)</sup>) を対象に、BSC 併用下で、本薬の有効性及び安全性を検討すること等を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 14 の国又は地域、132 施設で実施された。

主要パートの目標症例数は、試験開始時点では 522 例と設定されていたが、試験開始後に検出力が 80% から 90% に変更され、目標症例数は 687 例に変更された (治験実施計画書第 2 版、20 年 月 日付け)。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、本薬 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

安全性導入期に登録された日本人患者 6 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT 評価対象とされた。

主要パートに登録され、無作為化された 691 例 (本薬群 461 例、プラセボ群 230 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 40 例、プラセボ群 16 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった本薬群 3 例、プラセボ群 2 例を除く 686 例 (本薬群 456 例、プラセボ群 230 例<sup>38)</sup>) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 39 例、プラセボ群 17 例)。

安全性導入期において、本薬投与開始後 28 日間が DLT 評価期間とされた。DLT 評価対象において DLT は認められず、日本人患者において本薬 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬する用法・用量は忍容可能と判断された。

主要パートの主要評価項目は OS と設定され、OS に関するイベントが 160 件及び 480 件発生した時点で、それぞれ無益性評価を目的とした中間解析及び最終解析を実施することとされた。

<sup>34)</sup> BV、アフリベルセプト ベータ (遺伝子組換え)、ラムシルマブ (遺伝子組換え) 等のタンパク製剤とされた (レゴラフェニブはタンパク製剤ではないため含まれない)。

<sup>35)</sup> FTD/TPI 又はレゴラフェニブのいずれかを 1 回以上投与され、疾患進行が認められた又は当該治療に不耐の患者が対象とされた。なお、疾患進行以外の理由で投与が中止された患者は不耐とされた。L-OHP を含む術後補助療法中又は終了後 6 カ月以内に再発が認められた場合は、治癒切除不能な進行・再発の CRC に対して L-OHP による治療歴がなくとも適格とされた。

<sup>36)</sup> 日本人患者における本薬の RP2D 投与時の安全性、忍容性等を検討することを目的として設定された。

<sup>37)</sup> 主要評価項目である OS について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.73 と仮定し、割付比を 2 : 1、有意水準 (片側) 0.025、イベント数を 480 件とした場合における検出力は約 90% であることから、観察期間等を考慮して、目標症例数は 687 例と設定された。

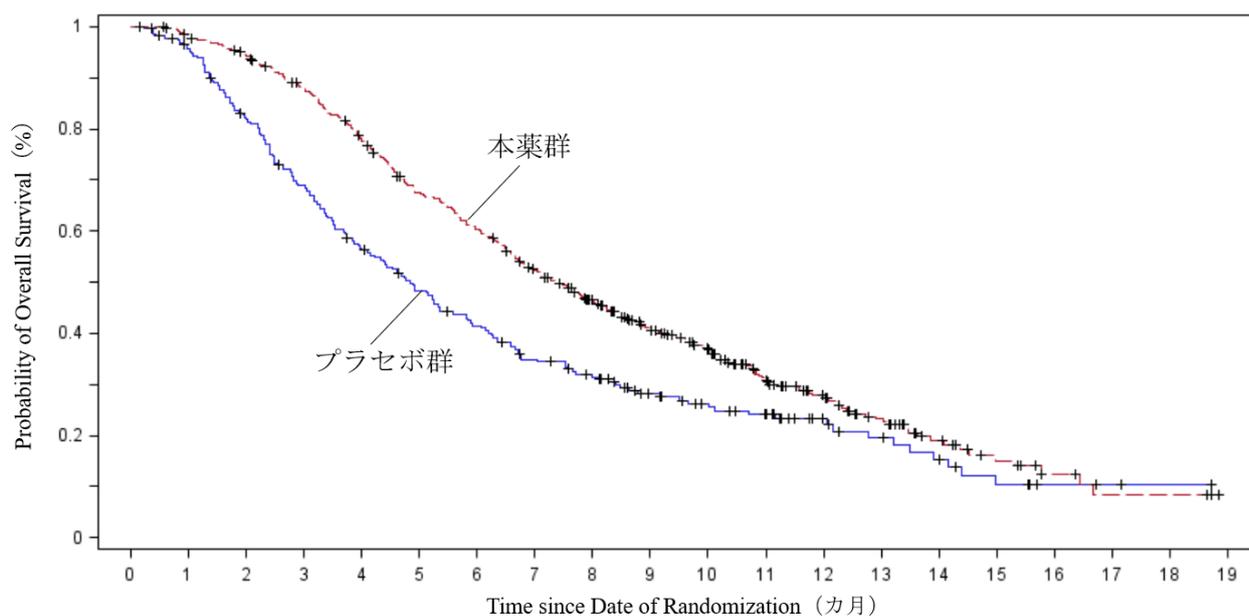
<sup>38)</sup> 本薬群に割り付けられた 2 例 (うち、日本人患者は 1 例) にプラセボが投与され、当該症例は有効性の解析では本薬群、安全性の解析ではプラセボ群として取り扱われた。

有効性について、OS の最終解析（2022 年 6 月 24 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 25 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 25 OS の最終解析結果（主要パート、ITT 集団、2022 年 6 月 24 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	461	230
イベント数 (%)	317 (68.8)	173 (75.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	7.4 [6.7, 8.2]	4.8 [4.0, 5.8]
ハザード比 [95%CI] *1	0.66 [0.55, 0.80]	
p 値 (両側) *2	<0.001	

\*1：前治療歴（FTD/TPI、レゴラフェニブ、FTD/TPI 及びレゴラフェニブ）、RAS 遺伝子の状態（野生型、変異型）及び転移後の罹患期間（18 カ月以下、18 カ月超）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0499



本薬群	461	449	429	395	349	297	266	224	184	143	113	79	58	41	23	14	7	4	4	0
プラセボ群	230	216	184	153	125	105	89	73	63	45	37	31	20	15	10	6	3	2	1	0

図 1 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（主要パート、ITT 集団、2022 年 6 月 24 日データカットオフ）

安全性について、日本人患者を対象とした安全性導入期では、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 2/6 例（33.3%）に認められ、疾患進行による死亡例 1 例を除く死因は突然死 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。主要パートでは、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 68/456 例（14.9%）、プラセボ群 62/230 例（27.0%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群 50 例、プラセボ群 49 例）を除く患者の死因<sup>39)</sup>は、本薬群で肺炎、疾患進行及び不明各 3 例、急性呼吸窮迫症候群、腫瘍浸潤、敗血症、全身健康状態悪化、胆道閉塞、腸管穿孔、敗血症性ショック、死亡及び肺塞栓症各 1 例、プラセボ群で疾患進行 4 例、肝機能異常、心停止、呼吸不全、COVID-19、死亡、間質性肺疾患、突然死、悪性新生物進行及び不明各 1 例であった。このうち、本薬群の腸管穿孔 1 例及びプラセボ群の心停止 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。主要パートに組み入れられた日本人患者における死亡は、本薬群 7/39 例（17.9%）、プラセボ群 3/17 例（17.6%）に認められ、疾患進

<sup>39)</sup> 症例報告書において、死因は「疾患進行」、「有害事象」、「COVID-19」及び「その他」に分類して収集された。疾患進行による死亡を除く患者の死因は、「疾患進行」以外の分類で収集された事象（「有害事象」又は「その他」の分類で収集された疾患進行を含む）を示す。

行による死亡例を除く死因は、本薬群で肺炎 1 例、プラセボ群で悪性新生物進行 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : FRESCO 試験<2014 年 12 月~2017 年 1 月>)

フルオロウラシル、L-OHP 及び CPT-11 を含む 2 つの化学療法歴<sup>40)</sup>のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 (目標症例数 : 400 例<sup>41)</sup>) を対象に、BSC 併用下で、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、中国の 28 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、本薬 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 416 例 (本薬群 278 例、プラセボ群 138 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ群 1 例を除く 415 例 (本薬群 278 例、プラセボ群 137 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は OS と設定され、OS に関するイベントが 280 件発生した時点で最終解析を実施することとされた。

有効性について、OS の最終解析 (2017 年 1 月 17 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 26 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 26 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2017 年 1 月 17 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	278	138
イベント数 (%)	188 (67.6)	109 (79.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.3 [8.2, 10.5]	6.6 [5.9, 8.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.65 [0.51, 0.83]
p 値 (両側) *2		<0.001

\*1 : VEGF 阻害剤の使用歴 (あり、なし) 及び KRAS 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、\*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.05

<sup>40)</sup> 2 つ以上の化学療法歴があり、化学療法中又は最終投与後 3 カ月以内に疾患進行が認められた又は許容できない毒性のために治療を中止した患者が対象とされた。術後・術前補助療法中又は終了後 6 カ月以内に再発が認められた場合は、1 つの治療歴としてみなすこととされた。

<sup>41)</sup> 主要評価項目である OS について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.7 と仮定し、割付比を 2 : 1、有意水準 (両側) 0.05 とした場合に、80%の検出力を確保するために必要となるイベント数は 280 件と算出されたことから、観察期間等を考慮して、目標症例数は 400 例と設定された。

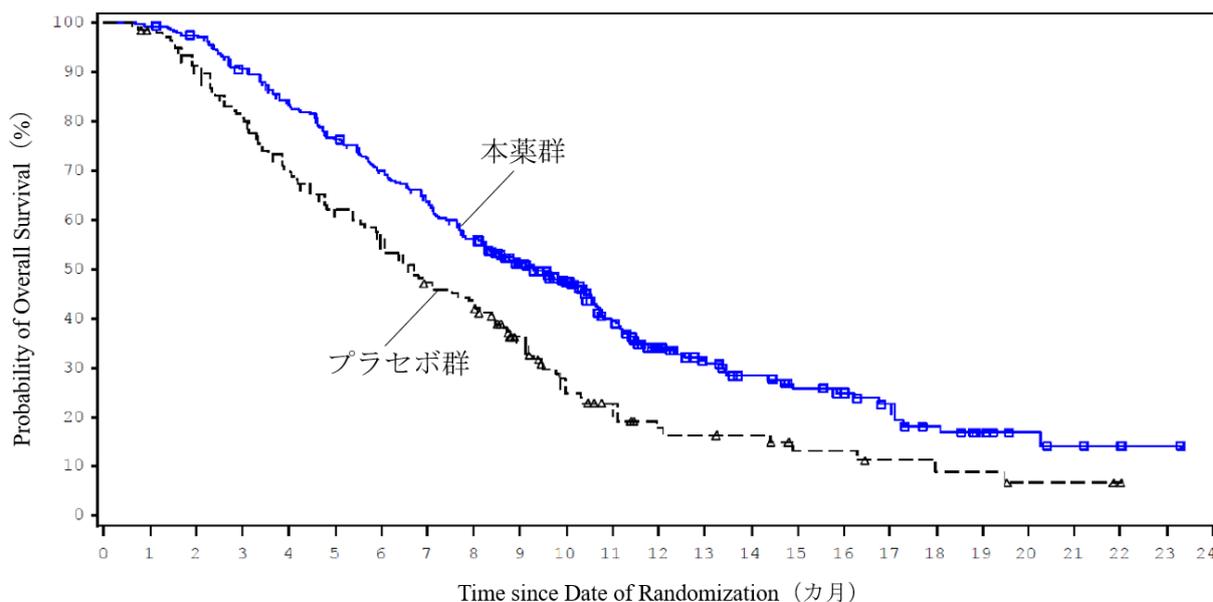


図2 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2017年1月17日データカットオフ)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群27/278例(9.7%)、プラセボ群13/137例(9.5%)に認められた。疾患進行による死亡(本薬群19例、プラセボ群10例)を除く患者の死因は、本薬群で死亡、肺炎、胃腸出血、喀血、突然死、真菌性下気道感染、細菌感染及び不明各1例、プラセボ群で肺塞栓症、ショック及び不明各1例であった。このうち、本薬群の肺炎、胃腸出血及び真菌性下気道感染各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 臨床薬理試験

健康成人、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験9試験(2012-013-00CH2試験、2013-013-00CH2試験、2014-013-00CH5試験、2015-013-00CH2試験、2020-013-00US1試験、2020-013-00US2試験、2021-013-00US1試験、2021-013-00US2試験及び2021-013-00US3試験)(表24参照)において、治験薬投与期間中又は追跡期間中<sup>42)</sup>の死亡は認められなかった。

### 7.2.2 海外試験

#### 7.2.2.1 海外第I相試験(CTD 5.3.3.2-1: 2009-013-00CH1試験<2011年1月~2012年10月>)

進行固形癌患者(目標症例数:約45例)を対象に、本薬の忍容性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、中国の1施設で実施された。

<sup>42)</sup> 2012-013-00CH2試験、2013-013-00CH2試験及び2014-013-00CH5試験では治験薬投与終了後14日まで、2015-013-00CH2試験では治験薬投与終了後15日まで、2020-013-00US1試験、2020-013-00US2試験、2021-013-00US1試験、2021-013-00US2試験及び2021-013-00US3試験では試験終了(それぞれ第36日目、第26日目、第11日目、第11日目及び第13日目)までとされた。

用法・用量は、4週間を1サイクルとし、本薬1、2、4、5若しくは6mgをQD4週間経口投与<sup>43)</sup>、又は本薬5若しくは6mgをQD3週間投与/1週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された40例(4週間連日投与:1mg群1例、2mg群3例、4mg群16例、5mg群3例、6mg群3例、3週間投与/1週間休薬:5mg群8例、6mg群6例)が安全性の解析対象とされた。

4週間連日投与では本薬投与開始後28日目まで、3週間投与/1週間休薬では本薬投与開始後56日目までがDLT評価期間とされた。4週間連日投与では、4mg群の1/16例(Grade3の高ビリルビン血症/ALT増加/AST増加)、5mg群の2/3例(Grade3の血小板減少症及びGrade3の手足症候群各1例)、6mg群の2/3例(Grade3の手足症候群2例)にDLTが認められた。3週間投与/1週間休薬では、6mg群の1/6例(Grade3の無力症)にDLTが認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、4週間連日投与の2mg群で1/3例(33.3%)、4mg群で1/16例(6.3%)、3週間投与/1週間休薬の6mg群の1/6例(16.7%)に認められた。4週間連日投与の2mg群及び4mg群各1例の死因はいずれも死亡(報告事象は2mg群1例は昏睡及び腫瘍進行、4mg群1例は腫瘍進行)であり、2mg群の死亡1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。3週間投与/1週間休薬の6mg群1例の死因は疾患進行であった。

