フリュザクラカプセル 1mg
フリュザクラカプセル 5mg
に関する資料

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

武田薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 結腸・直腸癌患者の病態及び治療 2
1.5.2.1 結腸・直腸癌患者の病態 2
1.5.2.2 結腸・直腸癌の治療 3
1.5.3 開発の経緯 4
1.5.3.1 品質 4
1.5.3.1.1 規格及び試験方法 4
1.5.3.1.2 安定性試験 5
1.5.3.2 非臨床試験 5
1.5.3.2.1 薬理試験 5
1.5.3.2.2 薬物動態試験 6
1.5.3.2.3 毒性試験 6
1.5.3.3 臨床試験 7
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 12
1.5.5 治験相談等の経緯 12
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 12
1.5.7 申請製剤、申請効能以外の開発状況 14
1.5.8 参考文献 14

表

表 1.5.3-1 開発の経緯（品質、非臨床試験） 9
表 1.5.3-2 開発の経緯（臨床試験） 10
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量 12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

フルキンチニブ（HMPL-013/TAK-113）は、HUTCHMED Limited（旧名 Hutchison MediPharma Limited）が創製した低分子抗腫瘍キナゾリンクラスのチロシンキナーゼ阻害剤であり、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1、-2 及び-3 に対して高い選択性を有する。VEGFR を介した血管内皮増殖因子（VEGF）によるシグナル伝達は、腫瘍血管新生及び腫瘍増殖において重要な役割を果たしており、VEGF シグナル伝達経路を標的とすることは、抗癌治療として広く認められている[1][2]。

フルキンチニブは、「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法による前治療歴、抗 VEGF 療法、rat sarcoma（*RAS*）野生型の場合は抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）療法歴を有する転移性結腸・直腸癌患者に対する治療」の効能・効果で 2018 年 9 月 4 日に中国で最初に承認された。

1.5.2 結腸・直腸癌患者の病態及び治療

1.5.2.1 結腸・直腸癌患者の病態

結腸・直腸癌は世界的に主要な健康上の課題であり、男女ともに診断される悪性腫瘍としては 3 番目に多く、がん関連死の原因としては 2 番目に多い。2020 年に全世界で新たに 190 万人が診断され、935,000 人が死亡したと推定され、新規がん患者及びがん関連死全体の約 10%を占めており、発現率が最も高いのは北米、欧州及び東アジアである[3]。

2012 年以降、より高度なスクリーニング及び早期発見プログラムが利用できるようになったこと、全身療法を含むより優れた治療アプローチにより、より多くの患者が長期の疾患コントロール及び治癒の機会を得られるようになったことから、結腸・直腸癌による死亡率は世界的に低下してきている[4]。

結腸・直腸癌は病期分類に基づいて 0～IV 期に分類され、良性から転移性への進行を特徴とする。ポリープのうち、転移性癌に進行するものは 10%未満と推定される[5]。予後は、診断時の病期及び腫瘍の特徴に左右される。結腸・直腸癌は遺伝的に不均一であり、腫瘍発生及び転移につながる分子変化を特徴とする[6]。結腸・直腸癌発症を調節する分子経路は、染色体不安定性、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）及び鋸歯状新形成[7][8]として同定されている。結腸・直腸癌の 65%～70%が染色体不安定性に起因し、15%～20%は MSI-H 又はミスマッチ修復機構欠損（dMMR）に起因する[9][10]。また、40%を超える転移性結腸・直腸癌患者が kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue（*K-RAS*）遺伝子変異を有するため、抗癌治療への反応性が悪く、予後が悪いとされている[11]。同様に、転移性結腸・直腸癌の 5%～10%が、予後不良因子である B-Raf proto-oncogene（*BRAF*）V600E 変異を有している[12][13]。近年の治療の進歩により、これら特定患者集団における臨床転帰が改善されているが、幅広い患者集団における新たな治療が依然として必要である。

1.5.2.2 結腸・直腸癌の治療

現在の標準治療法

転移性結腸･直腸癌患者の標準的な治療方針については､NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology[14]、ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer[15]及び大腸癌治療ガイドライン[16]に記載されている。

結腸・直腸癌の治療は、疾患の病期及び重症度によって決定される。手術（化学療法を伴う／伴わない）が I～III 期結腸・直腸癌の標準治療である。しかしながら、転移性結腸・直腸癌はほとんどの症例で手術により治癒しない。したがって、治療の原則は、生活の質を維持しながら疾患進行を抑制し、生存期間を延長することである。

転移性結腸・直腸癌患者に対して確立された一次及び二次全身療法には、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含むレジメンによる細胞傷害性化学療法が含まれる[14][15]。単剤療法として細胞傷害性化学療法のみ、あるいは併用療法としてベバシズマブ、アフリベルセプト又はラムシルマブなどの血管新生阻害剤（抗 VEGF 療法又は抗 VEGFR-2 療法）、*RAS* 遺伝子野生型患者に対しては抗 EGFR 療法との併用が用いられる。散発性進行結腸・直腸癌患者のごく一部は dMMR 又は MSI-H[17]を有し、ニボルマブ又はペムブロリズマブのいずれかによる免疫療法が選択される。*BRAF* V600E 変異型患者に対して承認されている治療選択肢は、エンコラフェニブ＋セツキシマブの併用又はエンコラフェニブ＋ビニメチニブ＋セツキシマブの併用であり、神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体融合遺伝子陽性患者に対する治療選択肢にはエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブが認められている[16]。

三次治療以降の選択肢には､トリフルリジン／チピラシル（以下､｢TAS-102｣､LONSURF®）又はレゴラフェニブ（STIVARGA®）がある。TAS-102 及びレゴラフェニブの有効性について、TAS-102 は､プラセボ群と比較して全生存期間（OS）（中央値）を 1.8 ヵ月〔ハザード比（HR）は 0.68〕、無増悪生存期間（PFS）（中央値）を 0.3 ヵ月（HR は 0.48）延長した（RECOURSE 試験）[18]。レゴラフェニブは､プラセボ群と比較して OS（中央値）を 1.4 ヵ月（HR は 0.77）、PFS（中央値）を 0.2 ヵ月（HR は 0.49）延長した（CORRECT 試験）[19]。レゴラフェニブや TAS-102 による治療が無効又は不耐となった患者に対する承認された治療選択肢は現在のところ存在せず、更なる追加治療が可能な患者は、利用可能な臨床試験への参加や過去に受けた治療薬の再投与を検討することとなる。

本邦における転移性結腸・直腸癌に対する治療方針は大腸癌治療ガイドライン[16]において定められており、基本的に海外と同様である。

なお、2023 年に公表された最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines[20]において、フルキンチニブが、日本臨床腫瘍学会（JSMO）を含むアジア諸国の専門家からの推奨により、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法の前治療歴を有する患者に対する治療選択肢として推奨されている。JSMO による本ガイドライン内のフルキンチニブの推奨に当たっては、2 つの適切にデザインされた大規模なランダム化第 3 相試験、（FRESCO 試験[21]及び FRESCO-2 試験[22][23]）において、主要評価項目である OS（真のエンドポイント）で統計学的に有意な延長が報告されていることなどを根拠とした。本ガイドライン内でフルキンチニブは､レゴラフェニブ及び TAS-102±ベバシズマブと同じ位置づけ

において、三次治療以降の治療選択肢として、推奨された（エビデンスレベルI、推奨グレードB、コンセンサス100%）。

アンメットメディカルニーズ

最近の転移性結腸・直腸癌治療の進歩にもかかわらず、免疫療法や*BRAF*阻害剤などのほとんどの新規治療法は一部の集団にのみ有用であり、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団に対する新たな治療選択肢が求められている。

大腸癌の治療には複数の選択肢が存在するものの、治療ラインが進むにつれてこれらの治療に移行できる患者の割合は減少する。本邦における実臨床での現状について、文献[24]では、薬物療法における二次治療から三次治療への移行割合は56.8%～68.3%、三次治療から四次治療は50.4%～61.4%、四次治療から五次治療は42.8%～56.1%であった。また、三次治療における使用割合はレゴラフェニブで8.5%～16.7%、TAS-102で14.2%～23.5%と未だに低い状況であり、国内で承認されてから十分に期間が経過にしているにもかかわらず、使用が限定的である。

レゴラフェニブの安全性情報に関して、CORRECT試験[19]で認められたGrade 3以上の因果関係が否定できない有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（17%）、疲労（Grade 3：9%、Grade 4：1%未満）、下痢（Grade 3：7%、Grade 4：1%未満）、高血圧（7%）などであり、更に国内の添付文書では重篤な肝機能障害が発現することが警告されている。また、CORRECT試験[19]における投与中止に至った有害事象は17.6%であったが、使用成績調査（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）では、当該調査中に投与中止と判断された症例は90.5%、そのうち44.6%が有害事象によるものであり、実臨床下でその投与中止割合は高かった[25]。TAS-102の安全性情報に関して、RECOURSE試験[18]で最も多く認められたGrade 3以上の因果関係が否定できない有害事象は、好中球減少症（38%）、白血球減少症（21%）、貧血（18%）であり、国内の添付文書[26]にて重篤な骨髄抑制等の副作用が発現することが注意喚起されている。

これら安全性上の背景が、三次治療における両剤の使用割合が高くない要因となっている可能性があるが、現在、これらの薬剤が無効又は不耐となった場合に他の承認された治療選択肢は存在しない。そのため、更なる追加治療が可能な患者は、臨床試験への参加や過去に受けた治療薬の再投与を検討することになる。

以上より、再発・進行結腸・直腸癌の三次治療以降で使用可能な安全かつ有効な新たな薬剤に対する高いアンメットメディカルニーズが存在している。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質

1.5.3.1.1 規格及び試験方法

フルキンチニブ1 mgカプセル及び5 mgカプセルの規格及び試験方法は、実測値、物理的化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日付　医薬審発第586号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」（平成9年6月23日付　薬審第539号、平成15年6月24日付　医薬審発第0624001号　一部改定、平成18年7月3日付　薬食審査

発第 0703004 号　一部改定）に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

1.5.3.1.2 安定性試験

フルキンチニブ 1 mg カプセル及び 5 mg カプセルの安定性試験は新有効成分含有医薬品の「安定性試験ガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付　医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日付　薬審第 422 号）に基づき実施した。また、有効期間については「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　医薬審発第 0603004 号）に基づき設定した。

申請用安定性試験用製剤 3 ロットにつき長期保存試験（30°C/65% RH 及び 25°C/60% RH）及び加速試験（40°C/75% RH）を行った。長期保存試験は 3 ロットが 24 ヵ月まで完了している。加速試験では 6 ヵ月まで完了している。

いずれの製剤とも、長期保存及び加速試験結果はすべての試験項目で規格に適合し経時的な変化及び変動をほとんど示さなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」に基づき、室温保存での有効期間を 3 年とした。

なお、長期保存試験は [redacted] ヵ月まで継続する予定である。

1.5.3.2 非臨床試験

1.5.3.2.1 薬理試験

キナーゼパネルに対するフルキンチニブの活性及び選択性を検討したところ、フルキンチニブは VEGFR-1、-2 及び-3 に高い選択性を示した。フルキンチニブの高い選択性は、副次的薬理試験からも裏付けられた。細胞アッセイにおいて、フルキンチニブは VEGFR のリン酸化を抑制し、VEGF 誘発性の血管新生を阻害した。動物モデルを用いた薬物動態（PK）／薬力学（PD）試験において、2.5 mg/kg のフルキンチニブの単回経口投与により、投与後 8 時間を超えて持続する 80%超の標的阻害（ヌードマウスの肺組織における VEGF 誘発性 VEGFR2 のリン酸化を抑制）が示され、投与後 8 時間の血漿中薬物濃度は 176 ng/mL であった。複数のヒト腫瘍異種移植マウスモデルにおいて、フルキンチニブは用量依存的な抗腫瘍活性を示し、腫瘍組織において強力な血管新生阻害作用を示した。さらに、複数の非臨床腫瘍モデルにおいて、フルキンチニブと細胞障害性化学療法（オキサリプラチン又はドセタキセル）、分子標的療法〔EGFR 又は肝細胞増殖因子（HGF）受容体（cMET）阻害剤〕又は免疫チェックポイント阻害剤との併用は、それぞれの単剤より強い抗腫瘍効果を示した。

In vitro 及び in vivo 安全性薬理試験の結果から、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する有害作用のリスクは低いことが示された。また、フルキンチニブの代謝物（M11）を用いた human ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）アッセイの結果、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）延長のリスクは低いと考えられた。

フルキンチニブの膜透過性は高く、P-糖蛋白質（P-gp）等の排出トランスポーターの基質ではないことが示された。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

PK 試験では、in vitro で認められた良好な透過性及び代謝安定性と一致して、マウス、ラット及びイヌにおけるフルキンチニブの血漿クリアランスは低く、経口バイオアベイラビリティは中程度であった。概して、性別、妊娠の有無、検体採取日間及び摂餌条件の違いで全身曝露量に差は認められなかった。フルキンチニブ及び M11 の血漿蛋白結合率は、評価したすべての動物種で高かった。ラットでは、[^{14}C]フルキンチニブは主に代謝及び排泄器官に分布し、メラニン含有組織では中程度の放射能が認められた。フルキンチニブを種々の動物種の肝ミクロソームとインキュベーションしたとき、6 種類の主代謝物が認められた。これらの代謝物は、O-脱メチル化体、水酸化体及びカルボン酸体であり、主にチトクローム P450（CYP）による代謝で生成された。ヒト血漿中で最も多く認められたフルキンチニブの代謝物は M11 であり、主に M10 由来であった。M10 は主に CYP3A4/5 により生成された。ヒト特異的代謝物は認められなかった。ラット及びイヌにおける代謝プロファイルがヒトに類似したことから、フルキンチニブの毒性試験に用いる動物種としてラット及びイヌの選択が妥当であると考えられた。ラットでは投与されたフルキンチニブが、主に糞中に排泄された。

In vitro 薬物相互作用試験から、フルキンチニブは P-gp 及び breast cancer resistance protein（BCRP）を用量依存的に阻害した。M11 は BCRP を阻害したが、P-gp に対しては顕著な阻害作用を示さなかった。種々のトランスポーター〔organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter （OCT）2、multidrug and toxin extrusion transporter（MATE）1 及び MATE2-K）〕に対するフルキンチニブの顕著な阻害作用は認められなかったことから、重要な薬物相互作用のリスクはないものと考えられた。フルキンチニブ及び M11 は、種々の CYP に対して明らかな阻害作用又は誘導作用を示さなかったことから、これら CYP との相互作用を介してフルキンチニブが併用薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

1.5.3.2.3 毒性試験

単回投与毒性試験におけるフルキンチニブの最大耐量（MTD）は、ラットで 2,000 mg/kg、イヌで 1,000 mg/kg であった。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、フルキンチニブの主な毒性標的臓器は、肝胆道系（アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、コレステロール及びトリグリセリドの上昇、並びに肝細胞の壊死／変性及び胆管過形成）、腎臓（血中尿素窒素上昇、腎糸球体変性、硝子円柱）、消化管（下痢及び消化管出血）、副腎（うっ血及び出血）、免疫系（胸腺のリンパ球の減少及び萎縮、脾臓の萎縮、腸間膜リンパ節の肥満細胞の浸潤、ブルンナー腺の変性、壊死及び炎症）、造血系（骨髄の造血細胞減少）、及び骨格系（大腿骨骨端軟骨の肥厚及び切歯の破損／喪失）であった。これらの毒性変化は、一部の骨格系の変化（ラットにおける切歯の破損／喪失）を除き、いずれも回復期間中に回復又は回復傾向を示した。ラット及びイヌのいずれにおいても、精子検査パラメータに投薬に関連した影響は認められなかった。

ラットを用いた反復投与毒性試験では、4 週間試験の無毒性量（NOAEL）は 2 mg/kg/日、13 週間試験の NOAEL 及び供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量（STD_{10}）は 0.3 mg/kg/日及び 1.2/2.4 mg/kg/日（投与 44 日から増量）、26 週間試験の最小毒性量は

0.5/0.25 mg/kg/日（投与 50 日から減量）であった。イヌを用いた反復投与毒性試験では、4 週間及び 39 週間試験の NOAEL は 0.1 及び 0.03 mg/kg/日、13 週間試験の重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）は 0.12 mg/kg/日であった。

標準的な in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験の結果から、フルキンチニブは遺伝毒性を示さないと考えられた。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚・胎児発生に関する試験において、雌雄の受胎能に影響は認められなかったが、吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、生存胎児数及び生存胎児率の低下が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母体及び胎児にフルキンチニブに関連した影響がみられ、生存胎児数の減少が認められた。発生毒性として、胎児の外表、内臓及び骨格異常が認められた。

フルキンチニブはモルモットを用いた光毒性試験で光毒性を示さなかった。

非臨床毒性試験における曝露量と 2015-013-00US1 試験における臨床曝露量（5 mg/日を 1 日 1 回投与後、定常状態に達したサイクル 1 の投与 14 日の値）を比較した場合、13 週間反復投与毒性試験の STD_{10} 及び HNSTD における総血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、ラットで約 3 倍、イヌで 1 倍未満であった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び胎児発生に関する NOAEL におけるフルキンチニブの曝露量比は 1 未満であった。モルモットを用いた光毒性試験では、評価した最高用量でのフルキンチニブの曝露量はヒト曝露量の 4 倍であった。

1.5.3.3 臨床試験

本申請では、2 つのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相ピボタル試験〔2019-013-GLOB1 試験（FRESCO-2 試験）及び 2013-013-00CH1 試験（FRESCO 試験）〕を主な試験として、3 つの参考資料とした試験（2015-013-00US1 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2012-013-00CH1 試験）を加えて有効性の裏付けとした。

第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）では、転移性結腸・直腸癌患者を対象にフルキンチニブ＋最良の支持療法の有効性及び安全性をプラセボ＋最良の支持療法と比較評価した。両試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）E8 ガイドライン臨床試験の一般指針に基づき、「適切な対照を置き、よく管理された臨床試験」とみなされ、厳格に管理された試験デザイン（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照）が用いられていることから、結果は頑健であり、フルキンチニブの臨床的ベネフィットが示された。両試験の主要評価項目は OS であり、世界各国の規制当局で確立された評価項目であることから転移性結腸・直腸癌治療薬としての承認申請を裏付けるものである。

2015-013-00US1 試験は、米国の固形癌患者を対象としたフルキンチニブの第 2 相試験推奨用量（RP2D）（中国で承認された用量）を確認するとともに、国際的な治療実態を代表する転移性結腸・直腸癌患者集団を対象としてフルキンチニブの有効性及び安全性を評価するために実施された、第 1/1b 相、非盲検、用量漸増／拡大投与試験である。拡大投与期では、進行・難治性固形癌〔転移性結腸・直腸癌（コホート B 及び C）又は転移性乳癌（コホート D 及び E）〕患者を対象に、RP2D でのフルキンチニブの抗腫瘍効果を評価した。コホート B の患者は、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブ投与中に進行が認められた、又は忍容不能な毒性が認められた患者であり、FRESCO-2 試験と類似した患者集団である。コホート C の患

者は、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブの前治療のない患者であり、FRESCO 試験と類似した患者集団である。2015-013-00US1 試験の結果は、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で示された頑健な結果と一致し、有効性を裏付けるものであった。

2012-013-00CH3 試験は、2 ライン以上の標準治療に無効であった進行結腸・直腸癌患者を対象として、フルキンチニブの 2 種類の異なる投与スケジュールを比較する第 1b 相試験であり、2012-013-00CH1 試験は、進行結腸・直腸癌患者を対象として、フルキンチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較する第 2 相試験であった。2012-013-00CH3 試験及び 2012-013-00CH1 試験からも、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で示された頑健な結果が裏付けられた。

表 1.5.3-1　開発の経緯（品質、非臨床試験）

試験項目			実施時期
品質	安定性試験	原薬	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
		製剤	20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted]
薬理	効力を裏付ける試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	副次的薬理試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	安全性薬理試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
動態	薬物動態試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
毒性	単回投与毒性試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	反復投与毒性試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	遺伝毒性試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	生殖発生毒性試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
	その他の毒性試験 光毒性試験		20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

表 1.5.3-2　開発の経緯（臨床試験）

地域	主要試験	資料区分	実施時期	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]
海外	第 1 相試験（2009-013-00CH1）	参考	2011 年 1 月～2012 年 10 月（総括報告書のデータカットオフ日）													
海外	第 2 相試験（2012-013-00CH1）	参考	2014 年 4 月～2015 年 11 月													
海外	第 1 相試験（2012-013-00CH2）	参考	2012 年 6 月～2012 年 [redacted] 月													
海外	第 1b 相試験（2012-013-00CH3）	参考	2012 年 12 月～2014 年 10 月（総括報告書のデータカットオフ日）													
海外	第 1 相試験（2013-013-00CH2）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月													
海外	第 2 相試験（2014-013-00CH1）	参考	2014 年 5 月～2017 年 2 月													
海外	第 1 相試験（2014-013-00CH5）	参考	20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月													
海外	第 3 相試験〔2015-013-00CH1（FALUCA）〕	参考	2015 年 12 月～2018 年 9 月													
海外	第 1 相試験（2015-013-00CH2）	参考	2016 年 7 月～2016 年 9 月													
海外	第 1/1b 相試験（2015-013-00US1）	参考	2017 年 12 月～2022 年 1 月（主要解析のデータカットオフ日）、20[redacted] 年 [redacted] 月（データベースロック日）													
海外	第 3 相試験〔2013-013-00CH1（FRESCO）〕	評価	2014 年 12 月～2017 年 1 月													

表 1.5.3-2　開発の経緯（臨床試験）（続き）

地域	主要試験	資料区分	実施時期	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
海外／国内	第 3 相試験〔2019-013-GLOB1（FRESCO-2）〕	評価	日本人安全性導入期：2020 年 11 月～2022 年 6 月（解析のデータカットオフ日）													
			主要パート：2020 年 8 月～2022 年 6 月（主要解析のデータカットオフ日）、2022 年 7 月（データベースロック日）													
海外	第 1 相試験（2020-013-00US1）	参考	2020 年 9 月～2020 年 11 月													
海外	第 1 相試験（2020-013-00US2）	参考	2020 年 9 月～2020 年 10 月													
海外	第 1 相試験（2021-013-00US1）	参考	2022 年 4 月～2022 年 10 月													
海外	第 1 相試験（2021-013-00US2）	参考	2022 年 4 月～2023 年 6 月													
海外	第 1 相試験（2021-013-00US3）	参考	2022 年 3 月～2022 年 4 月													

1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験を踏まえ、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1　効能又は効果、用法及び用量

販売名	フリュザクラカプセル　1 mg フリュザクラカプセル　5 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	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。

1.5.5 治験相談等の経緯

フルキンチニブの開発に際し、以下の対面助言を行った。

（1）[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）
[redacted]について確認した。

（2）[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）
[redacted]との見解を得た。

（3）[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号第[redacted]号）
[redacted]について確認した。

1.5.6 本剤の特徴及び有用性

プラセボと比較したフルキンチニブ（5 mg 1 日 1 回 3 週間連日経口投与／1 週間休薬）の優れた有効性を支持する有力なエビデンスが、FRESCO 試験（第 3 相ピボタル試験）及び FRESCO-2 試験（第 3 相国際共同ピボタル試験）から得られている。これらの 2 試験は、過去に 2 ライン以上の前治療を受けた患者において、一貫したフルキンチニブの有効性を示している。

- FRESCO-2 試験では、主要評価項目である OS において、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた〔層別 HR : 0.66（95%信頼区間（CI）: [0.55, 0.80]）、p<0.001〕。FRESCO 試験においても、主要評価項目である OS を達成し、その延長も同程度であった〔OS の層別 HR : 0.65（95% CI: [0.51, 0.83]）、p<0.001〕。
- FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験ともに、重要な副次評価項目である PFS においても、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。
- OS 及び PFS の結果は、地域差、人種差、疾患特性及び抗癌治療歴（抗 VEGF 療法、レゴラフェニブ及び／又は TAS-102 による前治療の有無を含む前治療ライン数及び前治療の種類）にかかわらず、2 試験間及び臨床的に重要なすべてのサブグループ間で一貫しており、フルキンチニブ群の方が良好であった。

・FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果から、プラセボ群と比較した場合、フルキンチニブ群で臨床的に意義のある DCR の延長、患者の状態の悪化までの期間を遅らせることが示された。

・FRESCO-2 試験における日本人部分集団において、主要評価項目である OS の中央値はフルキンチニブ群で 6.9 ヵ月（95% CI: [6.0, 推定不能]）、プラセボ群で 5.6 ヵ月（95% CI: [2.4, 7.0]）、調整済 HR は 0.42〔95% CI: [0.19, 0.92]）、層別ログランク検定 p=0.055〕であり、フルキンチニブ群で延長が認められ、intent-to-treat（ITT）集団と一致していた。同様に、重要な副次評価項目である PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 3.6 ヵ月（95% CI: [2.6, 5.5]）、プラセボ群で 1.8 ヵ月（95% CI: [1.6, 2.2]）、調整済 HR は 0.27〔95% CI: [0.13, 0.56]）、層別ログランク検定 p=0.004〕であり、フルキンチニブ群で延長が認められ、ITT 集団と一致していた。また、安全性については、日本人患者に対して良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは安全性解析集団全体と一致していた。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験において、フルキンチニブの投与が OS を有意に延長し、忍容可能かつ管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを有することから、転移性結腸・直腸癌患者にとって重要な治療選択肢となることが示された。さらに、FRESCO 試験の結果は、FRESCO-2 試験、米国で実施された 2015-013-00US1 試験の結果と一貫し、地域差又は人種差、並びに前治療ライン数及び前治療の種類を含む抗癌治療歴にかかわらず同様の臨床成績を示しており、日本人患者に適用可能であると考える。

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の後方治療について、既存の治療選択肢の忍容性に関する課題が存在し、その結果として臨床での既存の治療選択肢の使用は限定されている。国内の治療実態に関する文献[24]からも、レゴラフェニブ又は TAS-102 の三次治療における使用割合は限定的であることが示唆されている。

前治療としての化学療法が無効であった患者について、フルキンチニブ（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）と利用可能な治療法（レゴラフェニブ及び TAS-102）のピボタル試験（RECORSE 試験及び CORRECT 試験）の有効性評価項目における間接比較において、FRESCO-2 試験はより多くの前治療を受けている患者集団であるにもかかわらず、OS の HR は FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験のフルキンチニブ群と類似しており、レゴラフェニブ及び TAS-102 と同程度である。また、FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験におけるフルキンチニブ群の OS の中央値はレゴラフェニブ及び TAS-102 と同程度であることが示された[27]。このことは、前治療の数又は種類にかかわらず、フルキンチニブの臨床的ベネフィットが期待できることを裏付けている。

安全性に関して、臨床試験におけるフルキンチニブの忍容性は良好であり、有害事象は VEGF 阻害剤における既知の毒性と一致していた。フルキンチニブにおいて、トランスアミナーゼ上昇、ビリルビン上昇及び手掌・足底発赤知覚不全症候群を含む他の利用可能な治療法で認められた治療の妨げとなる Grade 3 以上の副作用の発現頻度が比較的低かったことが示されている。レゴラフェニブの CORRECT 試験で最も多く認められた Grade 3 以上の因果関係が否定できない有害事象〔手掌・足底発赤知覚不全症候群（17%）、疲労（Grade 3：9%、Grade 4：1%未満）、下痢（Grade 3：7%、Grade 4：1%未満）、高血圧（7%）を含む〕に対し、試験開始前により多くの前治療を受けていた患者を対象とした FRESCO-2 試験で報告された因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象は、高血圧（10.7%）、手掌・足底発

赤知覚不全症候群（6.1%）、無力症（5.3%）、疲労（3.3%）及び下痢（3.3%）であり、既存の後治療よりも忍容性の高い安全性プロファイルが示唆されている。

また、2023 年に公表された最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines[20]において、フルキンチニブが、JSMO を含むアジア諸国の専門家からの推奨により、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法の前治療歴を有する患者に対する治療選択肢として推奨されている。JSMO による本ガイドライン内のフルキンチニブの推奨に当たっては、FRESCO 試験[21]及び FRESCO-2 試験[22]から得られた OS で統計学的に有意な延長が報告されていることなどを根拠とした。本ガイドライン内でフルキンチニブは、レゴラフェニブ及び TAS-102±ベバシズマブと同じ位置づけにおいて、三次治療以降の治療選択肢として、推奨された（エビデンスレベル I、推奨グレード B、コンセンサス 100%）。

総合すると、フルキンチニブの開発プログラムで得られたエビデンスは、転移性結腸・直腸癌の治療におけるフルキンチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けており、転移性結腸・直腸癌患者集団におけるアンメットメディカルニーズを満たしている。フルキンチニブは、一貫して OS 及び PFS の有意な延長を示しており、他の VEGF 阻害剤と比較して特有の又は許容できない有害事象の懸念はなく、フルキンチニブのベネフィット・リスクプロファイルは極めて良好である。フルキンチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは、フルキンチニブが治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する三次治療以降での新たな治療選択肢となることを示唆している。

1.5.7 申請製剤、申請効能以外の開発状況

本邦では他の効能・効果取得を目的とした開発を現時点で行っていない。

1.5.8 参考文献

[1] Duda DG, Batchelor TT, Willett CG, Jain RK. VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects. Trends Mol Med. 2007;13(6):223-30.

[2] Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. Lancet. 2016;399(10043):518-29.

[3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3): 209-49.

[4] Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):10-32.

[5] Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. Cancers (Basel). 2022 Mar 29;14(7):1732.

[6] Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin. 2022 Jul;72(4):372-401.

[7] Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: implications for diagnosis and therapy. Oncol Lett. 2018 Jul;16(1):9-18.

[8] Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. 1988 Sep 1;319(9):525-32.

[9] Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. Nature. 1998 Dec 17;396(6712):643-9.

[10] Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006 May;7(5):335-46.

[11] Schirripa M, Nappo F, Cremolini C, Salvatore L, Rossini D, Bensi M, et al. KRAS G12C metastatic colorectal cancer: specific features of a new emerging target population. Clin Colorectal Cancer. 2020 Sep;19(3):219-25.

[12] Biller, LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. JAMA. 2021;325(7):669-685.

[13] Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):466-74.

[14] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(3):329-59.

[15] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken J H, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27:1386-422.

[16] 大腸癌研究会（JSCCR）　大腸癌治療ガイドライン　2022 年度版（添付なし）

[17] Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2009;100(2):266-73.

[18] Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al.; RECOURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015 May 14;372(20):1909-19.

[19] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al.; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.

[20] Yoshino T, Cervantes A, Bando H, Martinelli E, Oki E, Xu R.-H, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2023 Jun;8(3):101558.

[21] Li J, Qin S, Xu R-H, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial. JAMA. 2018;319 (24):2486-96.

[22] Dasari NA, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez Fernandez ME, Yoshino T, Sobrero AF, et al. A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2022;33 suppl 7:S1391-92.

[23] Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R. Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicenter, randomized, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2023 Jul;402(10395):41-53.

[24] Shinozaki E, Makiyama A, Kagawa Y, Satake H, Tanizawa Y, Cai Z, et al. Treatment sequences of patients with advanced colorectal cancer and use of second-line FOLFIRI with antiangiogenic drugs in Japan: A retrospective observational study using an administrative database. PLoS ONE 2021; 16(2): e0246160.

[25] スチバーガ錠 40 mg 医薬品インタビューフォーム　バイエル薬品株式会社（添付なし）

[26] ロンサーフ添付文書　大鵬薬品工業株式会社（添付なし）

[27] Jing Z, Rui Z, Binglan Z. A comparison of regorafenib and fruquintinib for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145(9):2313-23.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 2

表

表 1.6-1 米国におけるフルキンチニブの承認取得状況 2
表 1.6-2 欧州連合におけるフルキンチニブの承認申請状況 2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

（1）外国での許可及び使用状況

フルキンチニブカプセル（以下、本剤）は 2018 年 9 月に中国で、2023 年 11 月に米国、2024 年 1 月に香港で承認され、既に販売されている（販売名：中国及び香港 ELUNATE、米国 FRUZAQLA）。中国、米国及び香港以外で承認取得及び販売している国及び地域はない（2024 年 4 月現在）。

米国における本剤の承認取得状況を表 1.6-1 に示す。

また、米国の labeling 及び企業中核データシートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1　米国におけるフルキンチニブの承認取得状況

国名	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果 用法・用量
米国	FRUZAQLA	2023 年 11 月 8 日	カプセル・ 1 mg 及び 5 mg	効能・効果 本剤は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法、抗 VEGF 療法、又は RAS 野生型で医学的に適切な場合は抗 EGFR 療法による治療歴のある転移性結腸・直腸癌の成人患者の治療を適応とする。
				推奨用法・用量 本剤の推奨用量として、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、各 28 日間サイクルの最初の 21 日間に 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。食事の有無にかかわらず、毎日ほぼ同じ時間に服用すること。

（2）外国での承認申請状況

本剤は、欧州連合（EU）を含む 12 の国又は地域で承認申請中である（2024 年 4 月現在）。

EU における本剤の承認申請状況を表 1.6-2 に示す。

また、EU の申請中の labeling を次頁以降に添付した。

表 1.6-2　欧州連合におけるフルキンチニブの承認申請状況

国名	販売名	承認申請年月日	剤形・含量	申請効能・効果 申請用法・用量
欧州連合	FRUZAQLA	2023 年 5 月 25 日	カプセル・ 1 mg 及び 5 mg	申請効能・効果 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンによる化学療法、抗 VEGF 療法、又は抗 EGFR 療法などによる治療歴のある、又はこれらの治療の候補とならない転移性結腸・直腸癌成人患者の治療。
				申請用法・用量 28 日間のサイクルで、5 mg（5 mg カプセル 1 錠）を 1 日 1 回、毎日ほぼ同じ時刻に 21 日間連続で投与し、その後 7 日間の休薬期間を設ける。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use FRUZAQLA safely and effectively. See full prescribing information for FRUZAQLA.

FRUZAQLA™ (fruquintinib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------
FRUZAQLA is a kinase inh bitor 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. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------
The recommended dose of FRUZAQLA is 5 mg orally once daily, with or without food for the first 21 days of each 28-day cycle. (2.1)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------
Capsules: 1 mg and 5 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hypertension: Control blood pressure prior to treatment and monitor during treatment. Manage with anti-hypertensive medications and adjustment of the dose of FRUZAQLA, if necessary. Withhold, dose reduce, or permanently discontinue based on severity of hypertension. (2.2, 5.1)
- Hemorrhagic Events: Closely monitor patients who are at risk for bleeding. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue FRUZAQLA based on severity and persistence of hemorrhage. (2.2, 5.2)
- Infections: Monitor for infection during treatment and withhold FRUZAQLA during active infections. Do not start FRUZAQLA in patients with active infections. (5.3)
- Gastrointestinal (GI) Perforation: Periodically monitor for GI perforation. Permanently discontinue FRUZAQLA in patients who develop GI perforation or fistula. (5.4)
- Hepatotoxicity: Monitor liver laboratory tests prior to the start of FRUZAQLA and periodically during treatment. Withhold, reduce the dose, or permanently discontinue based on severity. (2.2, 5.5)
- Proteinuria: Monitor urine protein. Discontinue FRUZAQLA for nephrotic syndrome (2.2, 5.6)
- Palmar-Plantar Erythrodysesthesia: Withhold FRUZAQLA based on severity. (2.2, 5.7)
- Posterior Revers ble Encephalopathy Syndrome (PRES): Immediately discontinue FRUZAQLA if PRES is suspected and confirmed via Magnetic Resonance Imaging (MRI). (5.8)
- Impaired Wound Healing: Withhold FRUZAQLA for 2 weeks before major surgery. Do not administer for at least 2 weeks following major surgery and until adequate wound healing. The safety of resumption of FRUZAQLA after resolution of wound healing complications has not been established. (5.9)
- Arterial Thromboembolic Events: Initiation of FRUZAQLA in patients with a recent history of thromboembolic events should be carefully considered. Discontinue FRUZAQLA in patients who develop arterial thromboembolism. (5.10)
- Allergic Reactions to FD&C Yellow No. 5 (Tartrazine) and No. 6 (Sunset Yellow FCF): Contains FD&C Yellow No. 5 (tartrazine) and No. 6 (sunset yellow FCF) as color additives, which may cause allergic reactions (including bronchial asthma) in certain suscept ble patients. (5.11)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.12, 8.1, 8.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------
Most common adverse reactions (incidence ≥20%) are hypertension, palmar-plantar erythrodysesthesia, proteinuria, dysphonia, abdominal pain, diarrhea, and asthenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals America, Inc. at 1-844-662-8532 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
Strong or Moderate CYP3A Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose
2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypertension
5.2 Hemorrhagic Events
5.3 Infections
5.4 Gastrointestinal Perforation
5.5 Hepatotoxicity
5.6 Proteinuria
5.7 Palmar-Plantar Erythrodysesthesia (PPE)
5.8 Posterior Revers ble Encephalopathy Syndrome (PRES)
5.9 Impaired Wound Healing
5.10 Arterial Thromboembolic Events
5.11 Allergic Reactions to FD&C Yellow No. 5 (Tartrazine) and No. 6 (Sunset Yellow FCF)
5.12 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on FRUZAQLA
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Metastatic Colorectal Cancer
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1. INDICATIONS AND USAGE

FRUZAQLA is 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.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dosage

The recommended dose of FRUZAQLA is 5 mg orally once daily for the first 21 days of each 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity. Take FRUZAQLA with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* at approximately the same time each day.

Swallow the FRUZAQLA capsule whole.

Take a missed dose if less than 12 hours have passed since the missed scheduled dose. Do not take two doses on the same day to make up for a missed dose.

Do not take an additional dose if vomiting occurs after taking FRUZAQLA but continue with the next scheduled dose.

2.2. Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended dose reductions for adverse reactions are provided in Table 1.

Table 1: Recommended Dose Reductions for FRUZAQLA

Dose Level	**[FRUZAQLA DOSE]**
First dose reduction	4 mg orally once daily
Second dose reduction	3 mg orally once daily

Permanently discontinue FRUZAQLA in patients unable to tolerate 3 mg orally once daily.

The recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended Dosage Modifications for FRUZAQLA

Adverse Reaction	**Severity[1]**	**FRUZAQLA Dosage Modification**
Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 3	• Withhold FRUZAQLA for Grade 3 hypertension that persists despite optimal anti-hypertensive therapy. • If hypertension fully resolves or recovers to Grade 1, resume at the next lower dose level.
	Grade 4	Permanently discontinue FRUZAQLA.
Hemorrhagic Events *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 2	• Withhold FRUZAQLA until bleeding fully resolves or recovers to Grade 1. • Resume at the next lower dose level.
	Grade 3 or Grade 4	Permanently discontinue FRUZAQLA.

Adverse Reaction	Severity[1]	FRUZAQLA Dosage Modification
Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) greater than 3 times upper limit of normal (ULN) with total bilirubin less than or equal to 2 times ULN	• Withhold FRUZAQLA and monitor AST/ALT and total bilirubin until resolution to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level.
	ALT or AST greater than 3 times ULN with concurrent total bilirubin greater than 2 times ULN (in the absence of cholestasis or hemolysis)	Permanently discontinue FRUZAQLA.
	AST or ALT greater than 20 times ULN or bilirubin greater than 10 times ULN	Permanently discontinue FRUZAQLA.
Proteinuria *[see Warnings and Precautions (5.6)]*	2 grams or greater proteinuria in 24 hours	• Withhold FRUZAQLA until proteinuria fully resolves or is <1 gram/24 hours. • Upon recovery, resume at the next lower dose level. Permanently discontinue FRUZAQLA for nephrotic syndrome or if proteinuria does not recover to <1 gram/24 hours.
Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) *[see Warnings and Precautions (5.7)]*	Grade 2	• Withhold FRUZAQLA and initiate supportive treatment. • If toxicity fully resolves or recovers to Grade 1, resume at the same dose level.
	Grade 3	• Withhold FRUZAQLA and initiate supportive treatment. • If toxicity fully resolves or recovers to Grade 1, resume at the next lower dose level.
Other Adverse Reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3	• Withhold FRUZAQLA. • If toxicity fully resolves or recovers to Grade 1, resume at the next lower dose level.

Adverse Reaction	Severity[1]	FRUZAQLA Dosage Modification
	Grade 4	Discontinue FRUZAQLA. Consider resuming FRUZAQLA at the next lower dose level only if the toxicity is non-life threatening and fully resolves or recovers to Grade 1 and the potential benefit outweighs the risks.

[1] Severity as defined by National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Capsules:

- 1 mg: size 3 hard gelatin capsule with standard yellow opaque cap and white opaque body, imprinted with “HM013” over “1 mg” on the body in black ink.
- 5 mg: size 1 hard gelatin capsule with a red opaque cap and white opaque body, imprinted with “HM013” over “5 mg” on the body in black ink.

4. CONTRAINDICATIONS

None.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Hypertension

FRUZAQLA can cause hypertension. Hypertension occurred in 450 of 911 (49%) patients with mCRC treated with FRUZAQLA, including Grade 3-4 events in 19%, and hypertensive crisis in three patients (0.3%). The median time to first onset of hypertension was 14 days from first dose of FRUZAQLA.

Do not initiate FRUZAQLA unless blood pressure is adequately controlled. Monitor blood pressure weekly the first month, at least monthly thereafter and as clinically indicated. Initiate or adjust anti-hypertensive therapy as appropriate. Withhold, reduce dose, or permanently discontinue FRUZAQLA based on the severity of hypertension *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.2. Hemorrhagic Events

FRUZAQLA can cause serious hemorrhagic events, which may be fatal. In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, 6% of patients experienced a gastrointestinal hemorrhage, including 13 patients (1%) with a Grade ≥3 event and 2 patients with fatal hemorrhages.

Permanently discontinue FRUZAQLA in patients with severe or life-threatening hemorrhage. Monitor the International Normalized Ratio (INR) levels in patients receiving anticoagulants *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.3. Infections

FRUZAQLA can cause an increased risk of infections, including fatal infections. In 781 patients treated with FRUZAQLA across three randomized, placebo-controlled trials, the overall incidence of infections was higher (18% vs. 12%) including for fatal infections (1% vs. 0.3%) as compared to the placebo arms (n=391).

In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, the most common infections were urinary tract infections (6.8%), upper respiratory tract infections (3.2%) and pneumonia (2.5%); fatal infections included pneumonia (0.4%), sepsis (0.2%), bacterial infection (0.1%), lower respiratory tract infection (0.1%), and septic shock (0.1%).

Withhold FRUZAQLA for Grade 3 or 4 infections, or worsening infection of any grade. Resume FRUZAQLA at the same dose when the infection has resolved.

5.4. Gastrointestinal Perforation

FRUZAQLA can cause gastrointestinal perforation. In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, 12 patients (1.3%) experienced a Grade ≥3 gastrointestinal perforation, including one fatal event.

Permanently discontinue FRUZAQLA in patients who develop gastrointestinal perforation or fistula.

5.5. Hepatotoxicity

FRUZAQLA can cause liver injury. In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, 48% experienced increased ALT or AST, including Grade ≥3 events in 5%, and fatal events in 0.2%. Median time to first onset of elevated liver enzymes was 29 days from first dose of FRUZAQLA.

Monitor liver function tests (ALT, AST, and bilirubin) before initiation and periodically throughout treatment with FRUZAQLA. Temporarily hold and then reduce or permanently discontinue FRUZAQLA depending on the severity and persistence of hepatotoxicity as manifested by elevated liver function tests *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

5.6. Proteinuria

FRUZAQLA can cause proteinuria. In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, 36% experienced proteinuria and 2.5% of patients experienced Grade ≥3 events. Median time to first onset of proteinuria was 22 days from first dose of FRUZAQLA.

Monitor for proteinuria before initiation and periodically throughout treatment with FRUZAQLA. For proteinuria ≥2 g/24 hours, withhold FRUZAQLA until improvement to ≤Grade 1 proteinuria, resume FRUZAQLA at a reduced dose. Discontinue FRUZAQLA in patients who develop nephrotic syndrome *[see Dosage and Administration (2.2)].*

5.7. Palmar-Plantar Erythrodysesthesia (PPE)

FRUZAQLA can cause PPE. In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, PPE occurred in 35%, including 8% with Grade 3 events. Median time to first onset of PPE was 19 days from first dose of FRUZAQLA.

Based on severity, withhold FRUZAQLA and then resume at the same or reduced dose *[see Dosage and Administration (2.2)].*

5.8. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

FRUZAQLA can cause PRES, a syndrome of subcortical vasogenic edema diagnosed by characteristic finding on MRI. PRES occurred in one of 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA.

Perform an evaluation for PRES in any patient presenting with seizures, headache, visual disturbances, confusion or altered mental function. Discontinue FRUZAQLA in patients who develop PRES.

5.9. Impaired Wound Healing

Impaired wound healing can occur in patients who receive drugs that inhibit the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway. In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, 1 patient experienced a Grade 2 event of wound dehiscence.

Do not administer FRUZAQLA for at least 2 weeks prior to major surgery.

Do not administer FRUZAQLA for at least 2 weeks after major surgery and until adequate wound healing. The safety of resumption of FRUZAQLA after resolution of wound healing complications has not been established.

5.10. Arterial Thromboembolic Events

FRUZAQLA may increase the risk of arterial thromboembolic events. In 911 patients with mCRC treated with FRUZAQLA, 7 patients (0.8%) experienced an arterial thromboembolic event; additionally, FRUZAQLA studies excluded patients with clinically significant cardiovascular disease, uncontrolled hypertension, or with thromboembolic events within the prior 6 months. Initiation of FRUZAQLA in patients with a recent history of thromboembolic events should be carefully considered. In patients who develop arterial thromboembolism discontinue FRUZAQLA.

5.11. Allergic Reactions to FD&C Yellow No. 5 (Tartrazine) and No. 6 (Sunset Yellow FCF)

FRUZAQLA 1 mg capsules contain FD&C Yellow No. 5 (tartrazine), which may cause allergic-type reactions (including bronchial asthma) in certain susceptible persons. Although the overall incidence of FD&C Yellow No. 5 (tartrazine) sensitivity in the general population is low, it is frequently seen in patients who also have aspirin hypersensitivity.

FRUZAQLA 1 mg contains FD&C Yellow No. 6 (sunset yellow FCF), which may cause allergic reactions.

5.12. Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings in animal studies and its mechanism of action, FRUZAQLA can cause fetal harm when administered to pregnant women. In an embryo-fetal developmental study in rats, embryotoxic and teratogenic effects were observed at exposures below the clinical exposure *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of childbearing potential and males with female partners of childbearing potential to use effective contraception during treatment with FRUZAQLA and for 2 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6. ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hemorrhagic Events *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Infections *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Gastrointestinal Perforation *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)].*
- Proteinuria *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.
- Palmar-Plantar Erythrodysesthesia (PPE) *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.
- Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

6.1. Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The pooled safety population described in the WARNINGS AND PRECAUTIONS and below reflects exposure to FRUZAQLA as a single agent in 911 patients with mCRC who were enrolled in three randomized, placebo-controlled studies (FRESCO-2, FRESCO and 2012-013-00CH1) (N=781); three open-label studies (2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3 and 2015-013-00US1) (N=124); and an

open-label lead-in cohort of FRESCO-2 (N=6). Among the 911 patients who received FRUZAQLA, 23% were exposed for 6 months or longer and 3.5% were exposed for greater than one year. These patients received at least one dose of FRUZAQLA at the recommended dosage of 5 mg daily for the first 21 days of each 28-day cycle. The median age was 60 years (range: 23 to 82) and 34% were 65 years of age or older. The most common adverse reactions (incidence ≥20%) that occurred in pooled monotherapy studies were hypertension, PPE, proteinuria, dysphonia, abdominal pain, diarrhea, and asthenia.

Metastatic Colorectal Cancer

FRESCO-2 Study

The safety of FRUZAQLA was evaluated in FRESCO-2, a randomized, double-blind, placebo-controlled study *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received either FRUZAQLA 5 mg daily for the first 21 days of each 28-day cycle plus best supportive care (BSC) (n=456) or matching placebo plus BSC (n=230).

The median duration of therapy with FRUZAQLA was 3 months (range: 0.3 to 19.1 months).

Serious adverse reactions occurred in 38% of patients treated with FRUZAQLA. Serious adverse reactions in ≥2% of patients treated with FRUZAQLA included hemorrhage (2.2%) and gastrointestinal perforation (2.0%). Fatal adverse reaction(s) occurred in 14 (3.1%) patients who received FRUZAQLA. Fatal adverse reactions occurring in ≥2 patients include pneumonia (n=3), sepsis/septic shock (n=2), and hepatic failure/encephalopathy (n=2).

Adverse reactions leading to treatment discontinuation occurred in 20% of patients treated with FRUZAQLA. Adverse reactions leading to treatment discontinuations of FRUZAQLA in ≥1% of patients were asthenia and gastrointestinal perforation.

Dose interruptions of FRUZAQLA due to an adverse reaction occurred in 47% of patients. Adverse reactions leading to dose interruptions of FRUZAQLA in ≥2% of patients were PPE, proteinuria, asthenia, abdominal pain, hypertension, vomiting, and diarrhea.

Dose reductions of FRUZAQLA due to an adverse reaction occurred in 24% of patients. Adverse reactions leading to dose reductions of FRUZAQLA in ≥2% of patients were PPE, hypertension and asthenia.

Table 3 summarizes the adverse reactions in FRESCO-2.

