目次

略号一覧表 2
2.5 臨床に関する概括評価 2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 2.5.6-1
2.5.7 参考文献 2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
ΔQTc	change from baseline in the heart rate-corrected QT interval	心拍数で補正したQT間隔のベースラインからの変化量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	投与後0時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BMI	body mass index	体格指数
BRAF	B-Raf proto-oncogene	－
CGP	comprehensive genomic profiling	包括的がんゲノムプロファイリング検査
CLCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{min,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV%	percent coefficient of variation	変動係数%
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復機能欠損
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
EQ-5D-5L	EuroQol Group 5-dimension 5-level	－
E-R	exposure-response	曝露－反応
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性併合解析の要約
ITT	intent-to-treat	－
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology	日本臨床腫瘍学会
K-RAS	kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue	－
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物速度論
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク質

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PopPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PP	per protocol	－
PR	partial response	部分奏効
PRES	posterior reversible leukoencephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
PT	preferred term	基本語
QLQ-C30	Quality of Life Core Questionnaire	－
QOL	quality of life	生活の質
QTc	heart rate corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
RAS	rat sarcoma	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2eff}$	effective half-life	実効半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

フルキンチニブ（HMPL-013/TAK-113）は、HUTCHMED Limited（旧名 Hutchison MediPharma Limited、以下 HUTCHMED 社）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、VEGFR-1、-2 及び-3 のキナーゼを阻害し、50%阻害濃度はそれぞれ、33、35 及び 0.5 nM であった。キナーゼ選択性試験から、フルキンチニブは、細胞周期又は細胞増殖に関連するキナーゼであるサイクリン依存性キナーゼ 1、2 及び 5、並びに上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）を阻害しなかった。

培養細胞株を用いた試験において、フルキンチニブはヒト臍帯静脈内皮細胞における VEGFR 活性を阻害し、ヒト腫瘍細胞株における毒性は低かった（2.6.2.2.2）。さらに、種々のヒト腫瘍を異種移植したマウスに、フルキンチニブを 1 日 1 回 3 週間反復経口投与したところ、腫瘍増殖は用量依存的に抑制された（2.6.2.2.3）。

本申請資料のデータは、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化学療法、抗 VEGF 療法及び抗 EGFR 療法（これらに限定されない）による治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者においてフルキンチニブの有効性及び安全性を裏付けるものである。

2.5.1.2 申請効能・効果

本申請における効能・効果は以下のとおりである。

【予定する効能・効果】

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

2.5.1.3 関連する科学的背景

2.5.1.3.1 結腸・直腸癌の疫学

海外における結腸・直腸癌の疫学

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]。

全世界における結腸・直腸癌の年齢調整罹患率は 10 万人あたり 19.5 人と推定され、男性では 10 万人あたり 23.4 人、女性では 10 万人あたり 16.2 人である[5]。米国では、2022 年に

は 150,030 人、2040 年には 210,000 人が新たに結腸・直腸癌と診断され、死亡者数はそれぞれ 52,580 人及び 79,699 人と推定された[6][7]。欧州では、2020 年に 341,419 人が新たに結腸・直腸癌と診断され、死亡者数は 156,105 人と推定された[8]。

結腸・直腸癌患者の 5 年生存率は約 65%であるが、転移性結腸・直腸癌患者の 5 年生存率は約 15%に過ぎない[6]。転移性結腸・直腸癌の治療選択肢は依然として限られており、特に標準治療で進行が認められた後は、良好な生活の質（QOL）を維持しながら生存期間を延長できる新たな治療法が求められている。

国内における結腸・直腸癌の疫学

本邦では、2019 年に 155,625 人が罹患し（男性 87,872 人、女性 67,753 人）、人口 10 万人あたりの罹患率は 123.3 人（男性 143.1 人、女性 104.6 人）であった[9]。2020 年におけるがん死亡者数は 51,788 人（男性 27,718 人、女性 24,070 人）であった。

本邦での結腸･直腸癌患者の生存率は､診断時の腫瘍ステージによって大きく左右される。日本人患者におけるステージ I、II、III 及び IV の 5 年生存率は、結腸癌でそれぞれ 90.1%、81.6%、80.2%及び 18.8%、直腸癌でそれぞれ 91.1%、83.2%、77.9%及び 26.4%である[10]。ステージ IV の生存率は、いずれの癌でもステージ I～III の生存率より有意に低かった。また、治癒切除が可能な患者であっても、再発のリスクは十分にある。「大腸癌研究会　全国登録 2007 年症例」によると、治癒切除後の大腸癌の再発率は 18.7%であった。再発の 80%超は術後 3 年以内、95%超は術後 5 年以内に認められている。また、再発率は診断時のステージと相関がある（ステージ 1：5.7%、ステージ II：15.0%、ステージ III：31.8%）[11]。

結腸直腸癌の分子表現型と予後

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[12]。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[13]。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[14][15]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能欠損（dMMR）に起因する[16][17]。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[18]。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[19][20]。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。

2.5.1.3.2 現在の標準治療法とアンメットメディカルニーズ

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、National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology[21]、欧州臨床腫瘍学会（ESMO）Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer[22]及び「大腸癌治療ガイドライン 2022 年度版」[11]に記載されている。

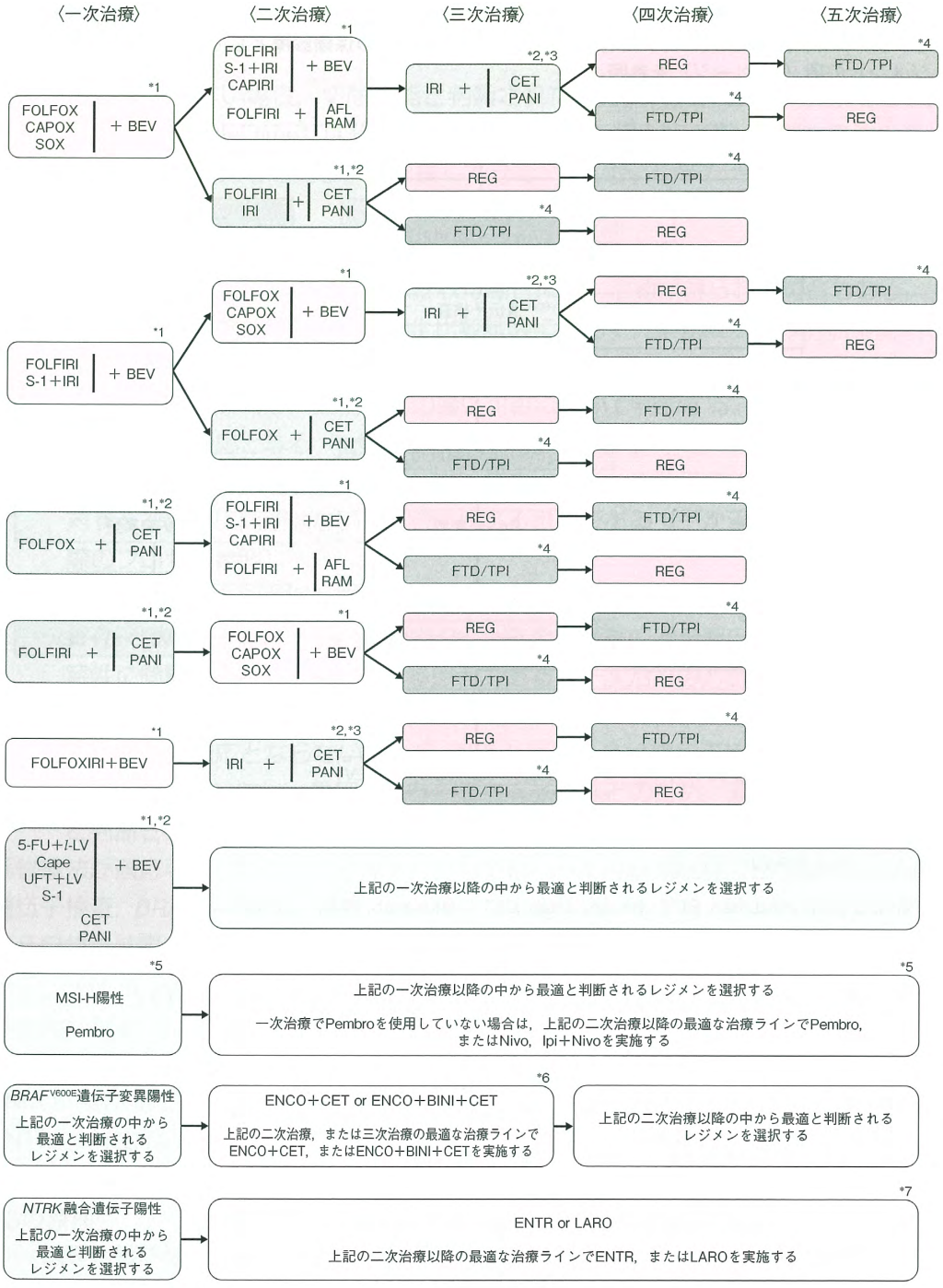
結腸・直腸癌の治療は、疾患の病期及び重症度によって決定される。手術（化学療法を伴う／伴わない）が I～III 期結腸・直腸癌の標準治療である。しかしながら、転移性結腸・直腸癌はほとんどの症例で手術により治癒しない。したがって、治療の原則は、QOL を維持しながら疾患進行を抑制し、生存期間を延長することである。