以上の結果から、本薬のRP2Dは4mgをQD投与又は5mgをQD3週間投与/1週間休薬と決定された。

#### 7.2.2.2 海外第Ib相試験(CTD 5.3.5.1-4:2012-013-00CH3試験<2012年12月~2014年10月>)

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発のCRC患者(目標症例数:約60例(無作為化比較パート:40例、拡大パート:20例))を対象に、本薬の安全性等を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、中国の2施設で実施された。

用法・用量は、4週間を1サイクルとし、無作為化比較パートでは本薬4mgをQD4週間経口投与又は本薬5mgをQD3週間投与/1週間休薬、拡大パートでは無作為化比較パートで決定された用法・用量とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された62例(無作為化比較パート:4mg連日投与群20例、5mg3週間投与/1週間休薬群20例、拡大パート:22例)が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、4mg連日投与群1/20例(5.0%)、5mg3週間投与/1週間休薬群6/42例(14.3%)に認められた。疾患進行による死亡(5mg3週間投与/1週間休薬群5例)を除く患者の死因は、4mg連日投与群で上部消化管出血1例、5mg3週間投与/1週間休薬群で喀血1例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

無作為化比較パートの結果、拡大パートの用法・用量及び本薬のRP2Dは5mgをQD3週間投与/1週間休薬と決定された。

<sup>43)</sup> 一部の患者では、PKの検討を目的として、第1日目に本薬1、2、4、5又は6mgが単回経口投与され、第15日目から連日経口投与が開始された。

### 7.2.2.3 海外第 I / I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 2015-013-00US1 試験<2017 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 1 月 14 日] >)

進行固形癌患者等 (目標症例数 : 約 128 例 (用量漸増期 : 12 例、拡大投与期 : 116 例)) を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国の 9 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、用量漸増期では本薬 3 又は 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬、拡大投与期では本薬 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 101 例 (用量漸増期 : 3 mg 群 7 例、5 mg 群 7 例、拡大投与期 : 94 例 (用量漸増期の 5 mg 群 7 例を含む)) が安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。用量漸増期に登録された患者のうち、3 mg 群の 1/7 例 (Grade 4 の高血圧) に DLT が認められた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、3 mg が投与された患者 1/7 例 (14.3%)、5 mg が投与された患者 13/94 例 (13.8%) に認められた。疾患進行による死亡 (3 mg 投与 1 例、5 mg 投与 11 例) を除く患者の死因は、5 mg が投与された患者で死亡及び敗血症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上の結果から、本薬の RP2D は 5 mg を QD 3 週間投与/1 週間休薬と決定された。

### 7.2.2.4 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 2012-013-00CH1 試験<2014 年 4 月～2015 年 11 月>)

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 (目標症例数 : 約 70 例) を対象に、BSC 併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、中国の 8 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、本薬 5 mg 又はプラセボを QD 3 週間投与/1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 71 例 (本薬群 47 例、プラセボ群 24 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 4/47 例 (8.5%)、プラセボ群 3/24 例 (12.5%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬群 3 例) を除く患者の死因は、本薬群で血中ビリルビン増加 1 例、プラセボ群で突然死、肝性昏睡及び不明各 1 例であった。このうち、本薬群の血中ビリルビン増加 1 例、プラセボ群の突然死及び肝性昏睡各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.2.2.5 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-5 : 2014-013-00CH1 試験<2014 年 5 月～2017 年 2 月>)

化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者 (目標症例数 : 約 90 例) を対象に、BSC 併用下で、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、中国の 12 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、本薬 5 mg 又はプラセボを QD 3 週間投与/1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 91 例 (本薬群 61 例、プラセボ群 30 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 10/61 例 (16.4%)、プラセボ群 8/30 例 (26.7%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬群 8 例、プラセボ群 5 例) を除く患者の死因は、本薬群で死亡及び敗血症性ショック各 1 例、プラセボ群で死亡、呼吸困難及びその他 (呼吸不全) 各 1 例であった。このうち、本薬群の敗血症性ショック 1 例、プラセボ群の死亡 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.2.6 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-6 : 2015-013-00CH1 試験<2015 年 12 月~2018 年 9 月>)

化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非扁平上皮 NSCLC 患者 (目標症例数 : 約 521 例) を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、中国の 49 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとし、本薬 5 mg 又はプラセボを QD 3 週間投与/1 週間休薬することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 523 例 (本薬群 353 例、プラセボ群 170 例) が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 80/353 例 (22.7%)、プラセボ群 19/170 例 (11.2%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬群 56 例、プラセボ群 11 例) を除く患者の死因は、本薬群で死亡 5 例、肺炎 4 例、呼吸不全 3 例、肺炎/咯血、脳梗塞、亜急性甲状腺炎、脳出血、肝機能異常、循環虚脱、肺塞栓症、悪液質、急性心不全、意識変容状態、窒息及び不明各 1 例、プラセボ群で死亡及び呼吸不全各 2 例、肺炎、心肺不全、肺塞栓症及びその他 (疾患進行) 各 1 例であった。このうち、本薬群の咯血、亜急性甲状腺炎、肝機能異常、悪液質、急性心不全及び呼吸不全各 1 例、プラセボ群の呼吸不全 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

有効性及び安全性に関する評価資料として、FRESCO-2 試験 (7.1.1.1 参照) 及び FRESCO 試験 (7.1.2.1 参照) が提出された。

機構は、以下の項における検討を踏まえ、提出された評価資料のうち、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、FRESCO-2 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、FRESCO-2 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

#### 7.R.1.1 対象患者及び対照群の設定について

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の開始時点におけるそれぞれの対象患者に対する本邦の治療環境は以下のとおりであった。

- FRESCO-2 試験の開始時点 (2020 年 8 月) で、本邦において、FRESCO-2 試験の対象患者であるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤及び抗 EGFR 抗体医薬品

(RAS 遺伝子野生型の場合) による化学療法歴があり、FTD/TPI 又はレゴラフェニブに不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、標準的な治療法はなかった。

- FRESKO 試験の開始時点 (2014 年 12 月) で、本邦において、FRESKO 試験の対象患者であるフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 を含む 2 つの化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、レゴラフェニブ等が承認されており、国内診療ガイドライン (2014 年版) において、治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する三次治療以降の治療選択肢として、下記の治療が推奨されていた。
  - KRAS 遺伝子野生型で抗 EGFR 抗体医薬品による治療歴がある場合、又は KRAS 遺伝子変異型の場合：三次治療としてレゴラフェニブ又は対症療法
  - KRAS 遺伝子野生型で抗 EGFR 抗体医薬品による治療歴がない場合：三次治療としてセツキシマブ若しくはパニツムマブと CPT-11 との併用投与、又はセツキシマブ若しくはパニツムマブの単独投与、四次治療としてレゴラフェニブ又は対症療法

申請者は、FRESKO-2 試験及び FRESKO 試験の対照群の設定根拠、並びに両試験の成績に基づき本薬の臨床的有用性を説明することの適切性について、以下のように説明している。

FRESKO-2 試験の開始時点 (2020 年 8 月) で、本邦を含む FRESKO-2 試験が実施された国又は地域において、当該試験の対象患者に対して標準的な治療法はなかったことから、FRESKO-2 試験の対照群としてプラセボを設定した。

FRESKO 試験の開始時点 (2014 年 12 月) で、FRESKO 試験が実施された中国において、当該試験の対象患者に対して標準的な治療法はなかったことから、FRESKO 試験の対照群としてプラセボを設定した。

FRESKO-2 試験と FRESKO 試験の対象患者では前治療の数及び種類が異なるものの、いずれの試験においてもプラセボと比較して本薬投与により統計学的に有意な OS の延長が示され、管理可能な安全性プロファイルであった。下記の点を考慮すると、FRESKO-2 試験及び FRESKO 試験の成績に基づき、三次治療以降における治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬の臨床的有用性を説明することは適切と考える。

- 本邦において、治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する三次治療以降の治療薬として FTD/TPI 及びレゴラフェニブが承認され、国内診療ガイドライン (2022 年版) において治療選択肢として推奨されているものの、使用割合は限定的であり (PLoS One 2021; 16: e0246160)、この要因としては副作用マネジメントが困難であること等が考えられること
- FTD/TPI 及びレゴラフェニブによる治療に不耐又は適応とならない患者が一定数存在するものの、当該患者に対する治療選択肢はなく、新たな治療選択肢に対する高いアンメットニーズが存在すること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤及び抗 EGFR 抗体医薬品 (RAS 遺伝子野生型の場合) による化学療法歴があり、FTD/TPI 又はレゴラフェニブに不応又は不耐の患者に対しては、FRESKO-2 試験開始時点において本邦で使用可能な治療選択肢はなかったことから、FRESKO-2 試験をプラセボ対照試験として実施したことは適切と考える。

一方で、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 を含む 2 つの化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対しては、FRESCO 試験開始時点において本邦で使用可能な治療選択肢が存在しており、本邦と FRESCO 試験が実施された中国との間で当該患者に対する治療環境に差異があった。本邦の治療環境を踏まえると、日本人の当該患者に対する本薬の臨床的有用性については、レゴラフェニブ等を対照とした比較試験の結果に基づき評価する必要があり、プラセボを対照とした FRESCO 試験の結果に基づき評価することには限界がある。

以上より、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬の臨床的有用性を評価する上で重要な臨床試験は FRESCO-2 試験であると判断した。一方で、FRESCO-2 試験の対象患者ではないものの、FTD/TPI 及びレゴラフェニブのいずれにも適応とならない患者が医療現場に一定数存在する旨の申請者の説明は理解可能である。そのため、当該患者に対する本薬の投与については、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項で検討する。

### 7.R.1.2 FRESCO-2 試験における重大な治験実施計画書からの逸脱について

機構は、FRESCO-2 試験の主要パートにおいて、ITT 集団の 88.7% (613/691 例) に重大な治験実施計画書からの逸脱が認められたことから、FRESCO-2 試験の結果に基づき本薬の有効性を評価することの適切性について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

FRESCO-2 試験において認められた重大な逸脱の内訳は、表 27 のとおりであった。

表 27 いずれかの群で 10%以上に認められた重大な治験実施計画書からの逸脱の内訳  
(FRESCO-2 試験の主要パート、ITT 集団、2022 年 6 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 461 例	プラセボ群 230 例
重大な治験実施計画書からの逸脱	417 (90.5)	196 (85.2)
治験手順の不履行 (①)	246 (53.4)	101 (43.9)
安全性評価に関する検査	218 (47.3)	90 (39.1)
PK 検体採取	42 (9.1)	25 (10.9)
その他の治験手順 (①以外) (②)	151 (32.8)	63 (27.4)
身体診察又はバイタルサインの評価	67 (14.5)	28 (12.2)
安全性評価に関する検査 (①以外)	57 (12.4)	28 (12.2)
治験薬投与 (③)	238 (51.6)	98 (42.6)
選択・除外基準 (④)	168 (36.4) *	80 (34.8) *
来院間隔	69 (15.0)	26 (11.3)
未来院	63 (13.7)	44 (19.1)

\*: データベースロック後に、本薬群及びプラセボ群の各 1 例に選択・除外基準に関する重大な逸脱が追加で確認された

治験手順に関する逸脱 (①治験手順の不履行及び②その他の治験手順)、③治験薬投与に関する逸脱等の大部分は来院スケジュールに起因するものであった。FRESCO-2 試験は COVID-19 の世界的な流行下で実施され、大部分の患者が感染拡大を防止するための行動制限が行われていたことから、患者の治験実施医療機関へのアクセスに制限があり、治験実施計画書に規定された期間に来院できず、それに伴い、投薬、診察、検査、PK 検体採取等のスケジュールに関する逸脱が多く報告された。また、FRESCO-2 試験では治験薬投与期間中の来院日の許容範囲が狭く、許容範囲を外れた場合には重大な治験実施計画書からの逸脱に分類する厳格な規定であったことも来院スケジュールに関する逸脱が多く報告された一因と考える。

④選択・除外基準に関する逸脱は、COVID-19 の流行の影響で試験開始当初、多くの治験実施医療機

関においてモニタリングが許可されず、選択・除外基準に関する逸脱の傾向の特定に時間を要し、当該逸脱を抑制するための対策が遅れたことによると考える。

また、プラセボ群と比較して本薬群で重大な治験実施計画書からの逸脱が多く認められた理由は、本薬群でプラセボ群よりも治験薬投与期間及びOSの追跡期間が長かったためと考える。

なお、腫瘍評価の未実施に関する逸脱は認められなかった。

重大な治験実施計画書からの逸脱の有無別のOSの結果は、表28のとおりであった。③治験薬投与に関する逸脱が認められた患者を除いた集団において、ITT集団と比較して本薬の有効性が小さい傾向が認められたものの、③の各集団間の治験薬投与期間の差異が影響を及ぼしたと考える。治験薬投与に関する逸脱が認められた患者集団では、治験薬投与に関する逸脱が認められた患者を除いた集団よりも、治験薬投与期間が長い傾向にあり、これにより治験薬投与に関する逸脱が発生しやすい状況があったと考える。また、治験薬投与期間が短い患者集団ではOSが短い傾向にあることが、治験薬投与に関する逸脱が認められた患者における有効性に影響を及ぼしたと考える。なお、③治験薬投与に関する逸脱が認められた集団において、本薬群とプラセボ群との間で、最初の治験薬投与に関する逸脱が発生するまでの期間及び患者背景因子の分布に明確な差異は認められなかった。