Table 3: Adverse Reactions (≥10%) in Patients who Received FRUZAQLA and with a Difference Between Arms of ≥5% Compared to Placebo in FRESCO-2 (All Grades)

Adverse Reaction	FRUZAQLA (N=456)		Placebo (N=230)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
General				
Fatigue[1]	53	12	39	4.8
Vascular				
Hypertension[1]	38	14	9	0.9
Gastrointestinal				
Stomatitis[1]	31	2.2	7.8	0.4
Abdominal Pain[1]	25	3.5	20	3
Diarrhea[1]	24	3.7	11	0
Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	21	0.4	0.4	0
Skin and Subcutaneous				
Palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot skin reactions)	19	6	2.6	0
Renal				
Proteinuria[1]	18	1.8	5	0.9
Respiratory				
Dysphonia[1]	18	0	5	0
Musculoskeletal				
Musculoskeletal Pain[1]	16	1.1	7	0
Arthralgia	11	0.9	4.3	0

[1] Represents a composite of multiple related terms.

Other important adverse reactions (all grades) that occurred in <10% of patients treated with FRUZAQLA included urinary tract infection (4.6%), epistaxis (3.9%), proctalgia (3.5%), pneumonia (2.4%), gastrointestinal hemorrhage (1.5%), gastrointestinal perforation (1.3%), thrombotic microangiopathy (0.2%), and posterior reversible encephalopathy syndrome (0.2%).

Table 4 provides laboratory abnormalities observed in FRESCO-2.

Table 4: Select Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥20% of Patients in FRESCO-2

Laboratory[1] Abnormality	FRUZAQLA (N=456)[2]		Placebo (N=230)[2]	
	All Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Chemistry				
Triglycerides Increased	53	2.8	22	1.0
Cholesterol Increased	37	1.9	22	1.9
Aspartate Aminotransferase Increased	36	4.3	24	1.9
Albumin Decreased	35	1.6	32	1.4
Sodium Decreased	35	1.1	27	0.9
Alanine Aminotransferase Increased	34	5	22	1.4
Bilirubin Increased	30	7	21	8
Alkaline Phosphatase Increased	20	1.6	27	0.5
Magnesium Decreased	20	0.5	10	0.5
Hematology				
Lymphocytes Decreased	30	6	32	4.7
Platelets Decreased	30	0.2	4.7	0
Activated Partial Thromboplastin Time Increased	21	2.7	18	1.5

[1] Graded according to NCI CTCAE version 5.0.
[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: FRUZAQLA (range: 409-444) and placebo (range: 195-216).

FRESCO Study

The safety of FRUZAQLA was evaluated in FRESCO, a randomized, double-blind, placebo-controlled study *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received either FRUZAQLA 5 mg daily for the first 21 days of each 28-day cycle plus BSC (n=278) or matching placebo plus BSC (n=137).

The median duration of therapy with FRUZAQLA was 3.68 months (range: 0.3 to 22.1 months).

Serious adverse reactions occurred in 15% of patients treated with FRUZAQLA. Serious adverse reactions in ≥2% of patients included intestinal obstruction (2.9%) and hemorrhage (2.2%). Fatal adverse reaction(s) occurred in 7 (2.5%) patients who received FRUZAQLA including cerebral infarction (n=1), gastrointestinal hemorrhage (n=1), hemoptysis (n=1), bacterial infection (n=1), lung/lower respiratory infection (n=2), and multiple organ dysfunction (n=1).

Adverse reactions leading to treatment discontinuation occurred in 15% of patients who received FRUZAQLA. Adverse reactions leading to treatment discontinuations of FRUZAQLA in ≥1% were intestinal obstruction, proteinuria and hepatic function abnormalities.

Dose interruptions of FRUZAQLA due to an adverse reaction occurred in 35% of patients. Adverse reactions leading to dose interruptions of FRUZAQLA in ≥2% of patients were PPE, proteinuria, platelet count decreased, ALT increased, hypertension, and diarrhea.

Dose reductions of FRUZAQLA due to an adverse reaction occurred in 24% of patients. Adverse reactions leading to dose reduction of FRUZAQLA in ≥2% of patients were PPE, proteinuria, and hypertension.

Table 5 summarizes the adverse reactions in FRESCO.

Table 5: Adverse Reactions (≥10%) in Patients who Received FRUZAQLA and with a Difference Between Arms of ≥5% Compared to Placebo in FRESCO (All Grades)

Adverse Reaction	Fruquintinib (N=278)		Placebo (N=137)	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Vascular				
Hypertension[1]	61	23	17	2.2
Hemorrhage[1]	28	1.1	14	0
Renal				
Proteinuria[1]	55	4.7	30	0
Skin and Subcutaneous				
Palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-foot skin reactions)	49	11	2.9	0
Respiratory				
Dysphonia[1]	38	0	1.5	0
Throat Pain	10	0	1.5	0
Gastrointestinal				
Stomatitis[1]	33	0.7	2.9	0
Abdominal Pain[1]	29	4	17	1.5
Diarrhea[1]	25	3.6	5	0
General				
Fatigue[1]	25	2.5	13	1.5
Metabolism				
Anorexia[1]	21	1.4	9	0
Musculoskeletal				
Musculoskeletal Pain[1]	22	2.2	6	1.5
Back Pain	15	1.8	7	0
Arthralgia	13	0.4	2.2	0

Endocrine Disorders				
Hypothyroidism	17	0	2.2	0

[1] Represents a composite of multiple related terms.

Other clinically important adverse reactions (all grades) that occurred in <10% of patients treated with FRUZAQLA included urinary tract infection (9%), rash (9%), upper respiratory tract infection (4.7%), proctalgia (3.6%), pneumonia (2.9%), and gastrointestinal perforation or fistula (2.2%).

Table 6 provides laboratory abnormalities observed in FRESCO.

Table 6: Select Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline Occurring in ≥20% of Patients in FRESCO

Laboratory[1] Abnormality	FRUZAQLA (N=278)[2]		Placebo (N=137)[2]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Chemistry				
Creatinine Increased	87	0.7	75	1.5
Glucose Increased	43	1.1	31	3.0
Aspartate Aminotransferase Increased	42	3.6	31	1.5
Alkaline Phosphatase Increased	40	4.3	34	6
Bilirubin Increased	39	4.7	34	8
Alanine Aminotransferase Increased	33	2.2	18	1.5
Sodium Decreased	33	6	31	5
Urate Increased	26	26	22	22
Calcium Decreased	25	0.4	13	0
Potassium Decreased	22	1.8	15	2.3
Hematology				
Platelets Decreased	29	3.6	6	0.7
Hemoglobin Decreased	23	0.7	33	4.5

[1] Graded according to NCI CTCAE version 4.03.

[2] Each test incidence is based on the number of patients who had both baseline and at least one on-study laboratory measurement available: FRUZAQLA (range: 257-277) and placebo (range: 126-134).

7. DRUG INTERACTIONS

7.1. Effects of Other Drugs on FRUZAQLA

Strong CYP3A Inducers

Avoid concomitant use of drugs that are strong CYP3A inducers with FRUZAQLA.

Concomitant use with a strong CYP3A inducer may decrease fruquintinib C_{max} and AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of FRUZAQLA.

Moderate CYP3A Inducers

If possible, avoid concomitant use of drugs that are moderate CYP3A inducers with FRUZAQLA. If it is not possible to avoid concomitant use of a moderate CYP3A inducer and fruquintinib, continue to administer FRUZAQLA at the recommended dosage.

Concomitant use with a moderate CYP3A inducer may decrease fruquintinib C_{max} and AUC *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce the efficacy of FRUZAQLA.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animal studies and its mechanism of action, FRUZAQLA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In an embryo-fetal developmental study in pregnant rats, oral administration of fruquintinib during the period of organogenesis resulted in teratogenicity and embryo lethality at exposures below the clinical exposure *(see Data)*. There are no data on the use of FRUZAQLA in pregnant women. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

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

8.2. Lactation

Risk Summary

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

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

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

Contraception

Females and Males

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

8.4. Pediatric Use

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

8.5. Geriatric Use

In FRESCO-2, 212 (46%) patients who received FRUZAQLA were ≥65 years of age and older, of whom 43 (20%) of patients were ≥75 years. There were no observed overall differences in safety and effectiveness of FRUZAQLA in geriatric compared to younger patients.

Of the total number of FRUZAQLA-treated patients in the FRESCO study, 50 (18%) were 65 years of age and older, and one patient was ≥75 years. There were no observed overall differences in safety and effectiveness of FRUZAQLA in geriatric compared to younger patients.

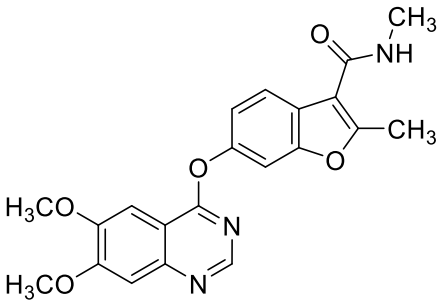
8.6. Hepatic Impairment

No dosage adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to the ULN with AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1 to 1.5 times ULN with any AST *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

FRUZAQLA has not been sufficiently studied in patients with moderate hepatic impairment (total bilirubin greater than 1.5 times and less than 3 times ULN and any AST). FRUZAQLA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 3 times ULN and any AST).

11. DESCRIPTION

Fruquintinib is a kinase inhibitor with the chemical name 6-[(6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-*N*,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide. Its molecular formula is $C_{21}H_{19}N_3O_5$, which corresponds to a molecular weight of 393.39 g/mol. Fruquintinib has the following chemical structure:



Fruquintinib is a white to off-white powder with a dissociation constant (pK_a) of 2.78. The aqueous solubility of fruquintinib is pH-dependent with a solubility of 0.9 µg/mL at pH 6.8 that increases under acidic conditions to 129.9 µg/mL at pH 1.

FRUZAQLA (fruquintinib) capsules for oral administration contain 1 mg or 5 mg of fruquintinib. The inactive ingredients are corn starch, microcrystalline cellulose, and talc. The 1 mg capsule shell contains FD&C Yellow No. 5 (tartrazine), FD&C Yellow No. 6 (sunset yellow FCF), gelatin, and titanium dioxide. The 5 mg capsule shell contains FD&C Blue No. 1 (brilliant blue FCF), FD&C Red No. 40 (allura red AC), gelatin, and titanium dioxide. The printing ink for 1 mg and 5 mg capsules contains butanol, dehydrated alcohol, ferrosoferric oxide, isopropyl alcohol, potassium hydroxide, propylene glycol, purified water, shellac and strong ammonia solution.

12. CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1. Mechanism of Action

Fruquintinib is a small molecule kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR)-1, -2, and -3 with IC_{50} values of 33, 35, and 0.5 nM, respectively. In vitro studies showed fruquintinib inhibited VEGF-mediated endothelial cell proliferation and tubular formation. In vitro and in vivo studies showed fruquintinib inhibited VEGF-induced VEGFR-2 phosphorylation. In vivo studies showed fruquintinib inhibited tumor growth in a tumor xenograft mouse model of colon cancer.

12.2. Pharmacodynamics

Fruquintinib exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic response are unknown.

Cardiac Electrophysiology

A mean increase in QTc interval >20 milliseconds (ms) was not observed at the approved recommended dosage.

12.3. Pharmacokinetics

The fruquintinib steady-state geometric mean (% coefficient of variation [CV]) maximum concentration (C_{max}) is 300 ng/mL (28%) and area under the concentration-time curve for the dosing interval (AUC_{0-24h}) is 5880 ng·h/mL (29%) at the recommended dosage. The fruquintinib C_{max} and AUC_{0-24h} are dose-proportional across the dosage range of 1 to 6 mg (0.2 to 1.2 times the recommended dosage). Fruquintinib steady state is achieved after 14 days with a mean AUC_{0-24h} accumulation of 4-fold.

Absorption

The fruquintinib median (min, max) time to C_{max} is approximately 2 hours (0, 26 hours).

Effect of Food

No clinically significant differences in fruquintinib pharmacokinetics were observed following administration of a high-fat meal (800 to 1000 calories, 50% fat).

Distribution

The mean (SD) apparent volume of distribution of fruquintinib is approximately 46 (13) L. Plasma protein binding of fruquintinib is approximately 95%.

Elimination

The fruquintinib mean (SD) elimination half-life is approximately 42 (11) hours and the apparent clearance is 14.8 (4.4) mL/min.

Metabolism

Fruquintinib is primarily eliminated by CYP450 and non-CYP450 (i.e., sulfation and glucuronidation) metabolism. CYP3A and to a lesser extent CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 are the CYP450 enzymes involved in fruquintinib metabolism.

Excretion

Following oral administration of a 5 mg radiolabeled fruquintinib dose, approximately 60% of the dose was recovered in urine (0.5% unchanged) and 30% of the dose was recovered in feces (5% unchanged).

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of fruquintinib were observed based on age (18 to 82 years), sex, race (Asian, Black, and White), ethnicity (Hispanic/Latino vs. non-Hispanic/Latino), body weight (48 to 108 kg), mild to moderate renal impairment (CrCL 30 to

89 mL/min), mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to ULN with AST greater than ULN or total bilirubin greater than 1 to 1.5 times ULN with any AST).

The effect of moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin greater than 1.5 times ULN and any AST) on fruquintinib pharmacokinetics is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Strong CYP3A inducers: Fruquintinib C_{max} decreased by 12% and AUC_{inf} by 65% following concomitant use with rifampin (strong CYP3A inducer).

Moderate CYP3A inducers: Fruquintinib C_{max} is predicted to decrease by 4% and AUC_{inf} by 32% following concomitant use with efavirenz (moderate CYP3A inducer).

Other Drugs: No clinically significant differences in fruquintinib pharmacokinetics were observed when used concomitantly with itraconazole (strong CYP3A inhibitor) or rabeprazole (proton pump inhibitor; gastric acid reducing agent).

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of the following drugs were observed when used concomitantly with fruquintinib: dabigatran etexilate (P-gp substrate), or rosuvastatin (BCRP substrate).

In Vitro Studies
Cytochrome P450 Enzymes: Fruquintinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A, or an inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP3A.

Transporter Systems: Fruquintinib is not a substrate of P-glycoprotein (P-gp), organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 or OATP1B3. Fruquintinib is not an inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2, multidrug and toxin extrusion protein (MATE)1, or MATE2-K.

13. NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with fruquintinib.

Fruquintinib was not mutagenic in the in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay or clastogenic in the in vitro Chinese hamster ovary chromosome aberration assay. Fruquintinib was not genotoxic in the in vivo rat micronucleus or alkaline comet assays.

13.2. Animal Toxicology and/or Pharmacology

In repeat dose toxicity studies in rats, daily oral administration of fruquintinib at doses ≥0.6 mg/kg (approximately 1.2 times the recommended clinical dose of 5 mg based on BSA) resulted in broken or lost teeth.

14. CLINICAL STUDIES

14.1. Metastatic Colorectal Cancer

FRESCO-2 Study

The efficacy of FRUZAQLA was evaluated in FRESCO-2 (NCT04322539), an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study that enrolled 691 patients with metastatic colorectal cancer who had disease progression during or after prior treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF biological therapy, if RAS wild type, an anti-EGFR biological therapy, and trifluridine/tipiracil, regorafenib, or both. Patients with an ECOG PS ≥2, left ventricular fraction ≤50%, systolic blood pressure >140 mm Hg or diastolic

blood pressure >90 mm Hg, urine protein ≥1 g/24h, or untreated brain metastases were ineligible. Randomization was stratified by prior use of trifluridine/tipiracil or regorafenib (trifluridine/tipiracil vs. regorafenib vs. trifluridine/tipiracil and regorafenib), RAS status (wild type vs. mutant), and duration of metastatic disease (≤18 months vs. 18 months).

Patients were randomized (2:1) to receive FRUZAQLA 5 mg orally once daily (N=461) for the first 21 days of each 28-day cycle plus BSC or placebo (N=230) plus BSC. Patients received either FRUZAQLA or placebo until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure was overall survival (OS) and an additional efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as determined by investigators according to RECIST v1.1.

The study population characteristics were median age of 64 years (range: 25 to 86), with 47% ≥65 years of age; 56% male; 81% White, 9% Asian, 2.9% Black or African American, and 0.7% Native Hawaiian/Pacific Islander; 43% had an ECOG PS of 0 and 57% had an ECOG PS of 1, and 63% had *RAS*-mutant tumors. Eighteen percent of the patients were enrolled in North America, 72% in Europe, and 10% in Asia Pacific (Japan and Australia) region.

All patients received prior treatment with fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan-based chemotherapy; 96% received prior anti-VEGF therapy, 39% received prior anti-EGFR therapy, 91% received trifluridine/tipiracil, 48% received regorafenib, and 39% received both trifluridine/tipiracil and regorafenib.

The addition of FRUZAQLA to BSC resulted in a statistically significant improvement in OS and PFS compared to placebo plus BSC (see Table 7, Figure 1).

FRESCO Study

The efficacy of FRUZAQLA was evaluated in FRESCO (NCT02314819), a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in China that enrolled 416 patients with metastatic colorectal cancer who had disease progression during or after prior treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin, or irinotecan-based chemotherapy. Patients older than 75 years of age, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≥2, left ventricular ejection fraction ≤50%, systolic blood pressure >140 mm Hg or diastolic blood pressure >90 mm Hg, urine protein ≥1 g/24h, or brain metastases were ineligible. Randomization was stratified by prior use of VEGF inhibitors (yes vs. no) and *K-RAS* status (wild type vs. mutant).

Patients were randomized (2:1) to receive FRUZAQLA 5 mg orally once daily (N=278) for the first 21 days of each 28-day cycle plus BSC or placebo (N=138) plus BSC. Patients received either FRUZAQLA or placebo until disease progression or unacceptable toxicity. The major efficacy outcome measure was OS and an additional efficacy outcome measure was PFS as determined by investigators according to RECIST v1.1.

The study population characteristics were median age of 56 years (range: 23 to 75), with 19% ≥65 years of age; 61% male; 100% Asian; 27% had an ECOG PS of 0 and 73% had an ECOG PS of 1 (73%), and 44% had *K-RAS* mutant tumors.

All patients received prior treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy; 30% of patients received prior anti-VEGF therapy, and 14% received prior anti-EGFR therapy.

The addition of FRUZAQLA to BSC resulted in a statistically significant improvement in OS compared to placebo plus BSC (see Table 7, Figure 2).

Table 7: Efficacy Results from FRESCO-2 and FRESCO Studies

	FRESCO-2		FRESCO	
Endpoint	**FRUZAQLA + BSC N=461**	**Placebo + BSC N=230**	**FRUZAQLA + BSC N=278**	**Placebo + BSC N=138**
OS				
Number of patients with event (%)	317 (69%)	173 (75%)	188 (68%)	109 (79%)
Median in months (95% CI)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)	9.3 (8.2, 10.5)	6.6 (5.9, 8.1)
Hazard Ratio[a] (95% CI)	0.66 (0.55, 0.80)		0.65 (0.51, 0.83)	
P-Value[b]	<0.001		<0.001	
PFS				
Number of patients with event (%)	392 (85%)	213 (93%)	235 (85%)	125 (91%)
Median in months (95% CI)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)	3.7 (3.7,4.6)	1.8 (1.8, 1.8)
Hazard Ratio[a] (95% CI)	0.32 (0.27, 0.39)		0.26 (0.21, 0.34)	
P-Value[bc]	<0.001		-	

Abbreviations: CI=confidence interval; N=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival

[a] The Hazard Ratio and its 95% CI were estimated using a stratified Cox proportional hazards model.

[b] *P*-Value (2-sided) was calculated using a stratified log-rank test.

[c] *P*-Value for the PFS analysis in FRESCO was not included due to lack of multiplicity adjustment for this analysis.

Figure 1: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in FRESCO-2

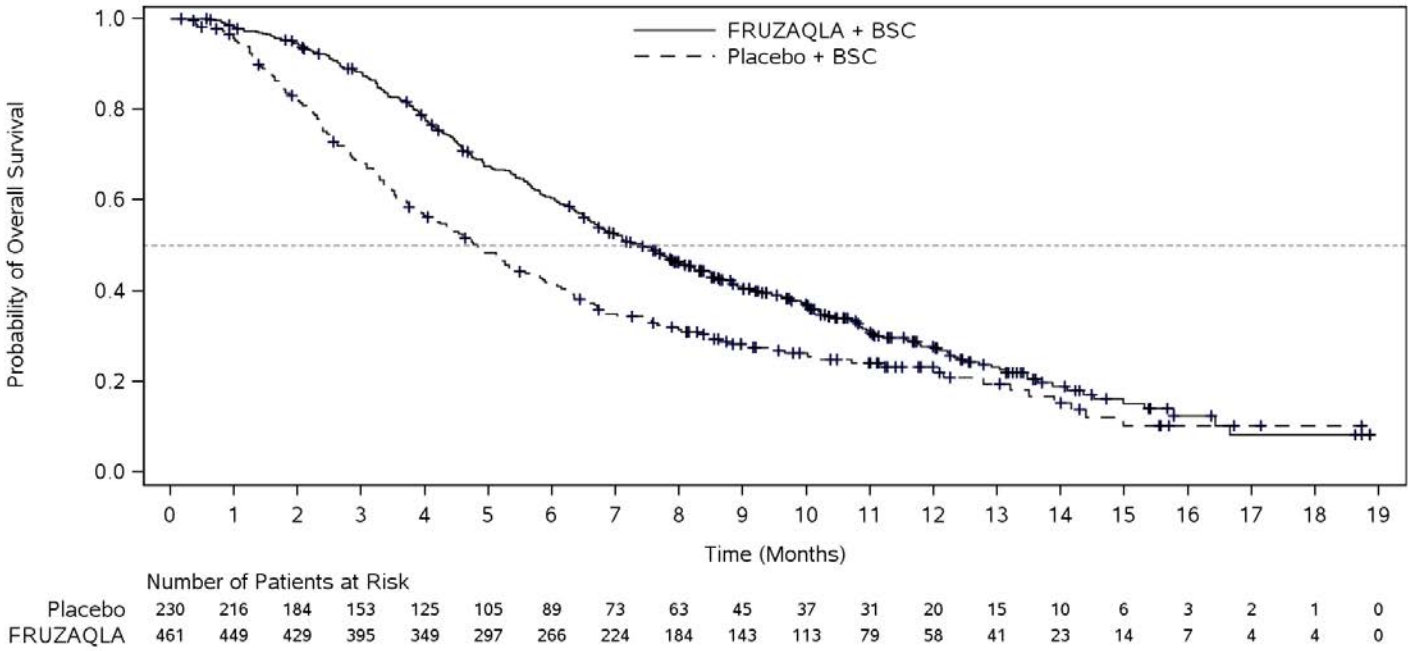
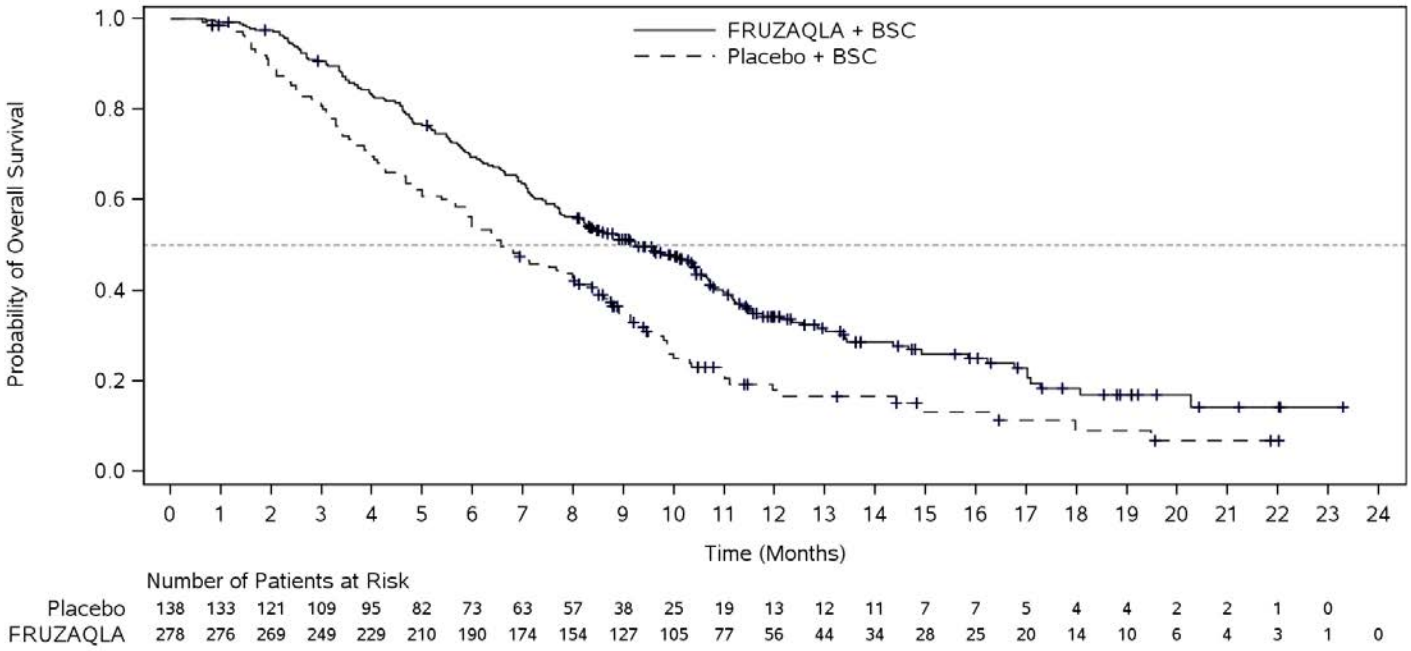


Figure 2: Kaplan-Meier Curve for Overall Survival in FRESCO



16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

Capsule Strength	Description	Package Configuration	NDC Number
1 mg	Size 3 hard gelatin capsule with yellow opaque cap and white opaque body, imprinted with “HM013” over “1 mg” on the body in black ink	White high-density polyethylene (HDPE) bottle with child-resistant closure packaged in a carton. Each bottle contains 21 capsules.	63020-210-21
5 mg	Size 1 hard gelatin capsule with a red opaque cap and white opaque body, imprinted with “HM013” over “5 mg” on the body in black ink		63020-225-21

Storage and handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). Brief exposure to 15°C and 30°C (59°F to 86°F) permitted (see USP Controlled Room Temperature).

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

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypertension

Advise patients to undergo regular blood pressure monitoring and to contact their health care provider if blood pressure is elevated or if symptoms from hypertension occur including severe headache, lightheadedness, or new neurologic symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hemorrhages

Advise patients that FRUZAQLA may increase the risk of bleeding and to contact their healthcare provider for unusual, severe, or persistent bleeding, bruising, or symptoms of bleeding, such as lightheadedness *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Infections

Advise patients to contact their healthcare provider if they experience signs and symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Gastrointestinal Perforation

Advise patients to contact a healthcare provider immediately if they experience severe abdominal pains, or other symptoms of gastrointestinal perforation or fistula *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Hepatotoxicity

Advise patients that they will need to undergo laboratory tests to monitor liver function and to report any new symptoms indicating hepatic toxicity or failure *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Proteinuria

Advise patients that they will need to undergo laboratory tests to monitor for proteinuria and to contact their healthcare provider for signs or symptoms of proteinuria *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE)
Advise patients to contact their healthcare provider for progressive or intolerable rash *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)
Advise patients to immediately contact their healthcare provider for new onset or worsening neurological function *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Impaired Wound Healing
Advise patients that FRUZAQLA may impair wound healing. Advise patients to inform their healthcare provider of any planned surgical procedure *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Arterial Thrombosis
Advise patients to seek immediate medical attention for new onset chest pain or acute neurologic symptoms consistent with myocardial infarction or stroke *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Allergic Reactions to FD&C Yellow No. 5 (Tartrazine) and No. 6 (Sunset Yellow FCF)
Advise patients that FRUZAQLA 1 mg contains FD&C Yellow No. 5 (tartrazine), which may cause allergic-type reactions (including bronchial asthma) in certain susceptible persons or in patients who also have aspirin hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Advise patients FRUZAQLA 1 mg contains FD&C Yellow No. 6 (sunset yellow FCF) which may cause allergic-type reactions *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Embryo-Fetal Toxicity
Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform females of the risk to a fetus and potential loss of pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.12) and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 2 weeks after the last dose of FRUZAQLA *[see Warnings and Precautions (5.12) and Use in Specific Populations (8.3)]*.

Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 2 weeks following the last dose of FRUZAQLA *[see Warnings and Precautions (5.11) and Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation
Advise patients not to breastfeed during treatment with FRUZAQLA and for 2 weeks after the last dose of FRUZAQLA *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Distributed by:
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Lexington, MA 02421

FRUZAQLA™ is a trademark of HUTCHMED Group Enterprises Limited, used under license.

TAKEDA® and the TAKEDA Logo® are registered trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. All rights reserved.

FRU380 R1

添付文書の重要項目

本重要項目は、FRUZAQLA（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報を全て記載しているわけではない。本剤の完全版添付文書を参照すること。

FRUZAQLA™（フルキンチニブ）カプセル、経口投与用
初回米国承認取得：2023 年

----------効能・効果----------

本剤は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法、抗 VEGF 療法、又は RAS 野生型で医学的に適切な場合は抗 EGFR 療法による治療歴のある転移性結腸・直腸癌（mCRC）の成人患者の治療を適応とするキナーゼ阻害剤である（1）。

----------用法・用量----------

本剤の推奨用量は、各 28 日サイクルの最初の 21 日間、食事の有無にかかわらず 5 mg を 1 日 1 回経口投与する（2.1）。

----------剤形・含量----------

カプセル：1 mg 及び 5 mg（3）。

----------禁忌----------

なし（4）。

----------警告及び使用上の注意----------

- 高血圧：治療前に血圧を管理し、治療中はモニタリングを行うこと。必要に応じて、降圧薬及び本剤の用量調節により管理すること。高血圧の重症度に基づき、本剤の投与を中断、減量、又は永続的に中止すること（2.2、5.1）。
- 出血性事象：出血のリスクがある患者を注意深くモニタリングすること。出血の重症度及び持続性に基づき、本剤の投与を中断、減量、又は永続的に中止すること（2.2、5.2）。
- 感染症：治療中は感染症のモニタリングを行い、活動性感染症時は本剤の投与を中断すること。活動性感染症を有する患者では、本剤の投与を開始しないこと（5.3）。
- 消化管（GI）穿孔：消化管穿孔について定期的にモニタリングすること。消化管穿孔又は瘻孔を発現した患者では、本剤の投与を永続的に中止すること（5.4）。
- 肝毒性：本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝臓の臨床検査をモニタリングすること。重症度に応じて、本剤の投与を中断、減量、又は永続的に中止すること（2.2、5.5）。
- 蛋白尿：尿蛋白をモニタリングすること。ネフローゼ症候群に対しては本剤の投与を中止すること（2.2、5.6）。
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群：重症度に基づき本剤の投与を中断すること（2.2、5.7）。
- 可逆性後白質脳症症候群（PRES）：PRES が疑われ、かつ磁気共鳴画像法（MRI）で確認された場合は、直ちに本剤の投与を中止すること（5.8）。
- 創傷治癒障害：大手術前 2 週間は本剤を休薬すること。大手術後少なくとも 2 週間は、創傷が十分に治癒するまで投与しないこと。創傷治癒合併症の回復後の本剤投与再開の安全性は確立されていない（5.9）。
- 動脈血栓塞栓性事象：直近で血栓塞栓性事象の病歴を有する患者における本剤の投与開始は慎重に検討すること。動脈血栓塞栓症を発現した患者では、本剤の投与を中止すること（5.10）。
- FD&C Yellow No.5（タートラジン）及び FD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）に対するアレルギー反応：FD&C Yellow No.5（タートラジン）及び FD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）を着色添加物として含有するため、特定の感受性患者においてアレルギー反応（気管支喘息を含む）を引き起こす可能性がある（5.11）。
- 胚・胎児毒性：胎児に害を及ぼす可能性がある。生殖能力のある患者には、胎児への潜在的危険性について説明し、効果的な避妊法を用いるよう指導すること（5.12、8.1、8.3）。

----------副作用----------

主な副作用（発現頻度 20%以上）は、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、発声障害、腹痛、下痢及び無力症である（6.1）。

本剤との関連性が疑われる副作用が発現した場合は、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.（1-844-662-8532）又は米国食品医薬品局（FDA）（1-800-FDA-1088）、若しくは www.fda.gov/Safety/medwatch まで連絡すること。

----------薬物相互作用----------

強力又は中等度の CYP3A 誘導薬：本剤との併用を避けること（7 1）。

----------特殊な患者集団への投与----------

授乳婦：授乳しないよう指導すること（8.2）。

17 項「患者への説明」及び FDA が承認した患者用添付文書を参照のこと。

改訂：2023 年 11 月

完全版添付文書：目次*

1　効能・効果

2　用法・用量

2.1　推奨用法・用量

2.2　副作用のための用量調節

3.　剤形・含量

4　禁忌

5　警告及び使用上の注意

5.1　高血圧

5.2　出血性事象

5.3　感染症

5.4　消化管穿孔

5.5　肝毒性

5.6　蛋白尿

5.7　手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE）

5.8　可逆性後白質脳症症候群（PRES）

5.9　創傷治癒障害

5.10　動脈血栓塞栓性事象

5.11　FD&C Yellow No.5（タートラジン）及びFD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）に対するアレルギー反応

5.12　胚・胎児毒性

6　副作用

6.1　臨床試験での成績

7　薬物相互作用

7.1　他の薬剤が本剤に及ぼす影響

8　特殊な患者集団への投与

8.1　妊婦

8.2　授乳婦

8.3　生殖可能な女性及び男性

8.4　小児への投与

8.5　高齢者への投与

8.6　肝障害患者への投与

11　組成・性状

12　臨床薬理

12.1　作用機序

12.2　薬力学

12.3　薬物動態

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

13.2　動物毒性試験及び／又は薬理試験

14　臨床試験

14.1　転移性直腸・結腸癌

16　包装／貯蔵・保管方法

17　患者への説明

*完全版添付文書から割愛した小項目及びそれ以外の項目は記載していない。

完全版添付文書

1. 効能・効果

FRUZAQLA（以下、本剤）は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる化学療法、抗 VEGF 療法、又は RAS 野生型で医学的に適切な場合は抗 EGFR 療法による治療歴のある転移性結腸・直腸癌（mCRC）の成人患者の治療を適応とする。

2. 用法・用量

2.1 推奨用法・用量

本剤の推奨用量として、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、各 28 日サイクルの最初の 21 日間に 5 mg を 1 日 1 回経口投与する。食事の有無にかかわらず*[臨床薬理(12.3)参照]*、毎日ほぼ同じ時間に服用する。

本剤はそのまま飲み込むこと。

予定の服用時刻から 12 時間未満の場合は、服用し忘れた分を服用する。服用し忘れた分を補うために、同日に 2 回分を服用しないこと。

本剤投与後に嘔吐した場合は、追加投与は行わず、次回の規定投与を継続すること。

2.2 副作用のための用量調節

副作用に対する推奨用量の減量を表 1 に示す。

表 1　副作用に対する推奨用量の減量

用量レベル	本剤の投与量
初回の減量	4 mg を 1 日 1 回経口投与
2 回目の減量	3 mg を 1 日 1 回経口投与

3 mg 1 日 1 回経口投与で忍容不能な患者は、本剤を永続的に中止する。副作用に対する推奨用量の調節を表 2 に示す。

表 2 副作用に対する推奨用量の調節

副作用	重症度[1]	用量調節
高血圧 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*	グレード 3	・最適な降圧療法にもかかわらず持続するグレード 3 の高血圧に対しては、本剤の投与を中断する。 ・高血圧が完全に消失又はグレード 1 に回復した場合は、1 段階低い用量レベルで投与を再開する。
	グレード 4	本剤の投与を永続的に中止する。
出血性事象 *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	グレード 2	・出血が完全に消失又はグレード 1 に回復するまで、本剤の投与を中断する。 ・1 段階低い用量レベルで投与を再開する。
	グレード 3 又は 4	本剤の永続的に投与を中止する。
肝毒性 *［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸トランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以下	・本剤の投与を中断し、グレード 1 又はベースラインに回復するまで AST/AST 及び総ビリルビンをモニタリングする。 ・1 段階低い用量レベルで投与を再開する。
	ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超（胆汁うっ滞又は溶血がない場合）	本剤の投与を永続的に中止する。
	AST 又は ALT が ULN の 20 倍超、又はビリルビンが ULN の 10 倍超	本剤の投与を永続的に中止する。
蛋白尿 *［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*	2 g/24 時間以上の尿蛋白	・蛋白尿が消失又は 1 g/24 時間未満になるまで本剤投与を中断する。 ・回復後、1 段階低い用量で再開する。 ネフローゼ症候群又は 24 時間で 1 g 未満まで回復しない場合は本剤の投与を永続的に中止する。
手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE） *［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*	グレード 2	・本剤の投与を中断し、支持療法を開始する。 ・毒性が完全に消失又はグレード 1 に回復した場合、同一の用量で再開する。
	グレード 3	・本剤の投与を中断し、支持療法を開始する。 ・毒性が完全に消失又はグレード 1 に回復した場合、1 段階低い用量で再開する。
その他の副作用 *［副作用（6.1）参照］*	グレード 3	・本剤の投与を中断する。 ・毒性が完全に消失又はグレード 1 に回復した場合、1 段階低い用量で再開する。
	グレード 4	・本剤の投与を中止する。 ・毒性が生命を脅かすものではなく、完全に消失又はグレード 1 まで回復し、潜在的ベネフィットがリスクを上回る場合に限り、1 段階低い用量での投与の再開を検討する。

[1] 米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5.0 版で定義される重症度

3. 剤形・含量

カプセル：

・1 mg：黄色の不透明の標準的なキャップと白色の不透明なボディからなる 3 号硬ゼラチンカプセル。ボディには黒インクで「1 mg」の上に「HM013」と印字されている。

・5 mg：赤色の不透明なキャップと白色の不透明なボディからなる 1 号硬ゼラチンカプセル。ボディには黒色インクで「5 mg」の上に「HM013」と印字されている。

4. 禁忌

なし。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 高血圧

本剤は高血圧を引き起こす可能性がある。高血圧は、本剤を投与した mCRC 患者 911 例中 450 例（49%）に発現し、そのうちグレード 3～4 の高血圧は 19%、高血圧クリーゼは 3 例（0.3%）であった。高血圧の初回発現までの期間の中央値は、本剤の初回投与から 14 日であった。

血圧が適切に管理されていない限り、本剤の投与を開始しない。最初の 1 ヵ月は週 1 回、その後は少なくとも月 1 回及び臨床的に必要な場合は血圧をモニタリングする。必要に応じて降圧療法を開始又は調整する。高血圧の重症度に基づき、本剤の投与を中断、減量、又は永続的に中止する*［用法・用量（2.2）参照］*。

5.2 出血性事象

本剤は重篤な出血性事象を引き起こし、致死的となる可能性がある。本剤を投与した mCRC 患者 911 例の 6%が胃腸出血を発現し、そのうちグレード 3 以上の事象が 13 例（1%）、致死的出血が 2 例であった。

重度又は生命を脅かす出血を有する患者では、本剤の投与を永続的に中止する。抗凝固薬を投与中の患者の国際標準比（INR）値をモニタリングする*［用法・用量（2.2）参照］*。

5.3 感染症

本剤は、致死的感染症を含む感染症のリスクを高める可能性がある。3 つの無作為化プラセボ対照試験全体で、本剤を投与した 781 例において、感染症の全体的な発現頻度は致死的感染症（1%対 0.3%）を含みプラセボ群（391 例）と比較して高かった（18%対 12%）。

本剤を投与した mCRC 患者 911 例において、最も高頻度に認められた感染症は、尿路感染症（6.8%）、上気道感染症（3.2%）及び肺炎（2.5%）であった。致死的感染症は、肺炎（0.4%）、敗血症（0.2%）、細菌感染症（0.1%）、下気道感染症（0.1%）及び敗血症性ショック（0.1%）であった。

グレード 3 又は 4 の感染症、又はグレードを問わない感染症の悪化に対しては、本剤の投与を中断する。感染症からの回復した後、同じ用量で本剤を再開する。

5.4 消化管穿孔

本剤は消化管穿孔を引き起こす可能性がある。本剤を投与した mCRC 患者 911 例において 12 例（1.3%）がグレード 3 以上の消化管穿孔を発現し、そのうち 1 例は致死的事象であった。消化管穿孔又は瘻孔を発現した患者では、本剤の投与を永続的に中止する。

5.5 肝毒性

本剤は肝障害を引き起こす可能性がある。本剤を投与した mCRC 患者 911 例において、48%が ALT 又は AST の増加を発現し、グレード 3 以上の事象は 5%、致死的事象は 0.2%であった。肝酵素上昇の初回発現までの期間の中央値は、本剤の初回投与から 29 日であった。

本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能（ALT、AST 及びビリルビン）をモニタリングする。肝機能検査値の上昇により発現する肝毒性の重症度及び持続性に応じて、本剤を一時的に中断し、その後減量又は永続的に中止する*［用法・用量（2.2）及び特殊な患者集団への投与（8.6）参照］*。

5.6 蛋白尿

本剤は蛋白尿を引き起こす可能性がある。本剤を投与した mCRC 患者 911 例において、36%が蛋白尿を発現し、2.5%がグレード 3 以上であった。蛋白尿の初回発現までの期間の中央値は、本剤の初回投与から 22 日であった。

本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に蛋白尿をモニタリングする。蛋白尿が 2g/24 時間以上の場合は、グレード 1 以下に改善するまで本剤を休薬し、減量した用量で本剤を再開する。ネフローゼ症候群を発現した患者は、本剤の投与を中止する*［用法・用量（2.2）参照］*。

5.7 手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE）

本剤は PPE を引き起こす可能性がある。本剤を投与した mCRC 患者 911 例において、35%が PPE を発現し、そのうち 8%がグレード 3 であった。PPE の初回発現までの期間の中央値は、本剤の初回投与から 19 日であった。

PPE の重症度に基づき、本剤の投与を中断し、同じ用量又は減量した用量で再開する*［用法・用量（2.2）参照］*。

5.8 可逆性後白質脳症症候群（PRES）

本剤は、MRI 上の特徴的な所見によって診断される皮質下血管原性浮腫症候群のひとつである PRES を引き起こす可能性がある。PRES は、本剤を投与した mCRC 患者 911 例のうち 1 例に発現した。

痙攣発作、頭痛、視覚障害、錯乱、精神機能の変化を呈する患者において、PRES の評価を実施する。PRES を発症した患者では本剤の投与を中止する。

5.9 創傷治癒障害

血管内皮増殖因子（VEGF）シグナル伝達経路を阻害する薬剤を投与されている患者では、創傷治癒障害が起きる可能性がある。本剤を投与した mCRC 患者 911 例において、1 例にグレード 2 の創離開が発現した。

本剤を大手術の 2 週間以上前から投与しないこと。

本剤を大手術後少なくとも 2 週間は創傷が十分に治癒するまで投与しないこと。創傷治癒合併症の回復後の本剤投与再開の安全性は確立されていない。

5.10 動脈血栓塞栓性事象

本剤は、動脈血栓塞栓性事象のリスクを増加させる可能性がある。本剤を投与した mCRC 患者 911 例において、7 例（0.8%）に動脈血栓塞栓性事象が認められた。さらに、フルキンチニブの臨床試験では、臨床的に重要な心疾患、管理不良の高血圧、又は過去 6 ヵ月以内に血栓塞栓性事象が認められた患者を除外した。直近で血栓塞栓性事象の病歴を有する患者へ

の本剤の投与開始は、慎重に検討すること。動脈血栓塞栓症を発症した患者では、本剤の投与を中止する。

5.11 FD&C Yellow No.5（タートラジン）及び FD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）に対するアレルギー反応

フルキンチニブ 1 mg カプセルには FD&C Yellow No.5（タートラジン）が含まれており、特定の感受性のある患者にアレルギー反応(気管支喘息を含む)を引き起こす可能性がある。FD&C Yellow No.5（タートラジン）の全体的な発現頻度は一般集団における感受性は低いものの、アスピリン過敏症の患者において高頻度に認められる。

フルキンチニブ 1 mg には FD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）が含まれており、アレルギー反応を引き起こす可能性がある。

5.12 胚・胎児毒性

動物試験とその作用機序に基づくと、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。ラットを用いた胚・胎児発生試験では、臨床曝露量未満の曝露量で胚毒性及び催奇形性が認められた*［特殊な患者集団への投与（8.1）参照］*。

妊婦に胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者には、本剤の投与中及び最終投与後 2 週間は有効な避妊法を使用するよう指導する*［特殊な患者集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

6. 副作用

以下の臨床的に重大な副作用については本添付文書の他の項目に記載する。

- 高血圧*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 出血性事象*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。
- 感染症*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。
- 消化管穿孔*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。
- 肝毒性［*警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。
- 蛋白尿*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。
- 手掌・足底発赤知覚不全（PPE）*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。
- 可逆性後白質脳症症候群（PRES）*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。

6.1 臨床試験での成績

臨床試験は通常、様々な条件下で実施されるため、副作用の発現頻度を他の臨床試験と比較することはできず、また、実際の医療現場での発現頻度を反映するものではない。

警告及び使用上の注意に記載されている以下の安全性併合解析対象集団は、3 つの無作為化プラセボ対照試験（FRESCO-2、FRESCO 及び 2012-013-00CH1 試験）（781 例）、3 つの非盲検試験（2009-013-CH1、2012-013-00CH3 及び 2015-013-00US1 試験）（124 例）及び FRESCO-2 試験の非盲検 Lead-in コホート（6 例）に登録された mCRC 患者 911 例に単剤投与した本剤への曝露を反映している。本剤を投与された mCRC 患者 911 例のうち、23%が 6 ヵ月以上、3.5%が 1 年以上曝露した。これらの患者は各 28 日サイクルの最初の 21 日間、本剤の推奨用量 5 mg を 1 日 1 回以上投与された。患者の年齢の中央値は 60 歳（範囲：23～82 歳）、34%の患者は 65 歳以上であった。併合単剤療法試験で発現した最も一般的な副作用（発現頻度 20%以上）は、高血圧、PPE、蛋白尿、発声障害、腹痛、下痢及び無力症であった。

転移性結腸・直腸癌

FRESCO-2 試験

本剤の安全性は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である FRESCO-2 試験で評価した*［臨床試験（14.1）参照］*。患者は、各 28 日サイクルの最初の 21 日間に本剤 5 mg 1 日 1 回経口投与と最良の支持療法（BSC）（456 例）又は対応するプラセボ 5 mg 1 日 1 回経口投与と BSC（230 例）のいずれかの投与を受けた。

本剤の投与期間の中央値は 3 ヵ月（範囲：0.3～19.1 ヵ月）であった。

重篤な副作用は、本剤を投与した患者の 38%に発現した。患者の 2%以上で認められた重篤な副作用は、出血（2.2%）及び消化管穿孔（2.0%）であった。致死的副作用は本剤を投与した患者 14 例（3.1%）に発現した。患者の 2 例以上に発現した致死的副作用は、肺炎（3 例）、敗血症／敗血症性ショック（2 例）、肝不全／脳症（2 例）であった。

投与中止に至った副作用は、本剤を投与した患者の 20%に発現した。患者の 1%以上に発現した本剤の投与中止に至った副作用は、無力症及び消化管穿孔であった。

副作用による本剤の投与中断は、患者の 47%に発現した。患者の 2%以上に発現した本剤の投与中断に至った副作用は、PPE、蛋白尿、無力症、腹痛、高血圧、嘔吐及び下痢であった。

副作用による本剤の減量は、患者の 24%に発現した。患者の 2%以上に発現した本剤の減量に至った副作用は、PPE、高血圧及び無力症であった。

FRESCO-2 試験の副作用を表 3 に要約する。

表 3　FRESCO-2 試験の本剤群で 10%以上に認められ、かつプラセボ群と比較して 5%以上の群間差が認められた副作用（全グレード）

副作用	本剤（N=456）		プラセボ（N=230）	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [1]	53	12	39	4.8
血管障害				
高血圧 [1]	38	14	9	0.9
胃腸障害				
口内炎 [1]	31	2.2	7.8	0.4
腹痛 [1]	25	3.5	20	3
下痢 [1]	24	3.7	11	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	21	0.4	0.4	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（手足皮膚反応）	19	6	2.6	0
腎および尿路障害				
蛋白尿 [1]	18	1.8	5	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害 [1]	18	0	5	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [1]	16	1.1	7	0
関節痛	11	0.9	4.3	0

[1] 複数の関連用語の複合を表す。

本剤を投与した患者の 10%未満に発現したその他の重要な副作用（全グレード）は、尿路感染（4.6%）、鼻出血（3.9%）、肛門周囲痛（3.5%）、肺炎（2.4%）、胃腸出血（1.5%）、消化管穿孔（1.3%）、血栓性微小血管症（0.2%）及び可逆性後白質脳症症候群（0.2%）が含まれた。

FRESCO-2 試験で認められた臨床検査値異常を表 4 に示す。

表 4 FRESCO-2 試験の患者の 20%以上で認められたベースラインから悪化した臨床検査値異常

臨床検査値異常[1]	本剤（N=456）[2]		プラセボ（N=230）[2]	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血液生化学検査				
血中トリグリセリド増加	53	2.8	22	1.0
血中コレステロール増加	37	1.9	22	1.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36	4.3	24	1.9
アルブミン減少	35	1.6	32	1.4
ナトリウム減少	35	1.1	27	0.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34	5	22	1.4
ビリルビン増加	30	7	21	8
アルカリホスファターゼ増加	20	1.6	27	0.5
マグネシウム減少	20	0.5	10	0.5
血液学的検査				
リンパ球減少	30	6	32	4.7
血小板減少	30	0.2	4.7	0
活性化部分トロンボプラスチン時間増加	21	2.7	18	1.5

[1] NCI CTCAE 第 5.0 版に従ってグレードした。
[2] 各臨床検査値異常の発現頻度は、ベースラインと試験中の臨床検査測定値が少なくとも 1 回入手可能な患者数に基づく：本剤群（範囲：409～444）及びプラセボ群（範囲：195～216）。