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[21][22]。単独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）、rat sarcoma（*RAS*）遺伝子が野生型の患者に対しては抗 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[23]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[11]。

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）[24]。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）[25]。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[11]において定められており、基本的に海外と同様である。本邦における転移性結腸・直腸癌の治療アルゴリズムを図 2.5.1.3-1 に示す。

図 2.5.1.3-1　薬物療法アルゴリズム



BEV：bevacizumab, RAM：ramucirumab, AFL：aflibercept beta, CET：cetuximab, PANI：panitumumab, REG：regorafenib, FTD/TPI：trifluridine/tipiracil hydorochloride, Pembro：pembrolizumab, Nivo：nivolumab, Ipi：ipilimumab, ENCO：encorafenib, BINI：binimetinib, ENTR：entrectinib, LARO：larotrectinib

*1：BEV，RAM，AFL，CET，PANI などの分子標的治療薬の併用が推奨されるが，適応とならない場合は化学療法単独を行う。
*2：CET，PANI は *RAS*（*KRAS*/*NRAS*）野生型にのみ適応。
*3：IRI 不耐でなければ IRI を併用するのが望ましい。
*4：FTD/TPI＋BEV については CQ21 を参照。
*5：Pembro，Nivo は MSI-H 陽性例にのみ適応。
*6：ENCO，BINI は *BRAF*^{V600E}遺伝子変異型にのみ適応。
*7：ENTR，LARO は *NTRK* 融合遺伝子陽性例にのみ適応。

出典：[11]

なお、2023 年に公表された最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines[26]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。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%）。最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines の推奨を図 2.5.1.3-2 に示す。

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[27]及び FRESCO-2 試験[28][29]）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。

図 2.5.1.3-2　Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guideline

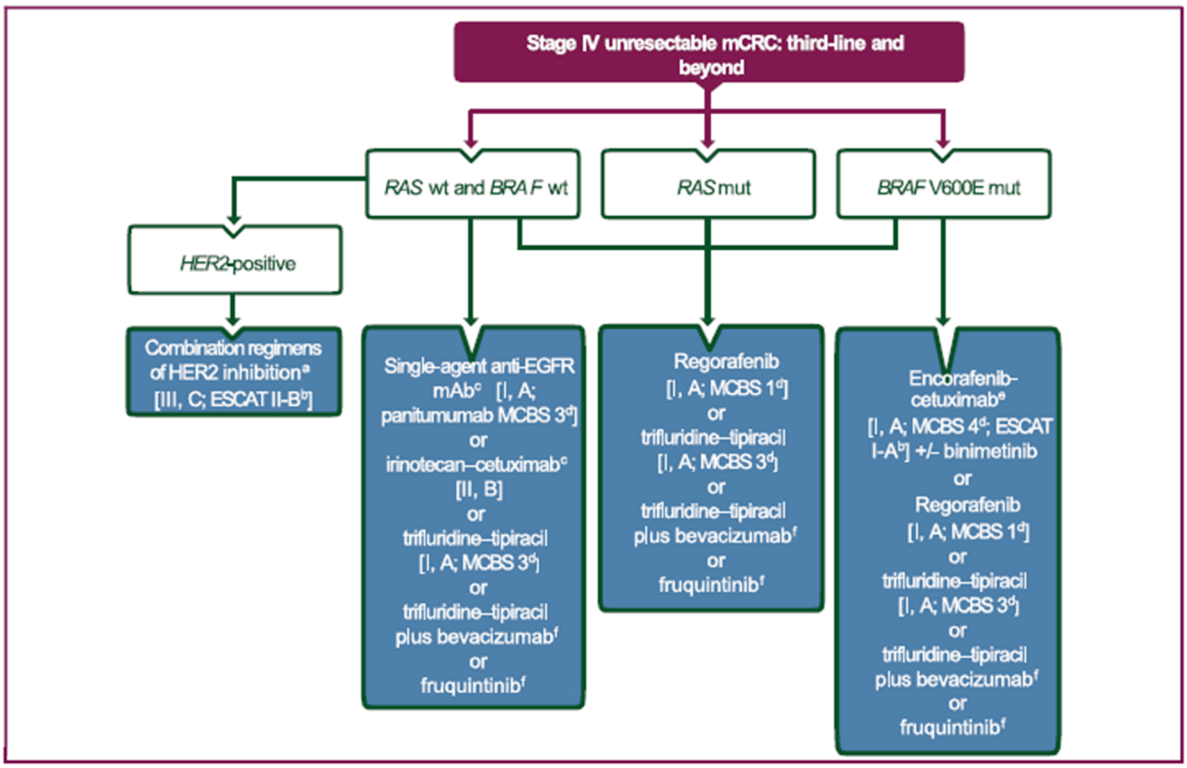


Figure 5. Management of stage IV unresectable mCRC in third- and later-line therapy.
Purple box: general categories or stratification; blue boxes: systemic anticancer therapy; white boxes: other aspects of management.
EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; mAb, monoclonal antibody; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; mut, mutant; PD, progressive disease; wt, wild-type.
[a]For a summary of recommended anti-HER2 regimens for mCRC see Supplementary Table S4, available at https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101558.
[b]ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.[105] See Supplementary Table S3, available at https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101558 for more information on ESCAT scores.
[c]In *RAS* wt patients not previously treated with anti-EGFR monoclonal antibodies.
[d]ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.
[e]Treatment for *BRAF*-mut patients if not used in the second line.
[f]Not EMA or FDA approved.

出典：[26]

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[30]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。三次治療以降の使用割合について、MDV（medical.data.vision）データベース[31]を用いた予備的な検討においても、既存の報告と同様の傾向が認められている。

レゴラフェニブの安全性情報に関して、CORRECT 試験[25]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（Grade 3：17%）、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、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[25]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[32]。TAS-102 の安全性情報に関して、RECOURSE 試験[24]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[33]に重篤な骨髄抑制など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、利用可能な臨床試験への参加や過去に受けた治療薬の再投与を検討することになる。

三次治療以降の医療現場の治療実態を確認するため、大腸癌領域の専門医にインタビューを行った[34]。レゴラフェニブにおいては皮膚毒性、疲労、肝機能障害などの毒性マネジメントが困難であり、TAS-102 では骨髄機能が低下している患者に対してその安全性プロファイルから使用を控える場合もあるため、有効性とのバランスを考慮すると三次治療におけるレゴラフェニブ及び TAS-102 の使用割合は限定的であるとの見解を得た。また、専門医の見解として、三次治療以降において、レゴラフェニブや TAS-102 といった薬剤はどの患者にも使用できる標準治療というよりもむしろ、後方治療における治療選択肢に過ぎず、実際には治療選択肢がなく緩和ケアに移行する患者も一定数存在するのが現状であるとの見解を得ている（インタビュー実施日：専門医 2 名ともに 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

ステージ IV の化学療法治療歴のある 5 名の日本人結腸･直腸癌患者を対象に治療体験及び新薬に求める要素などに関する意見聴取を実施した[34]。後方治療において、皮膚毒性などの副作用や毒性マネジメントのために緊急入院を要すること、日常生活に支障をきたす体験、又は将来の治療選択肢が限られる不安を抱えており、治療の効果はもちろん、副作用が穏や

かな新薬を望む声が強かった。（インタビュー実施日：症例 1 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、症例 2 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、症例 3 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、症例 4 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、症例 5 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）[34]。

以上、前述した有効性、専門医インタビュー[34]に患者アンケートの観点も加えると、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。

2.5.1.3.3 臨床開発プログラム

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.3-1 に、臨床データパッケージに含まれる国内外の試験の臨床開発の経緯を図 2.5.1.3-3 に示した。

フルキンチニブは、HUTCHMED 社により開発され、転移性結腸・直腸癌、胃癌、進行非小細胞肺癌など多岐にわたる癌を対象に臨床試験を行っている。2023 年 3 月、申請者は HUTCHMED 社と中国国外におけるフルキンチニブのグローバル開発を進めるためのライセンス契約を完了した。

日本における申請の臨床データパッケージは、完了又は実施中の単剤療法試験 8 試験、臨床薬理試験 9 試験（健康被験者を対象とした 7 試験、及び癌に起因しない肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象とした 2 試験）で構成される。単剤療法試験においてフルキンチニブの安全性が裏付けられており、フルキンチニブの有効性は、転移性結腸・直腸癌患者を対象にフルキンチニブの推奨用量（5 mg 1 日 1 回 3 週間連日経口投与し、その後 1 週間休薬する）を投与した 5 試験（ピボタル試験 2 試験、参考資料とした試験 3 試験）で評価した。