表28 重大な治験実施計画書からの逸脱の有無別のOSの最終解析結果  
(FRESCO-2試験の主要パート、2022年6月24日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた患者を除いた集団	本薬群	44	31 (70.5)	6.9 [5.3, 9.3]	0.44
	プラセボ群	34	24 (70.6)	3.5 [2.2, 6.7]	[0.23, 0.83]
重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた患者集団	本薬群	417	286 (68.6)	7.6 [6.7, 8.3]	0.66
	プラセボ群	196	149 (76.0)	4.9 [4.1, 5.8]	[0.54, 0.80]
① 治験手順の不履行に関する逸脱が認められた患者を除いた集団	本薬群	215	154 (71.6)	6.4 [5.6, 7.0]	0.70
	プラセボ群	129	102 (79.1)	4.1 [3.4, 5.3]	[0.54, 0.90]
① 治験手順の不履行に関する逸脱が認められた患者集団	本薬群	246	163 (66.3)	8.6 [7.7, 10.0]	0.60
	プラセボ群	101	71 (70.3)	5.6 [4.4, 7.0]	[0.45, 0.80]
② その他の治験手順に関する逸脱が認められた患者を除いた集団	本薬群	310	213 (68.7)	6.9 [6.2, 7.8]	0.69
	プラセボ群	167	122 (73.1)	4.8 [3.8, 5.8]	[0.55, 0.87]
② その他の治験手順に関する逸脱が認められた患者集団	本薬群	151	104 (68.9)	8.3 [7.0, 9.8]	0.52
	プラセボ群	63	51 (81.0)	4.7 [3.4, 7.5]	[0.37, 0.74]
③ 治験薬投与に関する逸脱が認められた患者を除いた集団	本薬群	223	167 (74.9)	5.8 [4.9, 6.6]	0.80
	プラセボ群	132	102 (77.3)	4.5 [3.3, 5.8]	[0.62, 1.04]
③ 治験薬投与に関する逸脱が認められた患者集団	本薬群	238	150 (63.0)	9.6 [8.3, 10.8]	0.57
	プラセボ群	98	71 (72.4)	5.3 [3.9, 6.7]	[0.43, 0.77]
④ 選択・除外基準に関する逸脱が認められた患者を除いた集団	本薬群	294	196 (66.7)	7.5 [6.6, 8.5]	0.67
	プラセボ群	151	112 (74.2)	5.3 [4.0, 6.3]	[0.52, 0.85]
④ 選択・除外基準に関する逸脱が認められた患者集団	本薬群	167	121 (72.5)	7.3 [6.0, 8.9]	0.59
	プラセボ群	79	61 (77.2)	4.4 [2.8, 5.1]	[0.43, 0.82]

\*：前治療歴 (FTD/TPI、レゴラフェニブ、FTD/TPI 及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型、変異型) 及び転移後の罹患期間 (18 カ月以下、18 カ月超) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

さらに、ITT 集団から、有効性評価に影響を及ぼした可能性がある重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた<sup>44)</sup> 22 例（本薬群 17 例、プラセボ群 5 例）を除外した集団（⑤）、及びより保守的な考えに基づく有効性評価に影響を及ぼした可能性がある重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた<sup>45)</sup> 53 例（本薬群 39 例、プラセボ群 14 例<sup>46)</sup>）を除外した集団（⑥）における OS の感度分析を行った。その結果は表 29 のとおりであり、いずれも ITT 集団の結果（7.R.2.1 参照）と明確に異なる傾向は認められなかった。

表 29 本薬の有効性評価に影響を及ぼした可能性がある  
重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた患者を除外した OS の感度分析の結果  
(FRESCO-2 試験の主要パート、2022 年 6 月 24 日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
⑤ 22 例を除外した集団	本薬群	444	306 (68.9)	7.4 [6.7, 8.1]	0.68
	プラセボ群	225	168 (74.7)	4.9 [4.1, 5.8]	[0.57, 0.83]
⑥ 53 例を除外した集団	本薬群	422	291 (69.0)	7.3 [6.6, 8.0]	0.66
	プラセボ群	216	164 (75.9)	4.9 [4.1, 5.8]	[0.55, 0.81]

\*: 前治療歴 (FTD/TPI、レゴラフェニブ、FTD/TPI 及びレゴラフェニブ)、RAS 遺伝子の状態 (野生型、変異型) 及び転移後の罹患期間 (18 カ月以下、18 カ月超) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

また、重大な治験実施計画書からの逸脱の有無別の安全性の概要は、表 30 のとおりであり、全体集団の結果（7.R.3.1 参照）と明確に異なる傾向は認められなかった。

44) 以下のいずれかに該当する場合、有効性評価に影響を及ぼした可能性がある重大な治験実施計画書からの逸脱とされた。

- 抗 VEGF タンパク製剤又はレゴラフェニブのいずれの治療歴もない。
- スクリーニング前 5 年以内に他の悪性腫瘍（適切に治療された悪性黒色腫以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌及び膀胱上皮内癌 (Tis 及び T1) 以外) を併発していた。
- 取り違えにより、割り付けられた投与群とは異なる治験薬が投与された。
- 無作為化割付けされたが、治験薬が投与されなかった。

45) 以下のいずれかに該当する場合、保守的に有効性評価に影響を及ぼした可能性がある重大な治験実施計画書からの逸脱とされた。

- 抗 VEGF タンパク製剤又はレゴラフェニブのいずれの治療歴もない。
- CPT-11 又は L-OHP による治療歴がない。
- 治癒切除不能な進行・再発の CRC に対して L-OHP による治療歴がない。
- スクリーニング前 5 年以内に他の悪性腫瘍（適切に治療された悪性黒色腫以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌及び膀胱上皮内癌 (Tis 及び T1) 以外) を併発していた。
- 取り違えにより、割り付けられた投与群とは異なる治験薬が投与された。
- 有害事象により減量が必要とされたが、減量されなかった。
- 明らかな臨床的ベネフィットが認められていないにもかかわらず、疾患進行後も治験薬投与が継続された。
- 無作為化割付けされたが、治験薬が投与されなかった。

46) データベースロック後に、選択・除外基準に関する重大な逸脱が確認されたプラセボ群の 1 例は、⑤の集団には含まれなかったが、⑥の集団には含まれた。

表 30 安全性の概要 (FRESCO-2 試験の主要パート、安全性解析対象集団) \*

	例数 (%)			
	逸脱が認められた患者を除いた集団		逸脱が認められた患者集団	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
①治験手順の不履行に関する逸脱	211 例		245 例	
全有害事象	209 (99.1)	119 (93.0)	242 (98.8)	94 (92.2)
Grade 3 以上の有害事象	133 (63.0)	62 (48.4)	153 (62.4)	54 (52.9)
死亡に至った有害事象	22 (10.4)	28 (21.9)	26 (10.6)	17 (16.7)
重篤な有害事象	78 (37.0)	52 (40.6)	93 (38.0)	36 (35.3)
投与中止に至った有害事象	46 (21.8)	25 (19.5)	47 (19.2)	24 (23.5)
休薬に至った有害事象	89 (42.2)	35 (27.3)	124 (50.6)	26 (25.5)
減量に至った有害事象	47 (22.3)	2 (1.6)	63 (25.7)	7 (6.9)
②その他の治験手順に関する逸脱	305 例		151 例	
全有害事象	302 (99.0)	154 (92.2)	149 (98.7)	59 (93.7)
Grade 3 以上の有害事象	195 (63.9)	86 (51.5)	91 (60.3)	30 (47.6)
死亡に至った有害事象	31 (10.2)	30 (18.0)	17 (11.3)	15 (23.8)
重篤な有害事象	116 (38.0)	63 (37.7)	55 (36.4)	25 (39.7)
投与中止に至った有害事象	56 (18.4)	34 (20.4)	37 (24.5)	15 (23.8)
休薬に至った有害事象	139 (45.6)	47 (28.1)	74 (49.0)	14 (22.2)
減量に至った有害事象	81 (26.6)	7 (4.2)	29 (19.2)	2 (3.2)
③治験薬投与に関する逸脱	220 例		236 例	
全有害事象	217 (98.6)	120 (92.3)	234 (99.2)	93 (93.0)
Grade 3 以上の有害事象	147 (66.8)	69 (53.1)	139 (58.9)	47 (47.0)
死亡に至った有害事象	28 (12.7)	27 (20.8)	20 (8.5)	18 (18.0)
重篤な有害事象	93 (42.3)	52 (40.0)	78 (33.1)	36 (36.0)
投与中止に至った有害事象	52 (23.6)	29 (22.3)	41 (17.4)	20 (20.0)
休薬に至った有害事象	100 (45.5)	34 (26.2)	113 (47.9)	27 (27.0)
減量に至った有害事象	45 (20.5)	4 (3.1)	65 (27.5)	5 (5.0)
④選択・除外基準に関する逸脱	291 例		165 例	
全有害事象	289 (99.3)	138 (91.4)	162 (98.2)	75 (94.9)
Grade 3 以上の有害事象	180 (61.9)	69 (45.7)	106 (64.2)	47 (59.5)
死亡に至った有害事象	27 (9.3)	22 (14.6)	21 (12.7)	23 (29.1)
重篤な有害事象	103 (35.4)	51 (33.8)	68 (41.2)	37 (46.8)
投与中止に至った有害事象	52 (17.9)	25 (16.6)	41 (24.8)	24 (30.4)
休薬に至った有害事象	138 (47.4)	37 (24.5)	75 (45.5)	24 (30.4)
減量に至った有害事象	79 (27.1)	6 (4.0)	31 (18.8)	3 (3.8)

\*: データベースロック時点で EDC に記録されていなかった本薬群 1 例の死亡に至った、かつ重篤な有害事象 (疾患進行) は含まれていない

以上より、FRESCO-2 試験で認められた重大な治験実施計画書からの逸脱は、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさず、FRESCO-2 試験の結果に基づき本薬の有効性及び安全性を評価することは適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FRESCO-2 試験において認められた重大な治験実施計画書からの逸脱に関する申請者の説明並びに各集団における有効性及び安全性の結果を踏まえると、FRESCO-2 試験の結果に基づき本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤及び抗 EGFR 抗体医薬品（*RAS* 遺伝子野生型の場合）による化学療法歴があり、FTD/TPI 又はレゴラフェニブに不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

### 7.R.2.1 有効性の評価結果について

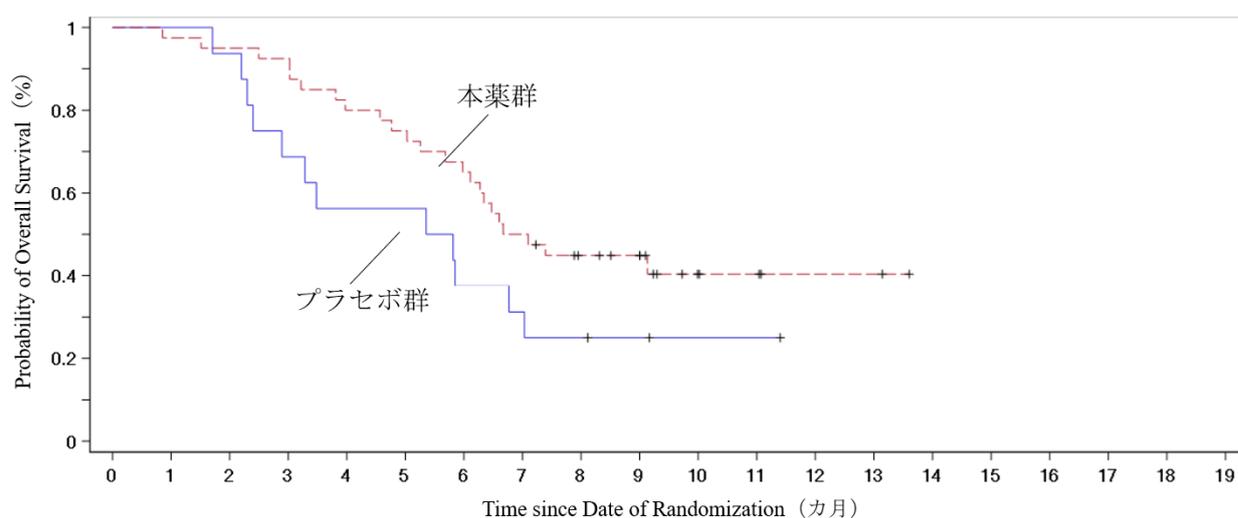
申請者は、FRESCO-2 試験の主要パートにおける本薬の有効性について、以下のように説明している。

主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。また、FRESCO-2 試験の主要パートの日本人集団における OS の結果は表 31 及び図 3 のとおりであった。

表 31 日本人集団における OS の最終解析結果  
(FRESCO-2 試験の主要パート、ITT 集団、2022 年 6 月 24 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	40	16
イベント数 (%)	23 (57.5)	12 (75.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	6.9 [6.0, -]	5.6 [2.4, 7.0]
ハザード比 [95%CI] *	0.42 [0.19, 0.92]	

—: 推定不能、\*: 投与群、前治療歴 (FTD/TPI、レゴラフェニブ、FTD/TPI 及びレゴラフェニブ)、*RAS* 遺伝子の状態 (野生型、変異型) 及び転移後の罹患期間 (18 カ月以下、18 カ月超) を共変量とした Cox 比例ハザードモデル



本薬群	40	39	38	37	32	30	26	20	15	13	5	4	2	2	0
プラセボ群	16	16	15	11	9	9	6	5	4	2	1	1	0		

図 3 日本人集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(FRESCO-2 試験の主要パート、ITT 集団、2022 年 6 月 24 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、FRESCO-2 試験の主要パートで対象とされた、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤及び抗 EGFR 抗体医薬品（RAS 遺伝子野生型の場合）による化学療法歴があり、FTD/TPI 又はレゴラフェニブに不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

- FRESCO-2 試験の主要パートの主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されたこと
- FRESCO-2 試験の主要パートにおける日本人集団の有効性の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高血圧、皮膚障害、蛋白尿・ネフローゼ症候群、出血、消化管穿孔、可逆性後白質脳症候群、動脈解離、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症及び創傷治癒遅延であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験における安全性の概要は、表 32 のとおりであった。

表 32 安全性の概要（FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験）

	例数 (%)			
	FRESCO-2 試験		FRESCO 試験	
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
全有害事象	451 (98.9)	213 (92.6)	274 (98.6)	121 (88.3)
Grade 3 以上の有害事象	286 (62.7)	116 (50.4)	170 (61.2)	27 (19.7)
死亡に至った有害事象	49 (10.7) *	45 (19.6)	9 (3.2)	2 (1.5)
重篤な有害事象	172 (37.7) *	88 (38.3)	43 (15.5)	8 (5.8)
投与中止に至った有害事象	93 (20.4)	49 (21.3)	42 (15.1)	8 (5.8)
休薬に至った有害事象	213 (46.7)	61 (26.5)	98 (35.3)	14 (10.2)
減量に至った有害事象	110 (24.1)	9 (3.9)	67 (24.1)	6 (4.4)

\*：データベースロック時点で、EDC に記録されていなかった事象（疾患進行）1 例が含まれた

FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合の高かった有害事象はそれぞれ表 33 及び表 34 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 33 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象 (FRESCO-2 試験の主要パート)