FRESCO 試験

本剤の安全性は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である FRESCO 試験で評価した*［臨床試験（14.1）参照］*。患者は、各 28 日サイクルの最初の 21 日間に本剤 5 mg 1 日 1 回と BSC（278 例）又は対応するプラセボと BSC（137 例）のいずれかの投与を受けた。

本剤の投与期間の中央値は 3.68 ヵ月（範囲：0.3～22.1 ヵ月）であった。

重篤な副作用は、本剤を投与した患者の 15%に発現した。患者の 2%以上に発現した重篤な副作用は、腸閉塞（2.9%）及び出血（2.2%）であった。致死的副作用は本剤を投与された患者 7 例（2.5%）に発現し、その内訳は、脳梗塞（1 例）、胃腸出血（1 例）、喀血（1 例）、細菌感染（1 例）、肺／下気道感染（2 例）及び多臓器機能不全（1 例）であった。

投与中止に至った副作用は、本剤を投与した患者の 15%に発現した。患者の 1%以上に発現した本剤の投与中止に至った副作用は、腸閉塞、蛋白尿及び肝機能異常であった。

副作用による本剤の投与中断は、患者の 35%に発現した。患者の 2%以上に発現した本剤の投与中断に至った副作用は、PPE、蛋白尿、血小板数減少、ALT 増加、高血圧及び下痢であった。

副作用による本剤の減量は、患者の 24%に発現した。患者の 2%以上に発現した本剤の減量に至った副作用は、PPE、蛋白尿及び高血圧であった。

FRESCO 試験の副作用を表 5 にまとめた。

表 5　FRESCO 試験の本剤群で 10%以上に認められ、かつプラセボ群と比較して 5%以上の群間差が認められた副作用（全グレード）

副作用	本剤（N=278）		プラセボ（N=137）	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血管障害				
高血圧 [1]	61	23	17	2.2
出血 [1]	28	1.1	14	0
腎および尿路障害				
蛋白尿 [1]	55	4.7	30	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（手足皮膚反応）	49	11	2.9	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害 [1]	38	0	1.5	0
咽喉痛	10	0	1.5	0
胃腸障害				
口内炎 [1]	33	0.7	2.9	0
腹痛 [1]	29	4	17	1.5
下痢 [1]	25	3.6	5	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労 [1]	25	2.5	13	1.5
代謝および栄養障害				
無食欲症 [1]	21	1.4	9	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [1]	22	2.2	6	1.5
背部痛	15	1.8	7	0
関節痛	13	0.4	2.2	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	17	0	2.2	0

[1] 複数の関連用語の複合を表す。

本剤を投与した患者の 10%未満に発現したその他の臨床的に重要な副作用（全グレード）は、尿路感染（9%）、発疹（9%）、上気道感染（4.7%）、肛門周囲痛（3.6%）、肺炎（2.9%）、消化管穿孔又は瘻孔（2.2%）であった。

FRESCO 試験で認められた臨床検査値異常を表 6 に示す。

表 6 FRESCO 試験で 20%以上の患者で認められたベースラインから悪化した臨床検査値異常

臨床検査値異常[1]	本剤（N=278）[2]		プラセボ（N=137）[2]	
	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）	全グレード（%）	グレード 3 又は 4（%）
血液生化学検査				
クレアチニン増加	87	0.7	75	1.5
ブドウ糖増加	43	1.1	31	3.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42	3.6	31	1.5
アルカリホスファターゼ増加	40	4.3	34	6
ビリルビン増加	39	4.7	34	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33	2.2	18	1.5
ナトリウム減少	33	6	31	5
尿酸増加	26	26	22	22
カルシウム減少	25	0.4	13	0
カリウム減少	22	1.8	15	2.3
血液学的検査				
血小板減少	29	3.6	6	0.7
ヘモグロビン減少	23	0.7	33	4.5

[1] NCI CTCAE 第 4.03 版に従ってグレードした。
[2] 各臨床検査値異常の発現頻度は、ベースラインと試験中の臨床検査測定値が少なくとも 1 回入手可能な患者数に基づく：本剤群（範囲：257～277）及びプラセボ群（範囲：126～134）。

7. 薬物相互作用

7.1 他の薬剤が本剤に及ぼす影響

強力な CYP3A 誘導剤

強力な CYP3A 誘導剤である薬剤と本剤との併用を避けること。

強力な CYP3A 誘導剤との併用により、フルキンチニブの C_{max} 及び AUC が減少する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。これにより、本剤の有効性が低下する可能性がある。

中程度の CYP3A 誘導剤

可能であれば、中程度の CYP3A 誘導剤である薬剤と本剤の併用を避けること。中等度の CYP3A 誘導剤とフルキンチニブの併用を避けることができない場合は、推奨用量で本剤の投与を継続する。

中程度の CYP3A 誘導剤との併用により、フルキンチニブの C_{max} 及び AUC が減少する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。これにより、本剤の有効性が低下する可能性がある。

8. 特殊な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

動物試験の所見及び作用機序から、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠ラットを用いた胚・胎児発生試験では、器官形成期に本剤を経口投与したところ、臨床曝露量未満の曝露量で催奇形性及び胚致死性が認められた（データ参照）。妊婦における本剤の使用に関するデータはない。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。

米国における一般集団では、臨床的に認められた妊娠における主要な先天性欠損及び流産が推定される背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生試験では、器官形成期にフルキンチニブを 0.1 mg/kg 以上〔体表面積（BSA）に基づく推奨臨床用量である 5 mg の約 0.2 倍〕の用量で連日経口投与したところ、胎児の外表（浮腫及び頭尾の異常）、内臓及び骨格の奇形が認められた。0.25 mg/kg の用量（BSA に基づく臨床推奨用量の 5 mg の約 0.5 倍）、着床後胚損失の増加及び生存胎児の減少が認められた。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒト乳汁中におけるフルキンチニブ又はその代謝物の存在、又は授乳中の小児若しくは乳汁産生に対するフルキンチニブの影響に関するデータはない。授乳中の小児では重篤な副作用が生じる可能性があるため、本剤投与中及び最終投与後 2 週間は授乳しないよう女性に説明すること。

8.3 生殖可能な女性及び男性

妊娠検査

本剤の投与開始前に、妊娠可能な女性の妊娠状態を確認する。

避妊

女性及び男性

妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者は、投与中及び本剤の最終投与後 2 週間は有効な避妊法を使用する*［警告及び使用上の注意（5.12）及び非臨床毒性試験（13.1）参照］*。

8.4 小児への投与

18 歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

FRESCO-2 試験では、本剤の投与を受けた患者 212 例（46%）が 65 歳以上であり、そのうち 43 例（20%）が 75 歳以上であった。若年患者と比較して高齢者における本剤の安全性及び有効性に全体的な差は認められなかった。

FRESCO 試験における本剤投与患者総数のうち、50 例（18%）が 65 歳以上であり、1 例は 75 歳以上であった。若年患者と比較して高齢者における本剤の安全性及び有効性に全体的な差は認められなかった。

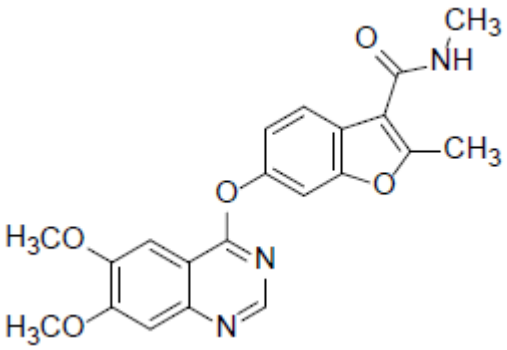
8.6 肝障害患者への投与

軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍超かつすべての AST 値）*［臨床薬理（12.3）参照］*を有する患者には用量調節は推奨されていない。

本剤は、中等度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 3 倍未満及びすべての AST 値）を有する患者では十分に検討されていない。本剤は、重度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3 倍超及びすべての AST 値）を有する患者への使用は推奨されていない。

11. 組成・性状

フルキンチニブは、化学名 6-[(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル）オキシ]-N,2 ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキサミドのキナーゼ阻害剤である。分子式は $C_{21}H_{19}N_3O_5$ であり、分子量は 393.39 g/mol である。フルキンチニブの化学構造は以下のとおりである：



フルキンチニブは、解離定数（pKa）が 2.78 の白色～オフホワイトの粉末である。フルキンチニブの水溶性は pH 依存性であり、pH 6.8 では 0.9 µg/mL の溶解度を示し、酸性条件下 pH 1 では 129.9 µg/mL まで増加する。

経口投与用の FRUZAQLA（フルキンチニブ）カプセルには、1 mg 又は 5 mg のフルキンチニブが含まれる。不活性成分は、トウモロコシデンプン、微結晶セルロース及びタルクである。1 mg カプセルシェルは、FD&C Yellow No.5（タートラジン）、FD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）、ゼラチン及び二酸化チタンを含有する。5 mg カプセルシェルは、FD&C Blue No.1（ブリリアントブルーFCF）、FD&C Red No.40（アルラレッド AC）、ゼラチン及び二酸化チタンを含有する。1 mg 及び 5 mg カプセルの印字インクは、ブタノール、脱水アルコール、酸化フェロソフェリック、イソプロピルアルコール、水酸化カリウム、プロピレングリコール、精製水、シェラック及び強アンモニア溶液を含む。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

フルキンチニブは血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1、-2 及び-3 の低分子キナーゼ阻害剤であり、IC_{50} 値はそれぞれ 33、35 及び 0.5 nM である。*In vitro* 試験では、フルキンチニブが VEGF を介した内皮細胞の増殖及び尿細管形成を阻害することが示された。*In vitro* 及び *in vivo* 試験では、フルキンチニブが VEGF 誘導性 VEGFR-2 リン酸化を阻害することが示された。*In vivo* 試験では、結腸癌の腫瘍異種移植片マウスモデルにおいて、フルキンチニブが腫瘍増殖を阻害することが示された。

12.2 薬力学

フルキンチニブの曝露量―反応関係及び薬力学的反応の経時的推移は不明である。

<u>心臓電気生理学的作用</u>

承認された推奨用量では、20 ミリ秒（ms）超の平均 QTc 間隔の延長は観察されなかった。

12.3 薬物動態

推奨用量でのフルキンチニブの定常状態における幾何平均〔%変動係数（CV）〕最高濃度（C_{max}）は 300 ng/mL（28%）であり、投与間隔の濃度―時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）は 5880 ng·h/mL（29%）である。フルキンチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、1～6 mg（推奨用量の

0.2～1.2 倍）の範囲では用量に比例する。フルキンチニブは投与 14 日後に定常状態に達し、平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ 蓄積は 4 倍であった。

吸収

フルキンチニブの C_{max} 到達時間の中央値（最小、最大）は約 2 時間（0、26 時間）である。

食事の影響

高脂肪食（800～1000 カロリー、50%脂肪）後のフルキンチニブの薬物動態に臨床的に有意な差は認められなかった。

分布

フルキンチニブの見かけの平均（SD）分布容積は約 46（13）L である。血漿フルキンチニブのタンパク結合率は約 95%である。

消失

フルキンチニブの平均（SD）消失半減期は約 42（11）時間であり、見かけのクリアランスは 14.8（4.4）mL/min である。

代謝

フルキニチニブは、主に CYP450 及び non-CYP450 代謝（すなわち、硫酸化及びグルクロン酸抱合）により排泄される。CYP3A 及びより程度は低いが CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 は、フルキンチニブの代謝に関与する CYP450 酵素である。

排泄

放射性標識したフルキンチニブ 5 mg の経口投与後、投与量の約 60%が尿中に回収され（未変化体 0.5%）、投与量の 30%が糞便中に回収された（未変化体 5%）。

特殊な患者集団

年齢（18～82 歳）、性別、人種（アジア人、黒人及び白人）、民族性（ヒスパニック系／ラテン系及び非ヒスパニック系／ラテン系）、体重（48～108 kg）、軽度から中等度の腎機能障害（CrCL 30～89 mL/min）、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍超かつすべての AST 値）の要因によってフルキンチニブの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。

中等度から重度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍超及びすべての AST 値）がフルキンチニブの薬物動態に及ぼす影響は不明である。

薬物相互作用試験

臨床試験及びモデル情報に基づくアプローチ

強力な CYP3A 誘導剤：リファンピシン（強力な CYP3A 誘導剤）との併用により、フルキンチニブの C_{max} は 12%、AUC_{inf} は 65%低下した。

中等度の CYP3A 誘導剤：エファビレンツ（中等度の CYP3A 誘導剤）との併用により、フルキンチニブの C_{max} は 4%、AUC_{inf} は 32%低下すると予測される。

その他の薬剤：イトラコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）又はラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤；胃酸還元剤）と併用した場合、フルキンチニブの薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。

フルキンチニブと併用した場合、ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）又はロスバスタチン（BCRP 基質）の薬物動態に臨床的に意義のある差は認められなかった。

In Vitro 試験

チトクローム P450 酵素：フルキンチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A の阻害剤又は CYP1A2、CYP2B6、CYP3A の誘導剤ではない。

トランスポーターシステム：フルキンチニブは、P 糖タンパク質（P-gp）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3 の基質ではない。フルキンチニブは、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、MATE1、MATE2-K の阻害剤ではない。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

フルキンチニブの発癌性試験は実施されていない。

In vitro 細菌復帰突然変異（Ames）試験及び *in vitro* チャイニーズハムスター卵巣染色体異常試験における染色体異常誘発性試験において、フルキニチニブは変異原性を示さなかった。*In vivo* ラット小核試験又はアルカリ性コメット試験において、フルキニチニブは遺伝毒性を示さなかった。

13.2 動物毒性試験及び／又は薬理試験

ラットを用いた反復投与毒性試験では、0.6 mg/kg 以上（BSA に基づく推奨臨床用量の 5 mg の約 1.2 倍）の用量でフルキンチニブを連日経口投与したところ、歯が破損又は喪失した。

14. 臨床試験

14.1 転移性結腸・直腸癌

FRESCO-2 試験

本剤の有効性は、フッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、抗 VEGF 生物学的療法、RAS 野生型では抗 EGFR 生物学的療法、トリフルリジン／チピラシル、レゴラフェニブ、又はその両剤による前治療中又は治療後に疾患進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者 691 例を登録した国際、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である FRESCO-2 試験（NCT04322539）で評価した。米国東海岸癌臨床試験（ECOG）全身状態（PS）2 以上、左室駆出率 50%以下、収縮期血圧 140 mmHg 超又は拡張期血圧 90 mm Hg 超、尿蛋白 1 g/24 時間以上、又は未治療の脳転移を有する患者は不適格とした。無作為化は、トリフルリジン／チピラシル又はレゴラフェニブ（トリフルリジン／チピラシル対レゴラフェニブ、対トリフルリジン／チピラシル及びレゴラフェニブ）、*RAS* ステータス（野生型対変異体）、転移病変の持続期間（18 ヵ月以下対 18 ヵ月）で層別化した。

患者を各 28 日サイクルの最初の 21 日間に本剤 5 mg を 1 日 1 回経口投与し、BSC を併用する群（461 例）又はプラセボと BSC を併用する群（230 例）にランダム（2：1）に割り付けた。患者は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤又はプラセボの投与を受けた。主要有効性評価項目は全生存期間（OS）であり、その他の有効性評価項目は固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版（v1.1）に従って治験責任医師が判定した無増悪生存期間（PFS）であった。

試験対象集団の特性は、年齢の中央値は 64 歳（範囲：25～86 歳）で、65 歳以上は 47%、男性は 56%、白人は 81%、アジア人 9%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2.9%、ネイティブハワイ／太平洋諸島系は 0.7%であった。ECOG PS は 0 が 43%で、1 が 57%、*RAS* 遺伝子変異

型腫瘍は 63%であった。患者の 18%が北米、72%が欧州、10%がアジア太平洋地域（日本及びオーストラリア）で登録された。

全患者がフッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法による前治療を受けた。患者の 96%が抗 VEGF 療法、39%が抗 EGFR 療法、91%がトリフルリジンン／チピラシル、48%がレゴラフェニブ、39%がトリフルリジン／チピラシルとレゴラフェニブの両方による治療歴があった。

BSC に本剤を追加したところ、プラセボ＋BSC と比較して OS 及び PFS に統計学的に有意な改善が認められた（表 7、図 1 参照）。

FRESCO 試験

本剤の有効性は、フッ化ピリミジン、オキサリプラチン又はイリノテカンを含む化学療法による前治療中又は治療後に疾患進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者 416 例を登録した中国で実施された多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である FRESCO 試験（NCT02314819）において評価した。75 歳以上、ECOG PS 2 以上、左室駆出率 50%以下、収縮期血圧 140 mm Hg 超又は拡張期血圧 90 mm Hg 超、尿蛋白 1 g/24 時間以上、又は脳転移を有する患者は不適格とした。無作為化は、VEGF 阻害剤の使用歴（あり対なし）及び *K-RAS* ステータス（野生型対変異型）で層別化した。

患者を各 28 日サイクルの最初の 21 日間に本剤 5 mg を 1 日 1 回経口投与し、BSC を併用する群（278 例）又はプラセボと BSC を併用する群（138 例）にランダム（2：1）に割り付けた。患者は、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤又はプラセボの投与を受けた。主要有効性評価項目は OS であり、その他の有効性評価項目は RECIST v1.1 に従って治験責任医師が判定した PFS であった。

試験対象集団の特性は、年齢の中央値は 56 歳（範囲：23～75 歳）で、65 歳以上は 19%、男性は 61%、アジア人は 100%、ECOG PS は 0 が 27%、1 が 73%、*K-RAS* 遺伝子変異型腫瘍は 44%であった。

全患者がフッ化ピリミジン、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法による前治療を受けた。患者の 30%が抗 VEGF 療法による治療歴、14%が抗 EGFR 療法による治療歴があった。

BSC に本剤を追加したところ、プラセボ＋BSC と比較して OS に統計学的に有意な改善が認められた（表 7、図 2 参照）。

表 7　FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の有効性の結果

	FRESCO-2 試験		FRESCO 試験	
評価項目	**本剤+BSC N=461**	**プラセボ+BSC N=230**	**本剤+BSC N=278**	**プラセボ+BSC N=138**
OS				
イベント数（%）	317 (69%)	173 (75%)	188 (68%)	109 (79%)
OS の中央値（月）（95%CI）	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)	9.3 (8.2, 10.5)	6.6 (5.9, 8.1)
ハザード比 [a]（95% CI）	0.66 (0.55, 0.80)		0.65 (0.51, 0.83)	
P 値 [b]	<0.001		<0.001	
PFS				
イベント数（%）	392 (85%)	213 (93%)	235 (85%)	125 (91%)
PFS の中央値（月）（95%CI）	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)	3.7 (3.7,4.6)	1.8 (1.8, 1.8)
ハザード比 [a]（95% CI）	0.32 (0.27, 0.39)		0.32 (0.27, 0.39)	
P 値 [bc]	<0.001		-	

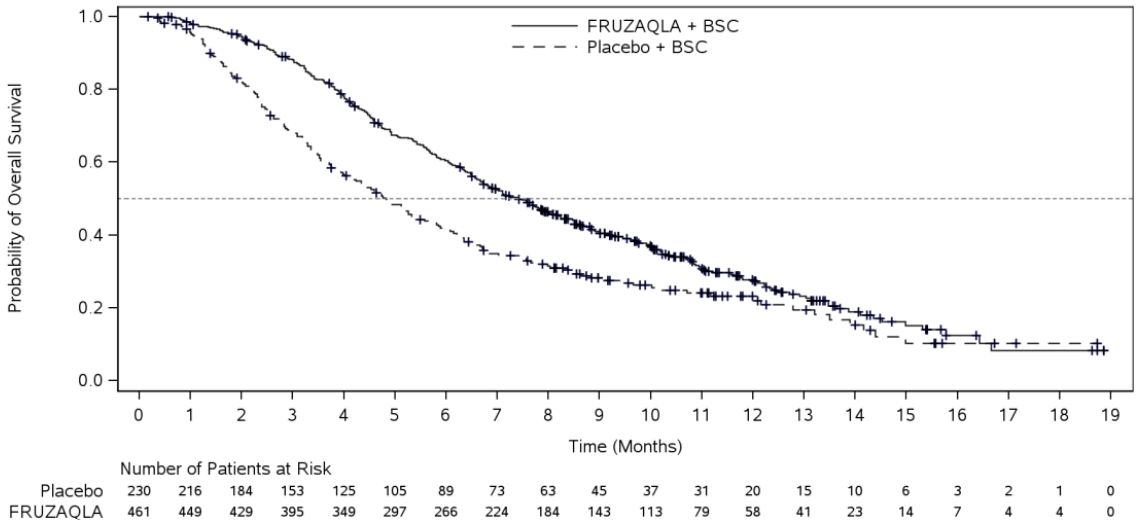
略語：BSC = best supportive care；CI=信頼区間；N=患者数；OS=全生存期間；PFS=無増悪生存期間

[a].ハザード比及びその 95% CI は、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

[b] *P* 値（両側）は、層別ログランク検定を用いて算出した。

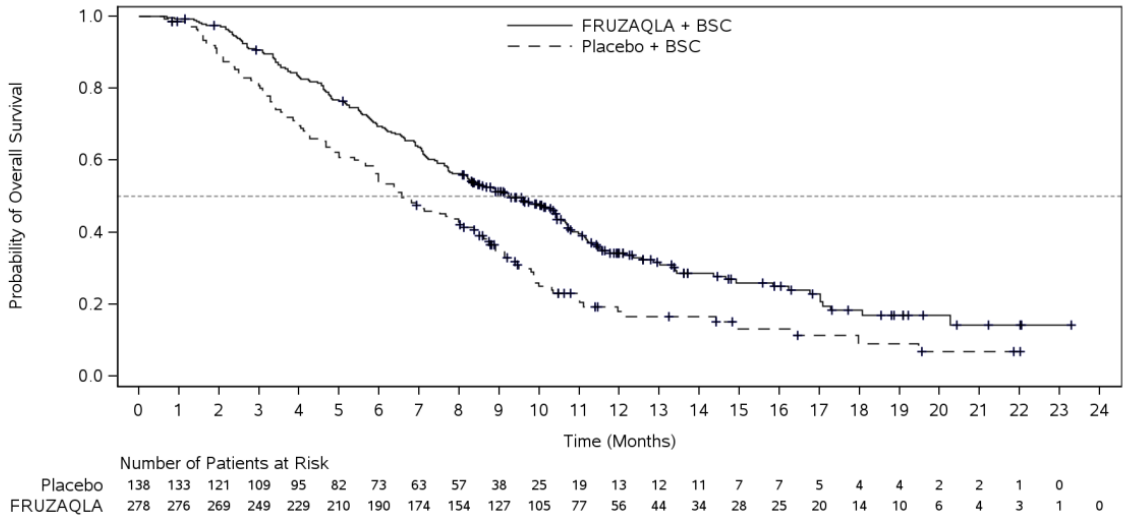
[c].本解析では多重性解析の調整を行っていないため、FRESCO 試験における PFS 解析の p 値は含めなかった。

図 1 FRESCO-2 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



略語：BSC = best supportive care

図 2 FRESCO 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線



略語：BSC = best supportive care

16. 包装／貯蔵・保管方法

包装

カプセル含量	組成・性状	パッケージ構成	NDC 番号
1 mg	黄色の不透明の標準的なキャップと白色の不透明なボディからなる 3 号硬ゼラチンカプセル。ボディにはが黒インクで「1 mg」の上に「HM013」と印字されている。	カートンに包装されたチャイルド・レジスタンス機能を備えた白色の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル。各ボトルには 21 カプセル含有。	63020-210-21
5 mg	赤色の不透明なキャップと白色の不透明なボディからなる 1 号硬ゼラチンカプセル。ボディには黒色インクで「5 mg」の上に「HM013」と印字されている		63020-225-21

貯蔵・保管方法

20°C～25°C（68°F～77°F）で保管する。15°C 及び 30°C（59°F～86°F）への短時間曝露は許容される（USP 管理室温を参照）。

未使用の医薬品又は廃棄物は、現地の要件に従って廃棄すること。

17. 患者への説明

FDA が承認した患者用添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

高血圧

血圧が上昇する場合、又は重度の頭痛、立ちくらみ、又は新たな神経症状を含む高血圧の症状が生じた場合は、定期的に血圧モニタリングを受け、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

出血

本剤は出血のリスクを増大させる可能性があること、異常、重度、又は持続性の出血、あざ、若しくはふらつきなどの出血症状について医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

感染症

感染症の徴候や症状が現れた場合は、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

消化管穿孔

重度の腹痛、又は消化管穿孔若しくは瘻孔のその他の症状が認められた場合は、直ちに医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

肝毒性

肝機能をモニタリングするために臨床検査を受ける必要があること、また、肝毒性又は肝不全を示す新たな症状は報告するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

蛋白尿

蛋白尿モニタリングするために臨床検査を受ける必要があること、また、蛋白尿の徴候又は症状がある場合は、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.6）参照］*。

手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPE）

進行性又は認容不能な発疹については、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.7）参照］*。

逆性後白質脳症症候群（PRES）

新規発現又は神経学的機能の悪化については、直ちに医療従事者に連絡するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.8）参照］*。

創傷治癒障害

本剤が創傷治癒を損なう可能性があることを患者に説明する。予定されている外科手術については、医療従事者に知らせるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*。

動脈血栓塞栓症事象

心筋梗塞又は脳卒中と一致する胸痛又は急性神経症状の新規発現の場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*。

FD&C Yellow No.5（タートラジン）及び FD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）に対するアレルギー反応

FD&C Yellow No.5（タートラジン）は、特定の感受性の高い患者又はアスピリン過敏症のある患者にアレルギー反応（気管支喘息を含む）を引き起こす可能性があることを患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.11）参照］*。

フルキンチニブ 1 mg には、FD&C Yellow No.6（サンセットイエローFCF）が含まれており、アレルギー反応を引き起こす可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.11）参照］*。

胚・胎児毒性

妊娠している場合や妊娠した場合は、医療従事者に知らせるよう女性患者に指導する。胎児へのリスク及び妊娠喪失の可能性について女性患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.12）及び特殊な患者集団への投与（8.1）参照］*。

妊娠可能な女性患者には、本剤の投与期間中及び最終投与後 2 週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.12）及び特殊な患者集団への投与（8.3）参照］*。

妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者には、治療中及び本剤の最終投与後 2 週間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.12）及び特殊な患者集団への投与（8.3）参照]*。

授乳婦

本剤投与中及び本剤の最終投与後 2 週間は授乳しないよう患者に指導すること*［特殊な患者集団への投与（8.2）参照］*。

製造販売元：

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Lexington, MA 02421

FRUZAQLA™ は、HUTCHMED Group Enterprises Limited の商標であり、ライセンス下において使用される。

TAKEDA®及び TAKEDA Logo®は、武田薬品工業株式会社の登録商標である。

©2023 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

無断複写・転載禁止。

FRU380 R1

PATIENT INFORMATION

和訳省略

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FRUZAQLA 1 mg hard capsules
FRUZAQLA 5 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

FRUZAQLA 1 mg hard capsules
Each hard capsule contains 1 mg fruquintinib.

Excipients with known effect
Each 1 mg hard capsule contains 0.0247 mg of tartrazine (E102) and 0.0004 mg of sunset yellow FCF (E110) colourants (see section 4.3).

FRUZAQLA 5 mg hard capsules
Each hard capsule contains 5 mg fruquintinib.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

FRUZAQLA 1 mg hard capsules
Opaque hard gelatin capsule, size 3 (approximate length 16 mm), with a yellow cap and a white body imprinted with “HM013” over “1mg” in black ink.

FRUZAQLA 5 mg hard capsules
Opaque hard gelatin capsule, size 1 (approximate length 19 mm), with a Swedish orange cap and a white body imprinted with “HM013” over “5mg” in black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

FRUZAQLA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with or are not considered candidates for available therapies, including fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and an anti-EGFR therapy.

4.2 Posology and method of administration

FRUZAQLA should be initiated by a physician experienced in the administration of anticancer therapy.

Posology
The recommended dose of fruquintinib is 5 mg (one 5 mg capsule) once daily at approximately the same time each day for 21 consecutive days, followed by a 7-day rest period to comprise a complete cycle of 28 days.

Duration of treatment
Treatment with fruquintinib should be continued until disease progression or unacceptable toxicity occurs.

Missed doses or vomiting
If a dose is missed by less than 12 hours, it should be taken, and the next dose should be taken as scheduled.

If a dose is missed by more than 12 hours, it should be skipped, and the next dose should be taken as scheduled.

If a patient vomits after taking a dose, the patient should not repeat the dose on the same day but resume the usual dosing as prescribed on the following day.

Dose adjustments for adverse reactions
The dose should be modified based on safety and tolerability. Fruquintinib should be permanently discontinued in patients unable to tolerate a dose of 3 mg once daily. The recommended dose reduction schedule for adverse reactions is provided in Table 1.

Table 1: Recommended FRUZAQLA dose reduction schedule

Dose Reduction Schedule	**Dose and schedule**	**Number and strength of capsules**
First dose reduction	4 mg once daily	Four 1 mg capsules / once daily
Second dose reduction	3 mg once daily	Three 1 mg capsules / once daily

The recommended dose modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended dose modification for FRUZAQLA for adverse reactions

Adverse reaction	**Severity[1]**	**Dose modification**
Hypertension	Grade 3	First Occurrence • Withhold if blood pressure at Grade 3 worsens despite initiation or modification of antihypertensive treatment. • If hypertension recovers to Grade 1 or baseline, resume at the next lower dose level. Recurrence • Withhold if blood pressure at Grade 3 worsens despite initiation or modification of antihypertensive treatment. • If hypertension recovers to Grade 1 or baseline, resume at the next lower dose level. If the patient still experiences hypertension after taking 3 mg daily, permanently discontinue.
	Grade 4	Permanently discontinue.
Haemorrhagic Events	Grade 2	First Occurrence • Withhold until bleeding recovers to Grade 1 or baseline.

		• Resume at the next lower dose level. Recurrence • Withhold until bleeding recovers to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level. If the patient still experiences bleeding after taking 3 mg daily, permanently discontinue.
	Grade ≥3	Permanently discontinue.
Proteinuria	≥2 g / 24 hours	First Occurrence • Withhold until proteinuria <1 g / 24 hours or recovers to baseline. • Resume at the next lower dose level. Recurrence • Withhold until proteinuria <1 g / 24 hours or recovers to baseline. • Resume at the next lower dose level. If the patient still experiences proteinuria after taking 3 mg daily, permanently discontinue. Permanently discontinue for nephrotic syndrome.
Liver Function Test Abnormalities	Grade 2 or 3 (biochemical criteria for Hy's Law are not met)[2]	First Occurrence • Withhold until the levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and total bilirubin (TB) return to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level. Recurrence • Withhold until the levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and total bilirubin (TB) return to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level. If the patient still experiences toxicity after taking 3 mg daily, permanently discontinue.
	Grade 2 or 3 (biochemical criteria for Hy's Law are met)[2] or Grade 4	Permanently discontinue.
Dermatological Toxicities	Grade 2	First Occurrence • Administer supportive treatment. • Withhold until skin reaction recovers to Grade 1 or baseline. • Resume at the same dose level. Recurrence • Administer supportive treatment. • Withhold until skin reaction recovers to Grade 1 or baseline.

		• Resume at the same dose level.
	Grade 3	<u>First Occurrence</u> • Administer supportive treatment. • Withhold until skin reaction recovers to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level. <u>Recurrence</u> • Administer supportive treatment. • Withhold until skin reaction recovers to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level. If the patient still experiences toxicity after taking 3 mg daily, permanently discontinue.
	Grade 4	Discontinue and only resume if the potential benefit outweighs the risks.
Other Adverse Reactions	Grade 3	<u>First Occurrence</u> • Withhold until the reaction recovers to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level. <u>Recurrence</u> • Withhold until the reaction recovers to Grade 1 or baseline. • Resume at the next lower dose level. If the patient still experiences toxicity after taking 3 mg daily, permanently discontinue.
	Grade 4	Discontinue and only resume if the potential benefit outweighs the risks.

[1]Graded per national cancer institute common terminology criteria for adverse events. Version 5.0 (NCI CTCAE v5).
[2]Hy's Law is an increase in serum AST or ALT ≥3 × ULN together with total bilirubin ≥2 × ULN, without findings of cholestasis, and no other reason can be found to explain the biochemical changes.

<u>*Special populations*</u>

Renal Impairment
No dose adjustment is required for patients with mild, moderate, or severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic Impairment
No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2).

FRUZAQLA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment as FRUZAQLA has not been studied in this population.

Elderly population
No dose adjustment is required in patients aged 65 years or above.

Paediatric population
The safety and efficacy of FRUZAQLA in children aged 0 to <18 years have not been established. No data are available.

Method of administration
FRUZAQLA is for oral use.

FRUZAQLA can be taken with or without food and should be swallowed as a whole capsule.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypertension
Hypertension, including hypertensive crisis, has been reported in patients treated with fruquintinib. (see section 4.8). Pre-existing hypertension should be adequately controlled before starting fruquintinib treatment.

Hypertension should be medically managed with antihypertensive medicinal products and adjustment of the fruquintinib dose, if necessary (see section 4.2). Fruquintinib should be permanently discontinued for hypertension that cannot be controlled with antihypertensive therapy or in patients with hypertensive crisis.

Haemorrhagic events
Haemorrhagic events have been reported in patients treated with fruquintinib, including gastrointestinal (GI) tract events (see section 4.8). Serious and sometimes fatal bleeding events have been reported in patients after treatment with fruquintinib.

Monitor haematologic and coagulation profiles more frequently in patients at risk for bleeding, including those treated with anticoagulants or other concomitant medicinal products that increase the risk of bleeding. In the event of severe bleeding requiring immediate medical intervention, fruquintinib should be permanently discontinued (see section 4.2).

Gastrointestinal (GI) perforation
GI perforation events, including fatal events, have been reported in patients treated with fruquintinib (see section 4.8).

Symptoms of GI perforation should be periodically monitored during treatment with fruquintinib.

Fruquintinib should be permanently discontinued in patients developing GI perforation.

Proteinuria
Proteinuria events have occurred in patients treated with fruquintinib.

Urine protein should be monitored regularly. If urine dipstick proteinuria ≥2 g / 24 hours is detected, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary. Fruquintinib should be permanently discontinued in patients developing nephrotic syndrome (see section 4.2).

Dermatological toxicities
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome and rash are the most frequently reported dermatological adverse reactions (see section 4.8).

If Grade ≥2 skin reactions are detected, dose interruptions, adjustments, or discontinuation may be necessary (see section 4.2).

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)
PRES has been reported with the use of fruquintinib (0.1%) (see section 4.8). PRES is a rare neurologic disorder that can present with headache, seizure, lethargy, confusion, altered mental function, blindness, and other visual or neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). In patients developing PRES, discontinuation of fruquintinib, along with control of hypertension and supportive medical management of other symptoms, are recommended.

Delayed wound healing
No formal studies of the effect of fruquintinib on wound healing have been conducted.

Delayed wound healing has been reported in 1 patient (0.1%) treated with fruquintinib.

Patients are recommended to withhold fruquintinib prior to surgery. Fruquintinib should be resumed after surgery as clinically indicated when there is evidence of adequate wound healing.

Arterial thromboembolic events
It is recommended to avoid starting treatment with fruquintinib in patients with a history of thromboembolic events (including deep vein thrombosis and pulmonary embolism) within the past 6 months or if they have a history of stroke and/or transient ischemic attack within the last 12 months. If arterial thrombosis is suspected, fruquintinib should be discontinued immediately.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro results indicated that fruquintinib was metabolised by CYP and non-CYP enzymes. CYP3A4 was the main enzyme among the CYP isoforms involved in the metabolism of fruquintinib, with minor contributions from CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19. Fruquintinib inhibited P-gp and BCRP in a dose-dependent manner *in vitro* and demonstrated pH-dependent aqueous solubility.

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of fruquintinib

CYP3A inhibitors
Co-administration of fruquintinib with itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) 200 mg twice daily did not result in clinically meaningful changes in the area under the concentration-time curve (AUC) and C_{max} of fruquintinib.

CYP3A inducers
Coadministration of fruquintinib with rifampicin (a strong CYP3A inducer) 600 mg once daily decreased fruquintinib AUC by 65% but had no effect on fruquintinib C_{max}. Coadministration of fruquintinib with efavirenz (a moderate CYP3A inducer) 600 mg once daily is predicted to decrease the AUC of fruquintinib by 28% but had no effect on fruquintinib C_{max}. No clinically meaningful differences in the AUC of fruquintinib are predicted when fruquintinib is coadministered with dexamethasone (a weak CYP3A inducer) 8 mg twice daily. The concomitant use of fruquintinib with strong and moderate CYP3A inducers should be avoided.

Gastric acid lowering agents
Co-administration of fruquintinib with rabeprazole (a proton pump inhibitor) 40 mg once daily did not result in clinically meaningful changes in the AUC of fruquintinib.

Effect of fruquintinib on the pharmacokinetics of other medicinal products

Medicinal products that are substrates of P-glycoprotein (P-gp)
Co-administration of a single dose of dabigatran etexilate 150 mg (a P-gp substrate) with a single dose of fruquintinib 5 mg decreased AUC of dabigatran by 9%. Co-administration of a single dose of digoxin (a P-gp substrate) 0.5 mg with multiple doses of fruquintinib is predicted to result in a 6% increase in AUC of digoxin.

Medicinal products that are substrates of breast cancer resistance protein (BCRP)
Co-administration of a single 10 mg dose of rosuvastatin (a BCRP substrate) with a single 5 mg dose of fruquintinib decreased AUC of rosuvastatin by 19%. Co-administration of a single 20 mg dose of rosuvastatin with multiple doses of fruquintinib is predicted to result in a 19% increase in AUC of rosuvastatin (a BCRP substrate).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females
Women of childbearing potential and male patients with female partners of childbearing potential should be advised to use effective contraception during and for at least 4 weeks following the last dose of fruquintinib.

Pregnancy
There are no clinical data available on the use of fruquintinib in pregnant women.

Based on its mechanism of action, fruquintinib has the potential to cause foetal harm. Studies in animals have shown reproductive toxicity, including foetal malformations (see section 5.3). FRUZAQLA should not be used during pregnancy unless the woman's clinical condition requires treatment with this medicinal product and after careful consideration of the benefits for the mother and the risk to the foetus.

If fruquintinib is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while on treatment, the patient must be informed of the potential hazard to the foetus.

Breast-feeding
It is unknown whether FRUZAQLA or its metabolites are excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with FRUZAQLA and for at least 4 weeks after the last dose.

Fertility
There are no data on the effects of fruquintinib on human fertility. Results from animal studies indicate that fruquintinib does not impair male and female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Studies to evaluate the effects of fruquintinib on the ability to drive or operate machinery have not been conducted. Fruquintinib may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Fatigue may occur following administration of fruquintinib (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The overall safety profile of fruquintinib is based on data from patients with mCRC who received at least one dose of (5 mg once daily 3 weeks on/1 week off each 28day cycle) fruquintinib (n = 911) in clinical studies. In this patient population, the most common adverse reactions of any grade (incidence ≥ 20%) were hypertension (49.3%), anorexia (35.6%), proteinuria (35.5%), palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (34.6%), hypothyroidism (32.4%), dysphonia (28.6%), diarrhoea (26.3%), and asthenia (24.5%), the majority of which were of Grades 1 or 2 severity. The most common (incidence ≥ 5%) Grade 3/4 adverse reactions were hypertension (19.1%) and palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (8.3%). The most common (incidence ≥ 1%) and important serious adverse reactions were gastrointestinal haemorrhage (1.5%), pneumonia (1.5%), hypertension (1.5%), and gastrointestinal perforation (1.3%) (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in clinical studies of fruquintinib are listed in Table 3. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Adverse reactions reported in clinical studies in patients with mCRC treated with fruquintinib (N=911)

System organ class	Frequency category	Adverse reactions All grades
Infections and infestations	Common	Pneumonia Upper respiratory tract infection[1]
Blood and lymphatic system disorders	Very Common	Thrombocytopenia[2]
	Common	Leukopenia[3] Neutropenia[4]
Endocrine disorders	Very Common	Hypothyroidism[5]
Metabolism and Nutrition disorders	Very Common	Anorexia[6]
	Common	Hypokalaemia
Nervous system disorders	Uncommon	Posterior reversible encephalopathy syndrome
Vascular disorders	Very Common	Hypertension[7]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very Common	Dysphonia[8]
	Common	Epistaxis Throat pain[9]
Gastrointestinal disorders	Very Common	Diarrhoea Stomatitis[10]
	Common	Gastrointestinal haemorrhage[11] Pancreatic enzymes increased[12] Gastrointestinal perforation[13] Oral pain[14]
	Uncommon	Pancreatitis[15]
Hepatobiliary disorders	Very Common	Alanine aminotransferase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very Common	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
	Common	Rash[16]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very Common	Musculoskeletal discomfort[17] Arthralgia
Renal and urinary disorders	Very Common	Proteinuria[18]

General disorders and administrative site conditions	Very Common	Asthenia Fatigue
	Common	Mucosal inflammation

The safety data based on the following pooled studies: 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/ FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2 including the open-label Japanese safety lead-in cohort; 2009-013-00CH1; 2012 013-00CH3; 2015-013-00US1. MedDRA 25.0.

The following terms represent a group of related events that describe a medical condition rather than a single event:

[1]Upper respiratory tract infection includes nasopharyngitis, pharyngitis, upper respiratory tract infection

[2]Thrombocytopenia includes platelet count decreased and thrombocytopenia

[3]Leukopenia includes leukopenia and white blood cell count decreased

[4]Neutropenia includes neutropenia and neutrophil count decreased

[5]Hypothyroidism includes blood thyroid stimulating hormone increased, hypothyroidism

[6]Anorexia includes appetite decreased and weight loss

[7]Hypertension includes blood pressure diastolic increased, blood pressure increased, diastolic hypertension, hypertension, hypertensive crisis

[8]Dysphonia includes aphonia and dysphonia

[9]Throat pain includes laryngeal discomfort, laryngeal pain, oropharyngeal discomfort, oropharyngeal pain

[10]Stomatitis includes aphthous ulcer, gingival ulceration, mouth ulceration, stomatitis, tongue ulceration

[11]Gastrointestinal haemorrhage includes anal haemorrhage, anastomotic haemorrhage, gastric haemorrhage, gastrointestinal haemorrhage, haematochezia, haemorrhoidal haemorrhage, intestinal haemorrhage, lower gastrointestinal haemorrhage, rectal haemorrhage, upper gastrointestinal haemorrhage

[12]Pancreatic enzymes increased includes amylase increased, hyperamylasaemia, hyperlipasaemia, lipase increased

[13]Gastrointestinal perforation includes gastric perforation, gastric ulcer perforation, gastrointestinal perforation, intestinal perforation, large intestine perforation, rectal perforation, small intestinal perforation

[14]Oral pain includes gingival pain, oral pain, toothache

[15]Pancreatitis includes pancreatitis, pancreatitis acute

[16]Rash includes rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic

[17]Musculoskeletal discomfort includes bone pain, muscle spasms, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, neck pain, pain in extremity

[18]Proteinuria includes albuminuria, protein urine present, proteinuria

Description of selected adverse reactions

Data for the following selected adverse reactions are based on patients who received at least 1 dose of fruquintinib across three randomised placebo-controlled studies (2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/ FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4.

Hypertension

Hypertension was reported in 47.4% of patients in the fruquintinib arm and 11.8% in the placebo arm. Approximately half of these events occurred during the first 2 weeks after initiating treatment with fruquintinib. Grade ≥3 hypertension events were reported in 18.4% of patients in the fruquintinib arm compared with 1.3% in the placebo arm. Two patients (0.3%) treated with fruquintinib experienced life-threatening hypertension. The majority of the events recovered or resolved following dose interruption or reduction, which occurred in 3.1% and 3.7% of patients, respectively. In 0.5% of patients, hypertension led to permanent treatment discontinuation.

Haemorrhagic events

Haemorrhagic events were reported in 26.5% of patients in the fruquintinib arm and 14.6% in the placebo arm. Most haemorrhagic events in patients treated with fruquintinib were mild to moderate in severity (Grade 1 and Grade 2, 24.5%). The incidence of haemorrhagic events leading to dose discontinuation was 1.2%. The most common haemorrhagic reactions were gastrointestinal haemorrhage (7%) and epistaxis (5.6%). The most frequently reported serious haemorrhagic event was gastrointestinal haemorrhage, which was reported in 1.5% of patients in the fruquintinib arm compared with 0.5% in the placebo arm.

Gastrointestinal (GI) perforation

Events of gastrointestinal perforation were reported in 1.5% of patients in the fruquintinib arm, and no events were reported in the placebo arm. Serious GI perforation was reported in 1.4 % of patients treated with fruquintinib. The most common GI perforation event was intestinal perforation (0.8%). The incidence of GI perforation events leading to dose discontinuation was 1.0%.

Proteinuria
Proteinuria was reported in 32.9% of the patients in the fruquintinib arm and 15.1% in the placebo arm. Most of the events were Grade 1 or Grade 2; the incidence of Grade ≥3 proteinuria events were reported in 2.8% of patients treated with fruquintinib compared with 0.5% of patients in the placebo arm. Most events recovered or resolved following dose interruption or reduction. In 1.8% of patients treated with fruquintinib, proteinuria led to permanent treatment discontinuation.

Dermatologic toxicities
Dermatologic toxicities were reported in 46.5% of the patients in the fruquintinib arm and 11.5% in the placebo arm. Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (32.7%) and rash (8.1%) were the most frequently reported skin reactions. Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome was reported in 32.7% of patients in the fruquintinib arm compared with 3.1% in the placebo arm. The incidence of Grade ≥3 dermatological reactions in the fruquintinib arm was 8.5% compared with 0.3% in the placebo arm. Most events recovered or resolved following dose interruption or reduction. In 0.6% of patients treated with skin reactions led to permanent treatment discontinuation.

Hypothyroidism
Hypothyroidism was reported in 31.5% of the patients in the fruquintinib arm and 2.8% in the placebo arm. Most of the events were Grade 1 or Grade 2; the incidence of Grade ≥3 thyroid dysfunction in the fruquintinib arm was low (0.3%). No events led to dose reduction or discontinuation.

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

4.9 Overdose

The highest dose of fruquintinib studied in clinical studies was 6 mg per day.
The effects of fruquintinib overdose are unknown, and there is no known antidote for fruquintinib overdose. In the event of an overdose, interrupt fruquintinib, general supportive measures should be undertaken and observe until clinical stabilisation.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EK04

Mechanism of action and pharmacodynamic effects
Fruquintinib is a highly selective small molecule tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) -1, -2, and -3 with antitumor effects resulting from suppression of tumour angiogenesis and tumour deprivation of nutrients and oxygen.

Fruquintinib has been shown to inhibit receptor tyrosine kinases, including VEGFR-1, -2, and -3, at therapeutic plasma concentrations. These receptors are implicated in pathologic angiogenesis, tumour growth, and cancer progression. VEGF mediated endothelial cell proliferation, and survival were inhibited by fruquintinib *in vitro* and in mouse models. Fruquintinib was shown to inhibit tumour growth and phosphorylation of VEGFR-2 in tumour xenograft mouse models.

Cardiac electrophysiology
No prolongation of heart rate-corrected QT (QTc) interval (> 10 milliseconds) was observed at the recommended dosage of fruquintinib. A concentration-QT analysis (N=205) showed no evidence of an association between fruquintinib plasma concentrations and changes in QTc interval from baseline.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of fruquintinib plus best supportive care (BSC) was evaluated in two randomised, placebo-controlled, double-blind, phase III studies (FRESCO and FRESCO-2) in patients with mCRC previously treated with but not limited to oxaliplatin or irinotecan-based chemotherapies. The clinical efficacy of fruquintinib in the FRESCO and FRESCO-2 studies are described below.

FRESCO Study

The clinical safety and efficacy of fruquintinib were initially evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase III study (FRESCO) conducted in China in 416 patients with previously treated mCRC. The primary efficacy endpoint was overall survival (OS). The secondary efficacy endpoints included investigator-assessed progression-free survival (PFS) according to RECIST version 1.1, tumour objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), duration of response (DoR), and safety.

In total, 416 patients were randomised (2:1) to receive fruquintinib 5 mg orally once daily (N=278) plus BSC or placebo orally once daily (N=138) (hereafter referenced as fruquintinib and placebo respectively) plus BSC, for 21 days on therapy followed by 7 days off therapy in a 28-day treatment cycle.

Among the 416 randomised patients, the median age was 56 years (range: 23 to 75), with 19% ≥ 65 years of age. 61.3% of patients were male, all were Asian (100%), and had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 (27%) and 1 (73%). Tumour *RAS* mutation was reported in 44% of patients at study entry.

In addition to treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, 30% of patients received prior anti-VEGF therapy, and 14% received prior anti-EGFR therapy.

The addition of fruquintinib to BSC resulted in a statistically significant improvement in OS and PFS compared to placebo plus BSC (see Table 4, Figure 1).

FRESCO-2 Study

The clinical safety and efficacy of fruquintinib were evaluated in a global, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase III study (FRESCO-2) in 691 patients with previously-treated mCRC. Patients were stratified according to prior therapy (trifluridine/tipiracil [52.2%] vs. regorafenib [8.4%] vs. both [39.4%]), RAS mutational status (wild-type [36.9%] vs. [63.1%] mutant) and duration of metastatic disease (≤ 18 months [7.2%] vs. > 18 months [92.8%]). The primary endpoint was OS. The key secondary endpoint was PFS. Other secondary endpoints included tumour objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), duration of response (DoR), and safety.

In total, 691 patients were randomised (2:1) to receive fruquintinib 5 mg orally once daily (N=461) plus BSC or placebo orally once daily (N=230) (hereafter referenced as fruquintinib and placebo respectively) plus BSC, for 21 days on therapy followed by 7 days off therapy in a 28-day treatment cycle.