表 2.5.1.3-1　フルキンチニブの臨床データパッケージ

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	主要目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号 評価／参考
2012-013-00CH2 第 1 相 海外（中国）	健康成人男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 段階クロスオーバー試験	PK（食事の影響）	用量漸増期：フルキンチニブ 2、3、4 mg、PO、空腹時単回投与 拡大期：フルキンチニブ 4 mg、PO、空腹時又は食後に単回投与	29 例 用量漸増期：9 例 用量拡大期：20 例	完了	5.3.1.1-1 参考
2020-013-00US1 第 1 相 海外（米国）	18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女 単一施設、非盲検、3 期、ランダム化、2 投与順序試験	PK（食事の影響、DDI）、	1 期及び 2 期：2 つの投与順序（食後／空腹時、空腹時／食後）で Day 1 及び Day 15 にフルキンチニブ 5 mg を単剤投与 3 期：Day 23～Day 28 にラベプラゾール 40 mg、PO、QD Day 29 にフルキンチニブ 5 mg とラベプラゾール 40 mg を併用投与	14 例	完了	5.3.1.1-2 参考
2013-013-00CH2 第 1 相 海外（中国）	健康成人男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	PK、生物学的同等性、安全性	フルキンチニブ 5 mg（対照薬：[redacted] 社製、被験薬：[redacted] 社製）空腹時単回投与	28 例	完了	5.3.1.2-1 参考
2014-013-00CH5 第 1 相 海外（中国）	健康成人男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	PK、生物学的同等性、安全性	フルキンチニブ 5 mg（対照薬：[redacted] 社製、被験薬：HUTCHMED 社製）空腹時単回投与	24 例	完了	5.3.1.2-2 参考
2015-013-00CH2 第 1 相 海外（中国）	健康成人男性 単一施設、非盲検、単回投与試験	PK（マスバランス）、安全性	100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg、空腹時単回投与	6 例	完了	5.3.3.1-1 参考

表 2.5.1.3-1　フルキンチニブの臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	主要目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号 評価／参考
2009-013-00CH1 第 1 相 海外（中国）	進行固形癌患者 単一施設、非盲検、用量漸増試験	MTD、安全性	用量漸増期 フルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg、単回投与 フルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg、QD、4 週間反復投与 拡大投与期 フルキンチニブ 5 及び 6 mg、QD、3 週間投与／1 週間休薬	40 例	完了	5.3.3.2-1 参考
2015-013-00US1 第 1/1b 相 海外（米国）	進行固形癌患者、転移性結腸・直腸癌患者、転移性乳癌患者 多施設共同、非盲検、2 段階試験	用量漸増期： 安全性、忍容性、RP2D 拡大投与期： 抗腫瘍効果	用量漸増期：フルキンチニブ 3 mg QD 又は 5 mg QD、3 週間投与／1 週間休薬 拡大投与期:フルキンチニブ 5 mg QD、3 週間投与／1 週間休薬	138 例	実施中	5.3.3.2-2 参考
2021-013-00US1 第 1 相 海外（米国）	軽度又は中等度の肝機能障害及び正常な肝機能を有する非癌患者 多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次試験	PK	正常な肝機能を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 軽度の肝機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 中等度の肝機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 2 mg 単回投与	16 例（中等度肝機能障害 8 例、正常肝機能 8 例）	完了	5.3.3.3-1 参考
2021-013-00US2 第 1 相 海外（米国）	中等度又は重度の腎機能障害及び正常な腎機能を有する非癌患者 多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次試験	PK	正常な腎機能を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 中等度の腎機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 重度の腎機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 2 mg 単回投与	24 例（中等度腎機能障害 8 例、重度腎機能障害 8 例、正常腎機能 8 例）	完了	5.3.3.3-2 参考

表 2.5.1.3-1　フルキンチニブの臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	主要目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号 評価／参考
2020-013-00US2 第 1 相 海外（米国）	健康成人男性及び女性 単一施設、非盲検、2 パート、2 期、固定順序クロスオーバー試験	PK（DDI）	パート A：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 1 及び Day 19（イトラコナゾールと併用）に単回投与 イトラコナゾール 200 mg、PO、Day 15 に BID、Day 16～Day 25 に QD パート B：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 1 及び Day 15（リファンピシンと併用）に単回投与 リファンピシン 600 mg、PO、Day 8～Day 21 に QD	28 例（パート A：14 例、パート B：14 例）	完了	5.3.3.4-1 参考
2021-013-00US3 第 1 相 海外（米国）	健康成人男性及び女性 単施設、非盲検、2 パート、2 期、投与順序固定試験	PK（DDI）	パート A：フルキンチニブ 5 mg（ダビガトランエテキシラートと併用）、PO、Day 5 に単回投与 ダビガトランエテキシラート 150 mg、PO、Day 1 及び Day 5 に単回投与 パート B：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 5（ロスバスタチンと併用）に単回投与 ロスバスタチン 10 mg、PO、Day 1 及び Day 5 に単回投与	32 例（パート A：20 例、パート B：12 例）	完了	5.3.3.4-2 参考

表 2.5.1.3-1　フルキンチニブの臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	主要目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号 評価／参考
2019-013-GLOB1 （FRESCO-2） 第 3 相 国際共同（欧州、米国、日本、オーストラリア）	標準的な化学療法、生物学的製剤の前治療歴があり、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブのいずれかの投与後に疾患進行又は不耐であった転移性結腸・直腸癌患者 安全性導入期：日本人患者を対象とした非盲検試験 主要パート： 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	安全性導入期： 安全性、忍容性、RP2D 主要パート： 有効性	安全性導入期：フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬 主要パート：フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	安全性導入期：日本人 6 例 主要パート： 691 例	完了	5.3.5.1-1 評価
2013-013-00CH1（FRESCO） 第 3 相 海外（中国）	二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した転移性結腸・直腸癌患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	有効性、安全性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	416 例	完了	5.3.5.1-2 評価
2012-013-00CH1 第 2 相 海外（中国）	二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった進行結腸・直腸癌患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	有効性、安全性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	71 例	完了	5.3.5.1-3 参考

表 2.5.1.3-1　フルキンチニブの臨床データパッケージ（続き）

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	主要目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	添付資料番号 評価／参考
2012-013-00CH3 第 1b 相 海外（中国）	2 ライン以上の標準治療が無効であった進行結腸・直腸癌患者 2 施設共同、ランダム化、非盲検試験	安全性、忍容性、有効性	ランダム化比較期 A 群：フルキンチニブ 4 mg、PO、QD、連日投与 B 群：フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬 拡大期 フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	62 例（ランダム化比較期：40 例、拡大期：22 例）	完了	5.3.5.1-4 参考
2014-013-00CH1 第 2 相 海外（中国）	二次治療としての標準化学療法が無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	有効性、安全性、忍容性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	91 例	完了	5.3.5.1-5 参考
2015-013-00CH1（FALUCA） 第 3 相 海外（中国）	二次治療の全身化学療法後に疾患進行又は忍容不能な毒性が認められた進行非扁平上皮 NSCLC 患者 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	有効性、安全性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	527 例	完了	5.3.5.1-6 参考

BID：1 日 2 回、DDI：薬物相互作用、MTD：最大耐量、NSCLC：非小細胞肺癌、PK：薬物動態、PO：経口、QD：1 日 1 回、RP2D：第 2 相試験推奨用量、[redacted]：[redacted], [redacted]社（旧名 [redacted], [redacted]社）、[redacted]：[redacted], [redacted]社

図 2.5.1.3-3　フルキンチニブの開発計画

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 11 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													

図 2.5.1.3-3　フルキンチニブの開発計画（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	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													

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）〕被験者を対象に、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 レジメ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。

2.5.1.3.4 規制当局との協議

2.5.1.3.4.1 国内

医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した（相談番号 [redacted]）。本相談では、[redacted]について確認した。本相談の助言を踏まえて[redacted]した。

また、[redacted]にあたり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（相談番号 [redacted]）を実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]であるとの見解を得た。

さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談を実施した（[redacted] 号）。本相談では、[redacted]について確認した。

2.5.1.3.4.2 海外

（1）中国

フルキンチニブ（中国における販売名 Elunate®）は、2018 年 9 月 4 日に中国で最初に承認された。効能・効果は以下のとおりである。

「フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法による前治療歴、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法による前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者に対する治療」

（2）米国食品医薬品局との協議

フルキンチニブは、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含む化学療法による治療歴、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法による治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者に対する治療薬として、2020 年 6 月 15 日に米国でファストトラック指定を受けた。HUTCHMED 社は、この指定に基づき、2022 年 12 月 16 日に米国食品医薬品局へ新薬承認申請の rolling submission を開始し、2023 年 3 月 31 日に完了した。また、2023 年 5 月 25 日に優先審査に指定され、2023 年 11 月 8 日に承認を取得した。米国におけるフルキンチニブの規制当局との協議の概要を表 2.5.1.3-2 に示す。

表 2.5.1.3-2　フルキンチニブの臨床開発に関する米国規制当局との協議の概要

開催日	内容
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	「Study May Proceed Letter」を受領した（2015-013-00US1 試験）。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
2020 年 6 月 15 日	転移性結腸・直腸癌患者の治療薬としてファストトラック指定された。
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
2022 年 12 月 [redacted] 日	NDA のための rolling submission を開始した。
2023 年 3 月 31 日	NDA のための rolling submission が完了した。
2023 年 5 月 25 日	優先審査に指定された。
2023 年 11 月 8 日	承認

[redacted]、[redacted]、FDA：米国食品医薬品局、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

なお、米国での適応症は以下のとおりである。

「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」

（3）欧州の規制当局との協議

欧州連合（EU）におけるフルキンチニブの規制当局との協議の概要を表 2.5.1.3-3 に示す。

表 2.5.1.3-3　フルキンチニブの臨床開発に関する EU 規制当局との協議の概要

開催日	内容
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	EMA に MAA を提出した。
2024 年 4 月 26 日	EMA の CHMP から肯定的見解を受領した。

CHMP : 欧州医薬品委員会、EMA : 欧州医薬品庁、EU : 欧州連合、MAA : 販売承認申請、[redacted]

なお、EU での申請適応症は以下のとおりである。

「Fruquintinb is indicated for the treatment of adult patients with 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」

2.5.1.3.5 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

フルキンチニブの臨床開発に含まれるすべての試験は、臨床試験のデザイン、実施及び解析に関する医薬品の臨床試験の実施の基準の原則を遵守する申請者及び／又は委託された開発業務受託機関の標準業務手順書に従って実施された。いずれの試験も倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。すべての被験者から同意を取得し、試験実施時に適用されていた版のヘルシンキ宣言に従って実施した。必要に応じて、地域の規制当局の承認を得た。

2.5.1.4 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] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin D, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021;149:778-789.