	例数 (%)	
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例
全有害事象 <sup>*1</sup>		
高血圧	168 (36.8)	20 (8.7)
無力症	155 (34.0)	52 (22.6)
下痢	110 (24.1)	24 (10.4)
甲状腺機能低下症	94 (20.6)	1 (0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	88 (19.3)	6 (2.6)
蛋白尿	79 (17.3)	12 (5.2)
発声障害	74 (16.2)	12 (5.2)
口内炎	67 (14.7)	8 (3.5)
粘膜の炎症	62 (13.6)	6 (2.6)
Grade 3 以上の有害事象 <sup>*2</sup>		
高血圧	62 (13.6)	2 (0.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (6.4)	0
休薬に至った有害事象 <sup>*3</sup>		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (6.4)	0
蛋白尿	26 (5.7)	6 (2.6)
無力症	20 (4.4)	2 (0.9)
高血圧	14 (3.1)	1 (0.4)
疲労	13 (2.9)	0
下痢	11 (2.4)	0
減量に至った有害事象 <sup>*3</sup>		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24 (5.3)	0
高血圧	17 (3.7)	1 (0.4)
無力症	16 (3.5)	3 (1.3)

\*1: 本薬群で発現割合が 10%以上高かった事象、\*2: 本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、

\*3: 本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

表 34 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象 (FRESCO 試験)

	例数 (%)	
	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
全有害事象*1		
高血圧	159 (57.2)	21 (15.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	137 (49.3)	4 (2.9)
蛋白尿	120 (43.2)	34 (24.8)
発声障害	105 (37.8)	2 (1.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	71 (25.5)	3 (2.2)
血中ビリルビン増加	70 (25.2)	20 (14.6)
食欲減退	69 (24.8)	19 (13.9)
下痢	69 (24.8)	7 (5.1)
ALT 増加	62 (22.3)	15 (10.9)
体重減少	59 (21.2)	12 (8.8)
口内炎	47 (16.9)	0
甲状腺機能低下症	46 (16.5)	3 (2.2)
血小板数減少	40 (14.4)	3 (2.2)
無力症	35 (12.6)	3 (2.2)
Grade 3 以上の有害事象*2		
高血圧	60 (21.6)	3 (2.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	30 (10.8)	0
休薬に至った有害事象*3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (6.8)	0
蛋白尿	16 (5.8)	1 (0.7)
血小板数減少	10 (3.6)	1 (0.7)
血小板減少症	10 (3.6)	0
高血圧	6 (2.2)	0
下痢	6 (2.2)	0
減量に至った有害事象*3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	19 (6.8)	0
蛋白尿	12 (4.3)	0
高血圧	7 (2.5)	0

\*1: 本薬群で発現割合が 10%以上高かった事象、\*2: 本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、

\*3: 本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった全有害事象、Grade 3 以上の有害事象等については、本薬投与時に発現する可能性があり、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬、減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、FRESCO-2 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

FRESCO-2 試験の安全性導入期における日本人患者、主要パートの本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 35 のとおりであった。

表 35 安全性の概要 (FRESCO-2 試験、安全性導入期及び主要パートの本薬群)

	例数 (%)		
	安全性導入期	主要パートの本薬群	
	日本人患者 6 例	日本人患者 39 例	外国人患者 417 例
全有害事象	6 (100)	38 (97.4)	413 (99.0)
Grade 3 以上の有害事象	3 (50.0)	28 (71.8)	258 (61.9)
死亡に至った有害事象	1 (16.7)	4 (10.3)	45 (10.8) *
重篤な有害事象	2 (33.3)	16 (41.0)	156 (37.4) *
投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	6 (15.4)	87 (20.9)
休薬に至った有害事象	5 (83.3)	20 (51.3)	193 (46.3)
減量に至った有害事象	2 (33.3)	19 (48.7)	91 (21.8)

\*: データベースロック時点で、EDC に記録されていなかった事象 (疾患進行) 1 例が含まれた

FRESCO-2 試験の主要パートの本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 36 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5% 以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 36 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (FRESCO-2 試験、主要パートの本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 39 例	外国人患者 417 例
全有害事象*1		
高血圧	21 (53.8)	147 (35.3)
蛋白尿	20 (51.3)	59 (14.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (43.6)	71 (17.0)
血小板数減少	7 (17.9)	20 (4.8)
倦怠感	5 (12.8)	4 (1.0)
Grade 3 以上の有害事象*2		
高血圧	9 (23.1)	53 (12.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (17.9)	22 (5.3)
蛋白尿	3 (7.7)	5 (1.2)
胃腸出血	2 (5.1)	0
重篤な有害事象*3		
胃腸出血	2 (5.1)	0
休薬に至った有害事象*3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (25.6)	19 (4.6)
血小板数減少	4 (10.3)	1 (0.2)
減量に至った有害事象*3		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (10.3)	20 (4.8)
高血圧	3 (7.7)	14 (3.4)
下痢	2 (5.1)	6 (1.4)
食欲減退	2 (5.1)	1 (0.2)

\*1: 日本人患者において発現割合が 10% 以上高かった事象、\*2: 日本人患者において発現割合が 5% 以上高かった事象、

\*3: 日本人患者において発現割合が 3% 以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、FRESCO-2 試験の主要パートで本薬が投与された CRC 患者において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における安全性の結果を基に、本薬で発現割合の高かった有害事象、本薬の作用機序から推測される有害事象等に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 高血圧

申請者は、本薬投与による高血圧について、以下のように説明している。

高血圧として、MedDRA SMQ「高血圧（狭域）」に該当する事象を集計した<sup>47)</sup>。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における高血圧の発現状況は表 37～表 39 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び安全性導入期並びに FRESCO 試験の本薬群における高血圧の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 21.0（1、225）、7.0（7、7）及び 10.0（1、232）であった。

表 37 高血圧の発現状況（FRESCO-2 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	主要パート				安全性導入期	
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧*	176 (38.6)	65 (14.3)	20 (8.7)	2 (0.9)	1 (16.7)	0
高血圧	169 (37.1)	63 (13.8)	20 (8.7)	2 (0.9)	1 (16.7)	0
高血圧クリーゼ	3 (0.7)	3 (0.7)	0	0	0	0
拡張期高血圧	3 (0.7)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	2 (0.4)	0	0	0	0	0
血圧上昇	2 (0.4)	0	0	0	0	0
高血圧性網膜症	1 (0.2)	0	0	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 38 高血圧の発現状況（FRESCO 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧*	170 (61.2)	65 (23.4)	23 (16.8)	3 (2.2)
高血圧	159 (57.2)	60 (21.6)	21 (15.3)	3 (2.2)
血圧上昇	10 (3.6)	5 (1.8)	2 (1.5)	0
高血圧前症	1 (0.4)	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

<sup>47)</sup> 7.R.3.3～7.R.3.14 における FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の有害事象の集計は、治験薬投与開始後から最終投与後 30 日まで（がんに対する新たな治療の開始有無にかかわらず）に発現した有害事象、及び治験薬投与開始前に発現し最終投与後 30 日までに重症度が悪化した有害事象が対象とされた。

表 39 重篤な高血圧等の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)				
	FRESCO-2 試験		安全性導入期 6 例	FRESCO 試験	
	主要パート 本薬群 456 例	プラセボ群 230 例		本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
死亡に至った高血圧	0	0	0	0	0
重篤な高血圧	8 (1.8)	0	0	1 (0.4)	0
高血圧	6 (1.3)	0	0	1 (0.4)	0
高血圧クリーゼ	2 (0.4)	0	0	0	0
投与中止に至った高血圧	3 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0
高血圧	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	0	0	0	0
休薬に至った高血圧	16 (3.5)	1 (0.4)	0	6 (2.2)	0
高血圧	14 (3.1)	1 (0.4)	0	6 (2.2)	0
高血圧クリーゼ	2 (0.4)	0	0	0	0
減量に至った高血圧	17 (3.7)	1 (0.4)	0	7 (2.5)	0
高血圧	17 (3.7)	1 (0.4)	0	7 (2.5)	0

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧が認められた患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	4	男性	高血圧	3	7	9	休薬	回復
FRESCO-2	7	男性	高血圧	3	49	8	減量	回復
FRESCO-2	6	男性	高血圧	3	28	11	休薬	回復
FRESCO-2	6	女性	高血圧	3	51	1	休薬	未回復
FRESCO-2	4	男性	高血圧	4	21	8	投与中止	回復したが 後遺症あり
FRESCO-2	7	男性	高血圧	3	21	3	休薬	回復
FRESCO-2	6	女性	高血圧クリーゼ	3	4	4	休薬	回復
FRESCO-2	7	男性	高血圧クリーゼ	4	8	9	投与中止	回復
FRESCO	5	女性	高血圧	3	21	175	減量	回復

\* : MedDRA ver.25.0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った高血圧が認められた患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表 41 本薬との因果関係が否定できない死亡に至った高血圧を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置
海外製造販売後	7	男性	高血圧クリーゼ	不明	2	1	投与中止

\* : MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な高血圧が認められたこと、及び他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において高血圧は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して高血圧の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における高血圧の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.4 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SOCの「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における皮膚障害の発現状況は表 42～表 44 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び安全性導入期並びに FRESCO 試験の本薬群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 21.0（1、400）、18.0（13、21）及び 18.0（2、331）であった。

表 42 2%以上に認められた皮膚障害の発現状況（FRESCO-2 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	主要パート				安全性導入期	
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	157 (34.4)	31 (6.8)	27 (11.7)	1 (0.4)	5 (83.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	88 (19.3)	29 (6.4)	6 (2.6)	0	5 (83.3)	0
発疹	18 (3.9)	0	8 (3.5)	1 (0.4)	1 (16.7)	0
皮膚乾燥	13 (2.9)	0	3 (1.3)	0	0	0
そう痒症	9 (2.0)	0	4 (1.7)	0	0	0
過角化	9 (2.0)	0	0	0	0	0

表 43 2%以上に認められた皮膚障害の発現状況（FRESCO 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	169 (60.8)	31 (11.2)	14 (10.2)	0
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	24 (8.6)	0	2 (1.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	10 (3.6)	1 (0.4)	0	0
そう痒症	7 (2.5)	0	2 (1.5)	0

表 44 重篤な皮膚障害等の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)				
	FRESCO-2 試験			FRESCO 試験	
	主要パート		安全性導入期	本薬群	プラセボ群
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例	6 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
死亡に至った皮膚障害	0	0	0	0	0
重篤な皮膚障害	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
発疹	1 (0.2)	0	0	0	0
皮膚壊死	1 (0.2)	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った皮膚障害	4 (0.9)	0	0	1 (0.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.7)	0	0	1 (0.4)	0
発疹	1 (0.2)	0	0	0	0
休薬に至った皮膚障害	31 (6.8)	0	3 (50.0)	21 (7.6)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	29 (6.4)	0	2 (33.3)	19 (6.8)	0
発疹	1 (0.2)	0	1 (16.7)	0	0
水疱	1 (0.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.2)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.4)	0
減量に至った皮膚障害	24 (5.3)	0	1 (16.7)	19 (6.8)	1 (0.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24 (5.3)	0	1 (16.7)	19 (6.8)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められた患者の詳細は表 45 のとおりであった。

表 45 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	6	女性	発疹	2	8	不明	投与中止	軽快
FRESCO	6	男性	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2	14	16	変更なし	回復
2012-013-00CH3	5	男性	皮膚障害	不明	65	不明	投与中止	回復
2018-013-00CH2	7	男性	膿疱性乾癬	不明	不明	不明	投与中止	軽快
2018-013-00CH2	5	男性	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	28	59	休薬	回復
2018-013-00CH2	6	女性	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	58	不明	減量	軽快
2018-013-00CH2	5	男性	湿疹	不明	27	10	投与中止	回復
2018-013-00CH2	6	男性	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	57	6	投与中止	回復
2018-013-00CH2	6	男性	発疹	不明	64	25	投与中止	回復
2018-013-00CH2	6	男性	手掌・足底発赤知覚不全症候群	不明	24	不明	投与中止	軽快
2018-013-00CH2	5	男性	皮膚炎	不明	34	9	減量	回復
BGB-A317-fruquitinib-201	6	男性	剥脱性皮膚炎	不明	48	不明	投与中止	回復
2018-013-00CH3	5	女性	類天疱瘡	3	317	不明	投与中止	軽快
2018-013-00CH3	5	女性	薬疹	不明	183	23	変更なし	回復
2018-013-00CH3	7	女性	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3	77	135	減量	回復

— : 該当なし、\* : FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験は MedDRA ver.25.0、その他の臨床試験は MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められたこと、及び他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において皮膚障害は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.5 蛋白尿

申請者は、本薬投与による蛋白尿について、以下のように説明している。

蛋白尿として、MedDRA SMQ の「蛋白尿（狭域）」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における蛋白尿の発現状況は表 46～表 48 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び安全性導入期並びに FRESCO 試験の本薬群における蛋白尿の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 29.5（7、414）、85.0（85、85）及び 20.0（6、474）であった。

表 46 蛋白尿の発現状況（FRESCO-2 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	主要パート				安全性導入期	
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
蛋白尿*	80 (17.5)	8 (1.8)	12 (5.2)	2 (0.9)	1 (16.7)	0
蛋白尿	79 (17.3)	8 (1.8)	12 (5.2)	2 (0.9)	1 (16.7)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	0	0	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 47 蛋白尿の発現状況（FRESCO 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
蛋白尿*	153 (55.0)	13 (4.7)	41 (29.9)	0
蛋白尿	120 (43.2)	9 (3.2)	35 (25.5)	0
尿中蛋白陽性	32 (11.5)	3 (1.1)	6 (4.4)	0
アルブミン尿	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 48 重篤な蛋白尿等の発現状況 (FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)				
	FRESCO-2 試験			FRESCO 試験	
	主要パート		安全性導入期	本薬群	プラセボ群
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例	6 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
死亡に至った蛋白尿	0	0	0	0	0
重篤な蛋白尿	1 (0.2)	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.2)	0	0	0	0
投与中止に至った蛋白尿	4 (0.9)	0	0	9 (3.2)	1 (0.7)
蛋白尿	4 (0.9)	0	0	6 (2.2)	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	0	0	0	3 (1.1)	0
休薬に至った蛋白尿	26 (5.7)	6 (2.6)	0	19 (6.8)	1 (0.7)
蛋白尿	26 (5.7)	6 (2.6)	0	16 (5.8)	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	0	0	0	2 (0.7)	0
アルブミン尿	0	0	0	1 (0.4)	0
減量に至った蛋白尿	8 (1.8)	1 (0.4)	0	17 (6.1)	0
蛋白尿	8 (1.8)	1 (0.4)	0	12 (4.3)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	4 (1.4)	0
アルブミン尿	0	0	0	1 (0.4)	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な蛋白尿が認められた患者の詳細は表 49 のとおりであった。