Among the 691 randomised patients, the median age was 64 years (range: 25 to 86), with 47% ≥ 65 years of age. 55.7% of patients were male, 80.9% were White, and had an ECOG performance status of 0 (43.1%) or 1 (56.9%). Tumour *RAS* mutation was reported in 63.1% of patients at study entry.

In addition to treatment with fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan-based chemotherapy, 96.4% of patients received prior anti-VEGF therapy, 38.8% received prior anti-EGFR therapy, 52.2 % received trifluridine/tipiracil, and 8.4% received regorafenib, and 39.4% received both trifluridine/tipiracil and regorafenib.

The addition of fruquintinib to BSC resulted in a statistically significant improvement in OS and PFS compared to placebo plus BSC (see Table 4 and Figure 2).

Table 4: Efficacy results from FRESCO and FRESCO-2 studies

	FRESCO		FRESCO-2	
Endpoint	**Fruquintinib N=278**	**Placebo N=138**	**Fruquintinib N=461**	**Placebo N=230**
OS				
Median in months (95% CI)	9.3 (8.2, 10.5)	6.6 (5.9, 8.1)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
Hazard Ratio[a] (95% CI)	0.65 (0.51, 0.83)		0.66 (0.55, 0.80)	
p-value[b]	< 0.001		< 0.001	
PFS				
Median in months (95% CI)	3.7 (3.7, 4.6)	1.8 (1.8, 1.8)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
Hazard Ratio[a] (95% CI)	0.26 (0.21 to 0.34)		0.32 (0.27 to 0.39)	
p-value[b]	< 0.001		< 0.001	
ORR				
Confirmed ORR (CR + PR) (%)	13 (4.7)	0	7 (1.5)	0
DCR				
DCR (CR + PR + SD), n (%)	173 (62.2)	17 (12.3)	256 (55.5)	37 (16.1)

Abbreviations: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; N=number of patients; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; ORR = objective response rate; DCR = disease control rate
The median OS and PFS were calculated using the Kaplan-Meier method.
[a]The HR and its 95% CI were estimated using stratified Cox's proportional hazards model (accounting for the stratification factors), in which the treatment group is the only covariate in the model.
[b]p-value (2-sided) was calculated using the stratified log-rank test to account for the stratification factors.

Figure 1: Kaplan-Meier curve for Overall Survival in FRESCO study

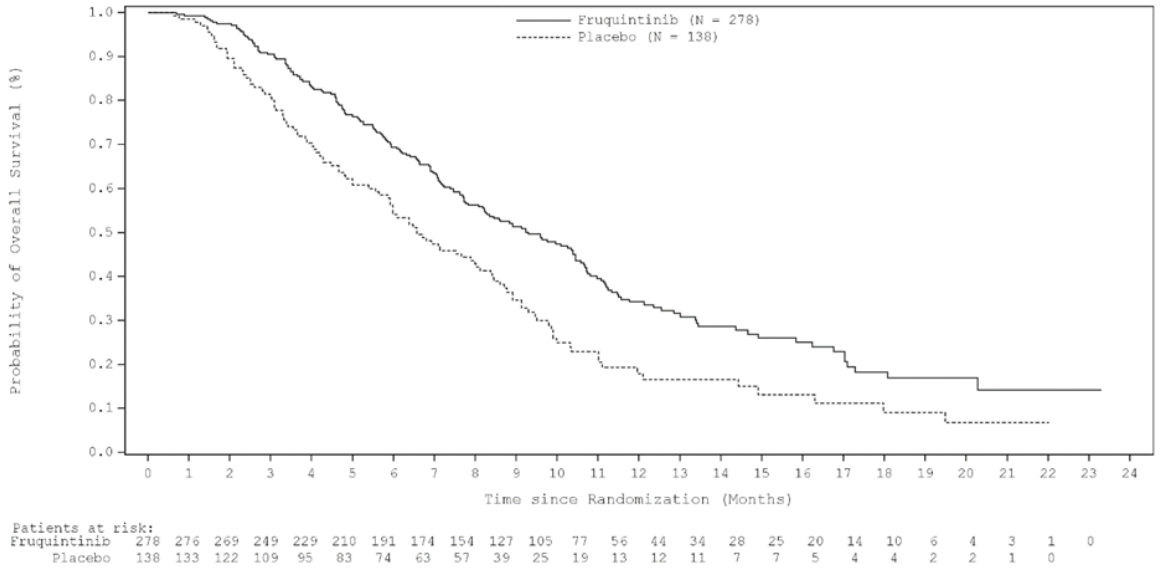
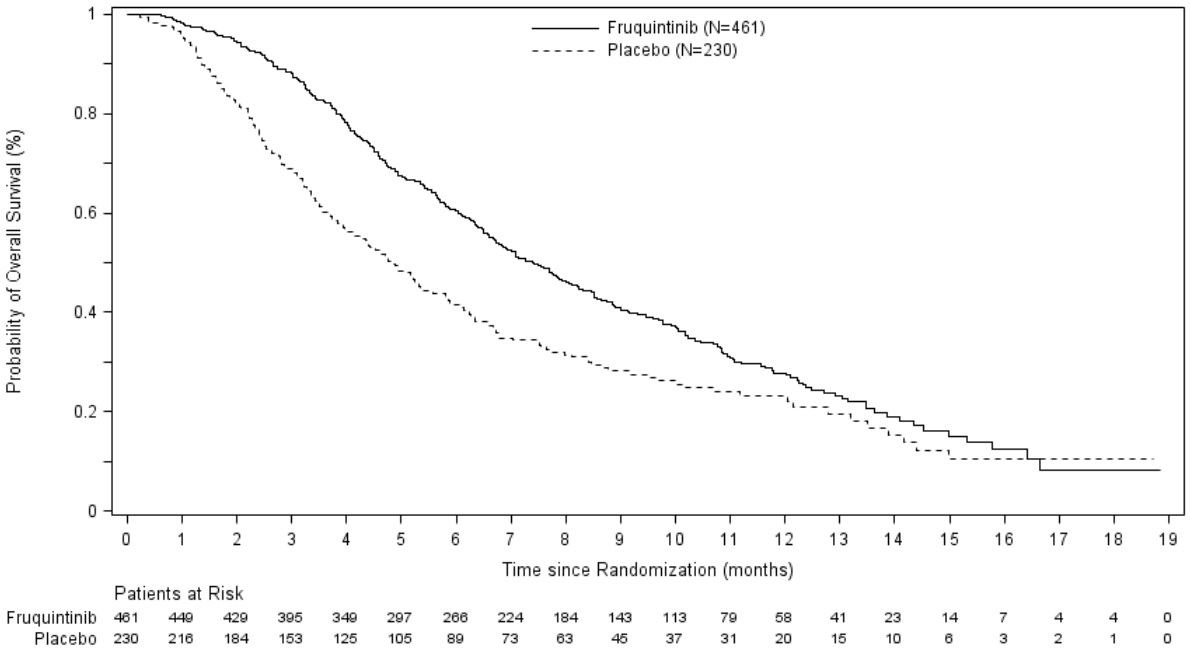


Figure 2: Kaplan-Meier curve for Overall Survival in FRESCO-2 study



Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with FRUZAQLA in all subsets of the paediatric population in metastatic colorectal cancer (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After oral administration of fruquintinib, the median time to achieve peak plasma fruquintinib concentration (T_{max}) was approximately 2 hours. Following repeat once-daily dosing, fruquintinib exposure (C_{max} and $AUC_{0\text{-}24h}$) increased in a dose-proportional manner across the dose range of 1 to 6 mg (0.2 to 1.2 times the recommended dosage). Following administration of fruquintinib 5 mg once daily for 21 days with 7 days off of each 28-day cycle in patients with advanced solid tumours, steady state of fruquintinib was achieved after 14 days, and the mean accumulation based on $AUC_{0\text{-}24h}$ was 4-fold relative to a single dose. At the recommended dose of 5 mg of FRUZAQLA, the geometric

mean (%CV) C_{max} and AUC_{0-24h} for fruquintinib at steady-state were 300 ng/mL (28%) and 5880 ng*h/mL (29%), respectively.

Effect of food
Compared to the fasting state, a high-fat meal had no clinically meaningful effect on fruquintinib pharmacokinetics in healthy subjects. Fruquintinib can be administered with or without food.

Distribution
The apparent volume of distribution of fruquintinib is approximately 48.5 L. Plasma protein binding of fruquintinib is approximately 95% *in vitro*.

Biotransformation
Fruquintinib is metabolised by multiple enzymes, including CYP450 (CYP3A and CYP2C subfamilies) and non-CYP450 enzyme systems. The *in vivo* metabolism and mass balance study of [14C] labeled fruquintinib showed that fruquintinib mainly exists in human plasma in its unchanged form, accounting for approximately 72% of total exposure in the plasma, and the CYP3A4-mediated N-demethyl metabolite of fruquintinib account for approximately 17% of total exposure in plasma. Other metabolic pathways include multi-site mono-oxidation, O-demethylation, N-demethylation, O-dequinazoline ring, and amide hydrolysis. The phase II metabolites are mainly glucuronic acid and sulphuric acid conjugates of phase I products.

In vitro studies
Cytochrome P450 enzymes: Fruquintinib is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A, or an inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP3A at therapeutically relevant concentrations.

Transporter systems: Fruquintinib is not a substrate of P-glycoprotein (P-gp), organic anion transport protein (OATP)1B1, or OATP1B3. Fruquintinib is not an inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, organic anion transporter (OAT)1, OAT3, organic cation transporter (OCT)2, multidrug and toxin extrusion protein (MATE)1, or MATE2-K at therapeutically relevant concentrations.

Elimination
The apparent clearance (CL/F) of fruquintinib is 14.8 mL/min at steady-state after once daily dosing in patients with advanced solid tumours. The mean elimination half-life of fruquintinib is approximately 42 hours.

Following administration of a single 5 mg radiolabelled fruquintinib in healthy subjects, approximately 60% of the dose was recovered in urine (0.5% of the dose as unchanged fruquintinib), and 30% of the dose was recovered in faeces (5% of the dose as unchanged fruquintinib).

Special Populations

Renal impairment
Based on the population pharmacokinetic analyses, mild to moderate renal impairment (CrCL 30 to 89 mL/min) had no clinically meaningful impact on fruquintinib pharmacokinetics. Based on a dedicated renal impairment pharmacokinetic study, following administration of a single 2 mg oral dose of FRUZAQLA, no clinically meaningful differences in fruquintinib dose-normalised exposures were observed in subjects with moderate (CrCL 30-59 mL/min, N=8) or severe renal impairment (CrCL 15-29 mL/min, N=3) compared to historical data in healthy subjects.

Hepatic impairment
No clinically meaningful differences in the pharmacokinetics of fruquintinib were observed between patients with normal hepatic function and patients with mild (total bilirubin ≤ ULN with AST greater than ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 times ULN with any AST) hepatic impairment based on population pharmacokinetic analyses. Based on a dedicated hepatic impairment pharmacokinetic study, following administration of a single 2 mg oral dose of FRUZAQLA, no clinically meaningful differences in the dose-normalised AUC of fruquintinib were observed in subjects with moderate

(Child Pugh B) hepatic impairment compared to historical data in healthy subjects with normal hepatic function.

Age, body weight, gender or race
Population pharmacokinetic analyses showed that age (18 to 82 years), body weight (48 to 108 kg), gender or race had no clinically relevant impact on the pharmacokinetics of fruquintinib.

Paediatric population
No pharmacokinetic studies were performed with fruquintinib in patients under 18 years of age.

5.3 Preclinical safety data

Repeat dose toxicity
In repeat-dose animal toxicity studies, the main target organ effects were identified in the gastrointestinal tract, hepatobiliary system, immune system, skeletal system (femur and teeth), kidneys, hematopoietic system, and adrenal gland and occurred at clinically relevant fruquintinib plasma exposure levels. All findings were reversible after 4 weeks without treatment, apart from the skeletal system (broken/lost teeth).

Impairment of fertility
In a fertility and early embryonic development study in rats, male and female fertility was not affected at a dose 6 times above the clinical dose in males and at a similar dose as the clinical dose in females (based on body surface area).

Reproductive toxicity
In an embryo-foetal developmental study in rats at an exposure below the clinical exposure, embryotoxic and teratogenic effects were observed, consisting of foetal external, visceral, and skeletal malformations.

Genotoxicity
No evidence of genotoxicity was observed in *in vitro* and *in vivo* studies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content
Maize starch
Cellulose, microcrystalline (E460)
Talc (E553b)

Capsule shell (1 mg hard capsules only)
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Tartrazine (E102)
Sunset yellow FCF (E110)

Capsule shell (5 mg hard capsules only)
Gelatin
Titanium dioxide (E171)
Allura red AC (E129)
Brilliant blue FCF (E133)

Printing ink
Dewaxed shellac (E904)
Propylene glycol (E1520)

Potassium hydroxide
Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original container to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed. Do not remove desiccant from the bottle.

6.5 Nature and contents of container

Child-resistant bottle.

High-density polyethylene (HDPE) bottle (45 mL) with polypropylene (PP) child-resistant closure and a silica gel desiccant cartridge.

Each bottle contains 21 hard capsules. Each bottle is packaged in a carton with an insert and sealed with tamper-evident seal.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

HUTCHMED Europe B.V.
Nijborg 17
Renswoude
Utrecht 3927 DA
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

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

ANNEX II

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

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

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

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

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, K32 YD60
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

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

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

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

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

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

- **Additional risk minimisation measures**

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

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

Description	**Due date**
<Post-authorisation efficacy study (PAES):>	
<Non-interventional post-authorisation safety study (PASS):>	

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 1 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FRUZAQLA 1 mg hard capsules
fruquintinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 1 mg fruquintinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

This product contains tartrazine (E102) and sunset yellow FCF (E110).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original container to protect from moisture. Do not remove desiccant from the bottle.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

HUTCHMED Europe B.V.
Nijborg 17
Renswoude
Utrecht 3927 DA
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

LOT

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

FRUZAQLA 1 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL 1 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FRUZAQLA 1 mg hard capsules
fruquintinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 1 mg fruquintinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

This product contains tartrazine (E102) and sunset yellow FCF (E110).

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original container to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

HUTCHMED Europe B.V.
Nijborg 17
Renswoude
Utrecht 3927 DA
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 5 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FRUZAQLA 5 mg hard capsules
fruquintinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 5 mg fruquintinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not swallow the desiccant.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original container to protect from moisture. Do not remove desiccant from the bottle.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

HUTCHMED Europe B.V.
Nijborg 17
Renswoude
Utrecht 3927 DA
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

LOT

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

FRUZAQLA 5 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL 5 MG HARD CAPSULES

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FRUZAQLA 5 mg hard capsules
fruquintinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each hard capsule contains 5 mg fruquintinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

21 hard capsules

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original container to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

HUTCHMED Europe B.V.
Nijborg 17
Renswoude
Utrecht 3927 DA
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER<, DONATION AND PRODUCT CODES>

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

FRUZAQLA 1 mg hard capsules
FRUZAQLA 5 mg hard capsules
fruquintinib

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

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

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

1. What FRUZAQLA is and what it is used for

What FRUZAQLA is
FRUZAQLA contains the active substance fruquintinib.

What FRUZAQLA is used for
FRUZAQLA is used to treat adult patients with colorectal cancer (CRC) that has spread to other parts of the body (metastatic). It is used when other treatments have not worked or when other treatments are not suitable for you.

How FRUZAQLA works
FRUZAQLA stops tumours from making new blood vessels and therefore slows down the growth of cancer. Blood vessels would usually provide the tumour with nutrients and oxygen.

If you have any questions about how this medicine works or why this medicine has been prescribed for you, please ask your doctor, pharmacist or nurse.

2. What you need to know before you take FRUZAQLA

Do not take FRUZAQLA
- if you are allergic to fruquintinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking FRUZAQLA or anytime during treatment if you have any of the following conditions. Your doctor may give you other medicines in order to

prevent more severe complications and reduce your symptoms. Your doctor may temporarily withhold the next dose of FRUZAQLA or stop your treatment with FRUZAQLA.

- **high blood pressure**. Your doctor should make sure that your blood pressure is under control before starting and while taking this medicine.
- any **bleeding problems**. Tell your doctor if you had or have bleeding problems or if you are taking warfarin, acenocoumarol, or other medicines to thin the blood to prevent blood clots.
- **severe stomach and bowel problems** (a hole in your gut wall). If you get severe stomach and bowel problems, talk to your doctor immediately.
- **kidney problems** (presence of protein in your urine).
- any **skin problems**, which may include redness, pain, swelling, or blisters on the palms of your hands or soles of your feet.
- recently had **severe and persistent headache, visual disturbances, seizures or altered mental status** (such as confusion, memory loss or loss of orientation). If you notice any of these changes, talk to your doctor immediately.
- recently had or are going to have a surgical procedure or have an unhealed wound. FRUZAQLA may affect the way your **wounds heal**.
- **recently had problems with blood clots** in your veins and arteries (types of blood vessels), including stroke, heart attack, embolism, or thrombosis.

Children and adolescents
The safety and efficacy of FRUZAQLA in children aged 0 to <18 years have not been established. No data are available.

Other medicines and FRUZAQLA
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. In particular, tell your doctor or pharmacist if you are taking medicines used to treat tuberculosis or certain other infections, such as rifampicin , or taking medicines used to treat HIV-1 infection, such as efavirenz.

Taking FRUZAQLA with food and drink
FRUZAQLA can be taken with or without food and should be swallowed as a whole capsule.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Pregnancy
FRUZAQLA has not been studied in pregnant women. FRUZAQLA should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. Your doctor will discuss with you the potential risks of taking this medicine during pregnancy.

Breast-feeding
Tell your doctor if you are breast-feeding or planning to breast-feed. It is unknown if FRUZAQLA passes into breast milk, and a risk to neonates/infants cannot be excluded. You should not breast-feed during treatment with this medicine and for at least 4 weeks following the last dose of FRUZAQLA. Talk to your doctor about the best way to feed your baby during this time.

Fertility
There are no data on the effects of FRUZAQLA on human fertility.

Contraception – for men and women
Women who are able to become pregnant and male patients with female partners who are able to become pregnant should use highly effective contraceptive methods during treatment, and for at least 4 weeks following the last dose of FRUZAQLA.

Driving and using machines
It is unknown whether FRUZAQLA changes your ability to drive or use machines. Do not drive or use any tools or machines if you experience symptoms that affect your ability to concentrate and react.

3. How to take FRUZAQLA

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Recommended dose
The recommended dose is 5 mg once daily at approximately the same time each day for 21 days (3 weeks), followed by 7 days (1 week) of rest (no medicine). This is 1 cycle of treatment. FRUZAQLA can be taken with or without food and should be swallowed as a whole capsule.

How long to take FRUZAQLA
Your doctor will check regularly, and you will normally continue to take FRUZAQLA as long it is working, and you do not suffer unacceptable side effects.

If you take more FRUZAQLA than you should
Tell your doctor immediately if you have taken more than your prescribed dose. You may require medical attention and your doctor may tell you to stop taking FRUZAQLA.

If you forget to take FRUZAQLA
If there are less than 12 hours until your next dose, skip the missed dose and then take the next one as planned.

If there are more than 12 hours until your next dose, take the missed dose and then take the next one as planned.

If you vomit after taking FRUZAQLA, do not take a replacement capsule. Continue to take your next dose at the usual time.

If you stop taking FRUZAQLA
Do not stop taking the medicine unless your doctor tells you to. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

Depending on how you respond to treatment and on possible side effects, your doctor may ask you to change to a lower dose or to temporarily or permanently stop the treatment.

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

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may happen with this medicine:

Serious side effects
Tell your doctor immediately if you notice any of the following serious side effects.

High blood pressure
Tell your doctor if you experience the following symptoms:
- very high blood pressure
- severe headache
- severe chest pain

Bleeding
FRUZAQLA can cause severe bleeding in the digestive system such as stomach, throat, rectum or intestine. Get medical help immediately if you get the following symptoms:

- passing blood in the stools or passing black stools
- passing blood in the urine
- stomach pain
- coughing/vomiting up blood.

Severe stomach and bowel problems
Treatment with FRUZAQLA may lead to gastrointestinal perforation.
Get medical help immediately, if you get the following symptoms:
- coughing/vomiting up blood.
- severe stomach (abdominal) pain or stomach pain that does not go away
- vomiting blood
- red or black stools.

Reversible swelling of the brain (posterior reversible encephalopathy syndrome).
Get emergency medical help immediately and call your doctor if you get the following symptoms:
- headache
- confusion, seizures (fits)
- changes in vision with or without high blood pressure.

Other side effects with FRUZAQLA may include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- reduced number of blood platelets (cells that help blood to clot) may show in your blood tests (thrombocytopenia) – can cause easy bruising or bleeding
- reduced activity of the thyroid gland (hypothyroidism)
- weight loss and decreased appetite (anorexia)
- high blood pressure (hypertension)
- voice changes or hoarseness (dysphonia)
- frequent or loose bowel movements (diarrhoea)
- painful or dry mouth, mouth sores or ulcers (stomatitis)
- abnormal liver function test (increase amounts of the liver enzyme alanine aminotransferase)
- redness, pain, blisters and swelling of the palms of the hands or soles of the feet (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)
- bone, muscle, chest, or neck pain (musculoskeletal discomfort)
- joint pain (arthralgia)
- protein in your urine (proteinuria)
- weakness, lack of strength and energy, excessive tiredness and unusual sleepiness (asthenia/fatigue)

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- infection of the lungs (pneumonia)
- nose and throat (upper respiratory tract) infection
- reduced number of white blood cells may show in your blood tests (leukopenia) – can increase your risk of infection
- reduced number of neutrophils (type of white blood cell) may show in your blood tests (neutropenia) – can increase your risk of infection
- low levels of potassium in blood (hypokalaemia)
- nosebleed (epistaxis)
- throat pain
- bleeding in the digestive system such as stomach, rectum or intestine (gastrointestinal haemorrhage)
- elevations of pancreatic enzymes (pancreatic enzymes increased)
- hole in the stomach (gastrointestinal perforation)
- toothache, gum, or lip pain (oral pain)
- rash

- mouth sores (mucosal inflammation)

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- reversible swelling of the brain (posterior reversible encephalopathy syndrome)
- inflammation of the pancreas (pancreatitis)

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

5. How to store FRUZAQLA

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

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

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.
Store in the original package in order to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

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

6. Contents of the pack and other information

What FRUZAQLA contains
FRUZAQLA 1 mg hard capsules
- The active substance is fruquintinib. Each hard capsule contains 1 mg fruquintinib.
- The other ingredients are:
  - Capsule fill: maize starch, cellulose, microcrystalline (E460), talc (E553b)
  - Capsule shell: gelatin, titanium dioxide (E171), tartrazine (E102), sunset yellow FCF (E110)
  - Printing ink: dewaxed shellac (E904), propylene glycol (E1520), potassium hydroxide, iron oxide black (E172).

FRUZAQLA 5 mg hard capsules
- The active substance is fruquintinib. Each hard capsule contains 5 mg fruquintinib.
- The other ingredients are:
  - Capsule: fill: maize starch, cellulose, microcrystalline (E460), talc (E553b)
  - Capsule shell: gelatin, titanium dioxide (E171), allura red AC (E129), brilliant blue FCF (E133)
  - Printing ink: dewaxed shellac (E904), propylene glycol (E1520), potassium hydroxide, iron oxide black (E172).

What FRUZAQLA looks like and contents of the pack
FRUZAQLA 1 mg hard capsules are white with a yellow cap, imprinted with “HM013” over “1mg”.
FRUZAQLA 5 mg hard capsules are white with a Swedish orange cap, imprinted with “HM013” over “5mg”.
Each bottle contains 21 hard capsules.
Keep the desiccant in the bottle. The desiccant is a moisture absorbing material filled in a small container to protect the capsules from moisture.

Marketing Authorisation Holder
HUTCHMED Europe B.V.

Nijborg 17
Renswoude
Utrecht 3927 DA
Netherlands

Manufacturer
Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus,
Stamullen, K32 YD60
Ireland

This leaflet was last revised in

Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Signature Page for VV-LAB-000149 v2.0

Approval	Robyn Rantuccio Regulatory 12-May-2023 17:30:21 GMT+0000

Approval	William Schelman Clinical 12-May-2023 17:34:36 GMT+0000

Signature Page for VV-LAB-000149 v2.0

Company Core Data Sheet

Fruquintinib

Version [redacted]

[redacted]

2ページ～42ページ目は新薬承認情報提供時に削除した

目次

1.7 同種同効品一覧表 2

表

表 1.7-1 同種同効品一覧表〔フルキンチニブ、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）〕 2
表 1.7-2 同種同効品一覧表〔トリフルリジン・チピラシル塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、ベバシズマブ（遺伝子組換え）〕 3

最新の添付文書を参照すること

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表〔フルキンチニブ、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）〕

販売名	フリュザクラカプセル 1mg フリュザクラカプセル 5mg	ザルトラップ®点滴静注 100mg ザルトラップ®点滴静注 200mg	サイラムザ®点滴静注液 100mg サイラムザ®点滴静注液 500mg
一般名	フルキンチニブ	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）
会社名	武田薬品工業株式会社	サノフィ株式会社	日本イーライリリー株式会社
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	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪した血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の切除不能な肝細胞癌
添付文書 改訂日	－	2024 年 2 月改訂	2024 年 2 月改訂

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-2　同種同効品一覧表〔トリフルリジン・チピラシル塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、ベバシズマブ（遺伝子組換え）〕

販売名	ロンサーフ®配合錠 T15 ロンサーフ®配合錠 T20	スチバーガ®錠 40mg	アバスチン®点滴静注用 100mg/4mL アバスチン®点滴静注用 400mg/16mL
一般名	トリフルリジン・チピラシル塩酸塩	レゴラフェニブ水和物	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
会社名	大鵬薬品工業株式会社	バイエル薬品株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○悪性神経膠腫 ○卵巣癌 ○進行又は再発の子宮頸癌 ○切除不能な肝細胞癌
添付文書 改訂日	2024 年 3 月改訂	2024 年 2 月改訂	2024 年 3 月改訂

＊2024年２月改訂（第２版）
2020年１月改訂（第１版）

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
874291

	ザルトラップ 点滴静注100mg	ザルトラップ 点滴静注200mg
承認番号	22900AMX00524	22900AMX00525
販売開始	2017年５月	2017年５月

ZALIeL02

抗悪性腫瘍剤/VEGF[注]阻害剤
アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

ザルトラップ® 点滴静注100mg
ザルトラップ® 点滴静注200mg

ZALTRAP® I.V. Infusion

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

ZALTRAP®
sanofi

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により重度の消化管出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血が認められた場合には本剤を再投与しないこと。［9.1.2、9.1.3、11.1.1 参照］

1.3 本剤の投与により消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔が認められた場合には本剤を再投与しないこと。［9.1.1、11.1.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販　売　名		ザルトラップ 点滴静注100mg	ザルトラップ 点滴静注200mg
成　　分		1バイアル中の分量（mg）	
		4 mL	8 mL
有効成分	アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）[注1]	100	200
添加剤	リン酸二水素ナトリウム一水和物	2.264	4.528
	リン酸水素二ナトリウム七水和物	0.964	1.928
	クエン酸ナトリウム水和物	5.882	11.764
	精製白糖	800	1600
	ポリソルベート20	4	8
	pH調節剤２成分、等張化剤		

3.2 製剤の性状

販　売　名	ザルトラップ 点滴静注100mg	ザルトラップ 点滴静注200mg
性状・剤形	無色～微黄色澄明の液（注射剤）	
pH	6.0～6.4	
浸透圧比[注2]	1.0～1.7（生理食塩液に対する比）	

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）生理食塩液又は５％ブドウ糖液で希釈し、0.6～８mg/mLの濃度になるように調製したとき

4. 効能又は効果

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には２週間に１回、アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）として１回４mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬・減量・中止すること。

7.1 好中球減少

1,500/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。［8.3、11.1.6 参照］

7.2 血小板減少

75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。

7.3 高血圧

程度	処置
Grade2の場合	投与を継続し、降圧剤による治療を行う。
Grade3の場合	150/100mmHg（高血圧を合併する場合は収縮期血圧180mmHg）以下に回復するまで休薬し、降圧剤による治療を行う。 ・２週間以内に回復した場合 －１回目：減量せず投与する。 －２回目：２mg/kgに減量する。 ・２週間を超え４週間以内に回復した場合、２mg/kgに減量する。 ・４週間以内に回復しない場合及び２mg/kgに減量しても再発した場合、投与を中止する。
Grade4又は高血圧に伴う臓器障害が認められた場合	投与を中止する。

GradeはNCI-CTCAE ver.3.0に準じる。
［8.1、9.1.4、11.1.4 参照］

7.4 尿蛋白

<table>
<tr><th rowspan="2">程度</th><th colspan="4">処置</th></tr>
<tr><th>今回の投与</th><th>今回投与後の尿蛋白量（最高値）</th><th>次回の投与(投与直近値で判断)</th><th>次々回の投与（投与直近値で判断）</th></tr>
<tr><td rowspan="6">1＜UPCR≦2で、血尿が認められない場合</td><td rowspan="6">投与を継続する。</td><td rowspan="3">＜3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">≧3.5g/日</td><td colspan="2">≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="4">＞3.5g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">・1＜UPCR≦2で、血尿が認められる場合
・UPCR＞2の場合</td><td rowspan="4">休薬する。</td><td rowspan="4">－</td><td colspan="2">≦2g/日：投与を継続する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">＞2g/日かつ≦3.5g/日：休薬する。</td><td>≦2g/日：2mg/kgに減量する。</td></tr>
<tr><td>＞2g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">＞3.5g/日：投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>2mg/kgに減量しても再発した場合</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
<tr><td>ネフローゼ症候群
血栓性微小血管症</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr>
</table>

投与前の尿中蛋白/クレアチニン比（UPCR）に基づき、上の表を参考に対応する。UPCRが1を超える場合、次回は1日尿蛋白量に基づき判断する。

［8.2、11.1.5、11.1.13 参照］

7.5 Infusion reaction

程度	処置
軽度及び中等度	直ちに投与を中断し、回復した場合、投与を再開する。
重度	直ちに投与を中止する。

［11.1.8 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。また、高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意して投与すること。［7.3、9.1.4、11.1.4 参照］

8.2 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を検査すること。［7.4、11.1.5 参照］

8.3 好中球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血液検査を行うこと。［7.1、11.1.6 参照］

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術を予定している場合には手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。［9.1.6、11.1.9 参照］

8.5 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行う等観察を十分に行うこと。［11.1.13 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化管等腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。［1.3、11.1.2 参照］

9.1.2 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。［1.2、11.1.1 参照］

9.1.3 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。［1.2、11.1.1 参照］

9.1.4 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。［7.3、8.1、11.1.4 参照］

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。

9.1.6 大きな手術の術創が治癒していない患者

創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。［8.4、11.1.9 参照］

＊9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギ胚胎児試験において、AUC比較で臨床曝露量未満に相当する用量から催奇形性及び胎児毒性が認められている[1)]。［2.2、9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中への移行は不明である。また、非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

高齢者では下痢及び脱水の発現について十分に観察を行うこと。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者では下痢、浮動性めまい、無力症、体重減少及び脱水の発現率が高かった。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 出血（31.1%）

消化管出血（6.2%）、血尿（0.7%）、術後出血（頻度不明）、鼻出血（25.7%）、頭蓋内出血（頻度不明）、肺出血（頻度不明）、喀血（0.9%）等があらわれることがあり、死亡に至る例も報告されている。［1.2、9.1.2、9.1.3 参照］

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）

死亡に至る例も報告されている。［1.3、9.1.1 参照］

11.1.3 瘻孔（0.9%）

11.1.4 高血圧（37.4%）、**高血圧クリーゼ**（頻度不明）

［7.3、8.1、9.1.4 参照］

11.1.5 ネフローゼ症候群（0.3%）、**蛋白尿**（11.9%）

［7.4、8.2 参照］

11.1.6 好中球減少症（42.6%）、**発熱性好中球減少症**（3.7%）
［7.1、8.3 参照］

11.1.7 重度の下痢（17.1%[注)]）

11.1.8 Infusion reaction（15.8%）
気管支痙攣、呼吸困難、血管浮腫及びアナフィラキシー等のinfusion reactionがあらわれることがある。［7.5 参照］

11.1.9 創傷治癒遅延（頻度不明）
創離開、縫合不全（いずれも頻度不明）等の創傷治癒遅延による合併症があらわれることがあるので、創傷治癒遅延による合併症が認められた場合には創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.4、9.1.6 参照］

11.1.10 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害等）があらわれることがある。

11.1.11 動脈血栓塞栓症（2.1%）
一過性脳虚血発作（0.3%）、脳血管発作（0.1%）、狭心症（0.3%）、心臓内血栓（0.1%）、心筋梗塞（0.1%）、動脈塞栓症（0.1%）等があらわれることがある。

11.1.12 静脈血栓塞栓症（7.6%）
深部静脈血栓症（2.1%）、肺塞栓症（3.6%）等があらわれることがある。

11.1.13 血栓性微小血管症（0.4%）
破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［7.4、8.5 参照］

＊**11.1.14 動脈解離**（頻度不明）
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[2)]。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症、白血球減少症	
神経系障害	頭痛		
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻漏	
消化器	上腹部痛、食欲減退、下痢、口内炎、腹痛	アフタ性口内炎、肛門周囲痛、歯痛、虚血性大腸炎、痔核	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰		
泌尿器		血清クレアチニン上昇	
肝臓		AST上昇、ALT上昇	
心臓		心不全	駆出率低下
感染症		上気道感染、肺炎、カテーテル留置部位感染、歯感染、尿路感染、鼻咽頭炎	
その他	無力症、脱水、体重減少、疲労	顎骨壊死	

注）臨床試験で認められたGrade3以上の副作用の頻度を記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意
調製前にバイアル内を目視検査し、溶液に変色あるいは微粒子が認められた場合は使用しないこと。

14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14.2.2 必要量を注射筒で抜き取り、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、0.6～8mg/mLの濃度になるように調製すること。

14.2.3 DEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル（PVC）製あるいはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製の輸液バッグを使用すること。

14.2.4 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、2～8℃では24時間、25℃では8時間以内に使用すること。

14.2.5 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。本剤は保存剤を含まない。

14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤は0.2ミクロンのポリエーテルスルホン製フィルターを用いて投与すること。ポリフッ化ビニリデン（PVDF）製又はナイロン製のフィルターは使用しないこと。

14.3.2 他の薬剤との配合試験は実施していないため、他剤との混注はしないこと。

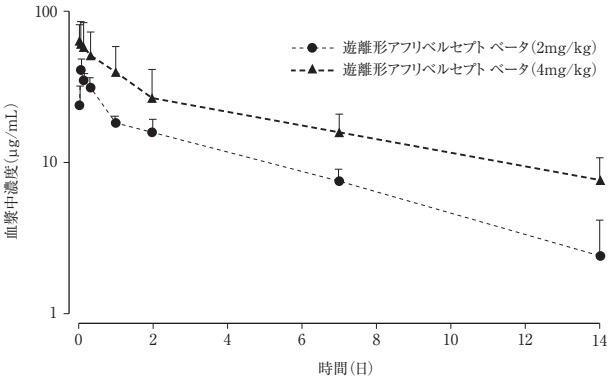
15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
海外臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

＊15.2 非臨床試験に基づく情報
サルを用いた6ヵ月間反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量から、椎骨（頸椎、胸椎及び腰椎）等の骨軟骨性外骨腫が認められるとともに、雌雄の受胎能に影響を及ぼす可能性が示唆された[3, 4)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3)]の遊離形の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[5)]。



日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3)]の遊離形アフリベルセプト　ベータの血漿中濃度推移（平均値＋SD）

日本人患者にFOLFIRIとの併用で本剤2及び4mg/kgを点滴静注で単回投与したとき[注3)]の遊離形アフリベルセプト　ベータの薬物動態パラメータ

	2mg/kg（n=3）	4mg/kg（n=13）
C_{max}（μg/mL）	40.5（18）	69.7（28）
t_{max}[注1)]（day）	0.0868 （0.084, 0.0882）	0.0833 （0.0382, 0.170）
AUC $_{(14days)}$ （μg・day/mL）	139（17）	251（36）
$t_{1/2}$（day）	4.81（28）	5.54（14）[注2)]
V_{ss}（L）	4.38（17）	4.68（20）[注2)]
CL（L/day）	0.713（24）	0.655（19）[注2)]

幾何平均（CV%）、注1）中央値（最低値、最高値）注2）n=8

16.1.2 反復投与
FOLFIRIとの併用で本剤4mg/kgを反復投与したとき、遊離形アフリベルセプト　ベータのトラフ濃度は5サイクルで定常状態（18.4μg/mL）に達した。母集団薬物動態解析に基づくと、本剤4mg/kgを2週に1回反復投与したとき、初回投与時に対する定常状態のAUCの比は1.2と推定された[6)]（外国人データ）。

16.3 分布

ラットに^{125}I標識-アフリベルセプト　ベータ1mg/kgを単回静脈内投与したところ、大部分の放射能が循環血中に限定された。組織内放射能は肝臓（11.4%）、腎臓（1.33%）、脾臓（0.42%）、肺（0.34%）、及び心臓（0.19%）の順であり、組織内に著しく蓄積する可能性は低いことが示唆された[7]。

16.5 排泄

腎摘出雌ラット及びシャムオペ雌ラットにアフリベルセプト　ベータ1mg/kgを単回静脈内投与した結果、アフリベルセプト　ベータの腎排泄はわずかであることが示唆された[8]。

注3）本剤の承認された通常1回用量は4mg/kgである。

17. 臨床成績

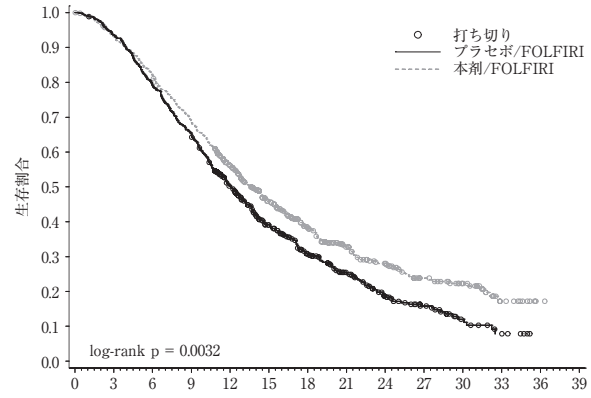
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第2相臨床試験

オキサリプラチンを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者62例を対象に、非盲検下でイリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFIRI[注)]）と本剤4mg/kgを併用投与した。その結果、主要評価項目である標的病変を有する患者集団における奏効率は8.3%（5/60例）［95%信頼区間：1.3-15.3］であった。安全性評価対象例62例中62例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は好中球減少症48例（77.4%）、食欲減退46例（74.2%）、下痢42例（67.7%）、疲労38例（61.3%）、悪心36例（58.1%）等であった[9]。

17.1.2 海外第3相臨床試験

オキサリプラチンを含む化学療法歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者1,226例を対象に二重盲検比較試験を実施し、FOLFIRI[注)]と本剤4mg/kg又はプラセボを併用投与した。その結果、主要評価項目である全生存期間の中央値は本剤/FOLFIRI群で13.5ヵ月［95%信頼区間：12.5-14.9］、プラセボ/FOLFIRI群で12.1ヵ月［95%信頼区間：11.1-13.1］であり、本剤/FOLFIRI群で全生存期間の有意な延長が認められた（ハザード比0.817、95.34%信頼区間：0.713-0.937、p値=0.0032、層別ログランク検定）。



海外第3相臨床試験における全生存期間のKaplan-Meier曲線

安全性評価対象例611例中584例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢383例（62.7%）、悪心295例（48.3%）、口内炎286例（46.8%）、疲労254例（41.6%）、好中球減少症239例（39.1%）等であった[10, 11]。

注）国内第2相臨床試験及び海外第3相臨床試験におけるFOLFIRIの投与方法

イリノテカン塩酸塩水和物を180mg/m^2、フルオロウラシルを400mg/m^2（ボーラス投与）、2400mg/m^2（46時間持続静脈内投与）及びレボホリナートカルシウム200mg/m^{2}又はホリナートカルシウム400mg/m^{2}を2週間間隔で投与した。

なお、イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌（手術不能又は再発）における国内承認用法・用量は以下のとおり。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アフリベルセプト　ベータは、ヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン及びヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメインを、ヒトIgG1のFcドメインに融合した組換えタンパク質であり、血管内皮増殖因子（VEGF）-A、VEGF-B及びVEGFファミリーに属する胎盤増殖因子（PlGF）とVEGFRとの結合を阻害することにより、腫瘍における血管新生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる[12]。

18.2 薬理作用

ヒト結腸・直腸癌由来HT-29、COLO 205及びHCT 116細胞株を皮下移植したマウスにおいて、アフリベルセプト　ベータは腫瘍増殖抑制作用を示した[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え）
Aflibercept Beta（Genetical Recombination）

本　　質：アフリベルセプト　ベータは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～104番目はヒト血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1の第2免疫グロブリン（Ig）様C2ドメイン、105～205番目はヒトVEGFR2の第3Ig様C2ドメイン、また206～432番目はヒトIgG1のFcドメインからなる。アフリベルセプト　ベータは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アフリベルセプト　ベータは、432個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質（分子量：約115,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ザルトラップ点滴静注100mg〉
4mL×1バイアル

〈ザルトラップ点滴静注200mg〉
8mL×1バイアル

＊23. 主要文献

1）社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.6）
2）NDBを用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf
3）社内資料：サル反復投与毒性試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.3）
4）社内資料：カニクイザル受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2017年3月30日承認、CTD2.6.6.6）
5）Yoshino T, et al.：Invest New Drugs. 2013;31(4):910-7
6）社内資料：母集団薬物動態解析（外国人データ）（2017年3月30日承認、CTD2.7.2.3）
7）社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト　ベータの分布（2017年3月30日承認、CTD2.6.4.4）
8）社内資料：ラットに静脈内投与後のアフリベルセプト　ベータの腎排泄（2017年3月30日承認、CTD2.6.4.6）
9）社内資料：国内第2相臨床試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）
10）Van Cutsem E, et al.：J Clin Oncol. 2012;30(28):3499-506
11）社内資料：海外第3相試験（2017年3月30日承認、CTD2.7.6.2）

12）社内資料：非臨床薬効薬理試験（作用機序）（2017年 3 月30日承認、CTD2.6.2.1）
13）社内資料：非臨床薬効薬理試験（薬理作用）（2017年 3 月30日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番 2 号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

**2024年2月改訂（第3版）
*2022年8月改訂（第2版）
貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 4291

抗悪性腫瘍剤　ヒト型抗VEGFR-2[注2)] モノクローナル抗体
ラムシルマブ（遺伝子組換え）注射液

サイラムザ®点滴静注液 100mg
サイラムザ®点滴静注液 500mg

Cyramza® Intravenous Injection

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品[注1)]
注1）注意　医師等の処方箋により使用すること
注2）VEGFR 2：Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
（血管内皮増殖因子受容体2）

	100mg	500mg
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
販売開始	2015年6月	

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.1、11.1.1参照]

1.3 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.5、11.1.4参照]

1.4 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[9.1.3、11.1.3参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
容量(1バイアル)		10mL	50mL
有効成分		1バイアル中 ラムシルマブ (遺伝子組換え) 100mg	1バイアル中 ラムシルマブ (遺伝子組換え) 500mg
添加剤	L ヒスチジン	6.5mg	32.5mg
	L ヒスチジン塩酸塩水和物	12.2mg	61.0mg
	グリシン	99.8mg	499mg
	塩化ナトリウム	43.8mg	219mg
	ポリソルベート80	1.0mg	5.0mg

本剤は、マウスミエローマ細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてウシ血清由来成分（アルブミン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	サイラムザ点滴静注液100mg	サイラムザ点滴静注液500mg
性状・剤形	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液(注射剤)	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.1 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。

5.2 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 原発部位等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.4 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。

5.5 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.6 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.7 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。

5.8 *EGFR* 遺伝子変異陰性の患者に対する本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.9 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 17.1.6参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

5.10 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.11 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.12 本剤の使用にあたっては、初回投与時の血清AFP値に基づき、適応患者の選択を行うこと。

5.13 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、肝機能障害の程

度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照]

AFP:α フェトプロテイン

6. 用法及び用量

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回8mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

化学療法既治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者の場合、エルロチニブ塩酸塩又はゲフィチニブとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）をおよそ60分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時にあらわれるinfusion reactionを軽減させるため、本剤の投与前に抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投与を考慮すること。グレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、次回投与から必ず抗ヒスタミン剤を前投与し、その後もグレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれる場合には、抗ヒスタミン剤に加え、解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）及び副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）を前投与すること。[8.1、11.1.2参照]

7.2 グレード注1) 3又は4のinfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないこと。グレード注1) 1又は2のinfusion reactionがあらわれた場合には、投与速度を50%減速し、その後の全ての投与においても減速した投与速度で投与すること。[8.1、11.1.2参照]

7.3 高血圧又は蛋白尿があらわれた場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬、減量又は投与を中止すること。[8.2、8.3、9.1.2、11.1.10参照]

副作用		処置
高血圧	症候性のグレード注1)2、又はグレード注1)3以上	降圧剤による治療を行い、血圧がコントロールできるようになるまで休薬する。 降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合には、投与を中止する。
蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上注2)	初回発現時:1日尿蛋白量2g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、8mg/kgに減量する。
蛋白尿	1日尿蛋白量2g以上注2) 1日尿蛋白量3g以上注2)、又はネフローゼ症候群を発現	2回目以降の発現時:1日尿蛋白量2g未満注2)に低下するまで休薬し、再開する場合には以下のように減量する。 ・本剤初回投与量が8mg/kgの場合は、5mg/kgに減量する。 ・本剤初回投与量が10mg/kgの場合は、6mg/kgに減量する。 投与を中止する。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.4 本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

7.5 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.3参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.6 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。なお、ゲフィチニブと併用する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、併用の必要性について慎重に判断すること。[17.1.4 17.1.6参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

7.7 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。

注1）有害事象共通用語規準（ver. 4.0）

注2）24時間蓄尿を用いた全尿検査が望ましいが、実施困難な場合には尿中の蛋白/クレアチニン比を測定する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[7.1、7.2、11.1.2参照]

8.2 高血圧があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。[7.3、9.1.2参照]

8.3 ネフローゼ症候群、蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[7.3、11.1.10参照]

8.4 好中球減少症、白血球減少症、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[8.6、11.1.5参照]

8.5 本剤は、創傷治癒に影響を及ぼす可能性がある。[9.1.7、11.1.7参照]

8.5.1 手術を予定している場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。

8.5.2 手術後に本剤を投与する際には、創傷が治癒していることを十分に確認し、投与を開始することが望ましい。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8.6 本剤とドセタキセルを併用投与した非小細胞肺癌患者において、発熱性好中球減少症の発現頻度が高かった。非小細胞肺癌患者に本剤を投与する際には、予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。[8.4、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋梗塞、脳血管障害、肺塞栓症等があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.2 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[7.3、8.2参照]

9.1.3 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.4、11.1.3参照]

9.1.4 出血素因や凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。[10.2、11.1.4参照]
9.1.5 消化管出血等の出血が認められている患者
出血が増強されるおそれがある。[1.3、11.1.4参照]
9.1.6 胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者
肺出血があらわれるおそれがある。[11.1.4参照]
9.1.7 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒障害による合併症があらわれるおそれがある。[8.5、11.1.7参照]
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝障害［重度の肝硬変（Child-Pugh分類B又はC）、肝性脳症を伴う肝硬変、肝硬変による著明な腹水、肝腎症候群］を有する患者
投与の可否は慎重に判断すること。投与する場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与により肝機能が悪化したとの報告がある。
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後、一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤の胚・胎児発生毒性試験は実施されていない。また、VEGF及びVEGFR阻害により、動物において胚死亡、流産、催奇形性等が起こることが報告されており[1)]、本剤の作用機序から、本剤が胚・胎児発生及び出生後の発生に影響を及ぼす可能性がある。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。[2.2、9.4参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトIgGはヒト乳汁中に移行する。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等 [9.1.4参照]	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増大させるおそれがある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 動脈血栓塞栓症（1.4%[注1)]、0.8%[注2)]）**、静脈血栓塞栓症**（0.9%[注1)]、3.0%[注2)]）
心筋梗塞（0.2%[注1)]、0.1%[注2)]）、脳血管障害（0.7%[注1)]、0.3%[注2)]）等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症（0.2%[注1)]、1.2%[注2)]）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]
11.1.2 Infusion reaction（3.0%[注1)]、3.5%[注2)]）
アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等のinfusion reactionがあらわれることがあり、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがある。[7.1、7.2、8.1参照]
11.1.3 消化管穿孔（0.7%[注1)]、0.7%[注2)]）
死亡に至る例が報告されている。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。[1.4、9.1.3参照]
11.1.4 出血（9.5%[注1)]、31.1%[注2)]）
消化管出血（1.8%[注1)]、4.8%[注2)]）、肺出血（0.5%[注1)]、2.1%[注2)]）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。重度の出血が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤を再投与しないこと。[1.3、9.1.4 9.1.6参照]
11.1.5 好中球減少症（3.9%[注1)]、49.7%[注2)]）**、白血球減少症**（1.4%[注1)]、21.6%[注2)]）**、発熱性好中球減少症**（0.2%[注1)]、8.4%[注2)]）
[8.4、8.6参照]
11.1.6 うっ血性心不全（0.2%[注1)]、1.0%[注2)]）
11.1.7 創傷治癒障害（頻度不明[注1)]、0.3%[注2)]）
創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、創傷治癒障害による合併症があらわれることがある。創傷治癒障害による合併症があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5、9.1.7参照]
11.1.8 瘻孔（0.2%[注1)]、0.3%[注2)]）
11.1.9 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明[注1)]、0.1%[注2)]）
痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.10ネフローゼ症候群（0.2%[注1)]、0.2%[注2)]）**、蛋白尿**（6.9%[注1)]、14.8%[注2)]）
[7.3、8.3参照]
11.1.11 間質性肺疾患（頻度不明[注1)]、1.2%[注2)]）
11.1.12肝不全（0.2%[注1)]、0.1%[注2)]）**、肝障害**（4.4%[注1)]、15.1%[注2)]）
肝不全、AST、ALT等の上昇を伴う肝障害、肝性脳症（0.9%[注1)]、頻度不明[注2)]）があらわれることがある。
11.1.13感染症（2.5%[注1)]、24.1%[注2)]）
肺炎（0.5%[注1)]、1.4%[注2)]）、尿路感染（0.2%[注1)]、1.2%[注2)]）、敗血症（頻度不明[注1)]、0.3%[注2)]）等の感染症があらわれることがある。
*11.1.14 **血栓性微小血管症**（頻度不明[注1)]、0.1%[注2)]）
破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.1.15動脈解離（頻度不明[注1)]、頻度不明[注2)]）
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[2)]。
11.2 その他の副作用
11.2.1 単独投与時[注1)]