[6] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer (SEER 17 2012–2018) [cited 2022 June 14]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html（添付なし）

[7] Xi Y and Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. Transl Oncol. 2021 Oct;14(10):101174.

[8] ECIS - European Cancer Information System [database on the Internet]. European Union: European Commission. 2021 [cited 02 February 2023]. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Colorectal_cancer_factsheet-Mar_2021.pdf（添付なし）

[9] 国立がん研究センター　がん統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/67_colorectal.html.（添付なし）

[10] 日本がん統計　2022 年版（添付なし）

[11] 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）

[12] 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.

[13] 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.

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

[15] 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.

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

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

[18] 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.

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

[20] 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.

[21] 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.

[22] 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.

[23] 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.

[24] 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.

[25] 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.

[26] 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.

[27] 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.

[28] 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.

[29] 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.

[30] 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.

[31] MDV データベース https://www.mdv.co.jp/ebm/（添付なし）

[32] 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）

[33] ロンサーフ添付文書　大鵬薬品工業株式会社　（添付なし）

[34] 社内資料（添付なし）

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験 2 試験（2013-013-00CH2 試験及び 2014-013-00CH5 試験）及び食事の影響試験 2 試験（2012-013-00CH2 試験及び 2020-013-00US1 試験）の計 4 試験において、本剤の生物薬剤学的特性を評価した。臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤は、1 mg 又は 5 mg のフルキンチニブを含有する即放性カプセル剤である。製剤開発の概要、生体試料分析法及びフルキンチニブの生物薬剤学試験の要約を生物薬剤学及び関連する分析法の概略（2.7.1）に示す。

2.5.2.1 製剤間の生物学的同等性

2013-013-00CH2 試験では、中国人健康成人男性被験者 28 例を対象として、2 つの異なる治験薬製造施設のフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を空腹時に経口投与したときの生物学的同等性を評価した。5 mg カプセル（標準製剤）は [redacted]（[redacted]、中国。以下、[redacted] 社）で製造され（以下、[redacted] 社製剤）、5 mg カプセル（試験製剤）は [redacted]（旧：[redacted]）（[redacted]、中国。以下、[redacted] 社）で製造された（以下、[redacted] 社製剤）。その結果、フルキンチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値の比（[redacted] 社製剤／[redacted] 社製剤）とその 90%信頼区間は、生物学的同等性評価基準の範囲内（80%～125%）であった。

2014-013-00CH5 試験では、中国人健康成人男性被験者 24 例を対象として、2 つの異なる治験薬製造施設のフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を空腹時に経口投与したときの生物学的同等性を評価した。5 mg カプセル（標準製剤）は [redacted] 社で製造され、5 mg カプセル（試験製剤）は HUTCHMED（Suzhou）Limited〔旧 Hutchison Medi Pharma（Suzhou）Limited〕（蘇州、中国。以下、HML Suzhou 社）で製造された（以下、HML Suzhou 社製剤）。その結果、フルキンチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比（HML Suzhou 社製剤／[redacted] 社製剤）とその 90%信頼区間（CI）は、生物学的同等性評価基準の範囲内（80%～125%）であった。

以上の結果より、[redacted] 社及び [redacted] 社で製造されたフルキンチニブ製剤、並びに [redacted] 社及び HML Suzhou 社で製造されたフルキンチニブ製剤は、それぞれ生物学的に同等であることが示された。

2.5.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

中国人健康成人男性被験者 29 例を対象とした 2012-013-00CH2 試験において、空腹時又は食後（高脂肪・高カロリー食）にフルキンチニブ 4 mg（1 mg 製剤×4）を単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC に対する食事の影響を評価した。その結果、食後（高脂肪・高カロリー食）にフルキンチニブを投与後の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 1 時間延長した。また、C_{max} は食後条件下で空腹時投与と比較して約 17%低下し、C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性評価基準の下限値をわずかに下回った。しかしながら、AUC_{∞} の幾何平均値の比の 90% CI は生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であった。さらに推奨臨床用量は 5 mg であることを考慮し、2020-013-00US1 試験（米国で実施）において 5 mg（5 mg 製剤×1）での食事の影響を検討した。その結果、食後（高脂肪・高カロリー食）及び空腹時

にフルキンチニブ 5 mg を投与したとき、t_{max} の中央値は同程度であり、フルキンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の 90% CI の幾何平均値の比は、すべて生物学的同等性評価基準の範囲内（80%～125%）であった。

以上の 2 試験の結果より、フルキンチニブの薬物動態は食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を受けないと考えられた。

2.5.2.3 参考文献

該当せず

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

フルキンチニブの健康被験者及び癌患者における薬物動態（PK）を評価した 13 の臨床試験並びにファーマコメトリクス解析の結果に基づいて、フルキンチニブの臨床薬理学的特性を評価した。臨床開発計画及び臨床薬理試験（2.7.2）に含まれる臨床試験の概要を図 2.7.2.1-1 に、フルキンチニブの PK を評価した 13 試験とファーマコメトリクス解析の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

2.5.3.1 フルキンチニブの薬物動態特性

フルキンチニブの曝露量〔最高血漿中濃度（C_{max}）及び投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）〕は、1～6 mg の用量範囲で用量に比例して増加した。進行固形癌患者にフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与したとき、14 日間で定常状態に達した。定常状態におけるフルキンチニブの AUC_{24} は単回経口投与時の AUC_{24} の 3～4 倍に増加した（2.7.2.2.3.1）。フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与したときの定常状態におけるフルキンチニブの C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値〔変動係数%（CV%）〕は、外国人でそれぞれ 300 ng/mL（28.4%）及び 5880 ng·h/mL（28.8%）、日本人でそれぞれ 333 ng/mL（30.2%）及び 6581 ng·h/mL（32.8%）であった〔2.7.2.3.1.1 (2)〕。

2.5.3.1.1 吸収

癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間の中央値は 2～3 時間であった〔2.7.2.3.1.1 (2)〕。食事（高脂肪食）の摂取はフルキンチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.1）。

2.5.3.1.2 分布

In vitro におけるフルキンチニブ及び代謝物 M11 の血漿タンパク結合率は、それぞれ約 95%及び約 98%であった。全血／血漿中濃度比の平均値は 0.41～0.81 であり、血球成分への顕著な移行は示唆されなかった。健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したときのフルキンチニブの終末相における見かけの分布容積は 44.0 L であった。母集団薬物動態（PopPK）解析の結果、体重 70 kg の癌患者におけるフルキンチニブの見かけの分布容積は約 49 L であった（2.7.2.3.2.2）。

2.5.3.1.3 代謝

ヒト肝ミクロソームにおけるフルキンチニブの代謝には、複数のチトクローム P450（CYP）が関与することが明らかになり、更に CYP を介さない代謝経路も存在した。CYP3A4 がフルキンチニブの代謝に関与する主要な CYP 分子種であり、CYP2C8、2C9 及び 2C19 も関与することが示された。健康被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したとき、フルキンチニブは血漿中総放射能の 72.5%を占めた。M11 は血漿中の主要な代謝物であり、血漿中総放射能の約 17%を占めた。In vitro における M11 の血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-2 に対する作用はフルキンチニブの約 1/10 であり、フルキンチニブの抗血管新生作用に対して臨床的に意味のある寄与はないと考えられる（2.7.2.3.2.3）。

2.5.3.1.4 排泄

[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したとき、投与後 14 日までに投与量の約 60%が尿中に、30%が糞便中に排泄された。未変化体としての排泄率は、尿中では投与量の 0.50%、糞便中では 5.34%であった（2.7.2.3.2.4）。

単回投与後のフルキンチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）は、健康被験者で約 34 時間、癌患者で約 42 時間であった。癌患者における実効半減期（$t_{1/2eff}$）は約 45～60 時間であった。癌患者に 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンで投与したときの見かけの全身クリアランス（CL/F）は外国人で 14.8 mL/min、日本人で 13.2 mL/min であった（2.7.2.3.2.4）。