表 49 本薬との因果関係が否定できない重篤な蛋白尿を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	6	女性	蛋白尿	3	49	8	変更なし	回復
2018-013-00CH2	4	女性	蛋白尿	不明	56	不明	投与中止	軽快
2015-013-00CH1	7	男性	蛋白尿	不明	28	不明	投与中止	未回復
2015-013-00US1	6	女性	蛋白尿	不明	22	29	休薬	回復
2018-013-00CH2	不明	男性	蛋白尿	不明	30	67	投与中止	回復
2018-013-00CH2	5	女性	蛋白尿	不明	85	不明	投与中止	軽快
2018-013-00CH2	7	女性	蛋白尿	不明	38	不明	投与中止	未回復
2017-013-00CH1	6	男性	蛋白尿	不明	44	不明	休薬	軽快
2018-013-00CH3	4	女性	蛋白尿	3	329	6	減量	回復

\* : FRESCO-2 試験は MedDRA ver.25.0、その他の臨床試験は MedDRA ver.26.1

なお、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験においてネフローゼ症候群は認められていないものの、他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤ではネフローゼ症候群が報告されており、これらは糸球体血管内皮細胞を障害することで、血栓性微小血管障害症によるネフローゼ症候群を生じると考えられている (重篤副作用疾患別対応マニュアル ネフローゼ症候群、平成 30 年 6 月改訂)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な蛋白尿が認められたこと、並びに他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において蛋白尿及びネフローゼ症候群は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して蛋白尿及びネフローゼ症候群の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における蛋白尿の発現状況並びに蛋白尿及びネフローゼ症候群が発現した場合の対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.6 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA SMQ「出血関連臨床検査用語（狭域）」及び「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験における出血の発現状況は表 50～表 52 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験の本薬群における出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 46.0（1、280）及び 17.5（1、298）であった。

FRESCO-2 試験の安全性導入期において、出血は認められなかった。

表 50 いずれかの群で 2 例以上に認められた出血の発現状況（FRESCO-2 試験の主要パート）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血*	65 (14.3)	8 (1.8)	22 (9.6)	4 (1.7)
鼻出血	18 (3.9)	0	3 (1.3)	0
血尿	10 (2.2)	1 (0.2)	5 (2.2)	1 (0.4)
直腸出血	9 (2.0)	3 (0.7)	3 (1.3)	0
膣出血	6 (1.3)	0	1 (0.4)	0
喀血	5 (1.1)	0	2 (0.9)	0
血便排泄	3 (0.7)	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
吐血	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
月経中間期出血	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
歯肉出血	2 (0.4)	0	0	0
肛門出血	1 (0.2)	0	3 (1.3)	0
上部消化管出血	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)

\*：集計対象とされた事象の合計

表 51 いずれかの群で 2 例以上に認められた出血の発現状況（FRESCO 試験）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血*	124 (44.6)	6 (2.2)	30 (21.9)	0
便潜血陽性	47 (16.9)	1 (0.4)	11 (8.0)	0
鼻出血	25 (9.0)	0	2 (1.5)	0
尿潜血陽性	14 (5.0)	0	3 (2.2)	0
胃腸出血	13 (4.7)	2 (0.7)	3 (2.2)	0
血尿	12 (4.3)	0	7 (5.1)	0
下部消化管出血	10 (3.6)	1 (0.4)	3 (2.2)	0
喀血	9 (3.2)	1 (0.4)	2 (1.5)	0
歯肉出血	9 (3.2)	0	2 (1.5)	0
膣出血	5 (1.8)	0	2 (1.5)	0
血便排泄	5 (1.8)	0	0	0
肛門出血	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
出血	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0
上部消化管出血	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
腸出血	2 (0.7)	0	0	0

\*：集計対象とされた事象の合計

表 52 重篤な出血等の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	FRESCO-2 試験		FRESCO 試験	
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
死亡に至った出血	0	0	2 (0.7)	0
胃腸出血	0	0	1 (0.4)	0
喀血	0	0	1 (0.4)	0
重篤な出血	10 (2.2)	4 (1.7)	6 (2.2)	0
直腸出血	4 (0.9)	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	2 (0.4)	0	0	0
血尿	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0
胃出血	1 (0.2)	0	0	0
吐血	1 (0.2)	0	0	0
脳出血	1 (0.2)	0	0	0
鼻出血	1 (0.2)	0	0	0
月経中間期出血	1 (0.2)	0	0	0
上部消化管出血	0	2 (0.9)	2 (0.7)	0
出血	0	1 (0.4)	0	0
腸出血	0	0	1 (0.4)	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.4)	0
喀血	0	0	1 (0.4)	0
投与中止に至った出血	3 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)	1 (0.7)
胃腸出血	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0
直腸出血	1 (0.2)	0	0	0
脳出血	1 (0.2)	0	0	0
月経中間期出血	1 (0.2)	0	0	0
上部消化管出血	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0
下部消化管出血	0	0	2 (0.7)	0
腸出血	0	0	1 (0.4)	0
肛門出血	0	0	0	1 (0.7)
休薬に至った出血	7 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.8)	1 (0.7)
直腸出血	5 (1.1)	0	0	0
吐血	1 (0.2)	0	0	0
膣出血	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.7)
血尿	0	1 (0.4)	0	0
胃腸出血	0	0	2 (0.7)	0
喀血	0	0	2 (0.7)	0
減量に至った出血	2 (0.4)	0	3 (1.1)	2 (1.5)
血尿	2 (0.4)	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (0.4)	0
上部消化管出血	0	0	1 (0.4)	0
鼻出血	0	0	1 (0.4)	0
胃腸出血	0	0	0	1 (0.7)
膣出血	0	0	0	1 (0.7)

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められた患者の詳細は表 53 のとおりであった。

表 53 本薬との因果関係が否定できない重篤な出血を発現した患者一覧 (FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験)

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	6	女性	月経中間期出血	3	61	8	投与中止	回復したが後遺症あり
			直腸出血	3	61	8	投与中止	回復したが後遺症あり
FRESCO-2	8	男性	鼻出血	2	49	2	変更なし	回復
FRESCO-2	6	女性	脳出血	3	67	16	投与中止	回復
FRESCO-2	6	男性	直腸出血	2	73	5	休薬	回復
FRESCO-2	5	男性	胃腸出血	3	149	35	投与中止	回復
FRESCO	6	男性	上部消化管出血	2	166	12	減量	回復
FRESCO	4	女性	胃腸出血	5	14	14	投与中止	死亡
FRESCO	4	女性	腸出血	2	45	不明	投与中止	回復
FRESCO	6	女性	下部消化管出血	2	5	11	投与中止	回復

\* : MedDRA ver.25.0

また、上記以外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った出血が認められた患者の詳細は表 54 のとおりであった。

表 54 本薬との因果関係が否定できない死亡に至った出血を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置
2012-013-00CH3	3	女性	上部消化管出血	不明	136	1	—
2012-013-00CH3	4	女性	喀血	5	86	不明	—
2012-013-00CH1	4	男性	喀血	5	20	10	投与中止
2017-013-00CH1	6	男性	上部消化管出血	不明	86	1	—
2017-013-00CH1	6	男性	上部消化管出血	不明	19	1	—
2015-013-00CH1	5	女性	喀血	不明	106	13	投与中止
2017-013-00CH1	6	女性	免疫性血小板減少症	不明	10	39	休薬
2018-013-00CH2	6	男性	胃腸出血	不明	16	1	投与中止
2017-013-00CH1	7	男性	上部消化管出血	不明	97	16	投与中止
2018-013-00CH2	6	女性	頭蓋内出血	不明	58	1	投与中止
2017-013-00CH1	6	男性	小脳出血	不明	181	5	—
BGB-A317-fruqintinib-201	6	女性	胃腸出血	不明	25	1	休薬
2018-013-00CH3	6	男性	喀血	5	94	8	投与中止
BGB-A317-fruqintinib-201	7	男性	喀血	不明	14	1	投与中止
2018-013-00CH3	6	男性	喀血	不明	22	1	投与中止
2018-013-00CH3	4	女性	くも膜下出血	5	125	2	投与中止

— : 該当なし、\* : MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められたこと及び他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において出血は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 消化管穿孔

申請者は、本薬投与による消化管穿孔について、以下のように説明している。

消化管穿孔として、MedDRA SMQ の「消化管の穿孔 (狭域)」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験における消化管穿孔の発現状況は表 55～表 57 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験の本薬群における消化管穿孔の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 74.0 (14、271) 及び 45.5 (13、264) であった。

FRESCO-2 試験の安全性導入期において、消化管穿孔は認められなかった。

表 55 消化管穿孔の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管穿孔*	16 (3.5)	10 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
腸管穿孔	4 (0.9)	3 (0.7)	0	0
小腸穿孔	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
肛門膿瘍	2 (0.4)	0	0	0
胃穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
消化管穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
大腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
直腸穿孔	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
痔瘻	1 (0.2)	0	0	0
結腸瘻	1 (0.2)	0	0	0
会陰膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
腸膀胱瘻	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

\*: 集計対象とされた事象の合計

表 56 消化管穿孔の発現状況 (FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管穿孔*	6 (2.2)	5 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.7)
腸管穿孔	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
痔瘻	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
肛門膿瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
腸管瘻	1 (0.4)	0	0	0
腹壁膿瘍	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

\*: 集計対象とされた事象の合計

表 57 重篤な消化管穿孔等の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	FRESCO-2 試験		FRESCO 試験	
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
死亡に至った消化管穿孔	1 (0.2)	0	0	0
腸管穿孔	1 (0.2)	0	0	0
重篤な消化管穿孔	11 (2.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	1 (0.7)
腸管穿孔	3 (0.7)	0	2 (0.7)	0
小腸穿孔	2 (0.4)	0	0	0
結腸瘻	1 (0.2)	0	0	0
胃穿孔	1 (0.2)	0	0	0
胃腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
直腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
腸膀胱瘻	0	1 (0.4)	0	0
痔瘻	0	0	1 (0.4)	0
腸管瘻	0	0	1 (0.4)	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.4)	0
腹壁膿瘍	0	0	0	1 (0.7)
投与中止に至った消化管穿孔	7 (1.5)	0	3 (1.1)	0
腸管穿孔	2 (0.4)	0	2 (0.7)	0
胃腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
直腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
痔瘻	0	0	1 (0.4)	0
休薬に至った消化管穿孔	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
腸管穿孔	1 (0.2)	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.2)	0	0	0
結腸瘻	1 (0.2)	0	0	0
直腸周囲膿瘍	1 (0.2)	0	0	0
腸膀胱瘻	0	1 (0.4)	0	0
肛門膿瘍	0	0	1 (0.4)	0
減量に至った消化管穿孔	0	0	0	1 (0.7)
腹壁膿瘍	0	0	0	1 (0.7)

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔が認められた患者の詳細は表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔を発現した患者一覧 (FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験)

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	6	男性	消化管穿孔	4	50	23	投与中止	回復
FRESCO-2	7	女性	腸管穿孔	3	271	12	投与中止	回復
FRESCO-2	7	女性	小腸穿孔	3	227	27	投与中止	回復したが後遺症あり
FRESCO-2	5	男性	直腸穿孔	3	57	13	投与中止	回復
FRESCO-2	6	男性	腸管穿孔	3	39	24	休薬	回復
FRESCO-2	6	女性	腸管穿孔	4	14	9	投与中止	未回復
			腸管穿孔	5	23	1	—	死亡
FRESCO	4	女性	腸管穿孔	4	13	25	投与中止	回復したが後遺症あり
FRESCO	5	女性	痔瘻	3	45	82	投与中止	回復したが後遺症あり

— : 該当なし、\* : MedDRA ver.25.0

また、上記以外の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った消化管穿孔が認められた患者の詳細は表 59 のとおりであった。

表 59 本薬との因果関係が否定できない死亡に至った消化管穿孔を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置
2018-013-00CH2	3	女性	腸管穿孔	不明	56	2	—
2018-013-00CH3	5	男性	上部消化管穿孔	不明	341	12	投与中止

—：該当なし、\*：MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管穿孔が認められたこと及び他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において消化管穿孔は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して消化管穿孔の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管穿孔の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.8 可逆性後白質脳症症候群

申請者は、本薬投与による可逆性後白質脳症症候群について、以下のように説明している。

可逆性後白質脳症症候群として、MedDRA PT の「可逆性後白質脳症症候群」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験の主要パートにおいて、Grade 4 の可逆性後白質脳症症候群が 1 例に認められ、当該事象は重篤な有害事象であり、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った可逆性後白質脳症症候群、休薬に至った可逆性後白質脳症症候群及び減量に至った可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

FRESCO-2 試験の安全性導入期及び FRESCO 試験において、可逆性後白質脳症症候群は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な可逆性後白質脳症症候群が認められた患者の詳細は表 60 のとおりであった。

表 60 本薬との因果関係が否定できない重篤な可逆性後白質脳症症候群を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	7	女性	可逆性後白質脳症症候群	4	21	22	投与中止	軽快
			可逆性後白質脳症症候群	3	42	10	—	回復
海外 製造販売後	5	男性	可逆性後白質脳症症候群	不明	18	不明	投与中止	軽快
			可逆性後白質脳症症候群	不明	10	不明	不明	軽快
			可逆性後白質脳症症候群	不明	不明	不明	投与中止	回復

—：該当なし、\*：FRESCO-2 試験は MedDRA ver.25.0、海外製造販売後は MedDRA ver.26.1

可逆性後白質脳症症候群は VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤のリスクとして知られており、急激な血圧上昇や血管内皮傷害が可逆性後白質脳症症候群の発現に関与する可能性が報告されている (Lancet Neurol 2015; 14: 914-25)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な可逆性後白質脳症症候群が認められたこと、及び他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において可逆性後白質脳症症候群は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して可逆性後白質脳症症候群の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における可逆性後白質脳症症候群の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.9 動脈解離

申請者は、本薬投与による動脈解離について、以下のように説明している。

動脈解離として、MedDRA HLG T の「瘤および動脈解離」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、動脈解離は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈解離が認められた患者の詳細は表 61 のとおりであった。

表 61 本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈解離を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
2018-013-00CH2	6	男性	大動脈解離	不明	44	83	休薬	回復
2018-013-00CH3	6	男性	大動脈解離	不明	163	178	投与中止	回復

\* : MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、発現例数は限られているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈解離が認められていること、及び他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤等において動脈解離は既知のリスクであることから、本薬においても動脈解離の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における動脈解離の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.10 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 62～表 64 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験の本薬群における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 75.0（2、295）及び 76.0（76、76）であった。

FRESCO-2 試験の安全性導入期において、静脈血栓塞栓症は認められなかった。

表 62 静脈血栓塞栓症の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	14 (3.1)	9 (2.0)	2 (0.9)	0
肺塞栓症	9 (2.0)	6 (1.3)	0	0
門脈血栓症	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)	0
塞栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0
大静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0