副作用分類	5～15%未満	5%未満	頻度不明
血液		血小板減少症	
消化器	下痢	腹痛	腸閉塞
循環器	高血圧		
呼吸器		発声障害	
内分泌		甲状腺機能低下症	
代謝		低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症	
皮膚		発疹、皮膚乾燥	
その他	頭痛	末梢性浮腫、粘膜の炎症、血管腫	

11.2.2 併用投与時[注2)]

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
血液		貧血、血小板減少症	
消化器	下痢、口内炎、食欲減退	腹痛	
循環器		高血圧	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、咽頭炎、発声障害
内分泌			甲状腺機能低下症

副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
代謝			低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
腎臓			血中クレアチニン増加
皮膚	脱毛症	発疹、皮膚乾燥、手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮膚炎	潮紅
その他	疲労/無力症	末梢性浮腫、頭痛、発熱、体重減少、粘膜の炎症、流涙増加	関節痛、眼瞼浮腫、顔面浮腫、血管腫

注1）胃癌患者を対象とした本剤の単独投与による外国第III相無作為化比較試験（REGARD試験）及び肝細胞癌患者を対象とした本剤の単独投与による国際共同第III相無作為化比較試験（REACH 2試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

注2）胃癌患者を対象とした本剤とパクリタキセル併用投与による国際共同第III相無作為化比較試験（RAINBOW試験）、結腸・直腸癌患者を対象とした本剤とFOLFIRI併用投与による国際共同第III相無作為化比較試験（RAISE試験）、非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とドセタキセル併用投与による国内第II相無作為化比較試験（JVCG試験）及び外国第III相無作為化比較試験（REVEL試験）、本剤とエルロチニブ併用投与又は本剤とゲフィチニブ併用投与による国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 本剤のバイアルは1回使い切りである。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.3 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。不溶性異物又は変色が認められる場合は使用しないこと。

14.1.4 本剤の調製には日局生理食塩液のみを使用すること。ブドウ糖溶液との配合を避けること。

14.1.5 本剤の必要量を計算し、必要量を注射筒で抜き取り、点滴静注用容器にて日局生理食塩液と混和して全量250mLとして用いる。輸液は十分に混和すること。

14.1.6 本剤及び調製した注射液を凍結又は振とうさせないこと。

14.1.7 調製後は、速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合、冷蔵保存（2～8℃）では24時間以内、室温保存（30℃以下）では12時間以内に投与を開始すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前、調製した注射液に不溶性異物がないことを目視により確認すること。不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤の投与にあたっては、蛋白質透過型のフィルター（0.2又は0.22ミクロン）を使用し、他の薬剤と同じラインを使用しないこと。なお、本剤投与終了後は、使用したラインを日局生理食塩液にてフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

国内外の臨床試験において、本剤投与による中和抗体の発現頻度は0.5%（14/2890例）であった。有害事象発現との関係は不明である。

15.2 非臨床試験に基づく情報

若齢カニクイザルでは、本剤の反復投与（5～50mg/kg、週1回投与）により、骨端成長板において肥厚及び骨端軟骨異形成、並びに糸球体腎炎が認められた。当該試験において、骨及び腎毒性所見の回復性は検討されておらず、当該所見の回復性は不明である[3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人胃癌患者6例にラムシルマブ8mg/kgをおよそ60分かけて点滴静注したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。平均半減期は、約8日（範囲:6～10日）であった[4]。

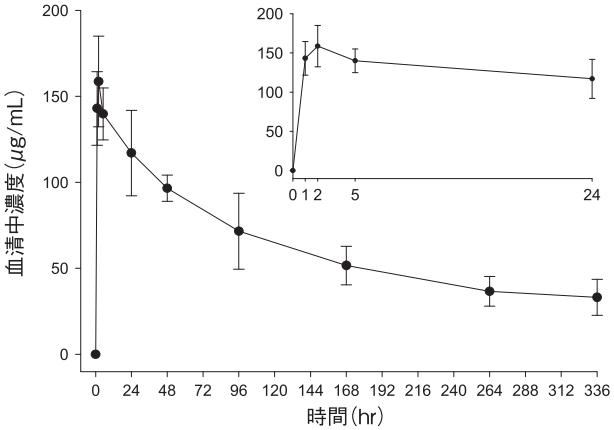


図1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の血清中濃度（N=6、平均及び標準偏差）

表1）ラムシルマブ8mg/kg単回投与後の薬物動態パラメータ（N=6、幾何平均値及び変動係数%）

C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注1] (h)	$AUC_{0\infty}$[注2] (μg・h/mL)	CL[注2] (L/h)	$t_{1/2}$[注3] (h)	Vss[注2] (L)
161 (16)	2.05 (1.07-2.12)	25600 (34)	0.0150 (20)	183 (138-228)	3.29 (27)

注1）中央値及び範囲
注2）N=3
注3）幾何平均値及び範囲

16.1.2 反復投与

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

(1) 日本人胃癌患者6例にパクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回およそ60分かけて点滴静注で反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。3回目投与後のAUCは単回投与後の1.52～1.53倍であった[5]。

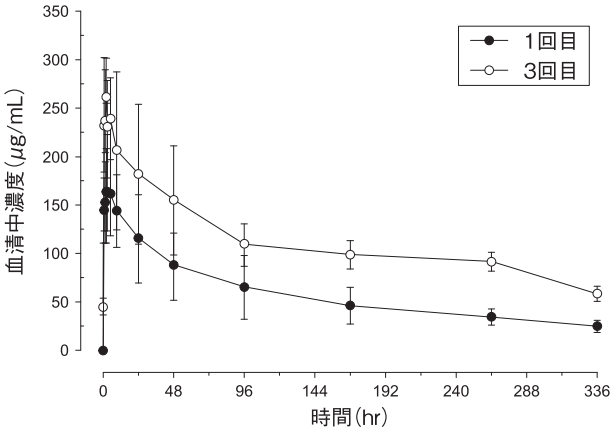


図2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の血清中濃度（単回投与:N=6、反復投与:N=4（264及び336時間後のみN=2）、平均及び標準偏差）

表2）ラムシルマブ8mg/kg単回及び反復投与後（パクリタキセル併用）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	C_{max} (μg/mL)	t_{max}[注4] (h)	$AUC_{0\tau}$ (μg・h/mL)	CL (L/h)	$t_{1/2}$ (h)
1回目(N=6)	171 (26)	4.00 (1.02-9.05)	18300 (35)	0.0166[注5]	181 (138-225)[注6]
3回目(N=4)	282 (15)	1.82 (1.03-2.15)	41300, 42600[注7]	0.0133, 0.0138[注7]	218[注5]

注4）中央値及び範囲
注5）各被験者の値、N=1
注6）N=4、幾何平均値及び範囲
注7）各被験者の値、N=2
τ:投与間隔

(2) プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者に、パクリタキセル併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、3回目及び6回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、45.0μg/mL（範囲:12.4～177.0μg/mL）及び62.8μg/mL（範囲:14.5～164.5μg/mL）、1回目、4回目、7回目投与後1時間の血清中濃度の幾何平均値は、それぞれ、146μg/mL（範囲:66.0～274.0μg/mL）、193μg/mL（範囲:58.0～492.0μg/mL）及び216μg/mL（範囲:84.0～382.0μg/mL）であった[6]（日本人及び外国

人データ)。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

(3) ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者に、フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法(FOLFIRI)併用下でラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、46.3μg/mL(範囲:7.65~118.75μg/mL)及び65.1μg/mL(範囲:14.50~204.50μg/mL)であった[7](日本人及び外国人データ)。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

(4) プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌の日本人患者を対象とした国内第II相無作為化比較試験において、ドセタキセル併用下でラムシルマブ10mg/kgを3週間に1回反復投与したとき、2回目及び4回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、30.1μg/mL(範囲:7.35~60.0μg/mL)及び39.9μg/mL(範囲:16.0~121μg/mL)であった[8]。

(5) 化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌患者に、エルロチニブ併用下でラムシルマブ10mg/kgを2週間に1回反復投与したとき、1回目及び3回目投与後の血清中トラフ濃度の幾何平均値は、それぞれ、39.6μg/mL(範囲:10.3~82.5μg/mL)及び68.5μg/mL(範囲:20.3~142μg/mL)であった[9]。また、ゲフィチニブ併用下でラムシルマブ10mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度も同様であった[10](日本人及び外国人データ)。

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

(6) ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者に、ラムシルマブ8mg/kgを2週間に1回反復投与したときの血清中トラフ濃度は、プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者と同様であった[11](日本人及び外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 パクリタキセル

ラムシルマブとパクリタキセルとの相互作用試験の結果、両者の間に薬物動態学的相互作用は認められなかった[12](外国人データ)。

16.7.2 イリノテカン

ラムシルマブとイリノテカンとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるイリノテカン及び活性代謝物SN-38の薬物動態への影響は認められなかった[13](外国人データ)。

16.7.3 ドセタキセル

ラムシルマブとドセタキセルとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるドセタキセルの薬物動態への影響は認められなかった[14](外国人データ)。

16.7.4 エルロチニブ

ラムシルマブとエルロチニブとの相互作用試験の結果、ラムシルマブ併用によるエルロチニブの薬物動態への影響は認められなかった[9](外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.1 外国第III相無作為化比較試験(REGARD試験)

プラチナ製剤又はフッ化ピリミジン系薬剤を含む化学療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者355例を対象に、best supportive care(BSC)との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[15]。

表1)外国第III相無作為化比較試験(REGARD試験)における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	238	117
イベント発現例数	179	99
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	5.2 (4.4-5.7)	3.8 (2.8-4.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.776(0.603-0.998) P=0.0473	

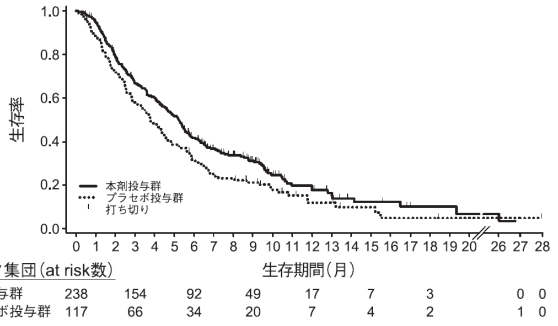


図1)全生存期間のKaplan-Meier曲線(REGARD試験)

本剤が投与された236例において発現した主な有害事象は、腹痛(28.8%)、高血圧(16.1%)、下痢(14.4%)等であった。[5.3参照]

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験(RAINBOW試験)

プラチナ製剤とフッ化ピリミジン系薬剤の併用療法が無効の進行胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者665例(日本人症例140例を含む)を対象に、本剤+パクリタキセルとプラセボ+パクリタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボ(2週間に1回)とパクリタキセル80mg/m²(週1回投与を3週連続し、4週目を休薬)とを4週間を1サイクルとして、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にパクリタキセルを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[16]。

表2)国際共同第III相無作為化比較試験(RAINBOW試験)における成績

	本剤+パクリタキセル 投与群	プラセボ+パクリタキセル 投与群
症例数	330	335
イベント発現例数	256	260
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	9.6 (8.5-10.8)	7.4 (6.3-8.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.807(0.678-0.962) P=0.0169	

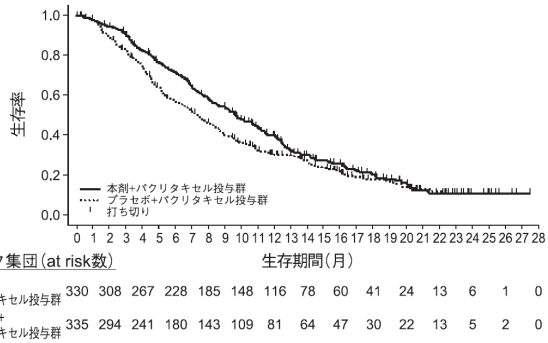


図2)全生存期間のKaplan-Meier曲線(RAINBOW試験)

本剤が投与された327例(日本人症例68例を含む)において発現した主な有害事象は、疲労/無力症(56.9%)、好中球減少症(54.4%)、白血球減少症(33.9%)、下痢(32.4%)、鼻出血(30.6%)等であった。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

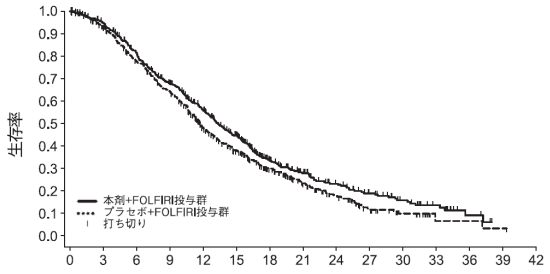
17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験(RAISE試験)

ベバシズマブ、オキサリプラチン及びフッ化ピリミジン系薬剤の併用投与による一次治療中又はその後に増悪した転移性結腸・直腸癌患者1072例(日本人症例136例を含む)を対象に、本剤+フルオロウラシル、ホリナート及びイリノテカン塩酸塩水和物(180mg/m²を2週間間隔で投与[注1])を含む化学療法(FOLFIRI)とプラセボ+FOLFIRIとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボとFOLFIRIを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで投与を継続した(投与の際は、本剤の投与後にFOLFIRIを投与)。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[17]。

注1)イリノテカン塩酸塩水和物の結腸・直腸癌(手術不能又は再発)における国内承認用法・用量B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m²を2週間間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、年齢、症状により適宜増減する。

表3)国際共同第III相無作為化比較試験(RAISE試験)における成績

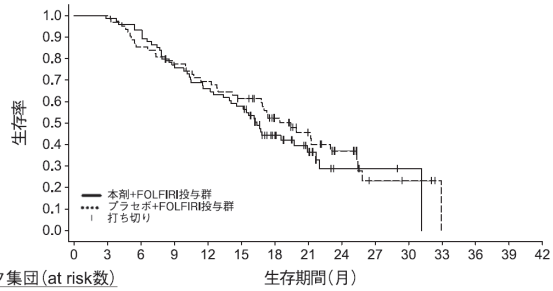
全体集団		
	本剤+FOLFIRI 投与群	プラセボ+FOLFIRI 投与群
症例数	536	536
イベント発現例数 (発現割合、%)	372(69.4)	397(74.1)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	13.3 (12.4-14.5)	11.7 (10.8-12.7)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.844(0.730-0.976) P=0.0219	
日本人部分集団		
症例数	74	62
イベント発現例数 (発現割合、%)	46(62.2)	39(62.9)
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (13.4-20.9)	19.4 (14.2-25.3)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.193(0.762-1.868)	



リスク集団(at risk数)

本剤+FOLFIRI投与群	536	497	421	345	269	195	114	78	53	34	22	12	4	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	536	486	400	329	228	166	108	66	44	22	10	2	2	1	0

図3）全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAISE試験、全体集団）



リスク集団(at risk数)

本剤+FOLFIRI投与群	74	73	69	56	48	42	23	12	5	2	1	0	0	0	0
プラセボ+FOLFIRI投与群	62	62	53	48	43	37	25	17	10	4	3	0	0	0	0

図4）全生存期間のKaplan-Meier曲線（RAISE試験、日本人部分集団）

本剤が投与された529例（日本人症例74例を含む）において発現した主な有害事象は、好中球減少症（58.8%）、鼻出血（33.5%）、口内炎（30.8%）、血小板減少症（28.4%）、高血圧（26.1%）等であった。[5.6、7.5参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.4 国内第II相無作為化比較試験（JVCG試験）

プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者[注2)]を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル60mg/m^2（3週間に1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与）。有効性の解析対象とされた157例（本剤＋ドセタキセル投与群76例、プラセボ＋ドセタキセル投与群81例）における、主要評価項目である無増悪生存期間は、本剤+ドセタキセル投与群で5.22ヵ月（95%信頼区間3.52～6.97）、プラセボ+ドセタキセル投与群で4.21ヵ月（95%信頼区間2.83～5.62）、ハザード比0.83（95%信頼区間0.59～1.16）であった[18)]。

本剤が投与された94例中において発現した主な有害事象は、好中球減少症（95.7%）、口内炎（54.3%）、鼻出血（47.9%）、末梢性浮腫（36.2%）、発熱性好中球減少症（34.0%）等であった。[5.9、7.6参照]

注2）JVCG試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

17.1.5 外国第III相無作為化比較試験（REVEL試験）

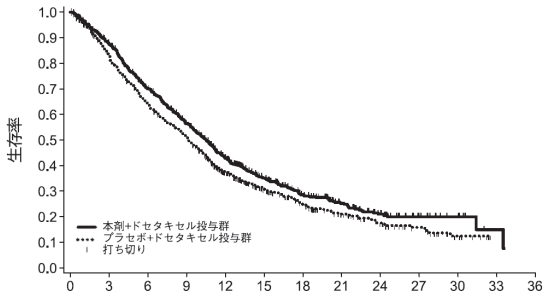
プラチナ製剤を含む一次治療の施行中又は施行後に増悪が認められた進行・再発の非小細胞肺癌患者[注3)] 1253例を対象に、本剤+ドセタキセルとプラセボ+ドセタキセルとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボとドセタキセル75mg/m^2（3週間に1回）[注4)]を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した（投与の際は、本剤の投与後にドセタキセルを投与）。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[19)]。

注3）REVEL試験において、肺出血のリスク因子を有する患者（胸部における腫瘍の主要血管への浸潤や腫瘍内空洞化を認める患者、喀血の既往歴のある患者等）は組入れ対象から除外した。

注4）ドセタキセルの非小細胞肺癌における国内承認用法・用量:通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして60mg/m^2（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜増減すること。ただし、1回最高用量は75mg/m^{2}とする。

表4）外国III相無作為化比較試験（REVEL試験）における成績

	本剤+ドセタキセル投与群	プラセボ+ドセタキセル投与群
症例数	628	625
イベント発現例数	428	456
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	10.5 (9.5-11.2)	9.1 (8.4-10.0)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.857(0.751-0.979) P=0.024	



リスク集団(at risk数)

本剤+ドセタキセル投与群	628	527	415	329	231	156	103	70	45	23	11	2	0
プラセボ+ドセタキセル投与群	625	501	386	306	197	129	86	56	36	23	9	0	0

図5）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REVEL試験）

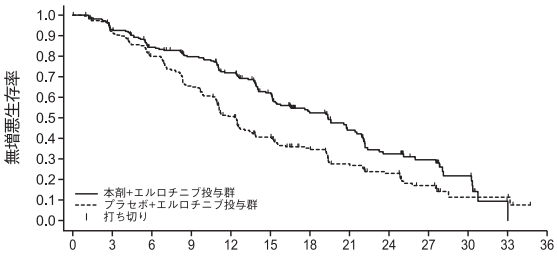
本剤が投与された627例において発現した主な有害事象は、好中球減少症（55.0%）、疲労/無力症（54.7%）、口内炎（23.3%）、鼻出血（18.5%）、末梢性浮腫（16.3%）、粘膜の炎症（16.1%）等であった。[5.9、7.6参照]

17.1.6 国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）

化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異[注5)]陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者449例（日本人症例211例を含む）を対象に、本剤＋エルロチニブとプラセボ＋エルロチニブとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照試験（第III相パート）を実施した。本剤10mg/kg又はプラセボ（2週間に1回）とエルロチニブ150mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。主要評価項目である無増悪生存期間において有意な延長を認めた。1年無増悪生存率は本剤＋エルロチニブ投与群で71.9%（95%信頼区間65.1～77.6）、プラセボ＋エルロチニブ投与群で50.7%（95%信頼区間43.7～57.3）であった[9)]。

表5）国際共同第Ib/III相試験（RELAY試験）における成績

	本剤＋エルロチニブ投与群	プラセボ＋エルロチニブ投与群
症例数	224	225
イベント発現例数	122	158
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	19.35 (15.38-21.55)	12.39 (10.97-13.50)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.591(0.461-0.760) P<0.0001	



リスク集団(at risk数)

本剤+エルロチニブ投与群	224	196	170	154	133	103	69	49	32	20	10	1	0
プラセボ+エルロチニブ投与群	225	196	167	136	99	72	52	37	27	15	4	4	0

図6）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（RELAY試験）

また、RELAY試験において、化学療法歴のない*EGFR*遺伝子変異[注5)]陽性の進行・再発の非小細胞肺癌患者82例（日本人症例68例を含む）を対象に、本剤とゲフィチニブを併用投与する非盲検非対照試験（パートC）を実施した。本剤10mg/kg（2週間に1回）とゲフィチニブ250mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。1年無増悪生存率は65.0%（95%信頼区間52.4～75.1）であった[10)]。

注5）*EGFR*遺伝子の活性型変異であるエクソン19の欠失（Ex19del）又はエクソン21の変異（L858R）が腫瘍組織検体で確認された患者が組み入れられた。

本剤とエルロチニブが併用投与された221例（日本人症例105例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（80.5%）、下痢（70.1%）、高血圧（45.2%）、口内炎（41.6%）、蛋白尿（34.4%）等であった。また、本剤とゲフィチニブが併用投与された82例（日本人症例68例を含む）において発現した主な有害事象は、感染症（67.1%）、下痢（62.2%）、高血圧（45.1%）、口内炎（42.7%）、蛋白尿（40.2%）等であった。[5.9、7.6参照]

〈がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌〉

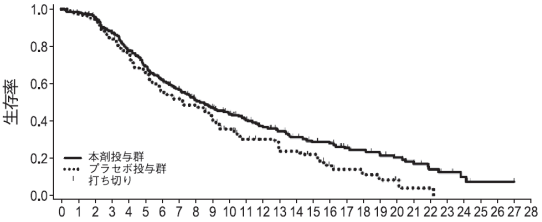
17.1.7 国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）

ソラフェニブに不耐容、又はソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者のうち、ベースライン時の血清AFP値が400ng/mL以上の患者[注6)] 292例（日本人症例59例を含む）を対象に、best supportive care（BSC）との併用において本剤とプラセボとを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相試験を実施した。本剤8mg/kg又はプラセボを2週間に1回投与し、病態の悪化等が認められるまで継続した。主要評価項目である全生存期間において有意な延長を認めた[20)]。

注6）局所療法の適応とならない、肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

表6）国際共同第III相無作為化比較試験（REACH-2試験）における成績

	本剤投与群	プラセボ投与群
症例数	197	95
イベント発現例数	147	74
全生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	8.51 (7.00-10.58)	7.29 (5.42-9.07)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.710(0.531-0.949) P=0.0199	



リスク集団(at risk数)

本剤投与群	197	172	121	87	56	37	26	14	4	0
プラセボ投与群	95	76	50	36	19	12	4	1	0	0

図7）全生存期間のKaplan-Meier曲線（REACH-2試験）

本剤が投与された197例（日本人症例41例を含む）において発現した主な有害事象は、末梢性浮腫（25.4%）、高血圧（24.9%）、蛋白尿（20.3%）、血小板減少症（14.7%）、頭痛（14.2%）等であった。[5.13参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラムシルマブはヒトVEGFR-2に対する抗体であり、VEGF-A、VEGF-C及びVEGF-DのVEGFR-2への結合を阻害することにより、VEGFR-2の活性化を阻害する[21)]。ラムシルマブは、VEGFR-2の活性化阻害により、内皮細胞の増殖、遊走及び生存を阻害し、腫瘍血管新生を阻害すると考えられる[22)]。

18.2 抗腫瘍効果

胃癌患者由来の癌組織片、ヒト胃癌由来MKN-45細胞株、結腸・直腸癌由来HT-29、HCT-8、HCT-116及びColo205細胞株、非小細胞肺癌由来HCC827、NCI-H441、NCI-H460、NCI-H292、NCI-H2122及びNCI-H1975細胞株並びに肝細胞癌由来HuH-7細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DC101（マウスVEGFR-2に対する抗体）は腫瘍増殖抑制作用を示した[23) 26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ラムシルマブ（遺伝子組換え）[Ramucirumab(Genetical Recombination)]［JAN］

本　　質:ラムシルマブは、ヒト血管内皮増殖因子受容体2の細胞外領域に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ラムシルマブは、マウスミエローマ細胞（NS0）により産生される。ラムシルマブは、446個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量:約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈サイラムザ点滴静注液100mg〉

10mL［1バイアル］

〈サイラムザ点滴静注液500mg〉

50mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料: ラムシルマブの生殖発生毒性に関する科学的評価(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.6)

**2）NDBを用いた調査結果の概要(VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価): https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf

3）社内資料: ラムシルマブの反復投与毒性試験(2015年3月26日承認、CTD2.6.6.3)

4）Yamaguchi K, et al.: Gastric Cancer. 2018; 21(6): 1041-1049

5）Ueda S, et al.: Oncologist. 2015; 20(5): 493-494

6）社内資料: 胃癌患者におけるラムシルマブ反復投与(パクリタキセル併用)後の薬物動態(第III相)(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.12)

7）社内資料: 結腸・直腸癌患者におけるラムシルマブ反復投与(FOLFIRI併用)後の薬物動態(第III相)(2016年5月23日承認、CTD2.7.6.4)

8）社内資料: 日本人非小細胞肺癌患者におけるラムシルマブ反復投与(ドセタキセル併用)後の薬物動態(第II相)

9）Nakagawa K, et al.: Lancet Oncol. 2019; (doi: 10.1016/S1470-2045(19)30634-5)

10）社内資料: 非小細胞肺癌を対象とした国際共同第Ib/III相試験(RELAY試験 PartC)

11）社内資料: 肝細胞癌患者におけるラムシルマブ反復投与後の薬物動態(第III相)

12）Chow LQM, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(2): 433-441

13）Wang D, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(4): 727-733

14）Stein MN, et al.: Clin Pharmacol Biopharm. 2016; 5(4): 161-166

15）Fuchs CS, et al.: Lancet. 2014; 383(9911): 31-39

16）Wilke H, et al.: Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1224-1235

17）Tabernero J, et al.: Lancet Oncol. 2015; 16(5): 499-508

18）Yoh K, et al.: Lung Cancer. 2016; 99: 186-193

19）Garon EB, et al.: Lancet. 2014; 384(9944): 665-673

20）Zhu AX, et al.: Lancet Oncol. 2019; 20(2): 282-296

21）社内資料: VEGFリガンドのVEGFR-2への結合に対するラムシルマブの作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)

22）社内資料: ラムシルマブの細胞機能に対する作用(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)

23）社内資料: ヒト胃癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果(2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2)

24）社内資料: ヒト結腸・直腸癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果(2016年5月23日承認、CTD2.6.2.2)

25）社内資料: ヒト非小細胞肺癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

26）社内資料: ヒト肝細胞癌のマウス異種移植モデルにおけるDC101の抗腫瘍効果

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

＊2024年３月改訂（第３版）
2023年８月改訂（第２版、再審査結果）

日本標準商品分類番号	874299

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

	ロンサーフ配合錠T15	ロンサーフ配合錠T20
承認番号	22600AMX00530000	22600AMX00531000
販売開始	2014年５月	2014年５月

抗悪性腫瘍剤

トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合錠
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ロンサーフ® 配合錠 T15
ロンサーフ® 配合錠 T20

Lonsurf® combination tablets

1. 警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、これらの薬剤との併用療法（ホリナート・テガフール・ウラシル療法等）、抗真菌剤フルシトシン又は葉酸代謝拮抗剤（メトトレキサート及びペメトレキセドナトリウム水和物）との併用により、重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがあるので注意すること。［10.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ロンサーフ配合錠T15	ロンサーフ配合錠T20
有効成分	1錠中 トリフルリジン　15mg チピラシル塩酸塩　7.065mg	1錠中 トリフルリジン　20mg チピラシル塩酸塩　9.42mg
添加剤	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒプロメロース、ステアリン酸、マクロゴール6000、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ロンサーフ配合錠T15			ロンサーフ配合錠T20		
性状	白色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。			淡赤色の扁平球状のフィルムコーティング錠である。		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
						
大きさ・質量	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）	直径（mm）	厚み（mm）	質量（mg）
	7.1	2.7	122.7	7.6	3.2	163.6

4. 効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の一次治療及び二次治療としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 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。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 用法及び用量

通常、成人には初回投与量（1回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし（トリフルリジンとして約35mg/m²/回）、朝食後及び夕食後の1日2回、5日間連続経口投与したのち2日間休薬する。これを2回繰り返したのち14日間休薬する。これを1コース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。

体表面積（m²）	初回基準量（トリフルリジン相当量）
1.07未満	35mg/回（70mg/日）
1.07以上～1.23未満	40mg/回（80mg/日）
1.23以上～1.38未満	45mg/回（90mg/日）
1.38以上～1.53未満	50mg/回（100mg/日）
1.53以上～1.69未満	55mg/回（110mg/日）
1.69以上～1.84未満	60mg/回（120mg/日）
1.84以上～1.99未満	65mg/回（130mg/日）
1.99以上～2.15未満	70mg/回（140mg/日）
2.15以上	75mg/回（150mg/日）

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してトリフルリジン（FTD）のC_{max}の上昇が認められることから、空腹時投与を避けること。［16.2.1 参照］

7.2 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、減量又は休薬すること。［8. 参照］

・各コース開始時、「投与開始基準」を満たさない場合は本剤を投与しない。また、「休薬基準」に該当する有害事象が発現した場合は本剤を休薬し、「投与再開基準」まで回復を待って投与を再開する。

	投与開始基準 投与再開基準	休薬基準
血色素量	8.0g/dL以上	7.0g/dL未満
好中球数	1,500/mm³以上	1,000/mm³未満
血小板数	75,000/mm³以上	50,000/mm³未満
総ビリルビン	1.5mg/dL以下	2.0mg/dLを超える
AST（GOT）、ALT（GPT）	施設基準値上限の2.5倍（肝転移症例では5倍）以下	施設基準値上限の2.5倍（肝転移症例では5倍）を超える
クレアチニン	1.5mg/dL以下	1.5mg/dLを超える
末梢神経障害	Grade 2以下	Grade 3以上
非血液毒性	Grade 1以下（脱毛、味覚異常、色素沈着、原疾患に伴う症状は除く）	Grade 3以上

（GradeはCTCAE v3.0に基づく。）

・重度の腎機能障害患者に対しては、投与開始基準を参考に本剤投与の可否を検討し、投与する際は減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し副作用の発現に十分注意すること。[9.2、16.6.1 参照]
・前コース（休薬期間を含む）中に、「減量基準」に該当する有害事象が発現した場合には、本剤の投与再開時において、コース単位で1日単位量として10mg/日単位で減量する。ただし、最低投与量は30mg/日までとする。

	減量基準
好中球数	500/mm³未満
血小板数	50,000/mm³未満

7.3 本剤50mg/日を投与する場合は、朝食後に20mgを、夕食後に30mgを投与する。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊7.4 本剤とベバシズマブ以外の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。

＊7.5 ベバシズマブとの併用に際しては、「17.臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。[17.1.2 参照]

〈がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

＊7.6 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。

8. 重要な基本的注意

本剤の投与により骨髄機能が抑制され、感染症等の重篤な副作用が増悪又はあらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.、11.1.1 参照]

9.1.2 感染症を合併している患者

骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。[8.、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度肝機能障害患者

重度肝機能障害患者は臨床試験で検討していない。

9.3.2 中等度肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者で重度の血中ビリルビン増加が発現したとの報告がある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。[15.2.2 参照]

＊9.4.2 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後6カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.1 参照]

＊9.4.3 男性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児への影響（胎児発育抑制及び胚致死作用）及び催奇形性が報告されている。[2.2、9.4.2 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験（ラット）で終生成長する切歯への影響が報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

*In vitro*試験で、トリフルリジン（FTD）はヒト濃縮型ヌクレオシドトランスポーターCNT1の基質、チピラシル塩酸塩（TPI）はヒト有機カチオントランスポーターOCT2の基質であることが示された。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 （カペシタビン、テガフール、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、テガフール・ウラシル配合剤、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤） [1.2 参照] ホリナート・テガフール・ウラシル療法 レボホリナート・フルオロウラシル療法 [1.2 参照] 抗真菌剤フルシトシン [1.2 参照] 葉酸代謝拮抗剤 （メトトレキサート、ペメトレキセドナトリウム水和物） [1.2 参照]	重篤な骨髄抑制等の副作用が発現するおそれがある。	チミジル酸合成酵素阻害作用を有するフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の併用により、トリフルリジン（FTD）のDNA取り込みが増加する可能性がある。 本剤中のチピラシル塩酸塩（TPI）がチミジンホスホリラーゼ（TPase）を阻害することにより、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤等の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等	骨髄抑制、消化管障害等が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。	骨髄抑制、消化管障害等が相互に増強される。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制

好中球減少（58.2%）、貧血（29.6%）、白血球減少（21.0%）、血小板減少（18.0%）、リンパ球減少（4.3%）、発熱性好中球減少症（2.4%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.、9.1.1、9.1.2 参照]

＊11.1.2 感染症（5.6%）

肺炎（0.8%）、敗血症（0.4%）等の感染症があらわれ、死亡に至る症例が報告されている。[8. 参照]

11.1.3 間質性肺疾患（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
＊ 消化器	下痢、悪心、嘔吐、食欲減退	口内炎、腹痛	便秘、イレウス、腸炎、胃炎	
全身症状	疲労、無力症		発熱、浮腫、脱水	
肝臓胆道系			血中ビリルビン増加、血中アルブミン減少	
腎臓			尿中蛋白陽性	
循環器			心房細動	心筋虚血、心房粗動

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明
精神神経			味覚異常、頭痛、めまい、末梢性感覚障害	
筋骨格系			筋肉痛	
＊皮膚皮下組織			脱毛症、皮疹／落屑、手足症候群、そう痒症	
その他			体重減少、血中ナトリウム減少、血中カリウム減少、インフルエンザ様症状、鼻出血、低血圧、結膜炎	尿糖陽性

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤に含まれるトリフルリジン（FTD）はヌクレオシド系抗癌剤であり、抗ウィルス薬のうちチミジン誘導体（ジドブジン、サニルブジン等）と同様の活性化経路を有しており、本剤と他のチミジン誘導体を併用した場合、両剤の効果が減弱される可能性が考えられる。

15.2 非臨床試験に基づく情報

＊15.2.1 遺伝毒性に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験において、陽性の結果が報告されている。［9.4.2、9.4.3 参照］

15.2.2 ラットに反復投与した場合に、黄体数の増加が報告されている。［9.4.1 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人固形癌患者に本剤を15～35mg/m²/回の用量で1日2回（朝・夕食後）5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返したときのFTD及びTPIの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図表に示す。血漿中FTD濃度は反復投与により増加し、単回投与時と比較してC_{max}は1.4倍、AUCは2.6倍に増加したが、血漿中TPI濃度に蓄積は認められなかった。15～35mg/m²/回の用量範囲でFTD及びTPIのC_{max}及びAUC_{0-10hr}は概ね用量に応じて増加した[1]。

本剤を15～35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTDの薬物動態パラメータ

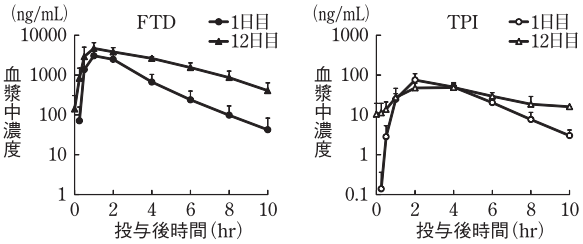
用量（mg/m²/回）	日	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-10hr}（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
15	1	6	1009±491	1.7±1.3	2037±773	1.39±0.38[a]
	12	6	1205±421	1.6±0.7	5478±2849	2.44±1.57
20	1	3	1840±737	1.2±0.8	4347±535	1.17±0.15
	12	3	2747±610	1.7±0.6	9994±2109	1.52±0.34
25	1	3	2450±1021	1.5±0.9	4281±1380	1.49±0.59
	12	3	2757±1173	1.3±0.6	8656[b]	1.96±0.10
30	1	3	3677±1459	1.2±0.8	8229±1441	1.88±0.73
	12	3	5437±1685	1.3±0.6	23672±7844	2.33±1.26
35	1	6	3338±767	1.3±0.5	8678±1786[a]	1.41±0.38
	12	6	4752±1697	1.9±1.6	20950±2237	1.97±0.51

平均値±標準偏差、a）n=5、b）n=2

本剤を15～35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中TPIの薬物動態パラメータ

用量（mg/m²/回）	日	n	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-10hr}（ng・hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
15	1	6	25.8±14.7	2.6±1.6	117±84	2.27±0.74
	12	6	44.1±51.8	2.8±1.5	234±283	2.89±0.83
20	1	3	43.1±6.5	1.7±0.6	166±29	1.53±0.17
	12	3	41.8±14.7	2.7±1.2	161±41	1.82±0.18
25	1	3	54.2±28.5	1.7±0.6	214±79	1.78±0.27
	12	3	50.2±13.1	2.7±1.2	300[b]	4.01±3.57
30	1	3	136±77	2.7±1.2	521±338	1.66±0.37
	12	3	99.6±43.8	2.7±1.2	447±278	2.21±0.62
35	1	6	76.6±32.1	2.3±0.8	281±99[a]	1.67±0.22
	12	6	70.0±43.4	2.3±0.8	317±182	2.37±0.93

平均値±標準偏差、a）n=5、b）n=2



本剤を35mg/m²/回で単回投与及び1日2回反復投与したときの午前投与後の血漿中FTD及びTPI濃度推移
平均値＋標準偏差（n=6）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

日本人固形癌患者（14例）に本剤を35mg/m²/回で食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してFTDのAUCは変化しなかったが、FTDのC_{max}、TPIのC_{max}及びAUCは食事によりそれぞれ61%、56%及び56%に低下した[2]。［7.1 参照］

16.3 分布

*In vitro*試験においてFTDのヒト血漿蛋白結合率は96.7～97.3%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった。TPIの蛋白結合率は1.3～7.1%であった。*In vitro*試験で、FTDはヒトCNT1の基質であることが示された[3]。

16.4 代謝

FTDはチミジンホスホリラーゼ（TPase）によりトリフルオロチミン（FTY）に代謝され、更に5-カルボキシウラシルに代謝される。ヒト血漿及び尿中でTPIの代謝物はほとんど認められなかった。

16.5 排泄

16.5.1 日本人固形癌患者21例を対象に、本剤を15～35mg/m²/回の用量で単回投与したときのFTD及びTPIの投与後10時間までの尿中排泄率はいずれの用量においても概ね一定であり、それぞれ0.963～7.64%及び19.0～22.9%であった。FTYの尿中排泄率はFTDの用量の11.9～27.2%であり、FTDは主にFTYに代謝され尿中に排泄された。*In vitro*試験で、TPIはヒトOCT2の基質であることが示された[1]。

16.5.2 固形癌患者を対象に^{14}Cで標識したFTD又はTPIを配合した本剤を60mgで単回投与したとき（それぞれ4例）、FTDは、投与量の60%が体外に排泄され、その55%がFTYとFTDのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。排泄された放射能は投与後24時間までに、ほぼ尿中に回収された。一方TPIは、投与量の77%が体外に排泄され、50%が糞中に、27%が尿中に排泄された[4]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形癌患者に本剤を35mg/m²/回（重度腎機能障害患者は20mg/m²/回）の用量で1日2回（朝・夕食後）5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返したとき、軽度（12例）、中等度（10例）及び重度（6例）の腎機能障害（CLcrはそれぞれ60～89mL/min、30～59mL/min及び15～29mL/min）のある患者におけるFTD及びTPIのDay 12の薬物動態パラメータを表に示す（外国人データ）。［7.2 参照］

腎機能障害患者に本剤を35mg/m²/回（重度腎機能障害患者は20mg/m²/回）で1日2回反復投与したときの血漿中FTD及びTPIの薬物動態パラメータ

群	日	n	FTD		TPI	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng・hr/mL)
A	12	10	5235±2662	20131±7398	48.78±21.88	247.27±99.68[c]
B	12	12	4763±2573	22539±13320	77.62±43.25	401.89±116.10[d]
C	12	10	6014±2273	30398±7742[a]	111.67±53.49	602.09±321.17[a]
D	12	6	4162±1728	30614±18278[b]	126.33±54.02	2185.00、1254.68[e]

平均値±標準偏差、A：腎機能正常患者、B：軽度の腎機能障害患者、C：中等度の腎機能障害患者、D：重度の腎機能障害患者、a）n=8、b）n=3、c）n=9、d）n=10、e）n=2のため個別の値を示す。

16.6.2 肝機能障害患者

固形癌患者に本剤を35mg/m²/回の用量で1日2回（朝・夕食後）5日間連続経口投与した後2日間休薬、これを2回繰り返したとき、軽度（8例）及び中等度（3例）の肝機能障害（それぞれ、NCI分類のGroup B及びC）のある患者におけるFTD及びTPIのDay 12の薬物動態パラメータを表に示す。重度の肝機能障害のある患者の薬物動態は検討していない[5]（外国人データ）。

肝機能障害患者に本剤を35mg/m²/回で1日2回反復投与したときの血漿中FTD及びTPIの薬物動態パラメータ

群	日	n	FTD		TPI	
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng・hr/mL)
A	12	8	4669±1996	20392±5609[a]	72.50±60.77	335.44±230.06[a]
B	12	8	3860±1232	17489±7379	60.18±21.07	304.98±112.05[a]
C	12	3	4277±153	15406±1244	98.87±65.27	494.65±287.56

平均値±標準偏差、A：肝機能正常患者、B：軽度の肝機能障害患者、C：中等度の肝機能障害患者、a）n=7

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈結腸・直腸癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

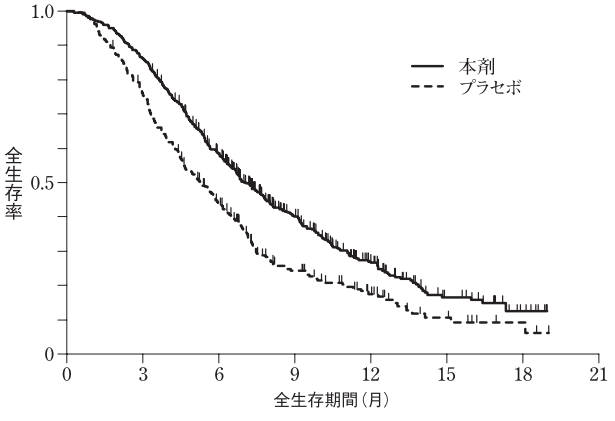
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗VEGFモノクローナル抗体、並びに*KRAS*遺伝子が野生型の場合は少なくとも1種類以上の抗EGFRモノクローナル抗体を含む2レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌患者（本剤534例、プラセボ266例）を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した[6]。[5.3 参照]

全生存期間の結果

治療群	症例数（日本人）	全生存期間 中央値（月）(95%信頼区間)	P値（片側）[a]	ハザード比[b] (95%信頼区間)
本剤	534 (178)	7.1 (6.5, 7.8)	<0.0001	0.68 (0.58, 0.81)
プラセボ	266 (88)	5.3 (4.6, 6.0)		

a）*KRAS*遺伝子型（野生型、変異型）、初回転移診断からの期間（18ヶ月未満、18ヶ月以上）、地域（日本、欧米）を層とした層別log-rank検定に基づき算出した。

b）*KRAS*遺伝子型（野生型、変異型）、初回転移診断からの期間（18ヶ月未満、18ヶ月以上）、地域（日本、欧米）を層としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤（例）	534	459	294	137	64	23	7
プラセボ（例）	266	198	107	47	24	9	3

全生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現率は85.7%（457/533例）であった。主な副作用は、好中球減少53.8%（287例）、悪心39.6%（211例）、ヘモグロビン減少32.1%（171例）、白血球減少31.0%（165例）、疲労28.1%（150例）、食欲減退26.5%（141例）、下痢23.6%（126例）、嘔吐20.1%（107例）、血小板減少19.9%（106例）であった。

＊17.1.2 海外第Ⅲ相試験

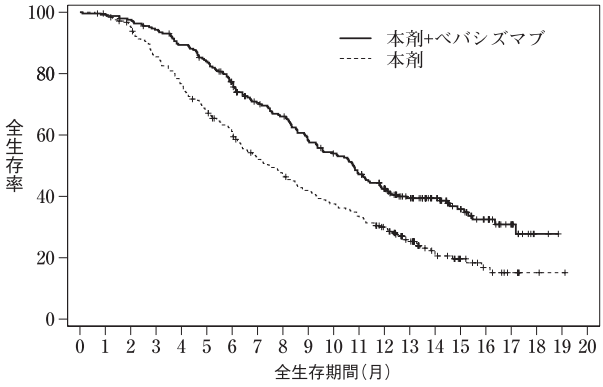
フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン、オキサリプラチン及び抗VEGFモノクローナル抗体、並びに*KRAS*遺伝子が野生型の場合は少なくとも1種類以上の抗EGFRモノクローナル抗体を含む2レジメン以上の前治療歴を有していた進行又は再発結腸・直腸癌患者（本剤とベバシズマブとの併用投与[注] 246例、本剤単剤投与246例）を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤とベバシズマブの併用投与は本剤の単独投与に比較して、全生存期間を有意に延長した[7]。[5.3、7.5 参照]

全生存期間の結果

治療群	症例数	全生存期間 中央値（月）(95%信頼区間)	P値（片側）[a]	ハザード比 (95%信頼区間)[b]
本剤/ベバシズマブ	246	10.8 (9.4, 11.8)	<0.001	0.61 (0.49, 0.77)
本剤	246	7.5 (6.3, 8.6)		

a）*RAS*遺伝子（野生型、変異型）、初回転移診断からの期間（18ヶ月未満、18ヶ月以上）、地域（北米、欧州）を層とした層別log-rank検定に基づき算出した。

b）*RAS*遺伝子（野生型、変異型）、初回転移診断からの期間（18ヶ月未満、18ヶ月以上）、地域（北米、欧州）を層としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤+ベバシズマブ（例）	246	230	183	131	88	37	2
本剤（例）	246	205	143	95	63	16	2

本剤とベバシズマブの併用投与による副作用発現率は90.7%（223/246例）であった。主な副作用は、好中球減少症60.2%（148例）、悪心33.3%（82例）、貧血23.6%（58例）、無力症19.1%（47例）、嘔吐16.7%（41例）、疲労16.3%（40例）、血小板減少症15.4%（38例）、下痢15.4%（38例）、好中球数減少13.8%（34例）、食欲減退12.2%（30例）、口内炎10.6%（26例）、血小板数減少8.9%（22例）であった。

注）本剤35mg/m²/回を1日2回、5日間連続投与したのち2日間休薬した。これを2回繰り返したのち14日間休薬した。これを1コースとして投与を繰り返した。ベバシズマブは各サイクルの1日目および15日目に5mg/kgを静脈内投与した。

〈胃癌〉

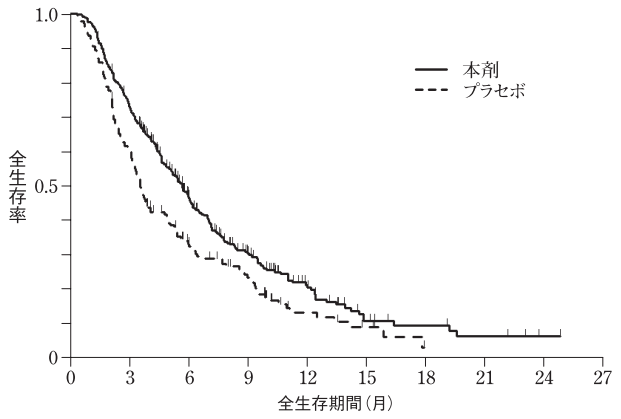
17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、白金系抗悪性腫瘍剤並びにタキサン系抗悪性腫瘍剤及び/又はイリノテカンを用いた化学療法並びにヒト上皮細胞増殖因子受容体2（HER2）/neu陽性（HER2+）が判明している場合は抗HER2療法を含む2レジメン以上の治療歴を有していた治癒切除不能な進行・再発胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者（本剤337例、プラセボ170例）を対象とした第Ⅲ相比較試験の結果、本剤はプラセボに比較して、全生存期間を有意に延長した[8]。

全生存期間の結果

治療群	症例数（日本人）	全生存期間 中央値（月） (95%信頼区間)	P値 (片側) a)	ハザード比 b) (95%信頼区間)
本剤	337 (46)	5.7 (4.8, 6.2)	0.0003	0.69 (0.56, 0.85)
プラセボ	170 (27)	3.6 (3.1, 4.1)		

a) 地域（日本、日本以外）、ECOG PS（0、1）及びラムシルマブの治療歴（あり、なし）を層とした層別log-rank検定に基づき算出した。
b) 地域（日本、日本以外）、ECOG PS（0、1）及びラムシルマブの治療歴（あり、なし）を層としたCox比例ハザードモデルに基づき算出した。