2.5.3.2 フルキンチニブの薬物動態に対する内因性要因の影響

2.5.3.2.1 年齢

フルキンチニブの PK に及ぼす年齢の影響を評価するための臨床試験は実施していない。PopPK 解析の結果、年齢（18.0～82.0 歳）によるフルキンチニブ又は M11 の PK に統計学的に有意な影響は認められなかった。したがって、65 歳以上の高齢患者におけるフルキンチニブの用量調節は不要であると考えられた。小児被験者を対象とした検討は行っていない（2.7.2.3.4.2）。

2.5.3.2.2 性別

フルキンチニブの PK に及ぼす性別の影響を評価するための臨床試験は実施していない。PopPK 解析の結果、性別によるフルキンチニブ又は M11 の PK に統計学的に有意な影響は認められなかった。したがって、性別によるフルキンチニブの用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.3）。

2.5.3.2.3 体重

フルキンチニブの PK に及ぼす体重の影響を評価するための臨床試験は実施していない。PopPK 解析の結果から、体重はフルキンチニブ及び M11 の PK に対する統計学的に有意な共変量であり、フルキンチニブ及び M11 のクリアランス及び分布容積は体重の増加に伴って増加することが示された。しかしながら、体重 48 kg と 70 kg の患者間又は体重 108 kg と 70 kg の患者間の定常状態におけるフルキンチニブの推定曝露量の差は 20%未満であった。また、定常状態における M11 の推定曝露量の差は、体重 48 kg と 70 kg の患者間又は体重 108 kg と 70 kg の患者間で 50%未満であったが、M11 の薬理活性は総薬理活性の 5%未満と推定されること（2.7.2.3.2.3）、並びに安全性に関する曝露－反応（E-R）解析の結果より M11 と有害事象との間に統計学的に有意な関係は認められなかった〔2.7.2.3.3.3 (2)〕ことから、この差が臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えられなかった。したがって、体重はフルキンチニブ及び M11 の PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられたことから、体重に基づくフルキンチニブの用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.4）。

2.5.3.2.4 人種及び民族

フルキンチニブの PK に及ぼす人種の影響を評価するための臨床試験は実施していない。日本人患者（FRESCO-2 試験安全性導入期）、中国人患者（2012-013-00CH3 試験）及び欧米

人患者（2015-013-00US1 試験）にフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬で経口投与したときのフルキンチニブの曝露量は、日本人、中国人及び欧米人患者の間で概ね同程度であると考えられた。PopPK 解析の結果、人種（白人、黒人、アジア人及びその他の人種）及び国（日本、中国及びその他の国）によるフルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響は認められなかった。同様に、民族（ヒスパニック／ラテン系及びヒスパニック／ラテン系以外）によるフルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響は認められなかった。以上の結果より、人種又は民族によるフルキンチニブの用量調節は不要であると考えられた（2.7.2.3.4.7）。

2.5.3.2.5 肝機能障害

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。PopPK 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）以下かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（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〕はフルキンチニブ又は M11 の PK 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。したがって、軽度肝機能障害患者に対するフルキンチニブの用量調節は不要と考えられる。さらに、肝機能障害非癌患者を対象とした臨床試験の結果、フルキンチニブの PK は中等度の肝機能障害（Child-Pugh クラス B）による臨床的に意味のある影響を受けなかった。以上の結果から、軽度から中等度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要と考えられる。

フルキンチニブの PK に及ぼす重度の肝機能障害の影響は検討していない。重度の肝機能障害患者へのフルキンチニブの投与は推奨されない（2.7.2.3.4.5）。

2.5.3.2.6 腎機能障害

PopPK 解析及び腎機能障害非癌患者を対象とした臨床試験の結果、軽度腎機能障害〔クレアチニンクリアランス（CLCr）：60～89 mL/min〕及び中等度腎機能障害（CLCr：30～59 mL/min）は、フルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、軽度から中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要であると考えられた。また、得られている PK データは限られるが、重度腎機能障害（CLCr：15～29 mL/min）の被験者 8 例では、フルキンチニブの PK に明らかな差は認められず、用量調節の必要はないことが示唆された。

なお、フルキンチニブ及び M11 の PK に及ぼす末期腎疾患又は血液透析の影響は検討していない（2.7.2.3.4.6）。

2.5.3.3 曝露－反応解析

有効性に関する E-R 解析では、フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンで投与したときの曝露量〔定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）〕と全生存期間（OS）又は無増悪生存期間（PFS）との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。

安全性に関する E-R 解析の結果、フルキンチニブの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）の上昇に伴い、Grade 3 以上の皮膚毒性の発現割合が上昇した。また、1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンと比較して、1 日 1 回連日投与レジメンでは、Grade 3 以上の皮膚毒性、全 Grade の出血及び Grade 3 以上の蛋白尿の発現割合が高かった。全 Grade の皮

膚毒性、全 Grade 又は Grade 3 以上の高血圧、全 Grade 又は Grade 3 以上の肝機能異常、全 Grade の蛋白尿及び Grade 3 以上の出血に関しては、フルキンチニブ又は M11 の曝露量との間に統計学的に有意な E-R 関係は認められなかった（2.7.2.3.3.3）。

2.5.3.4 QT/QTc 間隔に及ぼす影響

曝露－QT 解析の結果、フルキンチニブの治療域で予想される血漿中濃度範囲では血漿中フルキンチニブ濃度と心拍数で補正した QT 間隔（QTc）のベースラインからの変化量（ΔQTc）との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。また、フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンで投与したときの時点別解析の結果においても、フルキンチニブ 5 mg を経口投与後に、臨床的に意味のある QT 延長は認められなかった（2.7.2.3.3.4）。

2.5.3.5 薬物相互作用

2.5.3.5.1 併用薬がフルキンチニブの薬物動態に及ぼす影響

2.5.3.5.1.1 酸分泌抑制剤

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールと併用投与したときのフルキンチニブの曝露量〔投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）及び C_{max}〕は、単剤投与時と同程度であった。したがって、酸分泌抑制剤と併用投与する場合、用量調節は不要であると考えられた〔2.7.2.3.5.2 (1) 1)〕。

2.5.3.5.1.2 CYP3A 阻害剤

強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用投与による、フルキンチニブ 5 mg 単回投与後のフルキンチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）に対する影響は認められなかった。したがって、フルキンチニブを CYP3A 阻害剤と併用投与する場合、用量調節は不要であると考えられた〔2.7.2.3.5.2 (1) 2)〕。

2.5.3.5.1.3 CYP3A 誘導剤

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与では、フルキンチニブ 5 mg 単回投与後の C_{max} に対する臨床的に意味のある影響は認められなかったが、AUC は 65%減少した。さらに、生理学的薬物速度論（PBPK）モデリングの結果、エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）及びデキサメタゾン（弱い CYP3A 誘導剤）はフルキンチニブの AUC をそれぞれ 31%及び 10%減少させるが、フルキンチニブの C_{max} には影響しないと予測された。したがって、強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避け、CYP3A 誘導作用の懸念がない代替薬との併用を検討することが推奨される。弱い CYP3A 誘導剤と併用する場合は、フルキンチニブの用量調節は不要であると考えられた〔2.7.2.3.5.2 (1) 3)〕。

2.5.3.5.2 フルキンチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

2.5.3.5.2.1 P-糖タンパク質及び Breast Cancer Resistance Protein の基質

In vitro において、フルキンチニブは P-糖タンパク質（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）のトランスポーターを阻害することが示された。また、臨床薬物相互作用試

験において、フルキンチニブ 5 mg を P-gp の基質であるダビガトランエテキシラート又は BCRP の基質であるロスバスタチンと単回併用投与しても、ダビガトラン又はロスバスタチンの C_{max} 及び AUC に臨床的に意味のある変化は認められなかった。さらに、PBPK モデル解析の結果、フルキンチニブ 5 mg の連日経口投与による、ジゴキシン（P-gp 基質）又はロスバスタチン（BCRP 基質）の曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）の変動は臨床的に意味のある変化ではないと考えられる。以上の結果より、P-gp 又は BCRP の基質薬をフルキンチニブと併用投与する場合、P-gp 又は BCRP 基質薬の用量調節は不要であると考えられた〔2.7.2.3.5.2 (2) 1)〕。

2.5.3.6 参考文献

該当せず

2.5.4 有効性の概括評価

フルキンチニブの転移性結腸・直腸癌患者に対する有効性は、第 3 相ピボタル試験である 2019-013-GLOB1 試験（以下、FRESCO-2 試験）及び 2013-013-00CH1 試験（以下、FRESCO 試験）、並びに参考資料とした試験である 2015-013-00US1 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2012-013-00CH1 試験の 5 試験の結果に基づき評価した。

FRESCO-2 試験は、転移性結腸・直腸癌患者を対象としてフルキンチニブ＋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する第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験であり、FRESCO 試験は、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するために中国で実施された第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果から、人口統計学的特性、疾患特性、前治療、過去の抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法又は抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）療法の有無にかかわらず、フルキンチニブの投与により臨床的有効性が認められた。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験では前治療歴などの点で試験デザインが異なるため、試験結果の併合は行っておらず、本概括評価では試験ごとに有効性の結果を記載した。

2015-013-00US1 試験は、米国人癌患者を対象としてフルキンチニブの第 2 相試験推奨用量（RP2D）／承認用量（中国）を評価した試験であり、民族及び前治療歴に違いがあるものの、転移性結腸・直腸癌の中国人患者集団（FRESCO 試験）と欧米人患者集団の臨床的有効性は類似していることが裏付けられた。