表 63 静脈血栓塞栓症の発現状況 (FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症	1 (0.4)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
四肢静脈血栓症	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
肺塞栓症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
静脈血栓症	0	0	1 (0.7)	0

表 64 重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	FRESCO-2 試験		FRESCO 試験	
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (0.7)
肺塞栓症	1 (0.2)	0	0	1 (0.7)
重篤な静脈血栓塞栓症	5 (1.1)	0	0	1 (0.7)
肺塞栓症	5 (1.1)	0	0	1 (0.7)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0
投与中止に至った静脈血栓塞栓症	5 (1.1)	0	0	1 (0.7)
肺塞栓症	4 (0.9)	0	0	1 (0.7)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0
休業に至った静脈血栓塞栓症	0	1 (0.4)	0	0
深部静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0
減量に至った静脈血栓塞栓症	2 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	0	0
肝静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められた患者の詳細は表 65 のとおりであった。

表 65 本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	6	女性	肺塞栓症	3	50	不明	投与中止	未回復
FRESCO-2	7	男性	肺塞栓症	3	106	4	投与中止	回復したが 後遺症あり
FRESCO-2	7	女性	肺塞栓症	3	54	3	投与中止	回復
2015-013-00CH1	5	女性	静脈塞栓症	不明	225	41	—	回復
2017-013-00CH1	7	男性	肺塞栓症	不明	164	72	休薬	死亡
2017-013-00CH1	4	男性	表在性静脈血栓症	不明	88	不明	休薬	未回復
2018-013-00CH3	7	女性	肺塞栓症	3	505	不明	投与中止	軽快
海外 製造販売後	3	男性	頸静脈血栓症	不明	189	不明	不明	軽快
	6	男性	深部静脈血栓症	不明	不明	不明	休薬	軽快

—：該当なし、\*：FRESCO-2 試験は MedDRA ver.25.0、その他の臨床試験及び海外製造販売後は MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められたこと及び他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において静脈血栓塞栓症は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.11 動脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による動脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

動脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「動脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験における動脈血栓塞栓症の発現状況は表 66～表 68 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験の本薬群における動脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 146.0（23、162）及び 65.0（65、65）であった。

FRESCO-2 試験の安全性導入期において、動脈血栓塞栓症は認められなかった。

表 66 動脈血栓塞栓症の発現状況（FRESCO-2 試験の主要パート）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症	3 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺動脈閉塞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血栓性微小血管症	1 (0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 67 動脈血栓塞栓症の発現状況 (FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
動脈血栓塞栓症	1 (0.4)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4)	0	0	0

表 68 重篤な動脈血栓塞栓症等の発現状況 (FRESCO-2 試験の主要パート及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	FRESCO-2 試験		FRESCO 試験	
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
死亡に至った動脈血栓塞栓症	0	0	0	0
重篤な動脈血栓塞栓症	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った動脈血栓塞栓症	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.4)	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.4)	0	0
休薬に至った動脈血栓塞栓症	0	0	0	0
減量に至った動脈血栓塞栓症	0	0	0	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症が認められた患者の詳細は表 69 のとおりであった。

表 69 本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	6	女性	一過性脳虚血発作	3	162	8	投与中止	回復
2015-013-00CH1	6	男性	肺動脈血栓症	不明	113	不明	投与中止	未回復
2017-013-00CH1	7	男性	脳血管不全	不明	131	不明	休薬	未回復
2012-013-00CH1	6	男性	動脈塞栓症	不明	224	不明	投与中止	軽快
2018-013-00CH3	6	女性	肺動脈血栓症	不明	44	不明	投与中止	軽快
2018-013-00CH3	7	男性	急性心筋梗塞	不明	156	不明	休薬	回復
2018-013-00CH3	5	女性	大動脈血栓症	不明	155	不明	—	未回復
BGB-A317- fruquintinib-201	7	女性	網膜動脈閉塞	不明	353	不明	休薬	未回復
2018-013-00CH3	5	男性	心筋梗塞	不明	497	不明	投与中止	軽快
海外製造販売後	5	男性	一過性失明	不明	24	不明	不明	軽快

— : 該当なし、\* : FRESCO-2 試験は MedDRA ver.25.0、その他の臨床試験及び海外製造販売後は MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において本薬群とプラセボ群との間で動脈血栓塞栓症の発現割合に明確な差異は認められていないこと、本薬の臨床試験及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な動脈血栓塞栓症が認められているものの、本薬以外の影響 (原疾患、合併症等) も考えられることを踏まえると、現時点で本薬投与による動脈血栓塞栓症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、他の VEGFR 阻害作用を有するチロシキナーゼ阻害剤において動脈血栓塞栓症の発現が報告されていることを考慮すると、本薬でも動脈血栓塞栓症が発現す

る可能性は否定できないと考える。本薬の動脈血栓塞栓症の発現リスクに関して、製造販売後に新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.12 創傷治癒遅延

申請者は、本薬投与による創傷治癒遅延について、以下のように説明している。

創傷治癒遅延として、MedDRA PT の「創離開」、「治癒不良」、「腹部創離開」、「創壊死」、「創腐敗」及び「術後創合併症」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験の主要パートにおいて、創傷治癒遅延 (Grade 2 の創離開) が 1 例に認められ、当該事象は休薬に至った有害事象であり、本薬との因果関係が否定されなかった。Grade 3 以上の創傷治癒遅延、死亡に至った創傷治癒遅延、重篤な創傷治癒遅延、投与中止に至った創傷治癒遅延及び減量に至った創傷治癒遅延は認められなかった。

FRESCO-2 試験の安全性導入期及び FRESCO 試験において、創傷治癒遅延は認められなかった。

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な創傷治癒遅延は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない創傷治癒遅延が認められているものの、発現例数は限られていることから、現時点で本薬投与による創傷治癒遅延の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、他の VEGFR 阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害剤において創傷治癒遅延の発現が報告されていることを考慮すると、本薬でも創傷治癒遅延が発現する可能性は否定できないと考える。本薬の創傷治癒遅延の発現リスクに関して、製造販売後に新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.13 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭域)」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (狭域)」、「非感染性肝炎 (狭域)」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (狭域)」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害 (狭域)」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における肝機能障害の発現状況は表 70～表 72 のとおりであった。FRESCO-2 試験の主要パート及び安全性導入期並びに FRESCO 試験の本薬群における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 45.0 (4、294)、45.0 (14、64) 及び 22.0 (4、364) であった。

表 70 3%以上に認められた肝機能障害の発現状況 (FRESCO-2 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)					
	主要パート				安全性導入期	
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例		6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	113 (24.8)	38 (8.3)	44 (19.1)	21 (9.1)	3 (50.0)	1 (16.7)
AST 増加	48 (10.5)	10 (2.2)	11 (4.8)	3 (1.3)	0	0
ALT 増加	47 (10.3)	14 (3.1)	9 (3.9)	1 (0.4)	1 (16.7)	1 (16.7)
血中ビリルビン増加	36 (7.9)	11 (2.4)	11 (4.8)	6 (2.6)	1 (16.7)	0
高トランスアミナーゼ血症	19 (4.2)	5 (1.1)	3 (1.3)	1 (0.4)	0	0
高ビリルビン血症	14 (3.1)	4 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0
黄疸	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (3.0)	4 (1.7)	0	0
腹水	3 (0.7)	1 (0.2)	11 (4.8)	3 (1.3)	0	0
肝障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0

表 71 3%以上に認められた肝機能障害の発現状況 (FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	143 (51.4)	24 (8.6)	42 (30.7)	14 (10.2)
AST 増加	77 (27.7)	3 (1.1)	25 (18.2)	2 (1.5)
血中ビリルビン増加	70 (25.2)	7 (2.5)	21 (15.3)	8 (5.8)
ALT 増加	64 (23.0)	2 (0.7)	15 (10.9)	2 (1.5)
GGT 増加	24 (8.6)	2 (0.7)	8 (5.8)	3 (2.2)
肝機能異常	23 (8.3)	11 (4.0)	4 (2.9)	0
抱合ビリルビン増加	22 (7.9)	3 (1.1)	4 (2.9)	3 (2.2)
総胆汁酸増加	14 (5.0)	0	4 (2.9)	0
尿中ビリルビン増加	4 (1.4)	0	5 (3.6)	0

表 72 重篤な肝機能障害等の発現状況 (FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)				
	FRESCO-2 試験			FRESCO 試験	
	主要パート		安全性導入期 6 例	本薬群 278 例	プラセボ群 137 例
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例			
死亡に至った肝機能障害	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0	0
肝不全	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (0.4)	0	0	0
重篤な肝機能障害*	11 (2.4)	11 (4.8)	0	2 (0.7)	0
血中ビリルビン増加	4 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0
肝不全	3 (0.7)	2 (0.9)	0	0	0
黄疸	1 (0.2)	3 (1.3)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.2)	2 (0.9)	0	2 (0.7)	0
投与中止に至った肝機能障害*	5 (1.1)	8 (3.5)	0	4 (1.4)	0
高ビリルビン血症	0	2 (0.9)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	4 (1.4)	0
休薬に至った肝機能障害*	22 (4.8)	13 (5.7)	1 (16.7)	12 (4.3)	3 (2.2)
血中ビリルビン増加	7 (1.5)	4 (1.7)	1 (16.7)	3 (1.1)	2 (1.5)
ALT 増加	5 (1.1)	0	0	7 (2.5)	1 (0.7)
AST 増加	4 (0.9)	2 (0.9)	0	4 (1.4)	1 (0.7)
高トランスアミナーゼ血症	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0
肝不全	2 (0.4)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (0.4)	0	0	0	0
腹水	1 (0.2)	4 (1.7)	0	0	0
減量に至った肝機能障害*	11 (2.4)	0	0	5 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	6 (1.3)	0	0	2 (0.7)	0
ALT 増加	2 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
AST 増加	1 (0.2)	0	0	3 (1.1)	0

\*: 各事象は、いずれかの群で 2 例以上に認められた PT を記載

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められた患者の詳細は表 73 のとおりであった。

表 73 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者\*1一覧

試験名	年齢	性別	PT*2	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO-2	4	男性	肝機能異常	2	21	8	投与中止	回復
FRESCO-2	6	女性	肝性脳症	3	16	14	休薬	回復
FRESCO	5	女性	肝機能異常	4	22	不明	投与中止	未回復
2009-013-00CH1	5	男性	高ビリルビン血症	不明	42	不明	不明	未回復
2012-013-00CH3	7	男性	肝機能異常	不明	120	不明	—	未回復
2012-013-00CH3	4	男性	肝機能異常	不明	61	不明	—	未回復
2012-013-00CH1	5	男性	血中ビリルビン増加	不明	14	21	投与中止	死亡
2015-013-00CH1	4	女性	肝機能異常	不明	56	不明	休薬	未回復
2018-013-00CH2	5	男性	肝機能異常	不明	19	不明	変更なし	未回復
2015-013-00CH1	6	女性	肝機能異常	不明	29	19	—	死亡
2017-013-00CH1	5	男性	胆汁うっ滞性黄疸	不明	60	不明	投与中止	未回復
2017-013-00CH1	5	男性	肝機能異常	不明	336	不明	投与中止	未回復
2018-013-00CH2	5	男性	肝機能異常	不明	56	不明	休薬	未回復
2014-013-00CH3	4	女性	肝機能異常	不明	7	不明	投与中止	未回復
2017-013-00CH1	3	女性	血中ビリルビン増加	不明	31	不明	減量	未回復
2012-013-00CH1	5	男性	血中ビリルビン増加	不明	236	不明	投与中止	未回復
2017-013-00CH1	4	男性	肝機能異常	不明	231	不明	休薬	未回復
2018-013-00CH2	5	男性	肝損傷	不明	80	不明	投与中止	未回復
2022-013-00CH1	7	男性	肝不全	3	213	不明	投与中止	未回復

—：該当なし、\*1：FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験以外の試験は死亡例及び未回復例を記載、\*2：FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験は MedDRA ver.25.0、その他の臨床試験は MedDRA ver.26.1

加えて、提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害が認められた患者の詳細は表 74 のとおりであった。

表 74 本薬との因果関係が否定できない、Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
FRESCO	5	女性	肝機能異常	4	22	—	投与中止	未回復
2022-013-00CH1	5	男性	薬物性肝障害	3	70	106	投与中止	回復

—：該当なし、\*：FRESCO 試験は MedDRA ver.25.0、その他の臨床試験は MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められているものの、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において本薬群とプラセボ群との間で重篤な肝機能障害の発現割合に明確な差異は認められていないことに加え、本薬以外の影響（原疾患、合併症等）も考えられることから、現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。ただし、本薬の臨床試験では肝機能障害が認められた場合の用量調節基準が設定されていたことを踏まえると、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について添付文書等を用いて情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.14 間質性肺疾患

申請者は、本薬投与による間質性肺疾患について、以下のように説明している。

間質性肺疾患として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

FRESCO-2 試験の主要パートにおける間質性肺疾患の発現状況は表 75 及び表 76 のとおりであり、本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患は認められなかった。FRESCO-2 試験の主要パートの本薬群において、間質性肺疾患の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、87.0（57、133）であった。

FRESCO-2 試験の安全性導入期及び FRESCO 試験において、間質性肺疾患は認められなかった。

表 75 間質性肺疾患の発現状況（FRESCO-2 試験の主要パート）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)			
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
間質性肺疾患*	3 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.9)	2 (0.9)
肺臓炎	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
間質性肺疾患	1 (0.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)

\*：集計対象とされた事象の合計

表 76 重篤な間質性肺疾患等の発現状況（FRESCO-2 試験の主要パート）

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	本薬群 456 例	プラセボ群 230 例
	死亡に至った間質性肺疾患	0
間質性肺疾患	0	1 (0.4)
重篤な間質性肺疾患	1 (0.2)	2 (0.9)
肺臓炎	1 (0.2)	1 (0.4)
間質性肺疾患	0	1 (0.4)
投与中止に至った間質性肺疾患	0	1 (0.4)
肺臓炎	0	1 (0.4)
休薬に至った間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.4)
間質性肺疾患	1 (0.2)	1 (0.4)
減量に至った間質性肺疾患	0	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が認められた患者の詳細は表 77 のとおりであった。

表 77 本薬との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
BGB-A317- fruquintinib-201	6	男性	肺臓炎	2	475	不明	投与中止	軽快
海外 製造販売後	4	女性	免疫性肺疾患	不明	107	不明	不明	不明

\*：MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FRESCO-2 試験において本薬群とプラセボ群との間で間質性肺疾患の発現割合に明確な差異は認められていないこと、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重