月	0	3	6	9	12	15	18
本剤（例）	337	240	124	66	31	11	7
プラセボ（例）	170	101	47	29	10	5	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現率は80.9%（271/335例）であった。主な副作用は、好中球減少51.3%（172例）、ヘモグロビン減少31.3%（105例）、悪心25.4%（85例）、白血球減少21.8%（73例）、疲労21.5%（72例）、食欲減退18.2%（61例）、下痢16.1%（54例）、血小板減少15.2%（51例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヒト腫瘍由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、DNAに取り込まれたFTDの量と腫瘍増殖抑制効果が相関したことから、本剤の腫瘍増殖抑制効果はFTDに基づき、また、DNAにFTDが取り込まれることによって腫瘍増殖抑制効果が発揮されると推測される。

また、サルにFTDを単独で経口投与した場合、血中にFTDはほとんど認められないが、FTDの分解酵素であるTPaseを阻害するTPIを併用することによりFTDの血中濃度が維持された[9~11]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト結腸・直腸癌由来COL-1細胞株及びHCT-116細胞株、並びにヒト胃癌由来SC-2細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本剤は腫瘍増殖抑制効果を示した。また、ヒト結腸・直腸癌由来KM20C細胞株を腹腔内移植したヌードマウスにおいて、本剤は延命効果を示した[12~14]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 トリフルリジン

一般的名称：トリフルリジン（Trifluridine）

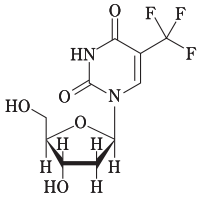
化学名：2'-Deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine

分子式：$C_{10}H_{11}F_3N_2O_5$

分子量：296.20

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノールに溶けやすく、水及びエタノール（99.5）にやや溶けやすい。

化学構造式：



融　点：約182℃（分解）

19.2 チピラシル塩酸塩

一般的名称：チピラシル塩酸塩（Tipiracil Hydrochloride）

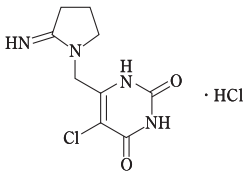
化学名：5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride

分子式：$C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$

分子量：279.12

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
水にやや溶けやすく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

化学構造式：



融　点：約241℃（分解）

22. 包装

〈ロンサーフ配合錠T15〉

PTP包装（乾燥剤入り）：20錠（10錠×2）、60錠（10錠×2×3）

〈ロンサーフ配合錠T20〉

PTP包装（乾燥剤入り）：20錠（10錠×2）、60錠（10錠×2×3）

＊23. 主要文献

1) Doi, T. et al. : Br. J. Cancer. 2012 ; 107 : 429-434
2) Yoshino, T. et al. : Cancer Sci. 2016 ; 107 (5) : 659-665
3) Takahashi, K. et al. : J. Pharm. Sci. 2015 ; 104 (9) : 3146-3153
4) Lee, JJ. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 2016 ; 77 (3) : 515-526
5) Saif, MW. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2019 ; 85 (6) : 1239-1246
6) Mayer, RJ. et al. : NEJM. 2015 ; 372 (20) : 1909-1919
7) Prager, GW. et al. : NEJM. 2023 ; 388 (18) : 1657-1667
8) Shitara, K. et al. : Lancet Oncol. 2018 ; 19 : 1437-1448
9) Emura, T. et al. : Int. J. Mol. Med. 2004 ; 13 : 249-255
10) Fukushima, M. et al. : Biochem. Pharmacol. 2000 ; 59 : 1227-1236
11) Emura, T. et al. : Int. J. Oncol. 2005 ; 27 : 449-455
12) ヒト大腸癌由来株COL-1及びHCT-116のヌードマウス皮下移植モデルに対するTAS-102の抗腫瘍効果「11TA01試験」（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.2.2）
13) ヒト胃癌株SC-2に対するTAS-102の有効用量検索試験「20061-003試験」（承認年月日：2014年3月24日、CTD2.6.2.2）
14) Tanaka, N. et al. : Oncol. Rep. 2014 ; 32 : 2319-2326

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課
〒101-8444　東京都千代田区神田錦町1-27
TEL　0120-20-4527

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

＊2024年2月改訂（第3版）
2022年12月改訂（第2版、再審査結果）

貯法：室温保存
有効期間：30ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
22500AMX00886000	2013年5月

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤
レゴラフェニブ錠
劇薬、処方箋医薬品注）

スチバーガ®錠40mg

Stivarga tablets 40mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

D3

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.3、8.2、11.1.3参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

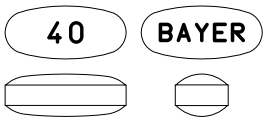
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	スチバーガ錠40mg
有効成分	1錠中レゴラフェニブ40mg含有（レゴラフェニブ水和物として41.49mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	スチバーガ錠40mg
剤形	楕円形のフィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	
長径	16mm
短径	7mm
厚さ	5.6mm
質量	472.00mg
識別コード	40　BAYER

4．効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.2 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.3 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍〉

5.4 イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。

5.5 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

5.6 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体のCmax及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のCmax及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。［16.2.1参照］

7.3 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回80mgを下限とすること）。

・手足症候群［8.1、11.1.1参照］

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード2	1回目： 本剤の投与量を40mg(1錠)減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0～1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。
	7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは3回目： グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量する。
	4回目： 本剤の投与を中止する。
グレード3	1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量する。
	3回目： 本剤の投与を中止する。

・肝機能検査値異常[1.2、8.2、11.1.3参照]

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT又はASTが正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。
ALT又はASTが正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。
	2回目： 本剤の投与を中止する。注1)
ALT又はASTが正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。注1)
ALT又はASTが正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。注1) ジルベール症候群注2)の患者においてALT又はASTの上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定するALT又はASTの基準に従う。

注1)肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。

注2)本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。

・高血圧[8.3、11.1.7参照]

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2(無症候性)	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg(1錠)減量する。
グレード2(症候性)	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg(1錠)減量する。
グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量する。 投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40mg(1錠)減量する。
グレード4	本剤の投与を中止する。

・その他の副作用

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg(1錠)減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[7.3、11.1.1、11.1.2参照]

8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.3、11.1.3参照]

8.3 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[7.3、9.1.1、11.1.7参照]

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。

8.5 タンパク尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿タンパクを観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8.6 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

8.7 血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

8.8 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.7参照]

9.1.2 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある。[11.1.4参照]

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。[11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者は臨床試験で除外されている。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験(0.4mg/kg～1.6mg/kgを器官形成期に経口投与)において、着床後胚死亡及び胎児奇形(内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている[1)]。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450(CYP)3A4及びグルクロン酸転移酵素(UGT)1A9により代謝される。本剤の活性代謝物(N-オキサイド体であるM-2及びN-オキサイドアミド体であるM-5)は、乳癌耐性タンパク(BCRP)及びP-糖タンパク(P-gp)の基質であることが示されている。また、定常状態における未変化体、M-2及びM-5の血漿中濃度は、UGT1A1、UGT1A9、BCRP、CYP2C9、CYP2B6、CYP2D6及びCYP3A4を阻害する濃度に達する可能性がある。[16.3、16.4、16.7.1参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導薬(リファンピシン等)	本剤単回投与とリファンピシンとの併用により、未変化体のAUC及びCmaxはそれぞれ50%及び20%減少した。M-2のCmaxは1.6倍に増加し、M-5のAUC及びCmaxはそれぞれ3.6倍及び4.2倍に増加したが、M-2のAUCは変化しなかった。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	*In vitro* 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。
CYP3A4阻害薬(ケトコナゾール等)	本剤単回投与とケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により、未変化体のAUC及びCmaxはそれぞれ33%及び40%増加した。M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94%及び93%減少し、Cmaxはそれぞれ97%及び94%減少した。CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	*In vitro* 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。
イリノテカン	イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCはそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxはそれぞれ22%増加及び9%減少した。	*In vitro* 試験において、本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。
BCRPの基質となる薬剤(ロスバスタチン等)	ロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンのAUC及びCmaxはそれぞれ3.8倍及び4.6倍に増加した。左記薬剤を併用する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	*In vitro* 試験において、本剤はBCRPを阻害することが示されている。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 手足症候群(50.3%)

皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。[7.3、8.1参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(0.1%)、**多形紅斑**(0.7%)

[8.1参照]

11.1.3 劇症肝炎(頻度不明)、**肝不全**(0.3%)、**肝機能障害**(7.7%)、**黄疸**(0.9%)

AST、ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例が報告されている。[1.2、7.3、8.2参照]

11.1.4 出血(8.8%)

消化管出血(1.8%)、喀血(0.2%)、肺出血(0.2%)、腹腔内出血(0.1%)、膣出血(0.1%)、脳出血(頻度不明)、鼻出血(4.8%)、血尿(0.9%)等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.1.5 間質性肺疾患(頻度不明)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.8参照]

11.1.6 血栓塞栓症

心筋虚血(0.2%)、心筋梗塞(0.2%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

11.1.7 高血圧(29.2%)、高血圧クリーゼ(0.2%)

血圧の上昇が認められることがあるので、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止すること。[7.3、8.3、9.1.1参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症(0.1%)

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

11.1.9 消化管穿孔(0.1%)、消化管瘻(0.1%)

死亡に至る例が報告されている。

11.1.10 血小板減少(9.0%)

[8.7参照]

＊11.1.11 動脈解離(頻度不明)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[3]。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、不眠、浮動性めまい、錯感覚	回転性めまい、失声症、傾眠、知覚過敏、振戦	
感覚器		味覚異常、耳鳴	耳不快感	
消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、消化不良、口腔内潰瘍形成	腹水、鼓腸、腹部膨満、胃腸炎、嚥下障害、口唇炎、痔核、肛門の炎症、歯周病、膵炎、胃食道逆流	
循環器			頻脈、QT延長、動悸	
呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻漏、鼻炎	
血液		貧血、好中球減少、白血球減少	リンパ球減少、INR上昇	
肝臓		高ビリルビン血症、AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇	肝機能異常、γ-GTP上昇	
腎臓		タンパク尿、血中クレアチニン上昇	BUN上昇、総タンパク減少、高尿酸血症	
筋・骨格系		筋痙縮、関節痛	筋力低下、筋骨格硬直	
皮膚	発疹	脱毛、皮膚乾燥、そう痒、紅斑、ざ瘡、皮膚はく脱、過角化	多汗症、じん麻疹、爪の障害、はく脱性発疹、皮膚亀裂、皮膚毒性、皮膚肥厚	
その他	疲労、疼痛、無力症、体重減少、粘膜炎	感染、発熱、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、脱水、低カルシウム血症、倦怠感、低マグネシウム血症	甲状腺機能亢進症、ほてり、全身健康状態低下、悪寒、高トリグリセリド血症、尿潜血	CK上昇

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後にケラトアカントーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)の病理組織学的検査において、精巣(精細管萎縮、成熟遅延、巨細胞)、卵巣(萎縮、のう胞状黄体)、子宮(萎縮)の形態学的変化が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

16．薬物動態

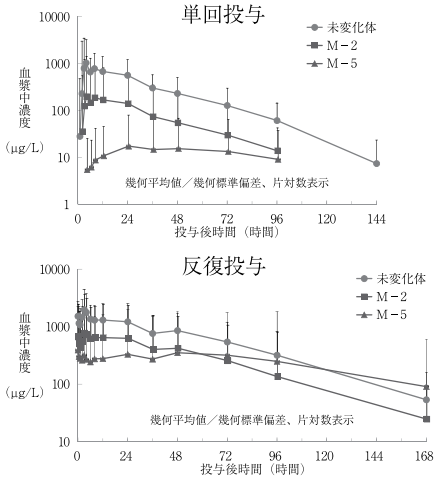
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人固形がん患者に本剤160mgを1日1回、単回(15例)又は21日間反復投与(12例)した際の血漿中未変化体濃度は、投与約4時間後に明瞭なピークを示し、続いて48時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移したことから、本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆された。定常状態における未変化体、M-2及びM-5の血漿中濃度のCmaxの蓄積比はそれぞれ2.0、4.8及び36であり、AUC(0-24)の蓄積比はそれぞれ2.1、5.2及び37であった[4]。

		AUC (mg・h/L)	AUC(0-24) (mg・h/L)	Cmax (mg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与	未変化体	34.6 (84.2)	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4.0 (1.9-8.1)	27.4 (29.9)
	M-2	7.82 (301)	3.70 (341)	0.273 (389)	4.3 (2.8-24.0)	24.8 (27.7)
	M-5	3.44 (112)	0.380 (164)	0.0311 (167)	24.0 (2.8-71.3)	60.8 (78.2)
反復投与	未変化体	-	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	3.6 (0.6-47.9)	30.4 (26.2)
	M-2	-	15.6 (213)	1.04 (214)	4.3 (0.6-47.9)	29.5 (24.1)
	M-5	-	7.12 (459)	0.515 (414)	35.6 (0.6-73.2)	57.5 (33.7)

幾何平均値(幾何CV%)　※：tmax：中央値(範囲)



外国人固形がん患者に本剤120～220mg[注1)]投与時の定常状態における未変化体のAUC(0-24)は用量に伴い増加したが、その増加は用量比を下回るものであった。Cmaxは増量による上昇はみられなかった。

注1)本剤の承認用量は160mg/日である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康男性に本剤160mgを低脂肪食(約319kcal、脂肪含量8.2g)摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ136、140及び123%、Cmaxはそれぞれ154、130及び112%となった。また、高脂肪食(約945kcal、脂肪含量54.6g)摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ148、80及び49%、Cmaxはそれぞれ173、72及び41%となった。[7.2参照]

16.3 分布

*In vitro*試験において、未変化体、M-2及びM-5の血漿タンパク結合率は、それぞれ99.5、99.8及び99.95%であった。また、*in vitro*試験においてM-2及びM-5はBCRP及びP-gpの基質であることが示されている。[10.参照]

16.4 代謝

*In vitro*試験において、本剤は、CYP3A4によって酸化的に代謝され、また、未変化体と同様の薬理活性を有するM-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。さらに、*in vitro*試験において、本剤はUGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されている。[10.参照]

16.5 排泄

外国人健康男性4例に[^{14}C]レゴラフェニブ120mgを経口投与した際、投与量の90%が投与後12日以内に排泄され、71%(未変化体47%、代謝物24%)が糞中に、19%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度の腎機能障害(eGFR 60～89mL/min/1.73m^2)のある患者(日本人を含む)に本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の定常状態における未変化体、M-2及びM-5のAUC及びCmaxは、腎機能が正常な患者と類似していた。eGFR(estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過量)はMDRD式により算出した。腎機能が正常又は軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス60mL/min以上)のある患者及び重度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス15～29mL/min)のある患者(外国人)に本剤160mgを単回経口投与、又は本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の定常状態における未変化体、M-2及びM-5の薬物動態パラメータ[幾何平均値(幾何CV%)]は、以下のとおりであった。

	腎機能障害の重症度	測定対象	N	AUC (0-t_{last})[a] (mg・h/L)	AUC(0-24) (mg・h/L)	Cmax (mg/L)
単回投与	正常又は軽度	未変化体	18	67.2 (45.5)	30.0 (39.8)	2.45 (47.0)
		M-2	18	27.8 (80.4)	13.5 (70.0)	1.01 (66.7)
		M-5	18	5.25 (145)	1.17 (116)[b]	0.0877 (125)
	重度	未変化体	6	76.6 (50.3)	28.4 (62.0)	2.00 (69.7)
		M-2	6	19.0 (58.7)	7.93 (72.7)	0.525 (69.6)
		M-5	6	2.34 (79.8)	0.474 (101)[c]	0.0341 (67.0)
反復投与	正常又は軽度	未変化体	13	133 (55.1)	56.0 (56.4)	3.52 (54.9)
		M-2	13	136 (64.9)	53.9 (63.1)	3.52 (58.8)
		M-5	13	183 (128)	49.7 (130)	3.25 (133)
	重度	未変化体	4	111 (54.8)	45.2 (45.8)	2.87 (62.2)
		M-2	4	92.3 (280)	35.0 (207)	2.29 (257)
		M-5	4	134 (459)	34.2 (438)	2.23 (659)

a：投与0時間から最終データ取得時までのAUC、b：N=17、c：N=5

なお、中等度の腎機能障害(eGFR 30～59mL/min/1.73m^2)のある患者の成績は限られている。また、末期腎疾患の患者における薬物動態は検討していない。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mg[注2)]を単回投与した際の臨床成績(外国人)では、軽度及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類A、Child-Pugh分類B)のある患者の未変化体、M-2及びM-5のAUC及びCmaxは、肝機能が正常な患者と類似していた。重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者の薬物動態は検討していない。[9.3.1参照]

注2)本剤の承認用量は160mg/日である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 相互作用の機序

*In vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体はCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3A4を、M-2はCYP2C8、CYP2C9、CYP2D6及びCYP3A4を、M-5はCYP2C8を阻害する可能性が示唆された。また、*in vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体及びM-2はUGT1A1及びUGT1A9を介するグルクロン酸抱合を阻害し、M-5はUGT1A1を阻害する可能性が示唆された。さらに、*in vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において未変化体はP-gp及びBCRPを阻害する可能性が示唆された。[10.参照]

16.7.2 その他の薬剤

外国人固形がん患者を対象に本剤併用投与がCYPプローブ基質の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりロシグリタゾン(CYP2C8基質)、ワルファリン(CYP2C9基質)、及びミダゾラム(CYP3A4基質)のAUCはそれぞれ102、125及び112%、Cmaxはそれぞれ99.1、126及び128%となった。また、オメプラゾール(CYP2C19基質)については、本剤併用投与により投与6時間後の血漿中5-OHオメプラゾール／オメプラゾール濃度比は96.1%となった。

外国人固形がん患者を対象に本剤併用投与がジゴキシン(P-gp基質)の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりジゴキシンのAUC(0-24)及びCmaxはそれぞれ105及び112%となった。
外国人健康男性を対象にフラジオマイシン(経口剤：国内未発売)が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94.3、23.7及び14.1%、Cmaxはそれぞれ96.2、18.4及び19.6%となった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

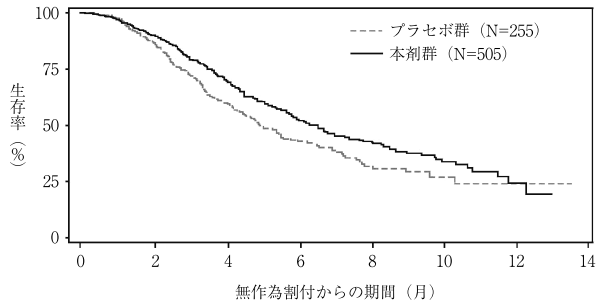
17.1.1 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン[注1)]、イリノテカン及びベバシズマブ、並びに腫瘍組織における*KRAS*遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療後に増悪した、若しくはこれらの治療法が適応とならない遠隔転移を有する結腸・直腸癌の患者760例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人100例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg1日1回食事(総熱量に占める脂肪の割合は30%未満)摂取後に3週間投与＋1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた(CORRECT試験)[5)]。

注1)術後補助化学療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後6ヵ月以内に増悪した患者は、遠隔転移後にオキサリプラチンが投与されていなくても対象とした。

評価項目	本剤群 (N=505)※	プラセボ群 (N=255)※	P値 (片側検定)	ハザード比
全生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	196 (178、222)	151 (134、177)	0.005178	0.774 (0.636、0.942)

※：日本人例数は本剤群67例、プラセボ群33例であった。



プラセボ群	221	150	75	32	9	3
本剤群	452	352	187	93	33	7

副作用(臨床検査値異常を含む)は500例中(日本人65例を含む)465例(93.0%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群225例(45.0%)、下痢169例(33.8%)、食欲減退152例(30.4%)、疲労145例(29.0%)、発声障害142例(28.4%)、高血圧139例(27.8%)、発疹113例(22.6%)等であった。

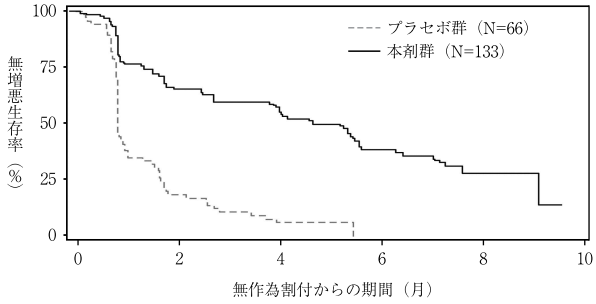
〈がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

イマチニブ及びスニチニブによる治療後に増悪した切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者199例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人17例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg1日1回食事(総熱量に占める脂肪の割合は30%未満)摂取後に3週間投与＋1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、無増悪生存期間の有意な延長が認められた(GRID試験)[6)]。

評価項目	本剤群 (N=133)※	プラセボ群 (N=66)※	P値 (片側検定)	ハザード比
無増悪生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	147 (122、173)	28 (28、32)	<0.000001	0.268 (0.185、0.388)

※：日本人例数は本剤群12例、プラセボ群5例であった。



プラセボ群	12	5	0	0
本剤群	82	72	27	9

副作用(臨床検査値異常を含む)は132例中(日本人12例を含む)130例(98.5%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群87例(65.9%)、高血圧64例(48.5%)、下痢53例(40.2%)、発声障害44例(33.3%)、疲労39例(29.5%)、発疹38例(28.8%)、脱毛31例(23.5%)、口内炎30例(22.7%)、疼痛29例(22.0%)、食欲減退28例(21.2%)等であった。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

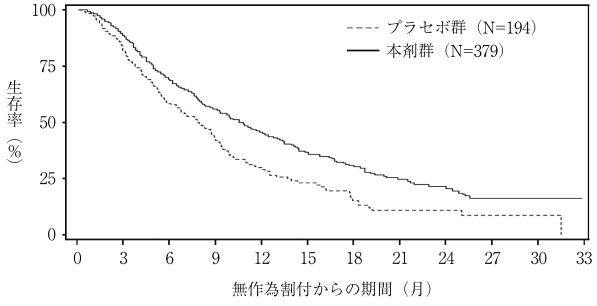
17.1.3 国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験

ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者[注2)]573例(Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人40例を含む)を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg1日1回軽食後に3週間投与＋1週間休薬(本剤群)とプラセボ投与(プラセボ群)を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた。なお、ソラフェニブに関連する副作用のためソラフェニブによる治療を中止した患者、又はソラフェニブによる治療において1日1回400mg未満の用量でしか忍容できなかった患者は、本試験から除外された(RESORCE試験)[7)]。

注2)局所療法の適応とならない患者、及び肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が対象とされた。

評価項目	本剤群 (N=379)※	プラセボ群 (N=194)※	P値 (片側検定)	ハザード比
全生存期間 中央値(日) (95%信頼区間)	323 (276、369)	237 (192、269)	0.000020	0.627 (0.500、0.785)

※：日本人例数は本剤群30例、プラセボ群10例であった。



プラセボ群	149	95	62	37	26	16	8	5	3	1
本剤群	316	224	170	122	78	54	34	21	10	4

副作用(臨床検査値異常を含む)は374例中(日本人30例を含む)347例(92.8%)に認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群191例(51.1%)、下痢126例(33.7%)、高血圧89例(23.8%)、食欲減退88例(23.5%)、疲労80例(21.4%)等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レゴラフェニブは、腫瘍血管新生(VEGFR1～3、TIE2)、腫瘍微小環境(PDGFR、FGFR)及び腫瘍形成(KIT、RET、RAF-1、BRAF)に関わるキナーゼを阻害する(*in vitro*)。また、変異型KIT(V560G、V654A、D816H、D820Y及びN822K変異)の活性を阻害する(*in vitro*)。レゴラフェニブは、腫瘍を移植したマウス又はラットにおいて、腫瘍血管新生を抑制し、腫瘍細胞増殖のシグナル伝達経路を阻害した[8)-10)]。

18.2 抗腫瘍効果

レゴラフェニブは、結腸・直腸癌及び消化管間質腫瘍由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で腫瘍増殖を抑制し、また、肝細胞癌由来腫瘍を移植したマウスにおいて、経口投与で生存率を改善した[8),11)-13)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：レゴラフェニブ水和物(Regorafenib Hydrate)

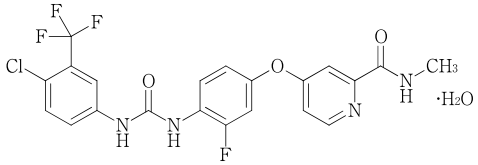
化学名：4-[4-({[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)-3-fluorophenoxy]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate

分子式：$C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3 \cdot H_2O$

分子量：500.83

性状：本品は白色～微淡赤色又は微帯褐色の粉末である。本品はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

28錠[4錠(PTP)×7]

23. 主要文献

1)社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.6.6.3)

2)社内資料: ラットにおける乳汁中分泌に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.4.6.4)

＊3)NDBを用いた調査結果の概要(VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価): https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf

4)社内資料: 日本人進行固形がん患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験(2013年3月25日承認、CTD2.7.6.6)

5)社内資料: 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(2013年3月25日承認、CTD2.7.6.12)

6)社内資料: 消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(2013年8月20日承認、CTD2.7.6.1)

7)社内資料: 切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(2017年6月26日承認、CTD2.7.6.4)

8)Wilhelm SM, et al.: Int J Cancer. 2011; 129: 245-255

9)社内資料: キナーゼ阻害に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.4)

10)George S, et al.: J Clin Oncol. 2012; 30: 2401-2407

11)社内資料: ヒト結腸癌異種移植モデルにおけるレゴラフェニブ及び代謝物の作用に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2.6.1)

12)社内資料: 消化管間質腫瘍モデルに対する作用に関する試験(2013年8月20日承認、CTD2.6.2.2.2.1)

13)社内資料: マウス肝細胞癌同所性移植モデルに対する作用に関する試験(2013年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

文献請求先

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

電話0120-106-398

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田二丁目4番9号

＊＊2024年3月改訂（第5版）
＊2022年6月改訂（第4版、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃保存
＊＊有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤／
抗VEGF注1）ヒト化モノクローナル抗体
ベバシズマブ（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注2）

	点滴静注用100mg/4mL	点滴静注用400mg/16mL
承認番号	21900AMX00910	21900AMX00921
販売開始	2007年6月	

アバスチン®点滴静注用100mg/4mL
アバスチン®点滴静注用400mg/16mL
AVASTIN® for Intravenous Infusion

注1）VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor（血管内皮増殖因子）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。本剤の投与中に、消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［9.1.1、11.1.2参照］

1.3 創傷治癒遅延による合併症（創し開、術後出血等）があらわれることがある。

1.3.1 手術後の患者に本剤を投与する場合は、術創の状態を確認し、投与の可否を検討すること。大きな手術の術創が治癒していない場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、本剤を投与しないこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.3.2 本剤の投与中に創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.3.3 本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。［8.1、9.1.2、11.1.4参照］

1.4 本剤の投与により腫瘍関連出血のリスクが高まるおそれがある。脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与した場合、脳出血があらわれるおそれがある。本剤の投与中に重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［8.4、9.1.3、11.1.5参照］

1.5 本剤の投与により、肺出血（喀血）があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、肺出血（喀血）があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、以降、本剤を再投与しないこと。［2.2、11.1.5参照］

1.6 脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.5、11.1.6参照］

1.7 高血圧性脳症又は高血圧性クリーゼがあらわれ、死亡に至る例が報告されている。これらの事象があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、以降、本剤を再投与しないこと。また、本剤の投与期間中は血圧を定期的に測定すること。［8.2、11.1.7参照］

1.8 可逆性後白質脳症症候群があらわれることがある。可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。［11.1.8参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 喀血（2.5mL以上の鮮血の喀出）の既往のある患者［1.5、11.1.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
有効成分	ベバシズマブ（遺伝子組換え）注）100mg	ベバシズマブ（遺伝子組換え）注）400mg
添加剤	トレハロース水和物 240mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 23.2mg 無水リン酸一水素ナトリウム 4.8mg ポリソルベート20 1.6mg	トレハロース水和物 960mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 92.8mg 無水リン酸一水素ナトリウム 19.2mg ポリソルベート20 6.4mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アバスチン点滴静注用100mg/4mL	アバスチン点滴静注用400mg/16mL
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	5.9～6.3	
浸透圧比	約1（日局生理食塩液に対する比）	

4．効能又は効果

○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○手術不能又は再発乳癌
○悪性神経膠腫
○卵巣癌
○進行又は再発の子宮頸癌
○切除不能な肝細胞癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

＊5.1 術後補助療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

＊5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.11参照］

〈手術不能又は再発乳癌〉

＊5.3 術後薬物療法において、本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.4 延命効果は示されていない。［17.1.13参照］

＊5.5「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、HER 2及びホルモン受容体の発現状況等を踏まえて本剤投与の必要性を検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12、17.1.13参照］

〈悪性神経膠腫〉

＊5.6「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療歴、病理組織型等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。［17.1.14、17.1.15参照］

〈卵巣癌〉
5.7 FIGO StageⅢ以上の卵巣癌患者に投与すること。
＊5.8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.16参照]
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
＊5.9「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17参照]
〈切除不能な肝細胞癌〉
5.10 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
＊5.11「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等を踏まえて適応患者の選択を行うこと。[17.1.18参照]

＊6. 用法及び用量
〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回5mg/kg（体重）又は10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進行又は再発の子宮頸癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。
〈手術不能又は再発乳癌〉
パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。
〈悪性神経膠腫〉
通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
〈卵巣癌〉
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。
〈切除不能な肝細胞癌〉
アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
＊7.1 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。[17.1.1-17.1.18参照]
7.2 再発悪性神経膠腫以外における本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
7.3 初回投与時は90分かけて点滴静注する。初回投与の忍容性が良好であれば、2回目の投与は60分間で行っても良い。2回目の投与においても忍容性が良好であれば、それ以降の投与は30分間投与とすることができる。
〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
7.4 本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により投与すること。[17.1.1-17.1.7参照]
＊7.5 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤及び患者のがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.1-17.1.7参照]
〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
7.6 本剤は白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.8-17.1.11参照]
〈手術不能又は再発乳癌〉
7.7 本剤はパクリタキセルとの併用により開始すること。[17.1.12、17.1.13参照]
〈悪性神経膠腫〉
7.8 初発悪性神経膠腫の場合は、本剤は放射線照射及びテモゾロミドとの併用により開始すること。[17.1.15参照]
＊7.9 本剤の用法・用量は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の治療歴に応じて選択すること。[17.1.14、17.1.15参照]
〈卵巣癌〉
＊7.10 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すること。[17.1.16参照]
＊7.11 本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルを併用する場合は、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること（本剤を継続投与しない場合の有効性は確認されていない）。[17.1.16参照]
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
7.12 本剤はパクリタキセルを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。[17.1.17参照]
7.13 日本人患者においては、本剤はパクリタキセル及びノギテカンとの併用投与の経験はない。

8. 重要な基本的注意
8.1 創傷治癒遅延による合併症があらわれることがある。本剤の投与終了後に手術を行う場合は、本剤の投与終了からその後の手術まで十分な期間をおくこと。本剤の最終投与から手術までの適切な間隔は明らかになっていないが、本剤の半減期を考慮すること。[1.3.1-1.3.3、9.1.2、11.1.4、16.1.1参照]
8.2 高血圧があらわれることがあるので、投与期間中は血圧を定期的に測定し、適切な処置を行うこと。[1.7、11.1.7参照]
8.3 蛋白尿があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査することが望ましい。[11.1.9参照]
8.4 脳転移を疑う症状がなく、本剤を含むがん化学療法が開始された患者においても、慎重に患者を観察し、神経学的異常が疑われた場合には脳転移及び脳出血の可能性を考慮して、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。[1.4、9.1.3、11.1.5参照]
8.5 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
8.6 血栓性微小血管症があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.14参照]
＊8.7 卵巣癌に対して、他の抗悪性腫瘍剤との併用において本剤を1回10mg/kg（体重）、2週間間隔で使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)]等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。[1.2、11.1.2参照]
9.1.2 大きな手術の術創が治癒していない患者
創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。臨床試験において大きな手術後28日間経過していない患者に本剤を投与した経験はない。[1.3.1-1.3.3、8.1、11.1.4参照]
9.1.3 脳転移を有する患者
脳腫瘍（脳転移を含む）を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、脳出血が疑われるような症状が認められた場合は、本剤の投与中止を含めて適切な対応を行うこと。脳転移を有する患者で脳出血を認めた例が報告され、また、初発膠芽腫患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤の投与により脳出血の発現率が高くなる傾向が認められている。[1.4、8.4、11.1.5参照]
9.1.4 先天性出血素因、凝固系異常のある患者
出血があらわれるおそれがある。

9.1.5 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症などがあらわれるおそれがある。[1.6、11.1.6参照]

9.1.6 糖尿病の患者

動脈血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.7 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。蛋白尿の発現率が上昇することがある。

9.1.8 うっ血性心不全又は冠動脈疾患などの重篤な心疾患のある患者

うっ血性心不全が悪化又はあらわれるおそれがある。[11.1.12参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中、適切な避妊法を用いるよう指導すること。また、本剤投与終了後も最低6カ月間は避妊法を用いるよう指導すること。[9.5、15.2.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を投与された患者で奇形を有する児の出産が報告されている。また、本剤をウサギ（器官形成期）に投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が認められた。[9.4、15.2.1参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行性については不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが知られている。

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児等で骨壊死（顎以外の部位）があらわれるとの報告がある。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳未満の患者と比較し、65歳以上の患者で本剤投与による脳血管発作、一過性脳虚血発作、心筋梗塞等の動脈血栓塞栓症の発現率の上昇が認められた。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 ヘパリン ワルファリン等	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（1.9%）

ショック、アナフィラキシー・infusion reaction（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。過敏症状が認められた場合は、本剤の投与を中止し、薬物治療（アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等）等の適切な処置をすること。

11.1.2 消化管穿孔（0.9%）

死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.2、9.1.1参照]

11.1.3 瘻孔（0.3%）

消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）又は消化管以外の瘻孔（気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆管瘻等）があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。また、気管食道瘻又は重度の瘻孔があらわれた患者では、本剤を再投与しないこと。子宮頸癌を対象とした海外臨床試験では、消化管腟瘻（直腸腟瘻等）（8.3%）、消化管瘻（直腸瘻）（0.5%）、消化管以外の瘻（膀胱腟瘻等）（1.8%）が認められており、また発現例の多くは、骨盤部への放射線治療歴のある患者であったことが報告されている。

11.1.4 創傷治癒遅延

創傷治癒に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等の合併症があらわれることがある。創傷治癒遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.3.1-1.3.3、8.1、9.1.2参照]

11.1.5 出血（19.3%）

腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰・喀血）（1.2%）、脳出血（0.1%）等があらわれることがある。また、鼻出血（15.1%）、歯肉出血（1.4%）、腟出血（0.1%未満）等の粘膜出血があらわれることがある。重度の出血においては死亡に至る例が報告されているため、肺出血（喀血）又は重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重度の出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。[1.4、1.5、2.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.6 血栓塞栓症

脳血管発作（頻度不明）、一過性脳虚血発作（0.1%）、心筋梗塞（0.1%未満）、狭心症（0.1%）、脳虚血（頻度不明）、脳梗塞（0.2%）等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（0.1%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。[1.6、9.1.5参照]

11.1.7 高血圧性脳症（頻度不明）、**高血圧性クリーゼ**（頻度不明）

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼが再発するおそれがあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。高血圧の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[1.7、8.2参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（0.1%未満）

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。[1.8参照]

11.1.9 ネフローゼ症候群（0.1%未満）

高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。蛋白尿の発現率は本剤の用量に相関して上昇する傾向が示唆されている。[8.3参照]

11.1.10 骨髄抑制

他の抗悪性腫瘍剤との併用において汎血球減少症（0.1%未満）、好中球減少（24.5%）、白血球減少（24.3%）、貧血（8.7%）、血小板減少（10.4%）があらわれることがある。なお、臨床試験で他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。[8.5参照]

11.1.11 感染症（10.0%）

好中球減少の有無にかかわらず肺炎（0.6%）、敗血症（0.2%）、壊死性筋膜炎（頻度不明）等の感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。なお、壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。

11.1.12 うっ血性心不全（0.1%未満）

乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、また発現例の多くは、アントラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。[9.1.8参照]

11.1.13 間質性肺炎（0.4%）

11.1.14 血栓性微小血管症（頻度不明）

血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがある。破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.1.15 動脈解離（0.1%未満）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等）（15.8%）	味覚異常、頭痛、不眠症、浮動性めまい	神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、痙攣、傾眠、構語障害	
消化器	食欲減退（14.7%）、悪心（14.1%）、口内炎（11.7%）、下痢、嘔吐、便秘	腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感	歯周病、消化不良、胃炎、消化管潰瘍、歯痛、痔核、腸炎、歯肉痛、齲歯、逆流性食道炎、腸閉塞、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落	胃腸障害
泌尿器	尿蛋白陽性（10.5%）	尿中血陽性	BUN増加、血中クレアチニン増加	
肝臓	肝機能異常（AST上昇、ALT上昇、γ-GTP増加、LDH増加等）	血中ビリルビン増加		
血液・凝固		リンパ球数減少、フィブリンDダイマー増加	INR増加、フィブリノゲン増加、白血球数増加、APTT延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長	
心・血管系	高血圧（18.2%）		動悸、洞性頻脈	上室性頻脈
皮膚	脱毛症（10.7%）、発疹	色素沈着、手足症候群、爪の障害、瘙痒症	紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剥脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着、過角化	皮膚変色、剥脱性皮膚炎
筋・骨格	関節痛	筋痛、背部痛	四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、殿部痛等）、筋力低下、側腹部痛	
呼吸器		発声障害、しゃっくり、咽頭喉頭痛、鼻漏	咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症	肺高血圧症
眼			結膜炎、流涙増加、霧視	眼障害
代謝		血中コレステロール増加、血中アルブミン減少	血中ナトリウム減少、血中リン減少、血中尿酸増加、高カリウム血症、総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性、高カルシウム血症、血中クロール減少、高血糖、高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症、血中ナトリウム増加、低マグネシウム血症、低カリウム血症	
その他	疲労・倦怠感（15.5%）、発熱	上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、Al-P上昇、末梢性浮腫、潮紅、CRP上昇、注射部位反応（疼痛等）	膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感、膿瘍、脱水、耳鳴、カテーテル関連合併症（感染、炎症等）、口腔ヘルペス、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹、感染性腸炎、不規則月経、耳不快感、疼痛、尿路感染	蜂巣炎、鼻中隔穿孔、卵巣機能不全（無月経等）、骨髄痛

注）発現頻度は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［JO18157試験、JO18158試験及びJO19380試験］、未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌に対する国内臨床試験［JO19907試験］、手術不能又は再発乳癌に対する国内臨床試験［JO19901試験］、初発の膠芽腫に対する国際共同臨床試験［BO21990試験］（国内症例）、再発悪性神経膠腫に対する国内臨床試験［JO22506試験］、卵巣癌に対する国際共同臨床試験［GOG-0218試験］（国内症例）、進行又は再発の子宮頸癌に対する国内臨床試験［JO29569試験］、切除不能な肝細胞癌に対する国際共同臨床試験［YO40245試験］（国内症例）及び製造販売後の特定使用成績調査を含む。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の投与時には必要量を注射筒で抜き取り、日局生理食塩液に添加して約100mLとする。

〈必要抜き取り量計算式〉

$$\text{抜き取り量（mL）} = \text{体重（kg）} \times \frac{\text{1回投与量（mg/kg）}}{25\ \text{（mg/mL）}}$$

1回投与量	必要抜き取り量（mL）計算式
5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.2(mL/kg)
7.5mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.3(mL/kg)
10mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.4(mL/kg)
15mg/kg	抜き取り量(mL)＝体重(kg)×0.6(mL/kg)

14.1.2 日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤とブドウ糖溶液を混合した場合、ベバシズマブの力価の減弱が生じるおそれがあるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外臨床試験において本剤と化学療法を併用した閉経前女性患者は、化学療法のみを実施した患者と比較して、卵巣機能不全（β-HCG妊娠検査陰性で3カ月以上継続する無月経かつFSH≧30MIU/mL）の発現率が高いとの報告があり、妊孕性低下の可能性が示唆された。なお、本剤中止後にほとんどの患者で卵巣機能の回復が認められているが、本剤の妊孕性への長期的な影響は不明である。

15.1.2 本剤投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中あるいは投与経験がある患者であった。また、本剤を含む血管新生阻害薬とビスホスホネート系製剤を併用時に顎骨壊死の発現が増加する可能性が示唆されたとの報告がある。

15.1.3 適応外疾患に対する硝子体内（用法・用量外）投与例において、網膜剥離、眼内炎、硝子体出血、網膜出血等の眼障害があらわれることが報告されている。本剤を硝子体内投与するにあたって、本剤の不適切な無菌操作下での小分けにより、重篤な眼感染症があらわれ、失明に至った例が海外で報告されている。また、海外において、心筋梗塞、脳卒中等があらわれることが報告されている[2)-4)]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ウサギの胚・胎児試験（10～100mg/kgを器官形成期投与）において、胎児体重の減少、吸収胚の増加、外形・骨格異常を有する胎児の増加が認められた。［9.4、9.5参照］

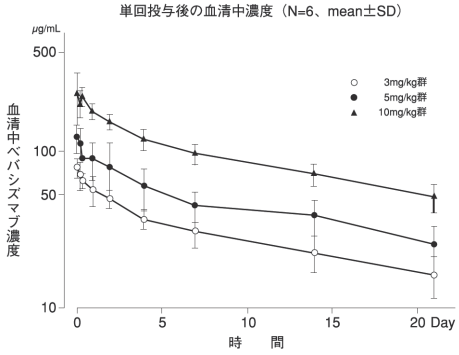
15.2.2 若齢カニクイザルでは本剤の反復投与（2～50mg/kg、週1回又は週2回投与）により、長骨成長板で骨端軟骨異形成が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

結腸・直腸癌患者18例にベバシズマブ3、5又は10mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。ベバシズマブの血清中からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比例して増加した[5)]。［8.1参照］



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	AUC_{inf} (μg・day/mL)	V_d (mL/kg)	CL (mL/day/kg)	$t_{1/2}$ (day)
3	852.3±237.4	62.50±11.10	3.80±1.20	12.33±4.52
5	1387.2±426.9	73.47±18.34	3.94±1.34	13.40±2.82
10	2810.9±344.8	60.26± 8.93	3.61±0.48	11.68±1.74

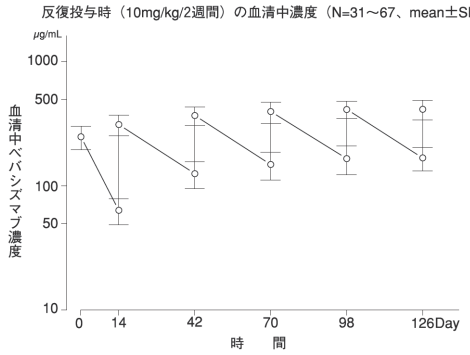
N＝6、mean±SD

注1）本剤の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg及び10mg/kgである。

16.1.2 反復投与

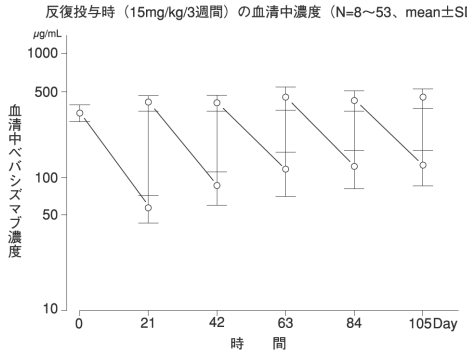
〈手術不能又は再発乳癌〉

転移・再発乳癌患者にパクリタキセルとの併用によりベバシズマブ10mg/kgの点滴静注を2週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与70日後（投与6回目）の最低及び最高血清中濃度は各々149.0±37.4（47例）及び397.8±77.9（43例）μg/mLであり、投与6回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[6)]。



〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

非小細胞肺癌患者53例にカルボプラチン・パクリタキセル療法との併用によりベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間隔で繰り返したときの血清中ベバシズマブ濃度推移は以下のとおりであった。初回投与63日後（投与4回目）の最低及び最高血清中濃度は各々115.9±45.6（20例）及び450.3±97.3（19例）μg/mLであり、投与4回目以降の濃度はほぼ一定の値を示した[7)]。



16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

491例の患者に1～20mg/kg[注2)]の用量のベバシズマブを1週間隔、2週間隔、若しくは3週間隔で点滴静注したときの血清中濃度を用い、母集団薬物動態解析を実施した。2-コンパートメントモデルで解析したときの男性のクリアランスは0.262L/day、女性は0.207L/dayであった。また、中心コンパートメントの分布容積については、男性は3.25L、女性は2.66Lであった（外国人データ）。

注2）本剤の承認用量は1回5mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg及び15mg/kgである。

16.3 分布

ウサギに[125]I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、いずれの組織においても特異的な取り込みは認められず、本剤の分布はほぼ血漿に限られていた[8)]。

16.5 排泄

ウサギに[125]I標識ベバシズマブを単回静脈内投与したところ、投与48時間後の尿中に未変化体は検出されなかった[9)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）

未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者を対象に、カペシタビン・オキサリプラチン療法（XELOX療法）と本剤1回7.5mg/kg併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）による第Ⅰ/Ⅱ相試験を実施した。奏効率は71.9%（PR41/57例）であった。無増悪生存期間の中央値は336.0日（95%信頼区間：293－380日）であった。［5.2、7.1、7.4、7.5参照］副作用発現率は、XELOX療法＋本剤群で100%（58/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー93.1%（54/58例）、食欲不振89.7%（52/58例）、疲労82.8%（48/58例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群77.6%（45/58例）、悪心74.1%（43/58例）であった[10)]。

17.1.2 国内安全性確認試験（JO18158試験）

進行・再発結腸・直腸癌を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）と本剤の併用投与による安全性確認試験を、未治療例[注1)]には本剤5mg/kg、既治療例[注2)]には10mg/kgの用量（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与に先立ち本剤を投与）により実施した。奏効率は未治療例79.4%（PR27/34例）で、既治療例で47.8%（PR11/23例）で、全例でSD以上であった（主治医評価）。［5.2、7.1、7.4、7.5参照］

注1）未治療例：初発進行病巣又は再発巣（術後補助療法終了後6カ月以上経過して確認されたもの）に対する化学療法を受けていない患者

注2）既治療例：先行化学療法において病勢進行・再発の認められた患者

副作用発現率は、本剤5mg/kg群で100%（38/38例）、本剤10mg/kg群で100%（26/26例）であった。主な副作用は、本剤5mg/kg群で食欲不振97.4%（37/38例）、好中球数減少92.1%（35/38例）、悪心86.8%（33/38例）、

白血球数減少78.9%（30/38例）、下痢73.7%（28/38例）であり、本剤10mg/kg群で白血球数減少100%（26/26例）、好中球数減少96.2%（25/26例）、食欲不振88.5%（23/26例）、悪心84.6%（22/26例）、血小板数減少80.8%（21/26例）であった[11]。

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）

既治療又は未治療の進行・再発結腸・直腸癌患者18例を対象としたフルオロウラシル・レボホリナートカルシウム療法（5-FU/l-LV療法）と本剤の併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了直後に本剤を投与）による第Ⅰ相試験を実施した。奏効率は16.7%（PR3/18例）で、5mg/kgでは6例全例がSD、10mg/kgでは6例中2例がPR、4例がSDであった。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

副作用発現率は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で100%（6/6例）、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で100%（6/6例）であった。主な副作用は、5-FU/l-LV療法＋本剤5mg/kg群で好中球数減少66.7%（4/6例）、白血球数減少66.7%（4/6例）、血小板数減少66.7%（4/6例）、口内炎66.7%（4/6例）であり、5-FU/l-LV療法＋本剤10mg/kg群で食欲不振83.3%（5/6例）、悪心66.7%（4/6例）、鼻出血66.7%（4/6例）、高血圧66.7%（4/6例）であった[12]。

17.1.4 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（NO16966試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者において、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（FOLFOX 4療法）又はXELOX療法に本剤又はプラセボを投与する2×2要因の二重盲検比較試験を実施した。本剤の用量は、FOLFOX 4療法との併用では5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）、XELOX療法との併用では7.5mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与に先立ち本剤を投与）とした。その結果、主要解析において、本剤併用群ではこれらのFOLFOX 4療法又はXELOX療法の化学療法のみを受けた場合に比べ、有意な無増悪生存期間の延長が認められた。副次的解析のFOLFOX 4療法＋本剤群とFOLFOX 4療法＋プラセボ群の比較では有意な差は認められなかったが、XELOX療法＋本剤群とXELOX療法＋プラセボ群の比較では有意な無増悪生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目である生存期間については、化学療法に本剤を併用することにより延長傾向が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

NO16966試験の有効性（優越性検定）に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注3]		生存期間[注4]	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
化学療法[注5]＋プラセボ群（n＝701）	8.02	0.83 P＝0.0023	19.91	0.89 P＝0.0769
化学療法[注5]＋アバスチン群（n＝699）	9.36		21.22	
XELOX療法＋プラセボ群（n＝350）	7.39	0.77 P＝0.0026	19.19	0.84 P＝0.0698
XELOX療法＋アバスチン群（n＝350）	9.26		21.36	
FOLFOX 4療法＋プラセボ群（n＝351）	8.57	0.89 P＝0.1871	20.34	0.94 P＝0.4937
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝349）	9.40		21.16	