また、第 1 相試験 2012-013-00CH3 試験及び第 2 相試験 2012-013-00CH1 試験には進行結腸・直腸癌患者が組み入れられており、これらの患者集団においてもフルキンチニブの予備的有効性が示された。

日本人転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの有効性について、FRESCO-2 試験の部分集団解析の結果、主要な有効性評価項目で全体集団の結果と一致したことから、日本人転移性結腸・直腸癌患者においてもフルキンチニブの一貫した臨床的有効性が示された。

2.5.4.1 ピボタル試験

FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験の主要目的は、転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブを投与したときの全生存期間（OS）をプラセボと比較して評価することであった。

両試験ともに、有効性の主要評価項目を OS、副次評価項目を無増悪生存期間（PFS）、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）及び病勢コントロール率（DCR）とした。

有効性の解析に用いた統計手法の詳細は各試験の統計解析計画書に示した（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　16.1.9 及び FRESCO 試験　治験総括報告書　16.1.9）。

2.5.4.1.1 第 3 相国際共同ピボタル試験：FRESCO-2 試験

2.5.4.1.1.1 被験者集団及び主な治験デザイン

FRESCO-2 試験は、転移性結腸・直腸癌の成人患者を対象としてフルキンチニブ＋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、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る。適格患者合計 691 例を 2:1 の割合でランダム化し、1 サイクルを 28 日間として、フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、

3 週間投与／1 週間休薬の投与スケジュールで、経口投与（最良の支持療法を併用）した。ランダム化は、前治療歴（TAS-102／レゴラフェニブ／TAS-102 及びレゴラフェニブ）、rat sarcoma（*RAS*）の状態（野生型／変異型）及び転移後の罹患期間（18 ヵ月以下／18 ヵ月超）で層別化して行った。

適格患者は、組織学的及び／又は細胞学的に転移性結腸・直腸癌と診断され、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 であり、固形がんの治療効果判定規準（RECIST）第 1.1 版に基づく測定可能病変を有する 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の患者とした。ECOG performance status が 2 の患者は、治験治療との関連性が不明の理由で早期に治験を中止する可能性が高かったため、治験に登録しなかった。この方法は、他の第 3 相試験と同じである。主な患者の組入れ基準は、承認されている標準治療、すなわち、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、抗 VEGF 療法、*RAS* 遺伝子が野生型の場合は抗 EGFR 療法、並びに TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる治療中に進行が認められた、又はこれらの治療に不耐であった患者とした。TAS-102 又はレゴラフェニブのいずれかを 1 回以上投与し、疾患進行以外の理由で投与を中止した患者は、TAS-102 又はレゴラフェニブに不耐と判断した。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それぞれの国／地域で承認され、利用可能であれば、*BRAF* 阻害剤による治療歴があることとした。患者は、それぞれの国／地域で承認され、利用可能であれば、免疫チェックポイント阻害剤と *BRAF* 阻害剤の両方の投与を受けていなければならないこととした。FRESCO-2 試験開始時、変異腫瘍に対する標的薬が承認されていなかったため、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 又は神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体の状態に関するデータは収集されなかった。試験対象集団の不均一性を低減するため、肝、腎、血液及び心血管系の臓器機能が不十分な患者はランダム化から除外した。活動性の胃腸疾患又はウイルス性疾患、出血又は血栓塞栓性事象を有する者、若しくはフルキンチニブの代謝を阻害する可能性のある特定の併用薬の投与を受けた患者も除外した。また、治験薬投与開始前 4 週間以内に転移性結腸・直腸癌に対して全身抗腫瘍療法、治験薬又は全身低分子標的療法を受けた患者は除外した。

現在、承認されている治療法が無効となった後の有効な治療法は存在せず、過去に受けた治療薬の再投与、臨床試験への参加を検討するか、最良の支持療法を行うこととなる。したがって、対照群をプラセボ＋最良の支持療法とした。

本試験の主要目的は、フルキンチニブ投与患者とプラセボ投与患者の OS（主要評価項目）を比較評価することであった。副次目的は、RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任医師の判定による PFS（重要な副次評価項目）、ORR、DCR、DOR の評価、安全性及び忍容性の評価、フルキンチニブの薬物動態（PK）の評価、心再分極に対するフルキンチニブの影響の評価、治療が生活の質（QOL）に及ぼす影響を評価することであった。FRESCO-2 試験の試験デザイン及び対象集団の要約は、それぞれ FRESCO-2 試験　治験総括報告書の 9.1 項及び 9.3 項に示した。

160 件の OS イベントが発現した後、計画どおりに制約のない（non-binding）無益性の中間解析を実施した（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。主要評価項目の最終解析は、

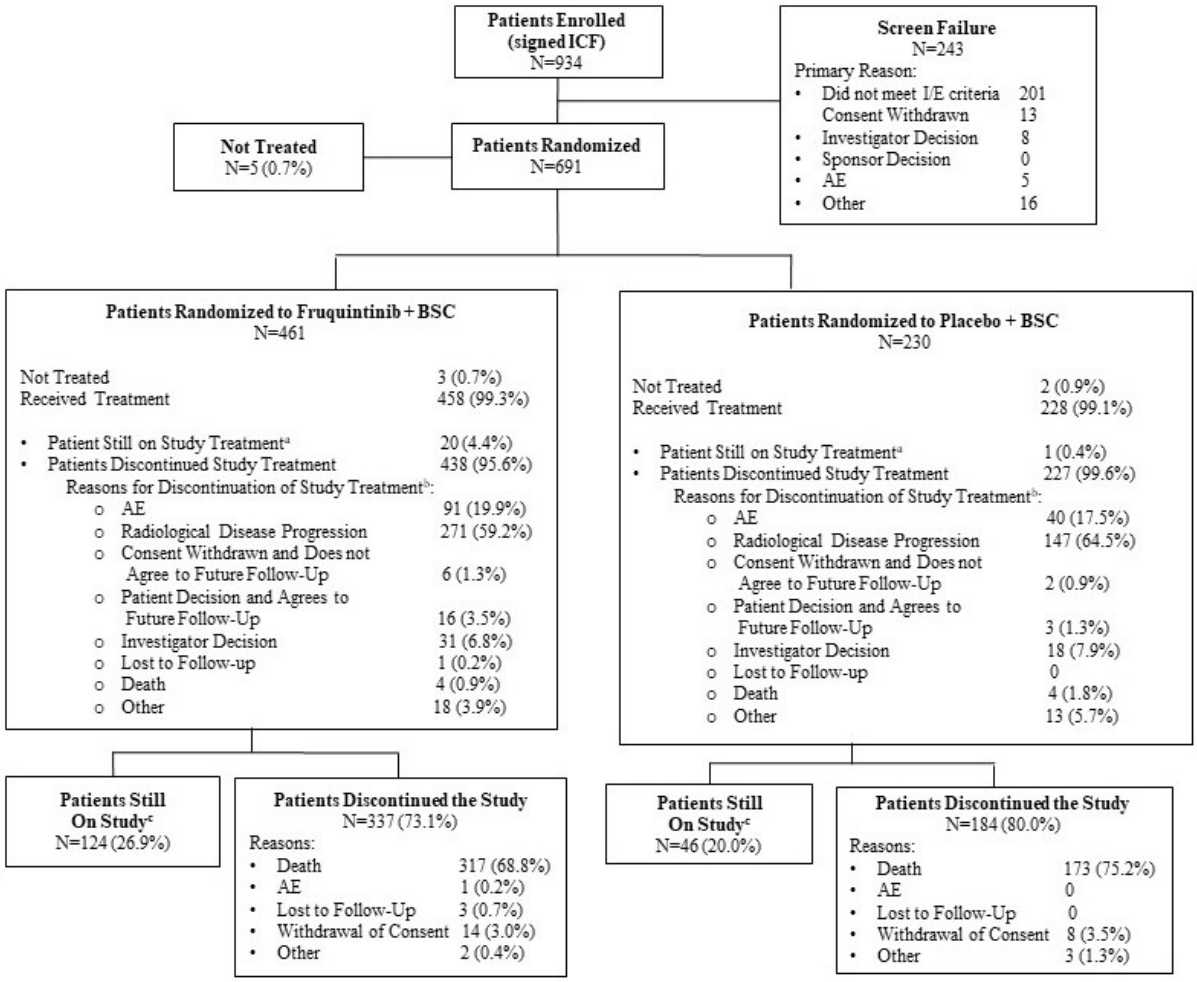
480 件の OS イベントが観察された後に実施した。最終解析のためのデータカットオフ時点（2022 年 6 月 24 日）で、合計 490 件の OS イベントが観察された。

2.5.4.1.1.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性

2022 年 6 月 24 日のデータカットオフ時点の被験者の内訳を図 2.5.4.1-1 に示した。

FRESCO-2 試験は、米国、欧州、日本、オーストラリアの 124 の治験実施施設で実施し、合計 691 例の患者をフルキンチニブ群（461 例）とプラセボ群（230 例）に割り付けた。

図 2.5.4.1-1　被験者の内訳（全登録被験者）（FRESCO-2 試験）



Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ICF = informed consent form; I/E = inclusion/exclusion; N = number of patients.