篤な間質性肺疾患が認められているものの、発現例数は限られていることから、現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>本薬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。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤、及び抗 EGFR 抗体の適応となる場合は抗 EGFR 抗体による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>レゴラフェニブ又は FTD/TPI による治療が可能な場合には、当該治療を優先すること。</li> <li>本薬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。</li> </ul>

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。

<NCCN ガイドライン (結腸癌) v.2.2024> 及び <NCCN ガイドライン (直腸癌) v.2.2024>

本薬は、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11）、VEGF 阻害剤及び抗 EGFR 抗体医薬品（RAS 遺伝子野生型の場合）による治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、治療選択肢の一つとして推奨される。

<Pan-Asian adapted ESMO ガイドライン>

本薬は、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11）、VEGF 阻害剤及び抗 EGFR 抗体医薬品（RAS 遺伝子野生型の場合）による治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、三次治療以降の治療選択肢の一つとして推奨される。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果から、FTD/TPI 又はレゴラフェニブによる治療歴等にかかわらず、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬の臨床的有用性が確認されており、これらの試験成績に基づき、本薬は日本臨床腫瘍学会を含むアジアの専門家からの推奨により、Pan-Asian adapted ESMO ガイドラインにおいて、上記のとおり化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、レゴラフェニブ、FTD/TPI 及び FTD/TPI/BV と同じ、三次治療以降の治療選択肢として推奨されている。したがって、本薬は治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する三次治療の治療選択肢として位置付けられると考える。

治癒切除不能な進行・再発の CRC における一次又は二次治療として推奨されているフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 を含む化学療法歴のない患者に対する本薬の投与経験はないことから、当該化学療法歴のない患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。なお、VEGF 阻害剤及び抗 EGFR 抗体医薬品 (RAS 遺伝子野生型の場合) の前治療歴について、FRESCO 試験においてこれらの治療歴の有無を問わず組入れ可能とされ、当該治療歴にかかわらず有効性が確認されたことから、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 を含む化学療法歴があり、VEGF 阻害剤及び抗 EGFR 抗体医薬品 (RAS 遺伝子野生型の場合) の前治療歴のない患者は本薬の投与対象になると考える。

また、術後補助療法として本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項において FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で対象とされた患者の前治療歴を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」と設定した。

- 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと
- 本薬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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

化学療法歴のない患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与対象はがん化学療法後に増悪した患者であることを、効能・効果で明示する必要があると考える。

また、「7.R.1 審査方針について」の項に記載したとおり、本薬の臨床的有用性は FRESCO-2 試験に基づき評価することが適切であり、本薬の投与が推奨される対象は、FRESCO-2 試験で対象とされたフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤及び抗 EGFR 抗体医薬品 (RAS 遺伝子野生型の場合) による化学療法歴があり、FTD/TPI 又はレゴラフェニブに不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者であると考え。ただし、FTD/TPI 及びレゴラフェニブのいずれも適応とならない患者に対して、現時点では治療選択肢はなく、FRESCO 試験の成績 (7.1.2.1 参照) を考慮すると、当該患者に対する本薬の使用を制限するものではないと考える。

術後補助療法における本薬の投与は推奨されない旨の申請者の説明は了承した。

以上より、添付文書の臨床成績の項において FRESCO-2 試験の対象患者等について情報提供するとともに、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「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」と設定することが適切と判断した。

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤、及び抗 EGFR 抗体の適応となる場合は抗 EGFR 抗体による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- レゴラフェニブ又は FTD/TPI による治療が可能な場合には、当該治療を優先すること。
- 本薬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。

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>本薬投与により副作用が発現した場合には、症状、重症度に応じて以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、1 mg ずつ減量すること。 (用量調節の基準は省略)</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。 (用量調節の基準は省略)</li> </ul>

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

FRESCO 試験の本薬の用法・用量は、下記の臨床試験成績を踏まえ、4週間を1サイクルとし、本薬5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬と設定した。

- 進行固形癌患者を対象とした海外第I相試験（2009-013-00CH1 試験）において、本薬1、2、4、5及び6 mgをQD 連日投与、並びに本薬5及び6 mgをQD 3週間投与/1週間休薬の用法・用量における忍容性、安全性等を検討した結果、本薬のRP2Dは4 mgをQD 連日投与又は5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬と決定したこと（7.2.2.1 参照）
- 進行・再発のCRC患者を対象とした海外第Ib相試験（2012-013-00CH3 試験）において、本薬4 mgをQD 連日投与と5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬の用法・用量間の安全性等を比較した結果、本薬4 mg QD 連日投与と比較して本薬5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬ではGrade 3以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が低かったこと等から、本薬のRP2Dは5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬と決定したこと（7.2.2.2 参照）
- 中国で実施した進行・再発のCRC患者を対象とした海外第II相試験（2012-013-00CH1 試験）において、本薬5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬の用法・用量の忍容性は良好であり（7.2.2.4 参照）、有効性が期待できる結果が得られたこと

FRESCO-2 試験の本薬の用法・用量は、下記の臨床試験成績等を踏まえ、FRESCO 試験と同一の、4週間を1サイクルとし、本薬5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬と設定した。

- 米国で実施した進行固形癌等の患者を対象とした第I/Ib相試験（2015-013-00US1 試験）において、本薬5 mgをQD 3週間投与/1週間休薬の用法・用量における忍容性が確認され、米国人患者の曝露量は他の臨床試験の中国人患者の曝露量と同程度であったこと

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において本薬の有効性が示され、忍容可能な安全性プロファイルが確認されたことから、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で設定した用法・用量を本薬の申請用法・用量とした。

なお、現時点で本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

FRESCO-2 試験において設定された用法・用量で、本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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。」と設定することが適切と判断した。

- 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.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

FRESCO-2 試験等では、有害事象発現時の治験薬の減量・休薬・中止基準が規定され、当該規定の下で本薬の有効性が示され、忍容可能な安全性プロファイルが確認されたことから、用法・用量に関連する注意の項においては、FRESCO-2 試験の設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- FRESCO-2 試験では、高血圧、出血、蛋白尿、皮膚毒性及び肝機能検査値異常について、以下のとおり休薬となる持続期間や休薬後に再開可能とする回復までの期間を設定していたが、医療現場においてはがん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師の下で、個々の患者の状態に応じた副作用管理が可能であることから、具体的な期間は設定しないこととする。
  - Grade 3 の高血圧：7 日間を超えて持続する場合に休薬、休薬後 14 日以内に Grade 1 又はベースライン値に回復した場合に再開
  - Grade 2 の出血並びに Grade 2 又は Grade 3 の蛋白尿、皮膚毒性及び肝機能検査値異常 (Hy's Law の基準に該当しない)：休薬後 14 日以内に Grade 1 又はベースラインに回復した場合に再開
- FRESCO-2 試験では、蛋白尿に対する減量・休薬基準は規定していたが、ネフローゼ症候群発現時の規定はなかった。しかしながら、腎機能へのさらなる障害を避けるために、ネフローゼ症候群が認められた場合には投与中止とする。
- FRESCO-2 試験では、Grade 2 以上の血小板数減少が認められた場合には休薬又は中止する規定としていたものの、当該試験での血小板減少症の発現割合が低かった<sup>48)</sup> こと、血小板減少症の重症度と出血事象の重症度及び頻度との間に関連がないことが示唆されたこと等から、血小板減少症として個別の用量調節基準の設定は行わず、その他の副作用として、Grade 3 以上の事象が認められた場合の休薬・中止基準を設定する。

<sup>48)</sup> Grade 2 以上の MedDRA PT 「血小板減少症」及び「血小板数減少」は本薬群でそれぞれ 1.5% (7/456 例) 及び 2.4% (11/456 例) に認められた。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容について、以下のように整備した上で設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、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/日で忍容不能な場合、投与を中止する。

#### 副作用発現時の休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 <sup>*1</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	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
出血	Grade 2	<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 3 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
蛋白尿	2 g/24 時間以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 g/24 時間未満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	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
肝機能検査値異常	Grade 2 又は Grade 3 (Hy's Law <sup>*2</sup> の基準に該当しない)	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST、ALT 及び総ビリルビンの値が Grade 1 以下又はベースライン値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 2 又は Grade 3 (Hy's Law <sup>*2</sup> の基準に該当する) 又は Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
皮膚毒性	Grade 2	<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 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
消化管穿孔	全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
可逆性後白質脳症症候群	全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
動脈血栓塞栓症	全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与を中止する。</li> </ul>

\*1：Grade は NCI-CTCAE に準じる。

\*2：血清 AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の増加かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の増加で、胆汁うっ滞の所見がなく、この肝機能検査値異常を説明する他の理由が認められない場合

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項は、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である高血圧、皮膚毒性及び蛋白尿を設定した。また、目標症例数及び観察期間は、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の FRESCO-2 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 100 例及び 6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（本薬投与による発現リスクを結論付けられなかったものの、他の VEGF 又は VEGFR 阻害作用を有する薬剤で既知のリスクであるネフローゼ症候群、動脈血栓塞栓症及び創傷治癒遅延を含む）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬の臨床試験及び海外製造販売後の情報等から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）はいずれも、既承認の他の VEGF 又は VEGFR 阻害作用を有する薬剤における既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されておらず、本薬の安全性プロファイルは既承認の他の VEGF 又は VEGFR 阻害作用を有する薬剤と類似していると考えること
- VEGF 又は VEGFR 阻害作用を有する薬剤が複数承認されており、これらの既承認の薬剤については、製造販売後の一定の使用実績があり<sup>49)</sup>、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2 試験）

##### 7.3.1.1 安全性導入期

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5/6 例（83.3%）、下痢 2/6 例（33.3%）、尿路感染症 2/6 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は 2/6 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、突然死及び気胸各 1 例（16.7%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は突然死であり、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>49)</sup> レゴラフェニブ：治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者を対象とした製造販売後調査が実施された。1,239 例（CRC として）の情報に基づく調査結果報告書が提出され、2022 年 12 月に再審査結果が通知された。

ラムシルマブ（遺伝子組換え）：治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした製造販売後調査（目標症例数：350 例）が実施され、2021 年 7 月に調査結果報告書が提出された。

ペバシズマブ（遺伝子組換え）：治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした製造販売後調査（全例調査）が実施された。2,705 例の情報に基づく調査結果報告書が提出され、2018 年 9 月に再審査結果が通知された。

アフリベルセプト ベータ（遺伝子組換え）：治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした製造販売後調査（目標症例数：200 例）が実施され、2021 年 11 月に調査結果報告書が提出された。

### 7.3.1.2 主要パート

有害事象は本薬群で 451/456 例 (98.9%)、プラセボ群で 213/230 例 (92.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 395/456 例 (86.6%)、プラセボ群で 130/230 例 (56.5%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 78 のとおりであった。

表 78 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25)	例数 (%)			
	本薬群 456 例		プラセボ群 230 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	451 (98.9)	286 (62.7)	213 (92.6)	116 (50.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	155 (34.0)	35 (7.7)	52 (22.6)	9 (3.9)
疲労	91 (20.0)	18 (3.9)	37 (16.1)	2 (0.9)
発熱	46 (10.1)	2 (0.4)	23 (10.0)	0
粘膜の炎症	62 (13.6)	2 (0.4)	6 (2.6)	0
疾患進行	27 (5.9)	27 (5.9)	28 (12.2)	28 (12.2)
胃腸障害				
下痢	110 (24.1)	16 (3.5)	24 (10.4)	0
悪心	79 (17.3)	3 (0.7)	42 (18.3)	2 (0.9)
腹痛	83 (18.2)	14 (3.1)	37 (16.1)	7 (3.0)
便秘	78 (17.1)	2 (0.4)	22 (9.6)	0
嘔吐	66 (14.5)	7 (1.5)	28 (12.2)	4 (1.7)
口内炎	67 (14.7)	8 (1.8)	8 (3.5)	1 (0.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	124 (27.2)	11 (2.4)	40 (17.4)	3 (1.3)
臨床検査				
体重減少	56 (12.3)	3 (0.7)	21 (9.1)	1 (0.4)
AST 増加	48 (10.5)	10 (2.2)	11 (4.8)	3 (1.3)
ALT 増加	47 (10.3)	14 (3.1)	9 (3.9)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害	74 (16.2)	0	12 (5.2)	0
血管障害				
高血圧	168 (36.8)	62 (13.6)	20 (8.7)	2 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	47 (10.3)	6 (1.3)	17 (7.4)	3 (1.3)
関節痛	50 (11.0)	4 (0.9)	10 (4.3)	0
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	88 (19.3)	29 (6.4)	6 (2.6)	0
腎および尿路障害				
蛋白尿	79 (17.3)	8 (1.8)	12 (5.2)	2 (0.9)
血液およびリンパ系障害				
貧血	36 (7.9)	5 (1.1)	28 (12.2)	7 (3.0)
内分泌傷害				
甲状腺機能低下症	94 (20.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0

重篤な有害事象は本薬群で 172/456 例 (37.7%)、プラセボ群で 88/230 例 (38.3%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で疾患進行 27 例 (5.9%)、全身健康状態悪化 10 例 (2.2%)、肺炎 8 例 (1.8%)、腹痛及び腸閉塞各 7 例 (1.5%)、背部痛、呼吸困難及び高血圧各 6 例 (1.3%)、急性腎障害、無力症、肺塞栓症、発熱、敗血症及び小腸閉塞各 5 例 (1.1%)、プラセボ群で疾患進行 28 例 (12.2%)、腸閉塞 6 例 (2.6%)、全身健康状態悪化及びイレウス各 5 例 (2.2%) であり、

うち、本薬群の高血圧 6 例、肺塞栓症 3 例、肺炎、背部痛及び無力症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 93/456 例 (20.4%)、プラセボ群で 49/230 例 (21.3%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で無力症 7 例 (1.5%)、疾患進行 6 例 (1.3%)、全身健康状態悪化 5 例 (1.1%)、プラセボ群で疾患進行 8 例 (3.5%)、全身健康状態悪化 5 例 (2.2%) であり、うち、本薬群の無力症 5 例、プラセボ群の無力症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (FRESCO 試験)

有害事象は本薬群で 274/278 例 (98.6%)、プラセボ群で 121/137 例 (88.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 266/278 例 (95.7%)、プラセボ群で 97/137 例 (70.8%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 79 のとおりであった。