注3）カットオフ日：2006年1月31日、主治医評価による無増悪生存期間

注4）カットオフ日：2007年1月31日

注5）化学療法：FOLFOX 4療法又はXELOX療法

副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で98.2%（335/341例）、XELOX療法＋本剤群で98.9%（349/353例）であった。主な副作用は、FOLFOX 4療法＋本剤群で悪心62%（213/341例）、下痢60%（205/341例）、好中球減少症55%（188/341例）、口内炎40%（137/341例）、錯感覚39%（133/341例）、嘔吐37%（127/341例）、疲労37%（127/341例）、鼻出血29%（99/341例）、無力症26%（90/341例）、食欲不振26%（88/341例）であり、XELOX療法＋本剤群で悪心64%（226/353例）、下痢62%（220/353例）、嘔吐44%（157/353例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群39%（139/353例）、錯感覚37%（131/353例）、疲労36%（127/353例）、口内炎29%（101/353例）、食欲不振28%（100/353例）、無力症21%（73/353例）、末梢性ニューロパシー20%（69/353例）、好中球減少症20%（69/353例）であった[13]。

17.1.5 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E3200試験）

イリノテカン塩酸塩水和物及びフルオロウラシルの治療が無効となった進行又は転移性の結腸・直腸癌患者を対象に、FOLFOX 4療法群を対照とし、FOLFOX 4療法に本剤10mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤に先立ち本剤を投与）を併用したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群においては、FOLFOX 4療法群に比べ有意な生存期間の延長が認められた。また、副次的評価項目についても、無増悪生存期間の延長と高い奏効率が認められた。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

E3200試験の有効性に関する成績

投与群	奏効率		無増悪生存期間		生存期間	
	%（有効例）	P値	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
FOLFOX 4療法群（n＝292）	8.6（25）	P＜0.0001	4.5	0.518 P＜0.0001	10.8	0.751 P＝0.0012
FOLFOX 4療法＋アバスチン群（n＝293）	22.2（65）		7.5		13.0	

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、FOLFOX 4療法＋本剤群で76.3%（219/287例）であった。FOLFOX 4療法群との発現率の差が2%以上であった主な副作用は、疲労18.5%（53/287例）、下痢17.8%（51/287例）、神経障害－感覚性16.4%（47/287例）、悪心10.8%（31/287例）、嘔吐10.1%（29/287例）、脱水8.7%（25/287例）、高血圧6.3%（18/287例）、腹痛5.9%（17/287例）、呼吸困難5.9%（17/287例）、神経障害－その他5.2%（15/287例）であった[14]。

17.1.6 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2107g試験）

未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、イリノテカン塩酸塩水和物・フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（IFL療法）を対照群とし、IFL療法に本剤5mg/kg（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）又はプラセボを併用投与した。その結果、本剤併用群ではIFL療法単独に比べ有意な生存期間及び無増悪生存期間の延長が認められた[15]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2107g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
IFL療法＋プラセボ群（n＝411）	6.28	0.577 P＜0.0001	15.80	0.714 P＜0.0001
IFL療法＋アバスチン群（n＝402）	10.58		20.37	

有害事象発現率は、IFL療法＋本剤群で96.7%（379/392例）であった。主な有害事象は、下痢74.7%（293/392例）、白血球減少症44.4%（174/392例）、無力症32.4%（127/392例）、悪心29.8%（117/392例）、蛋白尿28.8%（113/392例）、腹痛26.5%（104/392例）、高血圧24.5%（96/392例）、嘔吐21.7%（85/392例）、疼痛19.4%（76/392例）、食欲不振15.8%（62/392例）であった[16]。

17.1.7 海外第Ⅱ相二重盲検無作為化比較試験（AVF2192g試験）

イリノテカン塩酸塩水和物の治療に不適と考えられる未治療の転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム療法（5-FU/LV療法）を対照群とし、5-FU/LV療法に本剤5mg/kgを併用投与（14日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、5-FU/LV療法単独に比べ有意な無増悪生存期間の延長が認められた[17]。[5.2、7.1、7.4、7.5参照]

AVF2192g試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
5-FU/LV療法＋プラセボ群（n＝105）	5.52	0.496 P＝0.0002	13.24	0.766 P＝0.0942
5-FU/LV療法＋アバスチン群（n＝104）	9.17		16.56	

有害事象発現率は、5-FU/LV療法＋本剤群で100%（100/100例）であった。主な有害事象は、下痢84.0%（84/100例）、無力症76.0%（76/100例）、悪心65.0%（65/100例）、腹痛47.0%（47/100例）、食欲不振43.0%（43/100例）、嘔吐40.0%（40/100例）、蛋白尿38.0%

（38/100例）、疼痛33.0%（33/100例）、高血圧32.0%（32/100例）、便秘26.0%（26/100例）、貧血26.0%（26/100例）であった[18]。

未治療の転移性結腸・直腸癌を対象とした5-FU/LV療法に本剤を併用した、上記試験を含む3試験の併合解析が行われ、本剤併用群において、対照群に比し生存期間、無増悪生存期間に有意な延長が認められたとの報告がある[19]。

〈扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.8 国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に、他剤投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。CP療法は両群とも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な無増悪生存期間の延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

JO19907試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝58）	5.9	0.61 P＝0.0090	31.0	P＝0.0013
CP療法＋アバスチン群（n＝117）	6.9		60.7	

副作用発現率は、CP療法＋本剤群で100%（125/125例）であった。主な副作用は、好中球数減少96.8%（121/125例）、脱毛症95.2%（119/125例）、白血球数減少94.4%（118/125例）、末梢性ニューロパシー88.0%（110/125例）、ヘモグロビン減少84.0%（105/125例）であった[20]。

17.1.9 海外第Ⅱ/Ⅲ相無作為化比較試験（E4599試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤併用群では、CP療法に比べ有意な生存期間の延長が認められた[21]。[5.2、7.1、7.6参照]

E4599試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
CP療法単独群（n＝433）	4.5	0.66 P＜0.001	10.3	0.79 P＝0.003
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝417）	6.2		12.3	

Grade3以上の副作用発現率は、本剤15mg/kg＋CP療法群で69.1%（295/427例）であった。主なGrade3以上の副作用は、好中球数減少25.8%（110/427例）、疲労14.5%（62/427例）、呼吸困難9.6%（41/427例）、末梢性感覚ニューロパシー9.1%（39/427例）、高血圧6.3%（27/427例）、感染5.4%（23/427例）、悪心4.9%（21/427例）、食欲不振4.9%（21/427例）、脱水4.7%（20/427例）、嘔吐4.4%（19/427例）であった[22]。

17.1.10 海外第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO17704試験）

未治療の扁平上皮癌を除く進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、シスプラチン・ゲムシタビン塩酸塩療法（GC療法、ゲムシタビン塩酸塩は国内未承認用法・用量を使用）を対照群とし、GC療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用投与（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。GC療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はGC療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行まで継続した。その結果、本剤7.5mg/kg及び15mg/kg併用群の両群で、GC療法に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

BO17704試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
GC療法＋プラセボ群（n＝347）	6.1	0.82 P＝0.0301	13.1	1.03 P＝0.7613
GC療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝351）	6.5		13.4	
GC療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝345）	6.7	0.75 P＝0.0082	13.6	0.93 P＝0.4203

注6）本剤の扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認用量は1回15mg/kgである。

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で95.5%（315/330例）、本剤15mg/kg＋GC療法群で95.4%（314/329例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋GC療法群で悪心54.8%（181/330例）、好中球減少症48.5%（160/330例）、嘔吐47.0%（155/330例）、血小板減少症37.0%（122/330例）、貧血33.3%（110/330例）、疲労27.9%（92/330例）、食欲不振24.5%（81/330例）、鼻出血23.9%（79/330例）、便秘20.9%（69/330例）、高血圧20.9%（69/330例）であり、本剤15mg/kg＋GC療法群で悪心55.6%（183/329例）、好中球減少症45.9%（151/329例）、嘔吐45.3%（149/329例）、血小板減少症34.3%（113/329例）、疲労30.7%（101/329例）、貧血30.4%（100/329例）、鼻出血28.9%（95/329例）、高血圧28.9%（95/329例）、食欲不振27.4%（90/329例）、脱毛症21.3%（70/329例）であった[23]。

17.1.11 海外第Ⅱ相無作為化比較試験（AVF0757g試験）

未治療の進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、CP療法を対照群とし、CP療法に本剤7.5mg/kg[注6]（未承認）又は15mg/kgを併用（21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤の投与はCP療法の中止又は終了後も同一用法・用量で病勢進行又は18サイクルまで継続した。扁平上皮癌患者を除いて解析した結果、本剤15mg/kg併用群では、CP療法に比べTime to disease progression（TTP）の有意な延長及び奏効率の改善が認められた。[5.2、7.1、7.6参照]

AVF0757g試験の有効性に関する成績

投与群	TTP		奏効率	
	中央値（月）	ハザード比	%	P値
CP療法単独群（n＝25）	4.0	—	12.0	—
CP療法＋アバスチン15mg/kg群（n＝32）	7.4	0.41 P＝0.0028	31.3	P＝0.0857
CP療法＋アバスチン7.5mg/kg群（n＝22）	4.3	0.85 P＝0.5963	31.8	P＝0.0976

副作用発現率は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で81.8%（18/22例）、本剤15mg/kg＋CP療法群で90.3%（28/31例）であった。主な副作用は、本剤7.5mg/kg[注6]＋CP療法群で鼻出血36.4%（8/22例）、発疹31.8%（7/22例）、疲労27.3%（6/22例）、好中球減少症22.7%（5/22例）、関節痛22.7%（5/22例）、悪心13.6%（3/22例）、喀血13.6%（3/22例）、下痢9.1%（2/22例）、口内炎9.1%（2/22例）、呼吸困難9.1%（2/22例）、脱毛症9.1%（2/22例）であり、本剤15mg/kg＋CP療法群で疲労41.9%（13/31例）、鼻出血35.5%（11/31例）、下痢29.0%（9/31例）、関節痛22.6%（7/31例）、悪心19.4%（6/31例）、口内炎19.4%（6/31例）、無力症19.4%（6/31例）、脱毛症19.4%（6/31例）、好中球減少症16.1%（5/31例）、頭痛16.1%（5/31例）、発疹16.1%（5/31例）であった[24]。

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）

HER 2陰性で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセルと本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にパクリタキセルを、第1日目、15日目にパクリタキセル投与終了後に本剤を投与）した第Ⅱ相試験を実施した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。無増悪生存期間の中央値は12.9カ月（95%信頼区間：11.1-18.2カ月）、奏効率は73.5%（CR 5/117例、PR 81/117例）であった[25]。[5.5、7.1、7.7参照]

副作用発現率は、本剤10mg/kg＋パクリタキセルで100%（120/120例）であった。主な副作用は、脱毛症98.3%（118/120例）、白血球数減少85.0%（102/120例）、好中球数減少75.8%（91/120例）、末梢性ニューロパシー75.0%（90/120例）、鼻出血70.8%（85/120例）、尿中蛋白陽性59.2%（71/120例）、爪の障害53.3%（64/120例）、疲労50.8%（61/120例）、食欲不振50.8%（61/120例）、味覚異常48.3%（58/120例）であった[26]。

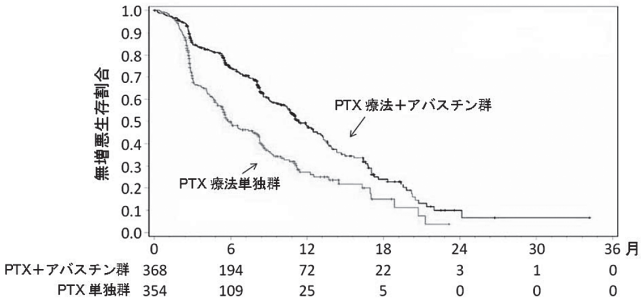
17.1.13 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（E2100試験）

HER 2陰性[注7]で転移・再発乳癌に対する化学療法未治療患者を対象に、パクリタキセル（PTX）療法を対照群とし、PTX療法に本剤10mg/kgを併用（28日を1サイクルとし、第1日目、8日目、15日目にPTXを、第1日目、15日目にPTX投与終了後に本剤を投与）したときの有効性を検討した。有害事象によりいずれかの薬剤を中止した場合、もう一方の薬剤を単剤にて、同一用法・用量で病勢進行まで継続投与可能とした。第1回中間解析（2005年2月9日データカットオフ）の結果に基づき、試験は早期有効中止された。本剤併用群では、PTX療法単独に比べ主要評価項目である無増悪生存期間（独立判定委員会評価）の有意な延長が認められた。一方、副次的評価項目である生存期間については、PTX療法に本剤を併用することによる有意な延長は認められなかった[27]。[5.4、5.5、7.1、7.7参照]

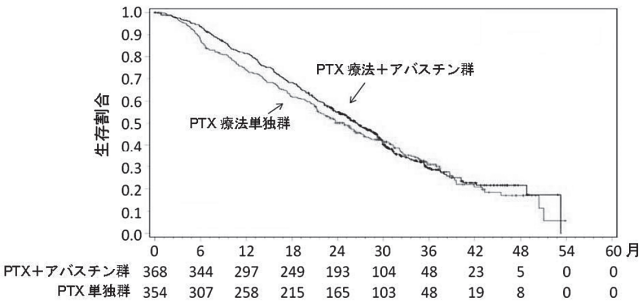
E2100試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
PTX療法単独群（n＝354）	5.8	0.483 P＜0.0001	24.8	0.869 P＝0.1374
PTX療法＋アバスチン群（n＝368）	11.3		26.5	

E2100試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



E2100試験の生存期間のKaplan-Meier曲線



注7）E2100試験では、トラスツズマブ（遺伝子組換え）既治療のHER 2陽性乳癌患者、及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む治療が適応にならないHER 2発現不明乳癌患者も登録可能であった。

Grade3以上（血液毒性についてはGrade4以上）の副作用発現率は、本剤＋PTX療法群で67.8%（246/363例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパシー24.2%（88/363例）、高血圧15.2%（55/363例）、疲労10.5%（38/363例）、感染9.6%（35/363例）、好中球数減少5.5%（20/363例）、筋力低下4.4%（16/363例）、呼吸困難4.4%（16/363例）、下痢3.9%（14/363例）、嘔吐3.9%（14/363例）、悪心3.9%（14/363例）であった[28]。

〈悪性神経膠腫〉

17.1.14 国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）

既治療の再発悪性神経膠腫患者（膠芽腫29例、退形成性星細胞腫1例、退形成性乏突起星細胞腫1例）を対象に、本剤10mg/kgの2週間隔投与時の有効性を検討した。再発の膠芽腫患者29例における6カ月無増悪生存率は33.9%、1年生存率は34.5%、奏効率は27.6%であった。無増悪生存期間及び生存期間の中央値はそれぞれ3.3カ月及び10.5カ月であった[29]。［5.6、7.1、7.9参照］

副作用発現率は、96.8%（30/31例）であった。主な副作用は、尿中蛋白陽性41.9%（13/31例）、高血圧32.3%（10/31例）、下痢22.6%（7/31例）、鼻出血22.6%（7/31例）、ALT増加16.1%（5/31例）、好中球数減少16.1%（5/31例）、白血球数減少16.1%（5/31例）、血中Al-P増加12.9%（4/31例）、便秘9.7%（3/31例）、口内炎9.7%（3/31例）であった[30]。

17.1.15 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（BO21990試験）

初発の膠芽腫患者を対象に、放射線照射とテモゾロミドによる術後補助療法（RT/T療法）に本剤又はプラセボを併用する二重盲検無作為化比較試験を実施した。本剤の用量は、放射線照射とテモゾロミド（1日1回連日投与）の併用期間（6週間）中は、10mg/kg（第1日目から2週間隔、4回投与）とし、テモゾロミドの4週間休薬期間中は本剤も休薬した。その後、テモゾロミドの維持療法期間（28日を1サイクルとし、第1日目から第5日目まで1日1回投与を6サイクルまで実施）中は、本剤10mg/kg（28日を1サイクルとして、第1日目、15日目に投与）を併用投与した。テモゾロミド維持療法終了後は本剤の用量を15mg/kg（21日を1サイクルとし、第1日目に投与）とし、病勢進行まで継続投与した。その結果、本剤併用群では、プラセボ併用群に比べて主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。もう1つの主要評価項目である生存期間には、有意な延長は認められなかった[31]。［5.6、7.1、7.8、7.9参照］

BO21990試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間		生存期間	
	中央値（月）	ハザード比	中央値（月）	ハザード比
RT/T療法＋プラセボ群（n＝463）[注8]	6.2	0.64 P＜0.0001	16.7	0.88 P＝0.0987
RT/T療法＋アバスチン群（n＝458）[注9]	10.6		16.8	

注8）日本人患者25例を含む。

注9）日本人患者19例を含む。

副作用発現率は、本剤＋RT/T療法群で92.7%（430/464例）であった。主な副作用は、悪心39.9%（185/464例）、脱毛症35.1%（163/464例）、疲労33.2%（154/464例）、血小板減少症31.3%（145/464例）、高血圧29.3%（136/464例）、嘔吐23.5%（109/464例）、鼻出血16.4%（76/464例）、食欲減退16.2%（75/464例）、便秘15.5%（72/464例）、好中球減少症13.6%（63/464例）であった[32]。

〈卵巣癌〉

17.1.16 国際共同第Ⅲ相二重盲検無作為化比較試験（GOG-0218試験）

化学療法未治療の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌患者を対象に、カルボプラチン・パクリタキセル療法（CP療法）を対照群（CPP群[注10]）とし、CP療法に本剤15mg/kgを併用投与したCPB15群[注11]及び本剤15mg/kgを併用・継続投与したCPB15＋群[注12]の3群による有効性を検討した。CP療法はいずれの群でも6サイクルまでとし、本剤又はプラセボは投与開始から病勢進行又は21サイクルまで投与した。その結果、CPB15＋群で、CPP群に比べ主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められた。なお、CPB15群では、有意な無増悪生存期間の延長は認められなかった。［5.8、7.1、7.10、7.11参照］

注10）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後にプラセボを投与し、CP療法の中止又は終了後もプラセボを継続投与した群

注11）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後はプラセボを継続投与した群

注12）21日を1サイクルとし、CP療法の2サイクル目から第1日目に他剤投与終了後に本剤を投与し、CP療法の中止又は終了後も本剤を継続投与した群

GOG-0218試験の有効性に関する成績

投与群	無増悪生存期間[注13]			生存期間[注14]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比	イベント数	中央値（月）	ハザード比
CPP群（n＝625）	375	10.4	—	299	40.6	—
CPB15群（n＝625）	356	11.8	0.84 片側 P＝0.0118[注15]	309	38.8	1.065 片側 P＝0.2197
CPB15＋群（n＝623）	317	14.1	0.71 片側 P＜0.0001[注15]	270	43.8	0.879 片側 P＝0.0641

注13）カットオフ日：2009年9月29日

注14）カットオフ日：2011年8月26日

注15）有意水準0.0116

日本人部分集団における有効性に関する成績[注16]

投与群	無増悪生存期間[注17]		
	イベント数	中央値（月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPP群（n＝20）	8	14.5	—
CPB15群（n＝12）	3	NE[注18]	0.44［0.09、2.20］
CPB15＋群（n＝12）	3	NE[注18]	0.71［0.14、3.77］

注16）日本人部分集団のイベント数は少なく、有効性について結論は得られていない。

注17）カットオフ日：2010年2月25日

注18）NE：not estimable

副作用発現率は、CPB15群で99.2%（602/607例）、CPB15＋群で99.7%（606/608例）であった。主な副作用は、CPB15群で好中球数減少94.6%（574/607例）、白血球数減少94.4%（573/607例）、ヘモグロビン減少90.0%（546/607例）、疲労69.7%（423/607例）、血小板数減少69.2%（420/607例）、末梢性感覚ニューロパシー63.1%（383/607例）、脱毛症49.9%（303/607例）、

悪心49.4%（300/607例）、便秘41.2%（250/607例）、下痢31.8%（193/607例）であり、CPB15＋群で好中球数減少94.7%（576/608例）、白血球数減少94.1%（572/608例）、ヘモグロビン減少90.3%（549/608例）、疲労77.5%（471/608例）、血小板数減少70.4%（428/608例）、末梢性感覚ニューロパシー63.5%（386/608例）、悪心55.1%（335/608例）、脱毛症50.3%（306/608例）、便秘42.9%（261/608例）、関節痛34.2%（208/608例）であった[33)注19)]。

注19）カットオフ日：2010年2月5日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.17 海外第Ⅲ相無作為化比較試験（GOG-0240試験）

全身化学療法未治療の手術又は放射線療法による根治療法の対象とならない進行又は再発[注20)]の子宮頸癌患者を対象に、化学療法（シスプラチン・パクリタキセル療法[注21)]又はパクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法[注22)]）を対照群とし、化学療法に本剤15mg/kgを併用[注23)]したときの有効性を検討した。その結果、本剤併用群では、対照群に比べ主要評価項目である生存期間の有意な延長が認められた[34)]。［5.9、7.1、7.12参照］

GOG-0240試験の有効性に関する成績

投与群	生存期間	
	中央値（月）	ハザード比
化学療法群（n＝225）	12.9	0.74 片側 P＝0.0066[注24)]
化学療法＋アバスチン群（n＝227）	16.8	

注20）FIGO分類ⅣB期及び治療抵抗性を含む。

注21）21日を1サイクルとし、以下の①～③から患者ごとに選択。

①第1日目にパクリタキセル135mg/m^{2}を24時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

②第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、シスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

③第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、第2日目にシスプラチン50mg/m^{2}を静脈内投与する。

注22）21日を1サイクルとし、第1日目にパクリタキセル175mg/m^{2}を3時間かけて静脈内投与し、第1～3日目にノギテカン塩酸塩0.75mg/m^{2}を静脈内投与する。

注23）シスプラチン・パクリタキセル療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1又は2日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

パクリタキセル・ノギテカン塩酸塩療法との併用の場合：21日を1サイクルとし、第1日目に他剤投与終了後に本剤15mg/kgを静脈内投与する。

注24）有意水準0.0140

副作用発現率は、化学療法＋本剤群で98.2%（214/218例）であった。主な副作用は、疲労79.4%(173/218例)、脱毛症61.9%(135/218例)、悪心61.9%(135/218例)、末梢性感覚ニューロパシー60.1%（131/218例）、便秘45.9%（100/218例）、下痢36.7%（80/218例）、嘔吐33.5%（73/218例）、食欲減退33.5%（73/218例）、高血圧28.9%（63/218例）、腹痛27.5%（60/218例）であった[35)]。

〈切除不能な肝細胞癌〉

17.1.18 国際共同第Ⅲ相臨床試験（YO40245（IMbrave150）試験）

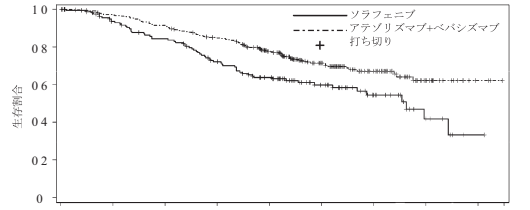
全身化学療法歴のないChild-Pugh分類Aの切除不能な肝細胞癌患者[注25)]501例（日本人61例を含む）を対象に、本剤15mg/kgとアテゾリズマブ（遺伝子組換え）（本剤併用群、336例）の併用投与の有効性及び安全性を、ソラフェニブ（対照群、165例）と比較する第Ⅲ相ランダム化試験を実施した[注26)]。中間解析の結果、501例（日本人61例を含む）のITT集団において、本剤併用群で対照群と比較して、主要評価項目の一つである全生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.58［0.42，0.79］、P=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準両側0.0033）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で13.2［10.4，推定不能］カ月であった。もう一つの主要評価項目である無増悪生存期間の有意な延長が認められ（ハザード比［95%信頼区間］0.59［0.47，0.76］、P<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準両側0.002）、中央値［95%信頼区間］は本剤併用群で6.8［5.7，8.3］カ月、対照群で4.3［4.0，5.6］カ月であった。また、日本人患者（本剤併用群35例、対照群26例）におけるITT集団の全生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［推定不能］、対照群で14.9［推定不能］カ月であり（ハザード比［95%信頼区間］：1.71［0.50，5.84］）、無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］は、本剤併用群で中央値未達［6.4，推定不能］カ月、対照群で7.7［4.2，12.7］カ月であった（ハザード比［95%信頼区間］：0.85［0.39，1.86］）。［5.11、7.1参照］

本剤とアテゾリズマブ（遺伝子組換え）が投与された329例（日本人35例を含む）において276例（83.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、高血圧78例（23.7%）、蛋白尿62例（18.8%）、疲労50例（15.2%）、AST増加46例（14.0%）、そう痒症43例（13.1%）、注入に伴う反応36例（10.9%）、下痢34例（10.3%）、ALT増加34例（10.3%）、食欲減退33例（10.0%）等であった[36)]。

注25）局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる患者は除外された。

注26）本剤併用群では本剤15mg/kg及びアテゾリズマブ（遺伝子組換え）1200mgを3週間間隔で投与し、対照群ではソラフェニブ400mgを1日2回投与した。

YO40245（IMbrave150）試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線（ITT集団）



18．薬効薬理

18.1 作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGFは、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している[37),38)]。ベバシズマブは、ヒトVEGFと特異的に結合することにより、VEGFと血管内皮細胞上に発現しているVEGF受容体との結合を阻害する[39)]。ベバシズマブはVEGFの生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する[39),40)]。また、VEGFにより亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する[40)]。

18.2 抗腫瘍効果

ヒト癌細胞株をヌードマウス又はヌードラットに移植し、ベバシズマブ又は親抗体（マウス抗体）であるA4.6.1抗体を投与することにより、大腸癌（COLO205、HM7、LSLiM6）、肺癌（A549）、乳癌（MX-1、MDA-MB-435）、膠芽腫（U-87MG）、卵巣癌（SKOV-3）等広範な癌腫に対し抗腫瘍活性を認めた[41)-45)]。また、ヒト大腸癌（HM7）を用いた実験的癌転移モデルにおいて、肝臓への転移を抑制した[41)]。化学療法あるいは放射線療法にベバシズマブ又は親抗体を併用することにより、抗腫瘍効果の増強作用を示した[41)-45)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベバシズマブ（遺伝子組換え）
（Bevacizumab（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：軽鎖（1-214残基）（$C_{1034}H_{1591}N_{273}O_{338}S_6$）
重鎖（1-453残基）（$C_{2235}H_{3413}N_{585}O_{678}S_{16}$）

分子量：約149,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸453個の重鎖2分子からなる糖タンパク質

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈アバスチン点滴静注用100mg/4mL〉

4mL×1バイアル

〈アバスチン点滴静注用400mg/16mL〉

16mL×1バイアル

＊23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ベバシズマブ（遺伝子組換え）（卵巣癌　10mg/kg 2週間間隔投与追加）

2）The CATT Research Group, et al. N Engl J Med. 2011;364:1897-908.

3）Curtis LH, et al. Arch Ophthalmol. 2010;128:1273-9.

4）Gower EW, et al. ARVO 2011 E-Abstract Poster 6644.

5）単回投与時の薬物動態（国内第Ⅰ相試験JO18157）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.1）

6）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19901）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.2）

7）反復投与時の血中濃度（国内第Ⅱ相試験JO19907）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.2.3）

8）ウサギ分布試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.4.1）
9）ウサギ排泄試験（2007年4月18日承認、申請資料概要2.6.4.6.1）
10）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（JO19380試験）
11）社内資料：国内安全性確認試験（JO18158試験）
12）社内資料：国内第Ⅰ相試験（JO18157試験）
13）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（NO16966試験）
14）海外第Ⅲ相比較試験（E3200試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.7）
15）海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.4）
16）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（AVF2107g試験）
17）海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）（2007年4月18日承認、申請資料概要2.7.6.5）
18）社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF2192g試験）
19）Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3706-12.
20）社内資料：国内第Ⅱ相試験（JO19907試験）
21）Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-50.
22）社内資料：海外第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（E4599試験）
23）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（BO17704試験）
24）社内資料：海外第Ⅱ相比較試験（AVF0757g試験）
25）国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.6.6）
26）国内第Ⅱ相試験（JO19901試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.4.2.1.1）
27）海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）（2011年9月26日承認、申請資料概要2.7.3.3）
28）社内資料：海外第Ⅲ相比較試験（E2100試験）
29）国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.1.3）
30）国内第Ⅱ相試験（JO22506試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（再発）2.7.4.2.1.1）
31）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）
32）国際共同第Ⅲ相比較試験（BO21990試験）（2013年6月14日承認、申請資料概要（初発）2.7.4.2.1.1）
33）社内資料：国際共同第Ⅲ相比較試験（GOG-0218試験）
34）海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.1.1）
35）海外第Ⅲ相比較試験（GOG-0240試験）（2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2.1）
36）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（YO40245試験）
37）Ferrara N, et al. Nat Med. 2003;9:669-76.
38）Ferrara N, et al. Endocr Rev. 1997;18:4-25.
39）Presta LG, et al. Cancer Res. 1997;57:4593-9.
40）Willett CG, et al. Nat Med. 2004;10:145-7.
41）Gerber H-P, et al. Cancer Res. 2005;65:671-80.
42）Yanagisawa M, et al. Oncol Rep. 2009;22:241-7.
43）社内資料：ヒト肺癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討
44）ヒト乳癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2011年9月26日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）
45）ヒト膠芽腫xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討（2013年6月14日承認、申請資料概要2.6.2.2.1及び2.6.2.5.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
TEL：0120-189706
FAX：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

202403A

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能又は効果（案） 8
1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠 8
1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠 10
1.8.3.1 用法及び用量（案） 10
1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠 10
1.8.3.3 参考文献 12
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 13
1.8.4.1 警告 13
1.8.4.2 禁忌 13
1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意 13
1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意 14
1.8.4.5 重要な基本的注意 16
1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意 16
1.8.4.7 相互作用 19
1.8.4.8 副作用 19
1.8.4.9 適用上の注意 20
1.8.4.10 その他の注意 21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に添付した。

添付文書案

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

貯法：室温保存

有効期間：36ヵ月

フルキンチニブカプセル

フリュザクラ®カプセル 1mg
フリュザクラ®カプセル 5mg

FRUZAQLA® capsules 1mg & 5mg

規制区分：処方箋医薬品注)

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	1mg	5mg
承認番号		
販売開始		

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.3、11.1.3参照］

1.3 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.4、11.1.4参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	フリュザクラカプセル 1mg	フリュザクラカプセル 5mg
剤形	硬カプセル	硬カプセル
色	キャップ：黄色 ボディ：白色	キャップ：黄色 ボディ：黄色
識別コード	HM013 1mg	HM013 5mg
形状		
号数	3号	1号

長径（mm）	約15.9	約19.4
短径（mm）	約5.8	約6.9
質量（mg）	約100	約336

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

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

5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはフルキンチニブとして1日1回5mgを3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬、減量、中止基準

副作用	程度[注)]	処置
高血圧	Grade 3	・降圧剤による治療を行っても、血圧のコントロールができない場合、Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
出血	Grade 2	・Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止する。
蛋白尿	尿タンパク量 2g/24 時間以上	・1g/24 時間未満（Grade 1）又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	ネフローゼ症候群	投与を中止する。
肝機能検査値異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常値上限（ULN）の 3 倍超（ベースライン値が異常の場合は、ベースラインの 3 倍超）、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超（ベースライン値が異常の場合は、ベースライン値の 1.5 倍超）	・ALT 及び AST が ULN の 3 倍以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超で、他の原因がない場合	投与を中止する。
	AST 若しくは ALT が ULN の 20 倍超（ベースライン値が異常の場合、ベースライン値の 20 倍超）、 又は総ビリルビンが ULN の 10 倍超（ベースライン値が異常の場合、ベースライン値の 10 倍超）	投与を中止する。
皮膚障害	Grade 2	・Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量と同一用量で投与を再開できる。
	Grade 3	・Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	投与を中止する。
可逆性後白質脳症症候群	全 Grade	投与を中止する。
動脈血栓塞栓症	全 Grade	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	・Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注）Grade は NCI-CTCAE に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 高血圧クリーゼを含む高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。［9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧症が悪化するおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。［11.1.3 参照］

9.1.3 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。［1.2、11.1.3 参照］

9.1.4 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。［1.3、11.1.4 参照］

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主に肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 高血圧

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

11.1.2 皮膚障害（28.3%）

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

11.1.3 出血（7.2%）

鼻出血（3.3%）、血尿（1.3%）、胃腸出血（0.2%）、喀血（0.2%）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。［1.2、9.1.2、9.1.3参照］

11.1.4 消化管穿孔（1.3%）

死亡に至る例が報告されている。［1.3、9.1.4参照］

11.1.5 動脈血栓塞栓症（0.4%）

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

11.1.6 静脈血栓塞栓症（0.7%）

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

11.1.7 可逆性後白質脳症症候群（0.2%）

頭痛、痙攣、嗜眠、錯乱、精神機能の変化、失明、その他の視覚障害又は神経学的障害等があらわれた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

11.1.8 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[1)]。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・防湿のため、ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓すること。

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

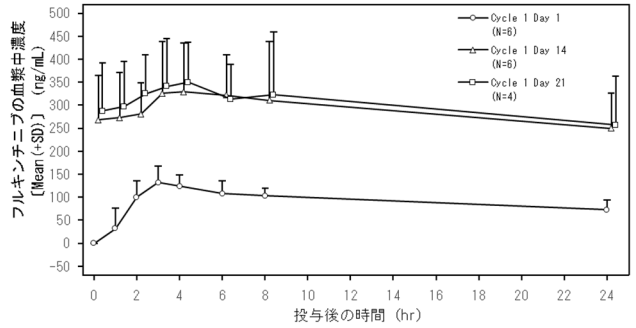
日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者6例に本剤5mgを1日1回3週間連日経口投与し、その後1週間休薬を1サイクルとして投与したときの1サイクル目における薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった[2)]。

フルキンチニブの薬物動態パラメータ

Day	N	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)

1	6	3.0（2.8，4.0）	140（18.1）	2109（21.8）
14	6	4.8（3.0，7.6）	333（30.2）	6581（32.8）
21	4	4.9（3.8，7.6）	355（24.7）	6789（35.4）

幾何平均値（%変動係数）［T_{max}は中央値（最小値，最大値）］



フルキンチニブの血漿中濃度－時間プロファイル

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

フルキンチニブの血漿中蛋白結合率は、約95%であった（in vitro）[4]。フルキンチニブのヒト全血における血液／血漿中濃度比は、0.458～0.601であった（in vitro）[5]。

16.4 代謝

フルキンチニブは、主にCYP3A4/5で代謝される（in vitro）[6]。健康成人6例に^{14}C標識したフルキンチニブ5mgを単回経口投与したとき、投与96時間後までの血漿中では主に未変化体及びM11（N-脱メチル体）が認められた（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ72.48及び17.31%）[7]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人8例に本剤5mgを単回経口投与したときに対する、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に本剤2mg[注]を単回経口投与したときの用量補正後のC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び0.91であった[9]（外国人データ）。
［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

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

16.7.2 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

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

16.7.3 その他

(1) イトラコナゾール

健康成人14例にCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するイトラコナゾール併用投与時のフルキンチニブのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ0.94及び1.10であった[10]（外国人データ）。

(2) ラベプラゾール

健康成人12例にプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール40mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与に対するラベプラゾール併用投与時のフルキンチニブのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.08であった[11]（外国人データ）。

(3) ダビガトランエテキシラート

健康成人20例に本剤5mgとP-gp基質であるダビガトランエテキシラート150mgを単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時のダビガトランのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ0.90及び0.91であった[12]（外国人データ）。

(4) ロスバスタチン

健康成人12例に本剤5mgとBCRP基質であるロスバスタチン10mgを単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{∞}の幾何平均値の比は、それぞれ0.84及び0.81であった[12]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は、1回5mgである。

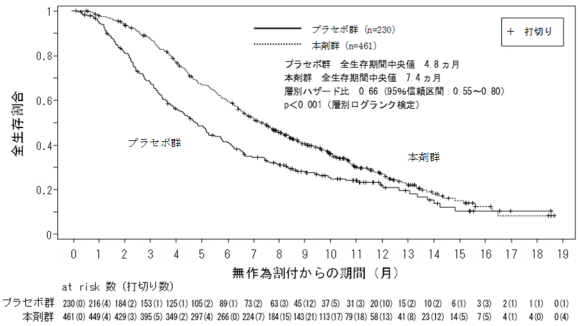
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2試験、主要パート）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン[注1)]、イリノテカン、抗VEGFタンパク製剤、及びRAS野生型の場合は抗EGFR抗体による前治療歴を有し[注2)]、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかの治療中に進行が認められた又は不耐であった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者691例（本剤群461例、プラセボ群230例、うち日本人は本剤群40例、プラセボ群16例）を対象に、最良な支持療法の存在下で本剤5mg又はプラセボを1日1回、3週間投与後に1週間休薬の投与スケジュールで経口投与した無作為化比較試験の結果[注3)]、主要評価項目である全生存期間の中央値は、本剤群で7.4ヵ月（95%CI:[6.7，8.2]）及びプラセボ群で4.8ヵ月（95%CI:[4.0，5.8]）であった（ハザード比0.66、95%CI:[0.55，0.80]、層別ロ

グランク検定 p<0.001）[13]。



Kaplan-Meier 全生存期間曲線（ITT 解析対象集団）

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

注 1）術後補助療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後 6 ヵ月以内に増悪した患者は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対してオキサリプラチンによる治療がなくとも適格とした。

注 2）高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機能欠損（dMMR）腫瘍を有する患者は免疫チェックポイント阻害剤による治療歴があることとし、B-Raf proto-oncogene（BRAF）V600E 変異腫瘍を有する患者は BRAF 阻害剤による治療歴があることとした。

注 3）データカットオフ日：2022 年 6 月 24 日

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルキンチニブは、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR1、2 及び 3）のキナーゼ活性を阻害し、腫瘍における血管新生を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。[14, 15]。

18.2 抗腫瘍作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

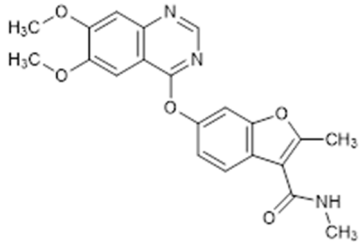
一般名：フルキンチニブ（Fruquintinib）〔JAN〕

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

分子式：$C_{21}H_{19}N_3O_5$

分子量：393.39

化学構造式：



性状：白色～オフホワイトの粉末である。

22. 包装

〈フリュザクラカプセル 1mg〉

21 カプセル［ボトル、バラ、乾燥剤入り］

〈フリュザクラカプセル 5mg〉

21 カプセル［ボトル、バラ、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1）NDB を用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR 阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：
https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf

2）フルキンチニブの日本人患者における薬物動態の検討（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）

3）フルキンチニブの薬物動態試験成績①（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.1.2）

4）フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績（血漿蛋白結合率）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4）

5）フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績（血球移行性）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.4）

6）フルキンチニブの非臨床薬物動態試験成績（代謝）（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.4.5）

7）フルキンチニブの薬物動態試験成績②（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）

8）フルキンチニブの腎機能障害患者における薬物動態試験成績（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）

9）フルキンチニブの肝機能障害患者における薬物動態試験成績（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）

10）フルキンチニブの薬物相互作用試験成績①（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）

11）フルキンチニブの薬物相互作用試験成績②（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）

12）フルキンチニブの薬物相互作用試験成績③（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.2.2）

13）フルキンチニブの国際共同第Ⅲ相試験成績（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.12）

14）フルキンチニブの薬効薬理試験成績①（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2）

15）フルキンチニブの薬効薬理試験成績②（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2）

16）フルキンチニブの薬効薬理試験成績③（20XX 年 XX 月 XX 日承認、CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目 1 番 1 号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645　大阪市中央区道修町四丁目1番1号

1.8.2 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

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

1.8.2.2 効能又は効果の設定根拠

フルキンチニブ（HMPL-013/TAK-113）は、低分子抗腫瘍キナゾリンクラスのチロシンキナーゼ阻害剤であり、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1、-2 及び-3 に対して高い選択性を有する。VEGFR を介した血管内皮増殖因子（VEGF）によるシグナル伝達は、腫瘍血管新生及び腫瘍増殖において重要な役割を果たしており、VEGF シグナル伝達経路を標的とすることは、抗癌治療として広く認められている[1][2]。

2012 年以降、より高度なスクリーニング及び早期発見プログラムが利用できるようになったこと、全身療法を含むより優れた治療アプローチにより、より多くの患者が長期の疾患コントロール及び治癒の機会を得られるようになった一方で、最近の転移性結腸・直腸癌治療の進歩にもかかわらず、免疫療法や B-Raf proto-oncogene（*BRAF*）阻害剤などのほとんどの新規治療法は一部の集団にのみ有用であり、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団に対する新たな治療選択肢が求められている。また、三次治療以降の治療選択肢であるレゴラフェニブ及び TAS-102 は国内で承認されてから十分に期間が経過しているにもかかわらず、これら薬剤の有効性及び安全性プロファイルから、三次治療における使用割合は未だに低い状況であり、有用な治療選択肢が限られていることから治癒切除不能な再発・進行の結腸・直腸癌の三次治療以降で使用可能な薬剤に対する高いアンメットメディカルニーズが存在している。

フルキンチニブの臨床的有効性は、海外の 2 つの第 3 相ピボタル試験〔2019-013-GLOB1 試験（FRESCO-2 試験）及び 2013-013-00CH1 試験（FRESCO 試験）〕において検証された。

FRESCO-2 試験は、転移性結腸・直腸癌成人患者を対象とした第 3 相、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、フルキンチニブ＋最良の支持療法の有効性及び安全性をプラセボ＋最良の支持療法と比較した。

FRESCO-2 試験では、主要評価項目である全生存期間（OS）において、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。OS の中央値はフルキンチニブ群で 7.4 ヵ月〔95%信頼区間（CI）: [6.7, 8.2]〕、プラセボ群で 4.8 ヵ月（95% CI: [4.0, 5.8]）であり、フルキンチニブ群で 2.6 ヵ月の延長が認められた。層別ハザード比（HR）は 0.66〔95% CI: [0.55, 0.80]、層別ログランク検定 p<0.001〕であり、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で死亡のリスクが 34%低下した。また、様々な解析要素（例：非層別 Cox モデル、層別因子、COVID-19 による死亡、per protocol 解析対象集団、モデルの重要な予後因子及び打切りルールの変更）の OS に対する影響を評価した感度分析において、HR の範囲は 0.56～0.69、95% CI の上限はすべての解析で 1 未満であり、OS に対するベネフィットの大きさ及び主要解析の頑健性が裏付けられた。

FRESCO 試験は、2 ライン以上の化学療法が奏効しなかった転移性結腸・直腸癌成人患者を対象とした、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、フルキンチニブ＋最良の支持療法の有効性及び安全性をプラセボ＋最良の支持療法と比較した。

主要評価項目である OS において、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた。OS の中央値は、フルキンチニブ群で 9.3 ヵ月（95% CI: [8.2, 10.5]）、プラセボ群で 6.6 ヵ月（95% CI: [5.9, 8.1]）であり、フルキンチニブ群で 2.7 ヵ月の延長が認められた。層別 HR は 0.65（95% CI: [0.51, 0.83]、層別ログランク検定 p<0.001）であり、多くの前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌被験者において、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で死亡のリスクが 35%低下した。また、様々な解析要素の OS に対する影響を評価した感度分析において、HR の範囲は 0.62～0.66、95% CI の上限はすべての解析で 1 未満であり、OS に対するベネフィットの大きさ及び主要解析の頑健性が裏付けられた。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験のサブグループ解析を含めた有効性の結果から、試験対象集団、地域差又は人種差、疾患特性及び抗癌治療歴にかかわらず、三次治療以降の転移性結腸・直腸癌治療におけるフルキンチニブの臨床的有効性は一貫していた。

また、第 1/1b 相試験である 2015-013-00US1 試験、第 1b 相試験である 2012-013-00CH3 試験及び第 2 相試験である 2012-013-00CH1 試験においてもフルキンチニブの結腸・直腸癌患者に対する治療効果が検討され、これらの結果は FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で得られた有効性を裏付けるものであった（2.7.3.2.2）。

FRESCO-2 試験における日本人部分集団の臨床有効性プロファイルは、全体集団と一貫した臨床的ベネフィットを示した。日本人部分集団において、主要評価項目である OS の中央値はフルキンチニブ群で 6.9 ヵ月、プラセボ群で 5.6 ヵ月であった。調整済 HR は 0.42（95% CI: [0.19, 0.92]）、層別ログランク検定 p=0.055）であり、intent-to-treat（ITT）集団と一致していた。これらの結果から、日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者においても、全体集団と同様のベネフィットが期待できると考えられる。また、日本人部分集団におけるフルキンチニブの忍容性は良好であり、安全性プロファイル（発現する有害事象の種類、発現頻度、重症度、因果関係の有無）は、概ね全体集団の安全性プロファイルと一致していた。日本人転移性結腸・直腸癌患者に特有の有害事象は認められず、管理可能な安全性プロファイルを有することが示唆された。

以上のことから、フルキンチニブの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する臨床的ベネフィットは良好と考えられ、効能又は効果（案）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」とした。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 用法及び用量の設定根拠

フルキンチニブの至適用法及び用量は、中国で実施した 2 つの第 1 相試験 2009-013-00CH1 試験及び 2012-013-00CH3 試験において決定された。

2009-013-00CH1 試験は第 1 相、単一施設、非盲検、用量漸増試験であり、フルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg の 1 日 1 回連日経口投与を検討した。また、フルキンチニブの 5 mg 及び 6 mg を 28 日間サイクルで、1 日 1 回 3 週間連日経口投与し、1 週間休薬（3 週間投与／1 週間休薬）するスケジュールを検討した。本試験の結果から、最大耐量（MTD）／第 2 相試験推奨用量（RP2D）は 4 mg 1 日 1 回連日経口投与又は 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬であった。

2012-013-00CH3 試験では、転移性結腸・直腸癌患者を対象に、2 つの用法及び用量（4 mg 1 日 1 回連日投与及び 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）の安全性及び忍容性を評価した。安全性プロファイルから、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の忍容性は 4 mg 1 日 1 回連日投与より良好であることが示された。また、4 mg 1 日 1 回連日投与では経時的な薬物の蓄積が認められたため、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬を RP2D とし、中国における臨床開発で使用する用法及び用量とした。

また、中国で実施した第 2 相試験である 2012-013-00CH1 試験においてフルキンチニブの RP2D を評価した。2012-013-00CH1 試験では、転移性結腸・直腸癌患者に対して、28 日間サイクルでフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間連日経口投与し、1 週間休薬する用法及び用量の有効性が確認され、かつ忍容性も良好であった。したがって、転移性結腸・直腸癌を含む進行癌患者を対象としたすべての試験における標準的な用法及び用量はフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬とした。

米国で実施した第 1/1b 相試験である 2015-013-00US1 試験では、TAS-102 又はレゴラフェニブによる前治療歴のある転移性結腸・直腸癌患者、TAS-102 又はレゴラフェニブによる前治療歴のない転移性結腸・直腸癌患者及び転移性進行固形癌患者にフルキンチニブ 3 mg 1 日 1 回（用量漸増期）又は 5 mg 1 日 1 回（用量漸増期及び拡大投与期）を 3 週間投与／1 週間休薬のスケジュールで投与した。フルキンチニブの忍容性はいずれの用量コホートでも良好であった。本試験の結果から、米国人被験者及び中国人被験者のフルキンチニブの曝露量は類似しており（2.7.2.3.7）、他の試験でフルキンチニブの投与を受けた被験者と同程度の抗腫瘍効果が示された（2.7.3.2.2.2）。このように、欧米人の難治性結腸・直腸癌患者においても本剤の有効性が期待できると考えられたため、第 3 相国際共同ピボタル試験である FRESCO-2 試験の用法及び用量は、28 日間サイクルで 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬（中国で承認された用法及び用量）とした。

転移性結腸・直腸癌の治療における 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の用法及び用量を裏付ける主要なエビデンスは、第 3 相ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試

験の結果に基づいている。FRESCO-2 試験では、日本人転移性結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブの安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び RP2D を確認する目的で安全性導入期を設定した。安全性導入期の結果から、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の用法及び用量は日本人患者に対して忍容可能であり、推奨用量であることが確認された。FRESCO-2 試験の主要パートでは、OS の中央値がフルキンチニブ群で 7.4 ヵ月、プラセボ群で 4.8 ヵ月、層別 HR が 0.66 であり、フルキンチニブ群で OS の有意な延長が示された。FRESCO-2 試験における OS の延長は、FRESCO 試験で認められた延長と同程度であった。FRESCO 試験では、OS の中央値はフルキンチニブ群で 9.3 ヵ月、プラセボ群で 6.6 ヵ月であり、層別 HR は 0.65 であった。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で認められた有害事象の多くは、重症度は低く、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることは少なく、支持療法及び／又は用量調節（休薬又は減量）により管理可能であった。

FRESCO-2 試験及び 2015-013-00US1 試験においてフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンを投与された転移性結腸・直腸癌患者 368 例のデータを用いて、OS に基づく有効性に関する曝露-反応（E-R）解析を実施した（2.7.2.3.3.3 (1)）。その結果、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメン投与後のフルキンチニブの曝露量の範囲では、フルキンチニブ濃度と OS との間に臨床的に意味のある関係は認められず、この曝露量の範囲内で一貫したフルキンチニブの有効性が得られることが示唆された。

フルキンチニブの相対用量強度の中央値は、FRESCO-2 試験では 92%、FRESCO 試験では 100%であり、ほとんどの被験者が規定された用量のフルキンチニブを投与された（2.7.3、表 2.7.3.2-5 及び表 2.7.3.2-17）。試験期間中の用量調節（休薬又は減量）の理由はいずれの試験でも主に有害事象に関するものであった。安全性に関する E-R 解析において、フルキンチニブの定常状態における最高血漿中濃度が高いほど、Grade 3 以上の皮膚毒性の発現割合が高くなることが示唆された（2.7.2.3.3.3 (2)）。また、1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンと比較して、1 日 1 回連日投与レジメンでは Grade 3 以上の皮膚毒性、全 Grade の出血及び Grade 3 以上の蛋白尿の発現割合が高いことが示唆された。その他の安全性評価項目では、フルキンチニブの曝露量との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。これらの結果は、1 日 1 回連日投与レジメンと比較して 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンの忍容性プロファイルが良好であるという安全性所見とよく一致していた。

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

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

また、FRESCO-2 試験での日本人部分集団は全体集団と一貫した有効性及び安全性プロファイルを示し、フルキンチニブの PK 曝露量についても、日本人患者（FRESCO-2 試験）、

中国人患者（2012-013-00CH3 試験）及び欧米人患者（2015-013-00US1 試験）集団の間で大きな差がないことが示された。PopPK 解析の結果からも、フルキンチニブの PK において、人種及び国による統計学的に有意な影響は認められなかった。

以上のことから、フルキンチニブの推奨用法及び用量を、「通常、成人にはフルキンチニブとして 1 日 1 回 5 mg を 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

1.8.3.3 参考文献

[1] Duda DG, Batchelor TT, Willett CG, Jain RK. VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects. Trends Mol Med. 2007;13(6):223-30.