Note: Percentages were based on the number of patients who were randomized in each treatment group unless otherwise specified.

[a] Patients who received study drug but had missing end-of-treatment information were considered to be still on treatment.

[b] Percentages were based on the number of patients who received study drug.

[c] Patients with missing end-of-study information were considered to be still on study.

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 2.

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は 2 つの投与群間で概ね均衡していた。全体として、年齢の中央値は 64.0 歳（25～86 歳）であり、65 歳以上は 47.0%であった。被験者の大半が男性（55.7%）であり、白人（80.9%）、非ヒスパニック系又は非ラテン系（87.8%）

であった。さらに、8.8%がアジア人、2.9%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、0.7%がハワイ先住民／太平洋諸島住民であった。地域別では、欧州が 71.6%、北米が 17.9%、アジア太平洋地域（日本及びオーストラリア）が 10.4%であった。被験者の ECOG performance status は 0（43.1%）又は 1（56.9%）であった。

Intent-to treat（ITT）解析対象集団における結腸・直腸癌の初回診断から登録までの期間の中央値は 47.93 ヵ月（範囲：6.0～242.4 ヵ月）であり、転移後の罹患期間の中央値は 39.03 ヵ月（範囲：6.0～192.8 ヵ月）であった（2.7.3.2.1.1　表 2.7.3.2-3）。合計 383 例（55.4%）が初回診断時にステージ IV であった。被験者の大半（92.8%）では、登録時の転移後の罹患期間が 18 ヵ月を超えていた。合計 71.6%の被験者がベースライン時に肝転移を有していた。合計 691 例のうち、436 例（63.1%）が *RAS* 遺伝子変異、17 例（2.5%）が *BRAF* V600E 遺伝子変異、9 例（1.3%）が MSI-H/dMMR 腫瘍を有していた。

ITT 解析対象集団において、転移性疾患に対する全身療法による前治療ラインの中央値は 4.0（範囲：2.0～16 ライン）であり、抗 VEGF 療法、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む全身療法による前治療歴は、投与群間で概ね均衡していた。（2.7.3.2.1.1　表 2.7.3.2-4）。被験者の 27.4%は 3 レジメン以下の前治療歴を有し、72.6%は 3 レジメンを超える前治療歴を有し、この割合は投与群間で同程度であった。全体で、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療のうち、TAS-102 のみによる前治療を受けた被験者は 52.2%（361 例）、レゴラフェニブのみによる前治療を受けた被験者は 8.4%（58 例）、TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療を受けた被験者は 39.4%（272 例）であった。

2.5.4.1.1.3 有効性評価項目の結果

（1）全生存期間

本試験の主要評価項目である OS は達成され、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 OS の延長が認められた。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（表 2.5.4.1-1）。

OS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な結果が早期に認められ、治験期間を通して維持された（図 2.5.4.1-2）。Kaplan-Meier 曲線の差は試験後期で小さくなるが、これはリスクのある被験者数が限られていることと、抗癌療法による後治療の影響による可能性がある。後治療が OS に及ぼす影響を評価するため、抗癌療法（全身療法）による後治療を受けた両投与群の被験者を後治療の開始時点で打切りとする追加の感度分析を実施した。抗癌剤治療による後治療を受けた被験者の割合は、フルキンチニブ群で 29.4%、プラセボ群で 34.3%であった。この解析の結果、HR は 0.49（95% CI: [0.39, 0.61]）であった。抗癌療法による後治療の開始日で打切りとしたときの OS の Kaplan-Meier 曲線においても、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な結果が早期に認められ、治験期間を通して維持された（図 2.5.4.1-3）。詳細な結果は 2.7.3.2.1.1 (8) 1）及び 2.7.3.2.1.1 (9)に示した。

最終解析時点で、死亡はフルキンチニブ群で 317 例（68.8%）、プラセボ群で 173 例（75.2%）認められた。

追跡調査期間の中央値は投与群間で均衡していた〔フルキンチニブ群で 11.3 ヵ月（95% CI: [10.6, 12.4]）、プラセボ群で 11.2 ヵ月（95% CI: [9.9, 12.0]）〕。OS の結果の詳細は 2.7.3.2.1.1 (8)に示した。

表 2.5.4.1-1 有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Efficacy Parameter	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Treatment Effect Fruquintinib vs Placebo (95% CI)	2-sided *P* value
OS – Primary Endpoint				
Median OS (95% CI) [a]	7.4 months (6.7, 8.2)	4.8 months (4.0, 5.8)	HR 0.662 (0.549, 0.800) [b]	<.001 [b]
PFS – Key Secondary Endpoint				
Median PFS (95% CI) [a]	3.7 months (3.5, 3.8)	1.8 months (1.8, 1.9)	HR 0.321 (0.267, 0.386) [b]	<.001 [b]
Other Secondary Endpoints				
Confirmed ORR (CR + PR), n (%)	7 (1.5)	0	Adjusted difference (95% CI) 1.5 (0.4, 2.7) [c]	.059 [c]
DCR (CR + PR + SD), n (%)	256 (55.5)	37 (16.1)	Adjusted difference (95% CI) 39.4 (32.8, 46.0) [c]	<.001 [c]

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

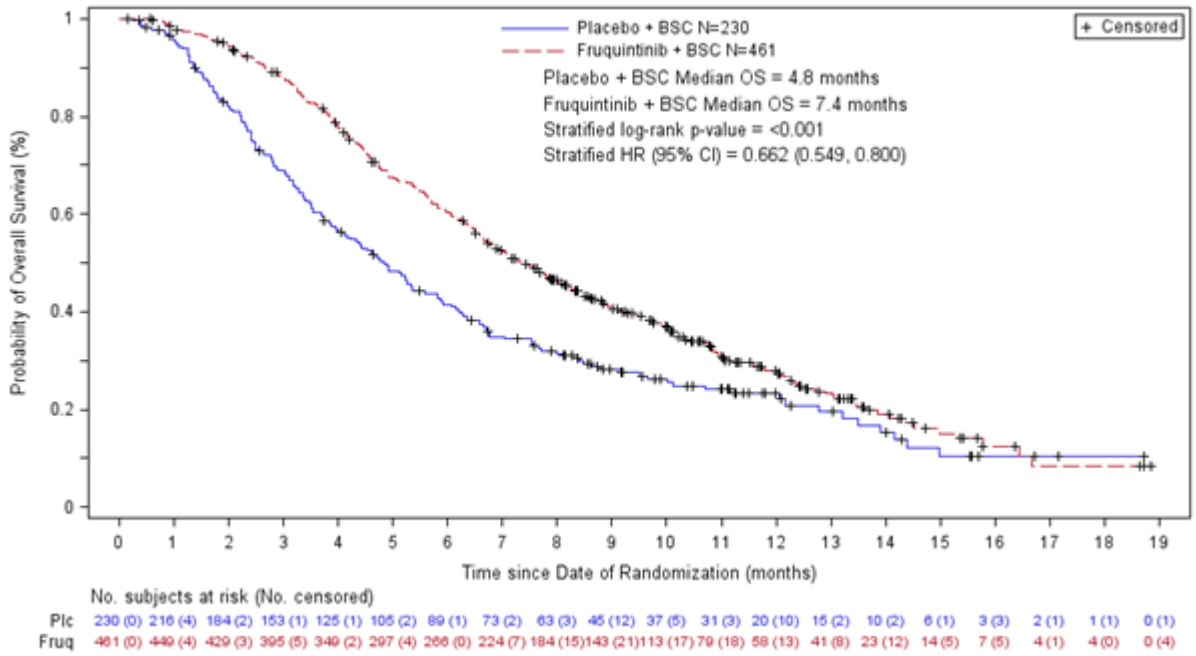
[a] The median OS and PFS were calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs were calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.

[b] The stratified HR and its 95% CI were estimated using stratified Cox's proportional hazards model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment group is the only covariate in the model. P value was calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.

[c] The adjusted proportion difference, its 95% CI, and P value were calculated using the stratified Cochran-Mantel Haenszel method accounting for the randomization schedule stratification factors.