表 79 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.19.1)	例数 (%)			
	本薬群 278 例		プラセボ群 137 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	274 (98.6)	170 (61.2)	121 (88.3)	27 (19.7)
臨床検査				
AST 増加	76 (27.3)	3 (1.1)	24 (17.5)	2 (1.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	71 (25.5)	0	3 (2.2)	0
血中ビリルビン増加	70 (25.2)	7 (2.5)	20 (14.6)	7 (5.1)
ALT 増加	62 (22.3)	2 (0.7)	15 (10.9)	2 (1.5)
体重減少	59 (21.2)	4 (1.4)	12 (8.8)	0
便潜血陽性	46 (16.5)	0	11 (8.0)	0
血小板数減少	40 (14.4)	8 (2.9)	3 (2.2)	0
尿中蛋白陽性	32 (11.5)	3 (1.1)	6 (4.4)	0
血中 ALP 増加	31 (11.2)	3 (1.1)	13 (9.5)	1 (0.7)
白血球数減少	29 (10.4)	0	4 (2.9)	1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	28 (10.1)	1 (0.4)	6 (4.4)	0
胃腸障害				
下痢	69 (24.8)	9 (3.2)	7 (5.1)	0
腹痛	47 (16.9)	9 (3.2)	15 (10.9)	2 (1.5)
口内炎	47 (16.9)	1 (0.4)	0	0
便秘	42 (15.1)	0	13 (9.5)	2 (1.5)
上腹部痛	37 (13.3)	1 (0.4)	11 (8.0)	0
腹部膨満	26 (9.4)	2 (0.7)	15 (10.9)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	137 (49.3)	30 (10.8)	4 (2.9)	0
血管障害				
高血圧	159 (57.2)	60 (21.6)	21 (15.3)	3 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害	105 (37.8)	0	2 (1.5)	0
咳嗽	41 (14.7)	0	15 (10.9)	0
腎および尿路障害				
蛋白尿	120 (43.2)	9 (3.2)	34 (24.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	39 (14.0)	5 (1.8)	15 (10.9)	2 (1.5)
無力症	35 (12.6)	2 (0.7)	3 (2.2)	0
発熱	31 (11.2)	1 (0.4)	9 (6.6)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	69 (24.8)	6 (2.2)	19 (13.9)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	42 (15.1)	5 (1.8)	9 (6.6)	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	34 (12.2)	2 (0.7)	18 (13.1)	3 (2.2)
内分泌傷害				
甲状腺機能低下症	46 (16.5)	0	3 (2.2)	0

重篤な有害事象は本薬群で 43/278 例 (15.5%)、プラセボ群で 8/137 例 (5.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で腸閉塞 7 例 (2.5%)、肺感染 3 例 (1.1%) であり、うち、腸閉塞 1 例及び肺感染 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 42/278 例 (15.1%)、プラセボ群で 8/137 例 (5.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で蛋白尿 6 例 (2.2%)、肝機能異常 4 例 (1.4%)、腸閉塞及び尿中蛋白陽性各 3 例 (1.1%) であり、うち、蛋白尿 6 例、肝機能異常 2 例、尿中蛋白陽性 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.3 海外第Ⅱ相試験 (2012-013-00CH1 試験)

有害事象は本薬群で 47/47 例 (100%)、プラセボ群で 21/24 例 (87.5%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 44/47 例 (93.6%)、プラセボ群で 14/24 例 (58.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 80 のとおりであった。

表 80 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 47 例		プラセボ群 24 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	47 (100)	32 (68.1)	21 (87.5)	6 (25.0)
胃腸障害				
下痢	15 (31.9)	2 (4.3)	3 (12.5)	0
口内炎	12 (25.5)	0	1 (4.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	15 (31.9)	3 (6.4)	2 (8.3)	1 (4.2)
倦怠感	10 (21.3)	0	2 (8.3)	0
臨床検査				
AST 増加	16 (34.0)	1 (2.1)	3 (12.5)	1 (4.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	11 (23.4)	0	1 (4.2)	0
血中ビリルビン増加	10 (21.3)	3 (6.4)	3 (12.5)	2 (8.3)
ALT 増加	10 (21.3)	0	1 (4.2)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	14 (29.8)	2 (4.3)	4 (16.7)	0
腎および尿路障害				
蛋白尿	23 (48.9)	1 (2.1)	5 (20.8)	0
呼吸、胸郭および縦隔障害				
発声障害	25 (53.2)	0	2 (8.3)	0
咳嗽	10 (21.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	30 (63.8)	7 (14.9)	2 (8.3)	0
血管障害				
高血圧	21 (44.7)	11 (23.4)	3 (12.5)	0

重篤な有害事象は本薬群で 13/47 例 (27.7%)、プラセボ群で 5/24 例 (20.8%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で高血圧 3 例 (6.4%)、腸閉塞、血中ビリルビン増加及び発熱各 2 例 (4.3%) であり、うち、高血圧 3 例、血中ビリルビン増加 2 例、発熱 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 7/47 例 (14.9%)、プラセボ群で 3/24 例 (12.5%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬群で血中ビリルビン増加 2 例 (4.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (2014-013-00CH1 試験)

有害事象は本薬群で 61/61 例 (100%)、プラセボ群で 27/30 例 (90.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 59/61 例 (96.7%)、プラセボ群で 22/30 例 (73.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 81 のとおりであった。

表 81 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.17.0)	例数 (%)			
	本薬群 61 例		プラセボ群 30 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	61 (100)	25 (41.0)	27 (90.0)	8 (26.7)
臨床検査				
血中甲状腺刺激ホルモン増加	17 (27.9)	0	0	0
胃腸障害				
下痢	14 (23.0)	1 (1.6)	1 (3.3)	0
口腔内潰瘍形成	13 (21.3)	1 (1.6)	0	0
嘔吐	8 (13.1)	0	8 (26.7)	0
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	30 (49.2)	3 (4.9)	0	0
呼吸、胸郭および縦隔障害				
発声障害	15 (24.6)	0	1 (3.3)	0
全身障害および投与部位の状態				
疲労	13 (21.3)	2 (3.3)	5 (16.7)	0
腎および尿路障害				
蛋白尿	20 (32.8)	3 (4.9)	5 (16.7)	0
血管障害				
高血圧	14 (23.0)	5 (8.2)	1 (3.3)	1 (3.3)

重篤な有害事象は本薬群で 8/61 例 (13.1%)、プラセボ群で 4/30 例 (13.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 6/61 例 (9.8%)、プラセボ群で 1/30 例 (3.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

### 7.3.5 海外第Ⅲ相試験 (2015-013-00CH1 試験)

有害事象は本薬群で 347/353 例 (98.3%)、プラセボ群で 149/170 例 (87.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 342/353 例 (96.9%)、プラセボ群で 128/170 例 (75.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 82 のとおりであった。

表 82 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.18.0)	例数 (%)			
	本薬群 353 例		プラセボ群 170 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	347 (98.3)	216 (61.2)	149 (87.6)	47 (27.6)
臨床検査				
体重減少	119 (33.7)	6 (1.7)	17 (10.0)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	100 (28.3)	0	1 (0.6)	0
胃腸障害				
下痢	75 (21.2)	0	19 (11.2)	0
呼吸器・胸郭および縦隔障害				
咳嗽	89 (25.2)	3 (0.8)	32 (18.8)	0
発声障害	72 (20.4)	1 (0.3)	7 (4.1)	0
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	164 (46.5)	39 (11.0)	6 (3.5)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	81 (22.9)	12 (3.4)	23 (13.5)	2 (1.2)
血管障害				
高血圧	142 (40.2)	74 (21.0)	14 (8.2)	5 (2.9)
腎および尿路障害				
蛋白尿	77 (21.8)	5 (1.4)	7 (4.1)	0

重篤な有害事象は本薬群で 104/353 例 (29.5%)、プラセボ群で 32/170 例 (18.8%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺感染 13 例 (3.7%)、胸水 8 例 (2.3%)、死亡 7 例 (2.0%)、呼吸困難及び肝機能異常各 5 例 (1.4%)、プラセボ群で肺感染 5 例 (2.9%) であり、うち、本薬群の肺感染 8 例、胸水 6 例、死亡 7 例、呼吸困難 3 例、肝機能異常 5 例、プラセボ群の肺感染 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 37/353 例 (10.5%)、プラセボ群で 9/170 例 (5.3%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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・直腸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は VEGFR1、2 及び 3 に対する阻害作用を有し、腫瘍の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新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・

(修正反映版)

再発の結腸・直腸癌における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えます。  
また機構は、本薬の臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考えます。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えない  
と考えます。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 7 月 18 日

## 申請品目

[販 売 名] フリュザクラカプセル 1 mg、同カプセル 5 mg  
[一 般 名] フルキンチニブ  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 9 月 29 日

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

## 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1.1 対象患者及び対照群の設定について」の項における検討の結果、日本人患者に対する本薬の臨床的有用性を評価する上で重要な臨床試験は FRESCO-2 試験であると判断した。また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、FRESCO-2 試験の主要パートにおいて主要評価項目とされた OS について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤及び抗 EGFR 抗体医薬品 (RAS 遺伝子野生型の場合) による化学療法歴があり、FTD/TPI 又はレゴラフェニブに不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な結腸・直腸癌患者に対して、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、高血圧、皮膚障害、蛋白尿・ネフローゼ症候群、出血、消化管穿孔、可逆性後白質脳症症候群、動脈解離、静脈血栓塞栓症、動脈血栓塞栓症及び創傷治癒遅延であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11、抗 VEGF タンパク製剤、及び抗 EGFR 抗体の適応となる場合は抗 EGFR 抗体による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>レゴラフェニブ又は FTD/TPI による治療が可能な場合には、当該治療を優先すること。</li> <li>本薬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。</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 本薬の投与対象について、機構の判断のとおり、FRESCO-2 試験の対象患者に対する投与が推奨され、また、レゴラフェニブ及び FTD/TPI のいずれの治療歴もない場合に、レゴラフェニブ及び FTD/TPI のいずれも適応とならない患者に対する投与を制限する必要はないと考える。当該内容が明確となるよう、効能・効果に関連する注意の項の注意喚起の内容を再検討すべきと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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 (上記から変更なし)	<ul style="list-style-type: none"> <li>以下の薬剤による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP、CPT-11 及び抗 VEGF タンパク製剤</li> <li>抗 EGFR 抗体 (適応となる場合のみ)</li> <li>レゴラフェニブ及び FTD/TPI 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。</li> <li>本薬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。</li> </ul>

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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。	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。 (用量調節の基準は省略)</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要は低く、市販直後調査及び通常の安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（本薬投与による発現リスクを結論付けられなかったものの他の VEGF 又は VEGFR 阻害作用を有する薬剤で既知のリスクであるネフローゼ症候群、動脈血栓塞栓症及び創傷治癒遅延を含む）に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 83 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 84 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 83 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<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>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 84 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

## 1.6 その他

### 1.6.1 製剤の ████████ の安定性について

審査報告（1）作成時点において継続中であった ████████ における安定性試験の成績が提出され、その内容は以下のとおりであった。

██████ を想定した ████████ ボトル（乾燥剤入りの高密度ポリエチレンボトル）に、██████ 又は ████████ カプセルを充てんした製剤の安定性試験（25℃/60%RH、██████ ████████ ████████ ████████、保存期間 3 カ月）が実施された。その結果、製剤はいずれも 3 カ月時点まで安定であった。

以上の結果を踏まえ、申請者は、██████ 本剤が ████████ 患者に交付される場合があることを考慮し、上記の安定性試験で用いた ████████ ボトルを ████████ する予定であることを説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・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

### [用法・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。

### [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。

### [警告]

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。
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。
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。

### [禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### [効能・効果に関連する注意]

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）
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。

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。

[用法・用量に関連する注意]

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。
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 <sup>注)</sup>	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 2 g/24 時間以上	・1 g/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。
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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AKT	protein kinase B	
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC <sub>24h</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	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
AUC <sub>avg</sub>	average daily area under the plasma concentration-time curve over the 4-week cycle at steady state	定常状態における 1 サイクル (4 週間) の平均血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	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
AUC <sub>last</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>ss</sub>	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BSC	best supportive care	最良の支持療法
BV	bevacizumab (genetic recombinant)	ベバシズマブ (遺伝子組換え)
CDK	cyclin dependent kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CHK	serine/threonine-protein kinase	セリンスレオニンタンパク質キナーゼ
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL <sub>cr</sub>	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>max,ss</sub>	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C <sub>min,ss</sub>	minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CMC-Na	carboxymethylcellulose sodium	カルボキシメチルセルロースナトリウム
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
<sup>14</sup> C 標識体		<sup>14</sup> C 標識したフルキンチニブ
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド

略語	英語	日本語
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EDC	electronic data capture	
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPHB	ephrin type-B receptor	
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
ESMO	European Society for Medical Oncology	
FGFR	fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3	FMS 様チロシンキナーゼ 3
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
FRET	fluorescence resonance energy transfer	蛍光共鳴エネルギー移動
FTD/TPI		トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤
FTD/TPI/BV		FTD/TPI と BV との併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	$\gamma$ -glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	intent-to-treat	
ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
KRAS 遺伝子	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Kirsten ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ遺伝子
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチン
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソドリン酸
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル

略語	英語	日本語
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
Pan-Asian adapted ESMO ガイドライン	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer (ESMO Open 2023; 8: 101558)	
$P_{app A \rightarrow B}$	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PAR	Proven acceptable range	立証された許容範囲
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PDGFR	platelet derived growth factor receptor	血小板増殖因子受容体
PD-1	programmed cell death- 1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
$\Delta QTcP$		対象集団固有のべき係数で補正したQT間隔のベースラインからの変化量
$\Delta\Delta QTcP$		プラセボで補正した $\Delta QTcP$
RAF-1	Raf-1 proto-oncogene serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ 1
RAS		ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
RET	rearranged during transfection	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第II相試験推奨用量
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{max}$	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TEK	TEK receptor tyrosine kinase	
UV-A	ultraviolet light-A	紫外線 A 波
UV-VIS	ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEGF		血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		大腸癌治療ガイドライン医師用 大腸癌研究会編
FRESCO 試験		2013-013-00CH1 試験
FRESCO-2 試験		2019-013-GLOB1 試験
3週間投与/1週間休薬		3週間経口投与し、その後1週間休薬
申請		製造販売承認申請

略語	英語	日本語
CPT-11/5-FU		イリノテカン塩酸塩水和物とフルオロウラシルとの併用
L-OHP/5-FU		オキサリプラチンとフルオロウラシルとの併用
セツキシマブ		セツキシマブ (遺伝子組換え)
ダビガトラン		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
パニツムマブ		パニツムマブ (遺伝子組換え)
本薬		フルキンチニブ
ラベプラゾール		ラベプラゾールナトリウム
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物
ロスバスタチン		ロスバスタチンカルシウム