[2] Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. Lancet. 2016;399(10043):518-29.

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 警告

1.8.4.1.1 警告（案）

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 重度の消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重度の出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.3、11.1.3 参照］

1.3 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。［9.1.4、11.1.4 参照］

1.8.4.1.2 警告の設定根拠

1.1 がん化学療法における一般的な注意事項として設定した。

1.2 出血は血管内皮細胞増殖因子受容体型チロシンキナーゼ阻害剤（以下、VEGFR-TKI）の投与により発現することが知られている副作用である。本剤の臨床試験で、死亡に至った出血に関連する事象がみられていることから、本剤投与時には継続的に重度の出血の発現に注意し、重度の出血が発現した場合には適切な対応がなされるよう設定した。

1.3 消化管穿孔は VEGFR-TKI の投与により発現することが知られている副作用である。本剤の臨床試験で死亡に至った消化管穿孔に関連する事象がみられていることから、本剤投与時には継続的に消化管穿孔の発現に注意し、消化管穿孔が発現した場合には適切な対応がなされるよう設定した。

1.8.4.2 禁忌

1.8.4.2.1 禁忌（案）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.4.2.2 禁忌の設定根拠

薬物療法の一般原則として設定した。

1.8.4.3 効能又は効果に関連する注意

1.8.4.3.1 効能又は効果に関連する注意（案）

5. 効能又は効果に関連する注意

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

・フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン及び抗 VEGF タ

ンパク製剤
・抗 EGFR 抗体（適応となる場合のみ）
5.2 レゴラフェニブ又はトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤のいずれの治療歴もない患者では、これらの薬剤による治療が困難な患者を対象とすること。
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.8.4.3.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1、5.2 本剤投与の適応となる患者を適切に選択できるよう設定した。
5.3 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性を検証した臨床試験は実施していないことから設定した。

1.8.4.4 用法及び用量に関連する注意

1.8.4.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の休薬、減量、中止基準

副作用	程度[注)]	処置
高血圧	Grade 3	・降圧剤による治療を行っても、血圧のコントロールができない場合、Grade 1 又はベースラインに回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
出血	Grade 2	・Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 ・回復後、休薬前の用量から 1 段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3 以上	投与を中止する。

蛋白尿	尿タンパク量 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。

1.8.4.4.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用した場合の有効性及び安全性は検証していないことから設定した。

7.2 臨床試験における用量調節基準に基づき設定した。

1.8.4.5 重要な基本的注意

1.8.4.5.1 重要な基本的注意（案）

8. **重要な基本的注意**

8.1 高血圧クリーゼを含む高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血圧を測定すること。［9.1.1、11.1.1 参照］

8.2 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に尿蛋白を観察すること。

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

1.8.4.5.2 重要な基本的注意の設定根拠

8.1 VEGFR-TKI の副作用として高血圧が知られている。本剤の臨床試験において、高血圧クリーゼを含む高血圧がみられたことから設定した。

8.2 VEGFR-TKI の副作用として蛋白尿が知られている。本剤の臨床試験において、蛋白尿がみられたことから設定した。

8.3 VEGFR-TKI の副作用として創傷治癒遅延が知られている。本剤の臨床試験において、創傷治癒遅延がみられたことから設定した。

1.8.4.6 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.4.6.1 特定の背景を有する患者に関する注意（案）

9. **特定の背景を有する患者に関する注意**

9.1 **合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 **高血圧症の患者**

高血圧症が悪化するおそれがある。［8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。［11.1.3 参照］

9.1.3 消化管出血等の出血が認められている患者

出血が増強されるおそれがある。［1.2、11.1.3 参照］

9.1.4 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。［1.3、11.1.4 参照］

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

1.8.4.6.2 特定の背景を有する患者に関する注意の設定根拠

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

VEGFR-TKI の副作用として高血圧が知られている。高血圧症の患者に本剤を投与した場合、高血圧症が悪化するリスクが増大すると考えたことから設定した。

9.1.2 出血素因や凝固系異常のある患者

VEGFR-TKI の副作用として出血が知られている。出血素因や凝固系異常のある患者に本剤を投与した場合、出血があらわれるリスクが増大すると考えたことから設定した。

9.1.3 消化管出血等の出血が認められている患者

VEGFR-TKI の副作用として出血が知られている。消化管出血等の出血が認められている患者に本剤を投与した場合、出血が増強されるリスクが増大すると考えたことから設定した。

9.1.4 消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者

VEGFR-TKI の副作用として消化管穿孔が知られている。消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者に本剤を投与した場合、消化管穿孔があらわれるリスクが増大すると考えたことから設定した。

9.1.5 血栓塞栓症又はその既往のある患者

VEGFR-TKI の副作用として血栓塞栓症が知られている。血栓塞栓症又はその既往を有する患者に本剤を投与した場合、一過性脳虚血発作、血栓性微小血管症、肺塞栓症、門脈血栓症、深部静脈血栓症等のリスクが増大すると考えたことから設定した。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

フルキンチニブは主に肝臓で代謝され、尿及び糞便中から回収された未変化体は投与量の 6%未満であった。母集団薬物動態解析の結果、軽度の肝機能障害［総ビリルビンが基準値上限（ULN）以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN の 1 以上 1.5 倍未満かつ AST は問わない］はフルキンチニブの薬物動態に対して統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された。さらに、肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した臨床試験（2021-013-00US1 試験）の結果、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害は、フルキンチニブの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。一方、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.4 生殖能を有する者

非臨床試験成績（2.6.6.6）に基づき、妊娠する可能性のある女性には「本剤投与中及び最終投与後 2 週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。」と記載して注意喚起することが適切と考えたことから設定した。

9.5 妊婦

転移性結腸・直腸癌は予後不良の悪性疾患であること及び本剤の投与対象となる患者の治療選択肢は限られることを踏まえ、実臨床においては、非臨床試験成績（2.6.6.6）に基づくリスクを理解した上で投与する可能性も考えられることから設定した。

9.6 授乳婦

ヒト乳汁中への本剤の移行は不明であるものの、本剤が乳汁に移行する可能性があり、ヒトで哺乳中の児における影響が除外できないため、「授乳しないことが望ましい」と記載して注意喚起することが適切と考えたことから設定した。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

1.8.4.7 相互作用

1.8.4.7.1 相互作用（案）

10. **相互作用**

本剤は、主に肝薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

10.2 **併用注意（併用に注意すること）**

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

1.8.4.7.2 相互作用の設定根拠

10.2 併用注意

CYP3A 誘導剤：

薬物間相互作用試験（2020-013-00US2 試験）において、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本剤の単独投与時と比較してフルキンチニブの AUC が 65%減少したことから設定した。

生理学的薬物速度論モデルに基づいたシミュレーションから、本剤 5mg と中程度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツ 1 日 1 回 600mg と併用投与したときのフルキンチニブの AUC は、本剤の単独投与と比較して 31%減少すると推定されたことから設定した。

1.8.4.8 副作用

1.8.4.8.1 副作用（案）

11. **副作用**

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

11.1 **重大な副作用**

11.1.1 **高血圧**

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

11.1.2 **皮膚障害**（28.3%）

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

11.1.3 **出血**（7.2%）

鼻出血（3.3%）、血尿（1.3%）、胃腸出血（0.2%）、喀血（0.2%）等の出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。［1.2、9.1.2、9.1.3 参照］

11.1.4 **消化管穿孔**（1.3%）

死亡に至る例が報告されている。［1.3、9.1.4 参照］

11.1.5 **動脈血栓塞栓症**（0.4%）

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

11.1.6 **静脈血栓塞栓症**（0.7%）

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

11.1.7 **可逆性後白質脳症症候群**（0.2%）

頭痛、痙攣、嗜眠、錯乱、精神機能の変化、失明、その他の視覚障害又は神経学的障害等があらわれた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

11.1.8 **動脈解離（頻度不明）**

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[1)]。

11.2 **その他の副作用**

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

1.8.4.8.2 副作用の設定根拠

国内外の臨床試験成績に基づき設定した。実施した臨床試験（2019-013-GLOB1/FRESCO-2）において、本剤を投与された 456 例において発現した副作用の頻度を示した。

11.1 重大な副作用

臨床試験成績等に基づき設定した。

11.2 その他の副作用

臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.4.9 適用上の注意

1.8.4.9.1 適用上の注意（案）

14. **適用上の注意**

14.1 **薬剤交付時の注意**

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

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

1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

14.1 薬剤交付時の注意

・本剤は湿度の影響を受けやすいため、開封後は乾燥剤を取り出さず、使用の都度キャップをしっかりと閉栓して保存する必要があることから設定した。
・チャイルドレジスタンス機能を有するキャップであることから設定した。

1.8.4.10 その他の注意

1.8.4.10.1 その他の注意（案）

15. **その他の注意**

15.2 **非臨床試験に基づく情報**

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

1.8.4.10.2 その他の注意の設定根拠

15.2 非臨床試験に基づく情報

非臨床試験成績（2.6.6.3）に基づき設定した。

目次

1.9 一般的名称に係る文書 2

1.9 一般的名称に係る文書

（1）JAN

令和 5 年 6 月 6 日付薬生薬審発 0606 第 3 号により以下のとおり通知された。

（日本名）フルキンチニブ

（英　名）Fruquintinib

（化学名）

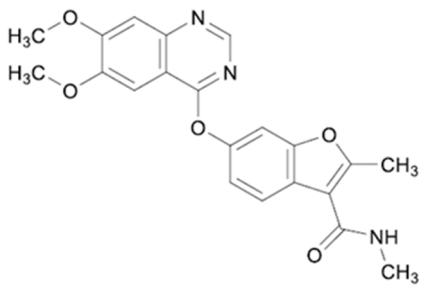
［日本名］

6-[(6,7-ジメトキシキナゾリン-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

（構造式）



（2）INN

fruquintinib［Recommended INN: List 78, page 522, WHO Drug Information, Vol.31, No.3, 2017］

薬生薬審発 0606 第３号
令 和 ５ 年 ６ 月 ６ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

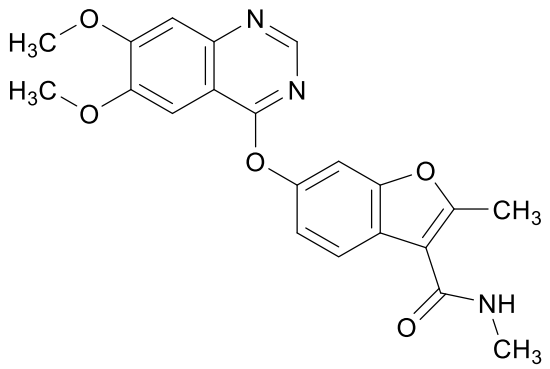
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　304-8-B1

JAN（日本名）：フルキンチニブ

JAN（英　名）：Fruquintinib



$C_{21}H_{19}N_3O_5$

6-[(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ]-*N*,2-ジメチル-1-ベンゾフラン-3-カルボキシアミド

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

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

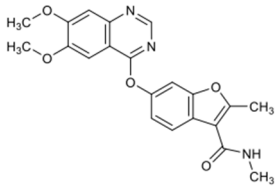
表

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	6-[(6,7-Dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy]-*N*,2-dimethyl-1-benzofuran-3-carboxamide
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	原体： フルキンチニブ 製剤： フリュザクラカプセル 1 mg（1 カプセル中フルキンチニブとして 1 mg 含有） フリュザクラカプセル 5 mg（1 カプセル中フルキンチニブとして 5 mg 含有）

毒性

試験名	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主要所見
急性毒性（単回投与毒性試験）				
ラット	経口	0, 2000	該当せず	概略致死量：>2000 mg/kg（雌雄）
イヌ	経口	1000	該当せず	概略致死量：>1000 mg/kg（雌雄）
亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）				
ラット 13 週	経口	0, 0.3, 0.6, 1.2/2.4（44 日目に増量）	0.3（STD_{10}：1.2/2.4）	0.3 mg/kg 以上：赤血球パラメータの高値、尿素窒素及び無機リン濃度の高値（雄）、下顎切歯の変性/壊死（雄）、胸腺重量の低値（雌） 0.6 mg/kg 以上：切歯の異常（破損、不正咬合、欠損）、下顎切歯の変性/壊死（雌）、破損、炎症及び隣接する歯槽骨の骨芽細胞／破骨細胞の増加、脾臓の鉱質沈着（雌） 1.2/2.4 mg/kg：死亡（雄）、削痩、円背位、体重の低値（雄）、摂餌量の低値、網状赤血球数の低値（雌）、血小板数の低値（雄）、ALT の高値（雄）、大腿骨骨端軟骨の肥厚、大腿骨骨髄の細胞充実性低下、副腎の変性・壊死（雄）、ブルンナー腺の変性（雄）・壊死（雄）・炎症、肝臓の細胞質内色素（雌）
イヌ 13 週	経口	0, 0.03, 0.06, 0.12	< 0.03（HNSTD : 0.12）	0.03 mg/kg 以上:副腎皮質球状帯の空胞の増加、大腿骨骨端軟骨の肥厚（雄） 0.06 mg/kg 以上：口腔粘膜の変色（雌） 0.12 mg/kg：体重減少、口腔粘膜潰瘍（雄）、フィブリノゲンの増加、グロブリン濃度の増加、A/G の減少、大腿骨骨髄の細胞充実性低下、大腿骨骨端軟骨の肥厚（雌）

副作用

1. 国際共同臨床試験及び海外臨床試験（国内及び海外）

1）2019-013-GLOB1（FRESCO-2）試験

転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の投与スケジュールで投与した。456 例中 395 例に副作用が認められた。

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　395/456 = 86.6%

副作用の種類	例数
高血圧	132 (28.9)
無力症	112 (24.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	85 (18.6)
下痢	82 (18.0)
食欲減退	73 (16.0)

臨床検査値異常の種類	例数
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (4.8)
血小板数減少	21 (4.6)
体重減少	20 (4.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	18 (3.9)

※日本人部分集団（39 例）を含む

2）2013-013-CH001（FRESCO）試験

転移性結腸・直腸癌患者を対象に、フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の投与スケジュールで投与した。278 例中 266 例に副作用が認められた。

副作用発現率（臨床検査値異常を含む）　266/278 = 95.7%

副作用の種類	例数
高血圧	154 (55.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	137 (49.3)
蛋白尿	117 (42.1)
発声障害	100 (36.0)
下痢	56 (20.1)

臨床検査値異常の種類	例数
血中甲状腺刺激ホルモン増加	69 (24.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	64 (23.0)
血中ビリルビン増加	56 (20.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (18.0)
血小板数減少	37 (13.3)

会社　武田薬品工業株式会社　製剤：輸入

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」参照のこと。

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	NOMENCLATURE	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	STRUCTURE	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	GENERAL PROPERTIES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	MANUFACTURER(S)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	CONTROL OF MATERIALS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	CONTROL OF MATERIALS [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3	CONTROL OF MATERIALS [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-4	CONTROL OF MATERIALS [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-5	CONTROL OF MATERIALS [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3-6	CONTROL OF MATERIALS [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-4	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-5	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-6	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-7	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-8	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-9	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-10	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4-11	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS STRUCTURAL CHARACTERIZATION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.3.2　不純物							
3.2.S.3.2-1	IMPURITIES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1　規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	SPECIFICATIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-2	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-3	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-4	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-5	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-6	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-7	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-8	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.2-9	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – INTRODUCTION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-6	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-7	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-8	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.3-9	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.4　ロット分析							
3.2.S.4.4-1	BATCH ANALYSES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	REFERENCE STANDARD OR MATERIALS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOLS AND STABILITY COMMITMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.S.7.3　安定性データ							
3.2.S.7.3-1	STABILITY DATA – INTRODUCTION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1-1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2-1	PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.1.1-1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2.1-1	DRUG PRODUCT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3-1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5-1	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.6-1	COMPATIBILITY	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1　製造者							
3.2.P.3.1-1	MANUFACTURER(S)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2　製造処方							
3.2.P.3.2-1	BATCH FORMULA	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3　製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	CONTROL OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5　プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5-1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1　規格及び試験方法							
3.2.P.4-1	CONTROL OF EXCIPIENTS [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）							
該当なし							
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
該当なし							
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性							
該当なし							
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5-2	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN [redacted]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	参考

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.4.5-3	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	参考
3.2.P.4.5-4	EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	参考
3.2.P.4.6　新規添加剤							
3.2.P.4.6-1	NOVEL EXCIPIENTS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1　規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	SPECIFICATION(S)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-2	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-3	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-4	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-5	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-6	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-7	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2-8	ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.5.3-1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES – INTRODUCTION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted], [redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES [[redacted]]	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4　ロット分析							
3.2.P.5.4-1	BATCH ANALYSES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5　不純物の特性							
3.2.P.5.5-1	CHARACTERISATION OF IMPURITIES	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	VENDOR NITROSAMINE RISK ASSESSMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	参考
3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価

第3部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1　安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	POST-APPROVAL STABILITY PROTOCOLS AND STABILITY COMMITMENT	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3　安定性データ							
3.2.P.8.3-1	STABILITY DATA – INTRODUCTION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A　その他							
3.2.A.1　製造施設及び設備							
該当なし							
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2-1	ADVENTITIOUS AGENTS SAFETY EVALUATION	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	-	-	海外	社内資料	評価
3.2.A.3　添加剤							
該当なし							
3.2.R　各極の要求資料							
該当なし							
3.3　参考文献							
該当なし							

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Biochemical Activity of Fruquintinib on VEGFR2 Kinase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.1-2	Selectivity Profiling of Fruquintinib Against 264 Kinases	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.1-3	Inhibition of fruquintinib on VEGFR2 phosphorylation and VEGF-Induced angiogenesis in vitro	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.1-4	Evaluation of fruquintinib Metabolite M11 on VEGFR2 kinase and VEGFR2 phosphorylation in HEK-293-KDR Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.1-5	Inhibition of fruquintinib on micro-vessels sprouting in chorioallantoic membrane (CAM) model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.1-6	Fruquintinib (HMPL-013) inhibited VEGF stimulated VEGFR2 phosphorylation in the lung tissues of nude mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.1-7	Anti-tumor activity of HMPL-013 in multiple subcutaneous xenograft models in nude mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	評価
4.2.1.1-8	Inhibitory effect of Fruquintinib (HMPL-013) on CD31 expression in NCI-H460 and Caki-1 subcutaneous tumor tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.2　副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	In Vitro Pharmacology, Study of [redacted]	-	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	HMPL-013: Effects on Electric Current Passing Through Cloned hERG Potassium Channels Stably Expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells Using Manual Patch-Clamp Technique	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-2	HM5025423: Effects on Electric Current Passing Through Cloned hERG Potassium Channels Stably Expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells Using Manual Patch-Clamp Technique	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3-3	Behavior Test of HMPL-013 in ICR Mice Following Single Oral Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.3-4	Cardiovascular and Respiratory Effects of HMPL-013 on Anesthetized Beagle Dogs Following Single Oral Gavage Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4-1	Evaluation of anti-tumor activity of fruquintinib in combination with EGFR inhibitor gefitinib or theliatinib in multiple subcutaneous xenograft models derived from NSCLC cell lines	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.4-2	Evaluation of anti-tumor activity of fruquintinib in combination with c-Met inhibitor savolitinib in a NSCLC NCI-H1993 subcutaneous xenograft model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.4-3	Evaluation of anti-tumor activity of fruquintinib in combination with aPD-L1 in murine CT26.WT syngeneic tumor model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.1.4-4	Anti-tumor Activity of Fruquintinib in Combination with Anti-PD-1 Anti-body or Chemotherapies in Murine Colon Cancer CT26.WT Model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2　薬物動態試験							
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Validation of a Method for the Determination of HMPL-013 and HM5025423 in Rat Plasma by HPLC/MS/MS Detection (8426-160)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-2	Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Fruquintinib in Rat Plasma ([redacted]54MV1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.1-3	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of HMPL-013 & HMPL-013-M11 in Guinea Pig plasma ([redacted]186MV05)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-4	Validation of an LC-MS/MS Method for Determination of HMPL-013 in Rat and Dog Plasma (HMPL-013-ADME)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-5	Method Validation of Determination of HMPL-013 and Its Metabolites in Rat Plasma and Dog Plasma by Ultra Performance Liquid Chromatography Coupled with Tandem Mass Spectrometry (UPLC-MS/MS) (DMPKR20[redacted]0003-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	評価
4.2.2.1-6	Validation of a Method for the Determination of HMPL-013 and HM5025423 in Dog Plasma by HPLC/MS/MS Detection (8449-371)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.1-7	Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of Fruquintinib in Dog Plasma ([redacted]54MV2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2　吸収							
4.2.2.2-1	Using Caco-2 Cell Monolayers to Evaluate the Membrane Permeability and the Potential Efflux Transport of HMPL013 (DMPKR20[redacted]0007-01)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	評価
4.2.2.2-2	Exploratory Pharmacokinetic Evaluation of HMPL013 Following Single Intravenous (2.5 mg/kg) and Oral (10 mg/kg) Administrations in male ICR Mice (DMPKR20[redacted]0001-01)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.2-3	Pharmacokinetics of Fruquintinib (HMPL-013) in Sprague Dawley Rats Following Oral and Intravenous Administration at Different Dose Levels (RP-HMPL013-ADME-1_RPK)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-4	Pharmacokinetic Study of HMPL-013 and Its Metabolites HM5024093 (M9) and HM5025423 (M11) Following a Single PO Administration of HMPL-013 in Sprague-Dawley Rats (DMPKR20[redacted]0008-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.2-5	Pharmacokinetics of Fruquintinib (HMPL-013) in Beagle Dogs Following Oral and Intravenous Administration at Different Dose Levels (RP-HMPL-013-ADME-1_DPK)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.2-6	Pharmacokinetic Study of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (M9), HM5025423 (M11) Following a Single Oral Administration of HMPL-013 in Beagle Dogs (DMPKR20[redacted]0004-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	評価
4.2.2.3　分布							
4.2.2.3-1	Evaluation of the Protein Binding of HMPL-013 in Nude Mouse, Rat, Dog, and Human Plasma with Rapid Equilibrium Dialysis Method (DMPKR20[redacted]0039-E-02)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	評価
4.2.2.3-2	Evaluation of the Protein Binding of HMPL-013-M11 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Plasma with Rapid Equilibrium Dialysis Method (DMPKR20[redacted]0018-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.3-3	Blood to Plasma Concentration Ratio Determination of HMPL-013 in Rat, Dog, and Human Blood with an LC-MS/MS Based Depletion Method (DMPKR20[redacted]0004-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.3-4	Using Rapid Equilibrium Dialysis Method to Evaluate the Protein Binding of HMPL-013 in Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0081-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.3-5	Tissue Distribution of [14C]HMPL-013-Derived Radioactivity Following a Single Oral Dose of [14C]HMPL-013 in Rats Using Quantitative Whole Body Autoradiography (RPT03316)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.4　代謝							
4.2.2.4-1	The Metabolic Stability Evaluation of HMPL-013 in Liver Microsomes from Different Species (DMPKR20[redacted]0043-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.4-2	The Metabolic Stability Evaluation of HMPL-013-M11 in Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0019-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.4-3	In Vitro Metabolism of HMPL-013: Metabolite Identification and Inter-Species Comparison (DMPKR20[redacted]0076-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.4-4	Metabolism of HMPL-013 in Liver Microsomes: Metabolite Identification and Inter-Species Comparison (DMPKR20[redacted]0009-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.4-5	Identification of Metabolic Enzymes Involved in the Metabolism of HMPL-013 in Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0079-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.4-6	Metabolic Enzyme Identification of HMPL-013 in Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0003-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.4-7	Contribution Determination of Cytochrome P450 Enzymes to HMPL-013 Metabolism (DMPKR20[redacted]0006-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.4-8	The evaluation of formation of HMPL-013 metabolite M205 in human plasma and human liver microsomes (DMPKR20[redacted]0015-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.4-9	Metabolite Profiling and Identification of [14C]HMPL-013 in Male and Female Sprague-Dawley Rats after a Single Oral Administration of 2 mg/kg [14C] HMPL-013 (RTC00559)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.5　排泄							
4.2.2.5-1	Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]HMPL-013 in Male and Female Sprague-Dawley Rats after a Single Oral Administration of 2 mg/100 μCi/kg of [14C]HMPL-013 (RTC00537)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	In Vitro Study for Evaluating Inductive Potential of HMPL013 on the Activities of Cytochrome P450 1A2 and 3A4 (SH09-H01-TR407)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-2	Evaluation of the Induction Potential of HMPL-013 on CYP1A2, CYP2B6, and CYP3A4 in Human Cryopreserved Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-3	Evaluation of Reversibly Inhibitory Effects of HMPL-013 on CYP Enzymes in Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0059-E-01)	[redacted]	～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.6-4	Reversible Inhibitory Effects of HMPL-013 on Human Cytochrome P450 1A2 and 2B6 (DMPKR20[redacted]0003-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	評価
4.2.2.6-5	The Reversible CYP Inhibition Potential Evaluation of HM5025423 in Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0022-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.6-6	The Reversible Inhibition Potential Evaluation of HMPL-013-M11 on CYP2B6 in Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0001-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.6-7	Preliminary in Vitro Evaluation of Time-dependent Inhibition of CYP450s by HMPL-013 Using Pooled Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0078-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.6-8	Preliminary in Vitro Evaluation of Time-dependent Inhibition of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 by HMPL-013 Using Pooled Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0005-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.6-9	Preliminary in Vitro Evaluation of Time-dependent Inhibition of CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4/5 by M9 (HM5024093) and M11 (HM5025423) of HMPL-013 Using Pooled Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.6-10	Preliminary in Vitro Evaluation of Time-dependent Inhibition of CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C19 by HMPL-013-M11 Using Pooled Human Liver Microsomes (DMPKR20[redacted]0020-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.6-11	Using Caco-2 Cell Monolayer to Evaluate the Inhibition Potential of HMPL-013 on P-glycoprotein (DMPKR20[redacted]0077-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	評価
4.2.2.6-12	Evaluation of the Inhibitory Potential of HMPL-013 on Human OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K Transporters (400253-20[redacted]032601-OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-KI)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] ([redacted]) [redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-13	Evaluation of the Inhibitory Potential of M9 and M11 of HMPL-013 on P-glycoprotein Using Caco-2 Cell Monolayer (DMPKR20[redacted]0021-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.2.6-14	Using Caco-2 cell Monolayer to Evaluate the Inhibition Potential of HMPL-013 on Breast Cancer Resistance Protein (DMPKR20[redacted]0080-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Ltd. (HUTCHMED)	海外	-	参考
4.2.2.6-15	Evaluation of the inhibition potential of M9 and M11 of HMPL-013 on breast cancer resistance protein using Caco-2 cell monolayer (DMPKR20[redacted]0027-E-01)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	-	参考
4.2.2.6-16	Evaluation of HMPL-013 as a Potential Substrate of Human OATP1B1 and OATP1B3 Transporters (400253-20[redacted]032601-OATP1B1, OATP1B3U)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.6-17	In vitro Evaluation of HM5025423 as an Inhibitor of OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.2.7　その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3　毒性試験							
4.2.3.1　単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Single Oral Dose Toxicity Study of HMPL-013 in SD Rat	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.1-2	Single Oral Dose Toxicity Study of HMPL-013 in Begle Dog	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2　反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Four-Week Oral Gavage Repeat-Dose Toxicity Study of HMPL-013 in SD Rat with a 4-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-2	13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with HMPL-013 in Sprague Dawley Rats with a 4-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-3	A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study of Fruquintinib with a 4-Week Recovery Period in SD Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-4	Four-Week Oral Toxicity Study of HMPL-013 in Beagle Dogs followed by a Four-week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.2-5	13-Week Oral Capsules Toxicity and Toxicokinetic Study with HMPL-013 in Beagles Dogs with a 4-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	-	評価
4.2.3.2-6	A 39 Week Oral Gavage Toxicity Study of Fruquintinib (Formulation) with a 4-Week Recovery Period in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.3　遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1　In vitro試験							
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Test of Fruquintinib (HMPL-013) using Sallmonella Typhimurium	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.3.1-2	In Vitro Chromosome Aberration Test of Fruquintinib (HMPL-013) in Chinese Hamster Lung Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.3.1-3	HMPL-013: Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	-	評価
4.2.3.3.1-4	HMPL-013: In Vitro Chinese Hamster Ovary Chromosome Aberration Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	-	評価
4.2.3.3.2　In vivo試験							
4.2.3.3.2-1	Micronucleus Test in Mice with Single Oral Administration of Fruquintinib (HMPL-013)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.3.2-2	HMPL-013: Rat Micronucleus and Alkaline Comet Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	-	評価
4.2.3.4　がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	Oral Gavage Fertility and Early Embryo Developmental Toxicity Study of Fruquintinib in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	Oral Gavage Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study of Fruquintinib in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.2.3.5.2-2	Oral Gavage Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study with HMPL-013 in Rats, Including Toxicokinetics	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], IN	海外	-	参考
4.2.3.5.2-3	Oral Gavage Embryo-Fetal Development Study, Including Toxicokinetics, with HMPL-013 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], IN	海外	-	評価
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験							
該当なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7　その他の毒性試験							
4.2.3.7.1　抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2　免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4　依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7　その他の試験							
4.2.3.7.7-1	A Phototoxicity Study of HMPL-013 via Oral Gavage in Guinea Pigs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	-	参考
4.3　参考文献							
4.3-1	Tumorigenesis and the angiogenic switch.	Bergers G, Benjamin LE	-	-	-	Nat Rev Cancer 2003 Jun;3(6):401-10	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-2	Tumor angiogenesis.	Kerbel RS	-	-	-	N Engl J Med 2008 May 8; 358(19): 2039-49	参考
4.3-3	VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects.	Duda DG, Batchelor TT, Willett CG, Jain RK	-	-	-	Trends Mol Med. 2007;13(6):223-30	参考
4.3-4	Sorafenib and sunitinib: novel targeted therapies for renal cell cancer.	Grandinetti CA, Goldspiel BR	-	-	-	Pharmacotherapy. 2007;27(8):1125-44	参考
4.3-5	Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma.	Keating GM, Santoro A	-	-	-	Drugs. 2009;69(2):223-40	参考
4.3-6	A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors.	Mross K, Frost A, Steinbild S, Hedbom S, Büchert M, Fasol U, et al	-	-	-	Clin Cancer Res. 2012 May 1;18(9):2658-67	参考
4.3-7	Regorafenib in metastatic colorectalcancer.	Sartore-Bianchi A, Zeppellini A, Amatu A, Ricotta R, Bencardino K, Siena S	-	-	-	Exp.Rev. Anu Ther.2014,14(3):255-265	参考
4.3-8	Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results.	Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2005;23(24):5474-83	参考
4.3-9	Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice.	Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al.	-	-	-	Nature 1995 Jul 6;376: 62-6	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-10	Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies.	Shibuya M	-	-	-	Genes Cancer 2011 Dec;2(12): 1097-105.	参考
4.3-11	Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy.	Dvorak HF	-	-	-	J Clin Oncol 2002 Nov 1;20: 4368-80	参考
4.3-12	VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8(+) T cells in tumors.	Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pointet AL, et al.	-	-	-	J Exp Med 2015 Feb 9;212(2):139-48	参考
4.3-13	Interaction of tumor-associated macrophages and cancer chemotherapy.	Larionova I, Cherdyntseva N, Liu T, Patysheva M, Rakina M, Kzhyshkowska J	-	-	-	Oncoimmunology 2019 Apr 13;8(7):1596004	参考
4.3-14	Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology.	Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P	-	-	-	Nat Rev Clin Oncol 2017 Jul;14(7):399-416	参考
4.3-15	An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate.	Van de Water A, Verheyen J, Xhonneux R, Reneman RS	-	-	-	Journal of pharmacological methods. 1989 Nov 1;22(3):207-17	参考
4.3-16	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T	-	-	-	Pharm Res 1993 Jul;10(7):1093-5	参考

第4部　添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
4.3-17	Predicting the oral bioavailability of 19-nortestosterone progestins in vivo from their metabolic stability in human liver microsomal preparations in vitro.	Kuhnz W, Gieschen H	-	-	-	Drug Metab Dispos 1998 Nov;26(11):1120-7	参考
4.3-18	Prediction of human clearance of twenty-nine drugs from hepatic microsomal intrinsic clearance data: An examination of in vitro half-life approach and nonspecific binding to microsomes.	Obach RS	-	-	-	Drug Metab Dispos 1999 Nov;27(11):1350-9	参考

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.2 全臨床試験一覧表									
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
5.3.1.1-1	2012-013-00CH2	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Cycle, and Cross-over Clinical Trial to Investigate the Effect of Food on Pharmacokinetics of Fruquintinib Capsule in Healthy subjects	Hutchison MediPharma Limited	2012年6月～2012年[redacted]月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.1-2	2020-013-00US1	A Phase 1, Open-Label, 3-Period, Randomized 2-Sequence Study to Evaluate the Effect of Food and Rabeprazole, A Proton Pump Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Fruquintinib in Healthy Subjects	Hutchison MediPharma Limited	2020年9月～2020年11月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2-1	2013-013-00CH2	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Clinical Trial to Study the Pharmacokinetic Characteristics and Bioequivalence of Fruquintinib Capsules from Two Different Manufacturers in Healthy Chinese Male Subjects	Hutchison MediPharma Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.2-2	2014-013-00CH5	A Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period, Crossover Clinical Trial to Study the In Vivo Pharmacokinetics and Bioequivalence of Fruquintinib Capsules From Two Different Manufacturers in Healthy Chinese Male Subjects	Hutchison MediPharma Limited	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.3 In vitro－In vivoの関連を検討した試験報告書									
該当なし									
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4-1	8242-296	Final Validation Report Validation of a Method for the Determination of HMPL013 and Its Metabolites HM5012569 and HM5013199 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-2	8242-296 Addendum 1	Final Validation Report Addendum No.1 Validation of a Method for the Determination of HMPL013 and Its Metabolites HM5012569 and HM5013199 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]([redacted])	海外	社内資料	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-3	8242-298	Method Validation Report Validation of a Method for the Determination of HMPL013 and Its Metabolites HM5012569 and HM5013199 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-4	8307-706	Final Validation Report Validation of a Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-5	8307-706 Addendum 1	Final Validation Report Addendum 01 Validation of a Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-6	8307-706 Addendum 2	Final Validation Report Addendum 02 Validation of a Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-7	8307-706 Addendum 3	Final Validation Report Addendum 03 Validation of a Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-8	8426-609	Method Transfer Validation Report Transfer of a Validation Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL-013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-9	8426-609 Addendum 1	Final Report Addendum No.1 Transfer of a Validation Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL-013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-10	8426-610	Cross-Validation Report Cross-Validation between Covance Indianapolis (study number: 8426-612) and Covance Shanghai (study number: 8426-610) of HMPL-013 and its metabolites HM5024093 and HM5025423 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.1.4-11	8315-526	Final Validation Report Validation of a Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-12	8315-523	Final Feasibility Report Feasibility of a Method for the Determination of HMPL-013 and its Metabolites HM5024093 (HMPL013-M9) and HM5025423 (HMPL-013-M11) in Human Feces by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	社内資料	参考	-
5.3.1.4-13	013-DMPK20[redacted]000 1-01	Clinical Study Report Method Validation for Simultaneous Determination of HMPL-013 and Its Metabolites HM5012569 and HM5013199 in Human Feces Homogenates by LC-MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
該当なし									
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
該当なし									
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
5.3.2.3-1	013-DMPKR20[redacted]00 01-01	Clinical Study Report Exploratory Study of Concentrations of HMPL-013 and Its Metabolites HM5012569 and HM5013199 in Feces Samples of Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.2.3-2	013-DMPKR20[redacted]00 01-E-01	CLINICAL REPORT In vivo metabolite identification of HMPL-013 in human urine, faeces and plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	HUTCHMED Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1-1	2015-013-00CH2	A single-center, open-label, single-dose clinical trial to investigate the absorption, metabolism, and excretion in healthy Chinese male subjects after an oral dose of 5 mg/100 μCi [^{14}C]fruquintinib suspension	Hutchison MediPharma Limited	2016年7月～2016年9月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2-1	2009-013-00CH1	Phase I Clinical Study of Fruquintinib in Treatment of Advanced Malignant Solid Tumors	Hutchison MediPharma Limited	2011年1月～2012年10月（Data Cutoff）	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	提出

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.2-2	2015-013-00US1	A Multicenter, Open-Label, Phase 1/1b Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anticancer Activity of Fruquintinib in Patients with Advanced Solid Tumors	Hutchison MediPharma Limited	2017年12月～20[redacted]年[redacted]月（Interim Safety Report Data Cutoff）	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	提出
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3-1	2021-013-00US1	A Phase 1 Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Fruquintinib	HUTCHMED Limited	2022年[redacted]月～2022年10月	HUTCHMED Limited	海外	社内資料	参考	申請後提出予定
5.3.3.3-2	2021-013-00US2	An Open-label, Phase 1 Study to Assess the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Fruquintinib	HUTCHMED Limited	2022年[redacted]月～2023年6月	HUTCHMED Limited	海外	社内資料	参考	申請後提出予定
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4-1	2020-013-00US2	A Phase 1, Open-Label, 2-Part, 2-Period Fixed-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Itraconazole, a Strong CYP3A Inhibitor, and the Effect of Rifampin, a Strong CYP3A Inducer, on the Pharmacokinetics of Fruquintinib in Healthy Subjects	Hutchison MediPharma Limited	2020年9月～2020年10月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	提出
5.3.3.4-2	2021-013-00US3	A Phase 1, Open-Label, 2-Part, 2-Period, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Fruquintinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran Etexilate (a P-gp Substrate) and Rosuvastatin (a BCRP Substrate) in Healthy Subjects	HUTCHMED Limited	2022年3月～2022年4月	HUTCHMED Limited	海外	社内資料	参考	提出
5.3.3.4-3	HUMP/2/B	DEVELOPMENT OF A PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC (PBPK) MODEL FOR FRUQUINTINIB AND METABOLITE M11 WITH THE SIMCYP POPULATION-BASED SIMULATOR AND SUBSEQUENT EVALUATION OF DDI LIABILITY AS A VICTIM OF CYP3A4 INHIBITION OR INDUCTION AND AS A PERPETRATOR OF P-GP OR BCRP INHIBITION PBPK REPORT ADDENDUM 1	[redacted]	20[redacted]	[redacted]	海外	社内資料	参考	提出
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5-1	HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER	MODELING AND SIMULATION REPORT POPULATION PK AND EXPOSURE-RESPONSE MODELING OF FRUQUINTINIB	[redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	参考	提出

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.3.5-2	HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc	MODELING AND SIMULATION REPORT CARDIAC SAFETY ANALYSIS OF FRUQUINTINIB	[redacted], [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted]	海外	社内資料	参考	提出
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
該当なし									
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1-1	2019-013-GLOB1 (FRESCO-2)	A GLOBAL, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF FRUQUINTINIB PLUS BEST SUPPORTIVE CARE TO PLACEBO PLUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH REFRACTORY METASTATIC COLORECTAL CANCER (FRESCO-2)	Hutchison MediPharma Limited	2020年8月～2022年6月(data cutoff)	Hutchison MediPharma Limited	国内、海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.1-2	2013-013-00CH1 (FRESCO)	A Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial to compare the efficacy and safety of fruquintinib plus best support care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with advanced colorectal cancer (CRC) who have progressed after second-line or above standard chemotherapy	Hutchison MediPharma Limited	2014年12月～2017年1月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	評価	提出
5.3.5.1-3	2012-013-00CH1	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Clinical Study Comparing Fruquintinib Plus Best Supportive Care (BSC) And Placebo Plus BSC In Patients With Advanced Colorectal Cancer Who Have Failed To Respond To Second-Line And Above Standard Chemotherapy	Hutchison MediPharma Limited	2014年4月～2015年11月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	提出
5.3.5.1-4	2012-013-00CH3	A randomized, open-label, phase Ib clinical study of fruquintinib administered based on “4 mg, QD, continuous” versus “5 mg, QD, 3 weeks on/1 week off” as third-line or above treatment in patients with advanced colorectal tumors who have failed to respond to standard treatment regimen	Hutchison MediPharma Limited	2012年12月～2014年10月(data cutoff)	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	提出
5.3.5.1-5	2014-013-00CH1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care in Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Who Failed Second-line Standard Chemotherapy	Hutchison MediPharma Limited	2014年5月～2017年2月	Hutchison MediPharma Limited	海外	社内資料	参考	-

第5部 添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.5.1-6	2015-013-00CH1 (FALUCA)	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Phase III Clinical Trial in Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated With Fruquintinib (FALUCA)	Hutchison MediPharma (Shanghai) Limited	2015年12月～2018年9月	Hutchison MediPharma (Shanghai) Limited	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.2 非対照試験報告書									
該当なし									
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3-1	-	INTEGRATED SUMMARY OF EFFICACY	HUTCHMED Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-2	-	INTEGRATED SUMMARY OF SAFETY	HUTCHMED Limited	-	-	海外	社内資料	参考	提出
5.3.5.3-3	-	MEMORANDUM FOR MODULE 2.7.1 (SUMMARY OF BIOPHARMACEUTICS)	HUTCHMED Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-4	-	CROSS STUDY DEMOGRAPHICS FOR FRUQUINTINIB PHARMACOKINETIC STUDIES IN HEALTHY SUBJECTS	HUTCHMED Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-5	-	PHARMACOKINETIC MEMORANDUM FOR MODULE 2.7.2	HUTCHMED Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-6	-	QT EVALUATION REPORT	HUTCHMED Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-7	-	Statistical Analysis Report for Japan NDA in metastatic colorectal cancer	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-8	-	2019-013-GLOB1: Sensitivity Analysis of Major Protocol Deviations	Takeda Pharmaceutical Company Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.4 その他の試験報告書									
該当なし									
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6-1	-	Periodic Safety Update Report (Version 6.0)	HUTCHMED Limited	-	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1 症例一覧表									
5.3.7.1-1	2019-013-GLOB1 (FRESCO-2)	症例一覧表	-	-	-	海外	社内資料	評価	-
5.3.7.1-2	2013-013-00CH1 (FRESCO)	症例一覧表	-	-	-	海外	社内資料	評価	-
5.3.7.2 臨床検査値変動図									
5.3.7.2-1	2019-013-GLOB1 (FRESCO-2)	臨床検査値変動図	-	-	-	海外	社内資料	評価	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.3.7.2-2	2013-013-00CH1 (FRESCO)	臨床検査値変動図	-	-	-	海外	社内資料	評価	-
5.4　参考文献									
5.4-1	-	VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects.	Duda DG, Batchelor TT, Willett CG, Jain RK.	-	-	-	Trends Mol Med. 2007;13(6):223-30.	参考	-
5.4-2	-	Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions.	Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL.	-	-	-	Lancet. 2016 Jul 30;388(10043):518-29.	参考	-
5.4-3	-	Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.	-	-	-	CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.	参考	-
5.4-4	-	ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up.	Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):10-32.	参考	-
5.4-5	-	Cancer statistics for the year 2020: An overview.	Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al.	-	-	-	Int J Cancer. 2021; 149: 778-789.	参考	-
5.4-6	-	Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040.	Xi Y and Xu P.	-	-	-	Transl Oncol. 2021 Oct;14(10):101174.	参考	-
5.4-7	-	Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies.	Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, et al.	-	-	-	Cancers (Basel). 2022 Mar 29;14(7):1732.	参考	-
5.4-8	-	Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine.	Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A.	-	-	-	CA Cancer J Clin. 2022 Jul;72(4):372-401.	参考	-
5.4-9	-	The molecular characteristics of colorectal cancer: implications for diagnosis and therapy.	Nguyen HT, Duong HQ.	-	-	-	Oncol Lett. 2018 Jul;16(1):9-18.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-10	-	Genetic alterations during colorectal-tumor development.	Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al.	-	-	-	N Engl J Med. 1988 Sep 1;319(9):525-32.	参考	-
5.4-11	-	Genetic instabilities in human cancers.	Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B.	-	-	-	Nature. 1998 Dec 17;396(6712):643-9.	参考	-
5.4-12	-	The multifaceted mismatch-repair system.	Jiricny J.	-	-	-	Nat Rev Mol Cell Biol. 2006 May;7(5):335-46.	参考	-
5.4-13	-	KRAS G12C metastatic colorectal cancer: specific features of a new emerging target population.	Schirripa M, Nappo F, Cremolini C, Salvatore L, Rossini D, Bensi M, et al.	-	-	-	Clin Colorectal Cancer. 2020 Sep;19(3):219-25.	参考	-
5.4-14	-	Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review.	Biller, LH, Schrag D.	-	-	-	JAMA. 2021;325(7):669-685.	参考	-
5.4-15	-	Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial.	Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al.	-	-	-	J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):466-74.	参考	-
5.4-16	-	Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.	Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al.	-	-	-	J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(3):329-59.	参考	-
5.4-17	-	ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer.	Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al.	-	-	-	Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422	参考	-
5.4-18	-	Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer.	Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al.	-	-	-	Br J Cancer. 2009;100(2):266-73.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-19	-	Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.	Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al.; RECOURSE Study Group.	-	-	-	N Engl J Med. 2015 May 14;372(20):1909-19.	参考	-
5.4-20	-	Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.	Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al.; CORRECT Study Group.	-	-	-	Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.	参考	-
5.4-21	-	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with metastatic colorectal cancer.	Yoshino T, Cervantes T, Bando H, Martinelli E, Oki E, Xu RH, et al.	-	-	-	ESMO Open. 2023 Jun;8(3):101558. doi: 10.1016	参考	-
5.4-22	-	Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial.	Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, et al.	-	-	-	JAMA. 2018; 319 (24), 2486-96.	参考	-
5.4-23	-	A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer.	Dasari NA, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez Fernandez ME, Yoshino T, Sobrero AF, et al.	-	-	-	Annals of Oncology, 2022, Volume 33, S7, S1391-	参考	-
5.4-24	-	Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicenter, randomized, double-blind, phase 3 study.	Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al.	-	-	-	Lancet. 2023 Jul 1; 402(10395): 41-53.	参考	-
5.4-25	-	Treatment sequences of patients with advanced colorectal cancer and use of second-line FOLFIRI with antiangiogenic drugs in Japan: A retrospective observational study using an administrative database.	Shinozaki E, Makiyama T, Kagawa Y, Satake H, Tanizawa Y, Cai Z, et al.	-	-	-	PLoS One. 2021 Feb 8;16(2):e0246160.	参考	-
5.4-26	-	Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. ESMO Guidelines Working Group.	-	-	-	Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.	参考	-
5.4-27	-	A comparison of regorafenib and fruquintinib for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis.	Jing Z, Rui Z, Binglan Z.	-	-	-	J Cancer Res Clin Oncol 2019;145(9):2313-23.	参考	-

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-28	-	Scientific white paper on concentration-QTc modeling.	Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al.	-	-	-	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018 Jun;45(3):383-97	参考	-
5.4-29	-	Prediction of intestinal first-pass drug metabolism.	Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.	-	-	-	Curr Drug Metab. 2007 Oct;8(7):676-84.	参考	-
5.4-30	-	The CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes	Okubo M, Murayama N, Shimizu M, Shimada T, Guengerich FP, Yamazaki H.	-	-	-	J Toxicol Sci. 2013;38(3):349-54.	参考	-
5.4-31	-	Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the "missing heritability" problem.	Klein K, Zanger UM.	-	-	-	Front Genet. 2013 Feb;4:12.	参考	-
5.4-32	-	Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects.	Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2017 Oct;102(4):688-700.	参考	-
5.4-33	-	Review of P-gp inhibition data in recently approved new drug applications: utility of the proposed [I(1)]/IC(50) and [I(2)]/IC(50) criteria in the P-gp decision tree.	Agarwal S, Arya V, Zhang L.	-	-	-	J Clin Pharmacol. 2013 Feb;53(2):228-33.	参考	-
5.4-34	-	Application of receiver operating characteristic analysis to refine the prediction of potential digoxin drug interactions.	Ellens H, Deng S, Coleman J, Bentz J, Taub ME, Ragueneau-Majlessi I, et al.	-	-	-	Drug Metab Dispos. 2013 Jul;41(7):1367-74.	参考	-
5.4-35	-	A confidence interval for the median survival time.	Brookmeyer R, Crowley J.	-	-	-	Biometrics. 1982;1092;38:29.	参考	-
5.4-36	-	Subgroup analysis by prior anti-VEGF or anti-EGFR target therapy in FRESCO, a randomized, double-blind, Phase III trial.	Xu R, Qin S, Guo W, Bai Y, Deng Y, Yang L, et al.	-	-	-	Future Oncol. 2021 Apr;17(11):1339-50.	参考	-

第5部　添付資料一覧

添付資料番号	試験番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	電子データ提出
5.4-37	-	Updates in version 2019 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2018.	Yuan Y, Wang X, Chen G, Wang Y, Sheng W, Li X, et al.	-	-	-	Chin J Cancer Res. 2019 Jun;31(3):423-5.	参考	-
5.4-38	-	Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022.	American Cancer Society.	-	-	-	American Cancer Society.	参考	-