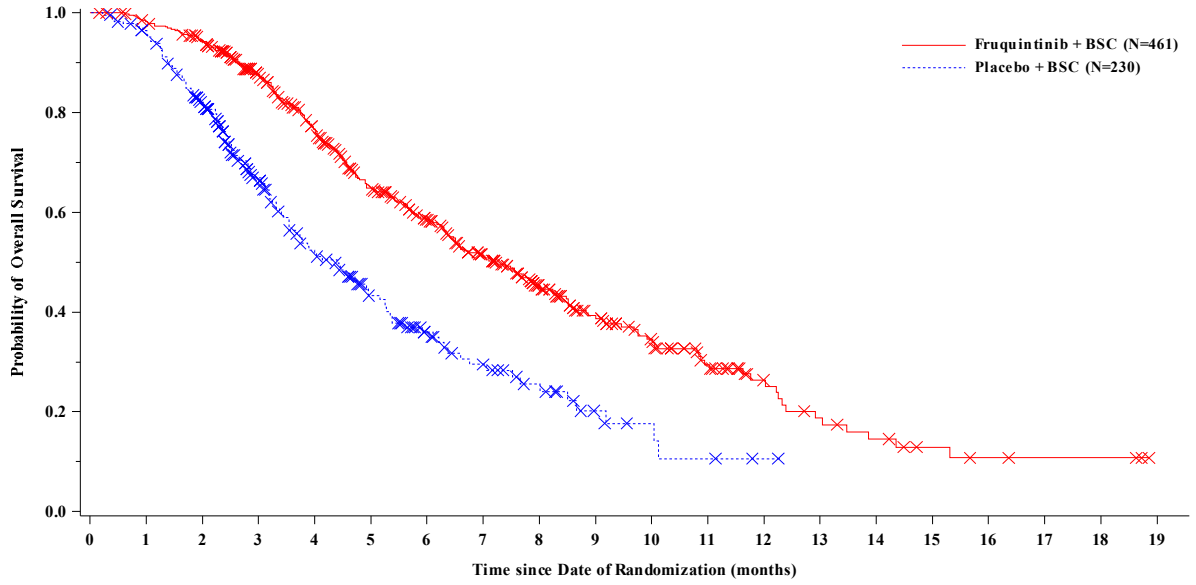
Source: FRESCO-2 CSR, Table 19, Table 22, and Table 25.

図 2.5.4.1-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; No. = number; Plc = placebo.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 3.

図 2.5.4.1-3　抗癌療法による後治療の開始日で打切りとしたときの全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; N = number of patients.
Source: FRESCO-2 CSR, Ad hoc Figure 14.2.1.1.2.3.

（2）無増悪生存期間（治験責任医師判定）

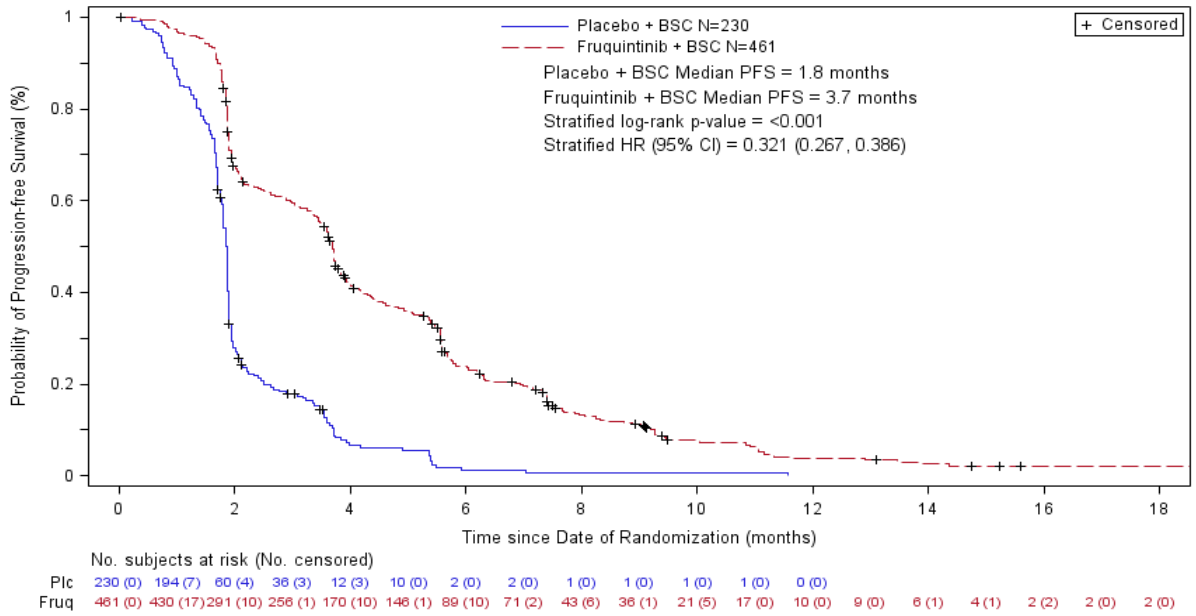
本試験の重要な副次評価項目である PFS も達成した。PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 3.7 ヵ月（95% CI: [3.5, 3.8]）、プラセボ群で 1.8 ヵ月（95% CI: [1.8, 1.9]）であった（表 2.5.4.1-1）。

治験責任医師判定による PFS で統計学的に有意な延長が認められ（層別 HR：0.32、95% CI: [0.27, 0.39]、層別ログランク検定 p<0.001）、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で疾患進行又は死亡のリスクが 68%低下した（2.7.3.2.1.1 (10)）。

PFS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な結果が早期に認められ、治験期間を通して維持された（図 2.5.4.1-4）。

PFS の結果は、フルキンチニブ群で示された OS の延長を裏付けるものであった。

図 2.5.4.1-4　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; No. = number; Plc = placebo.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 5.

（3）全生存期間及び無増悪生存期間の感度分析及び事前に規定したサブグループ解析

事前に規定した一連の感度分析を実施し、様々な解析要素（非層別 Cox モデル、CRF で収集した層別因子、COVID-19 による死亡、PP 解析対象集団、モデルの重要な予後因子、観察された最初の 480 件の死亡、抗癌療法による後治療を考慮した打切りルールの変更を含む）の影響を評価した。これらの解析は、OS 及び PFS 解析のベネフィットの大きさ及び頑健性を裏付けており、HR はそれぞれ 0.56～0.69 及び 0.28～0.36 の範囲であった（2.7.3.2.1.1 (8) 1）及び 2.7.3.2.1.1 (10) 1））。

事前に規定したサブグループ解析の結果は、OS（図 2.5.4.1-5）及び PFS（2.7.3.2.1.1　図 2.7.3.2-6）の主要解析の結果と一致していた。具体的には、年齢、*RAS* の状態、原発腫瘍部位、肝転移の有無、転移腫瘍部位数、転移性疾患に対する前治療ライン数、抗 VEGF 療法の治療歴、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブの前治療歴についてのサブグループ解析の結果が主要解析の結果と一致していた。

図 2.5.4.1-5　サブグループ別の全生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

	Fruquintinib + BSC (N=461) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Placebo + BSC (N=230) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Median Months Fruq	Median Months Plc	Hazard Ratio [a] (95% CI)
Age (years)					
< 65	171/247 (69.2)	89/119 (74.8)	7.3	5.2	0.694 (0.534, 0.903)
≥ 65	146/214 (68.2)	84/111 (75.7)	7.6	4.6	0.648 (0.494, 0.851)
Sex					
Female	149/216 (69.0)	61/90 (67.8)	7.6	5.8	0.828 (0.609, 1.125)
Male	168/245 (68.6)	112/140 (80.0)	7.1	4.6	0.584 (0.456, 0.749)
Region					
North America	50/82 (61.0)	29/42 (69.0)	7.6	6.1	0.620 (0.387, 0.995)
Europe	237/329 (72.0)	130/166 (78.3)	7.6	4.6	0.688 (0.554, 0.855)
Asia Pacific	30/50 (60.0)	14/22 (63.6)	6.9	5.8	0.631 (0.321, 1.241)
Region Category 1					
Japan	23/40 (57.5)	12/16 (75.0)	6.9	5.6	0.419 (0.191, 0.921)
Non-Japan	294/421 (69.8)	161/214 (75.2)	7.6	4.8	0.688 (0.566, 0.836)
Race					
White	260/367 (70.8)	145/192 (75.5)	7.6	4.8	0.696 (0.567, 0.854)
Asian	24/43 (55.8)	14/18 (77.8)	7.1	4.7	0.377 (0.171, 0.833)
Black or African American	7/13 (53.8)	5/7 (71.4)	8.2	2.0	0.550 (0.135, 2.231)
Other	26/38 (68.4)	9/13 (69.2)	6.8	7.7	1.199 (0.478, 3.008)
Baseline ECOG Performance Status					
0	121/196 (61.7)	67/102 (65.7)	9.5	6.8	0.775 (0.573, 1.050)
1	196/265 (74.0)	106/128 (82.8)	6.0	3.7	0.571 (0.499, 0.728)
Prior Therapy with Trifluridine/Tipiracil and/or Regorafenib					
Trifluridine/Tipiracil (TAS-102)	165/240 (68.8)	88/121 (72.7)	7.7	5.1	0.723 (0.557, 0.938)
Regorafenib	25/40 (62.5)	12/18 (66.7)	10.2	8.2	0.772 (0.379, 1.573)
Both Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib	127/181 (70.2)	73/91 (80.2)	6.8	4.4	0.600 (0.447, 0.805)
RAS Gene Status					
Wild Type	119/170 (70.0)	62/85 (72.9)	7.7	4.4	0.667 (0.489, 0.909)
Mutant	198/291 (68.0)	111/145 (76.6)	7.1	5.1	0.683 (0.539, 0.865)
BRAF Status					
Wild Type	280/401 (69.8)	150/198 (75.8)	7.4	4.6	0.692 (0.566, 0.846)
V600 E Mutation	4/7 (57.1)	8/10 (80.0)	10.9	3.8	0.375 (0.089, 1.574)
Other	33/53 (62.3)	15/22 (68.2)	8.0	6.6	0.732 (0.375, 1.431)
Microsatellite/Mismatch Repair Status					
MSS and/or pMMR	298/427 (69.8)	163/215 (75.8)	7.3	4.7	0.673 (0.555, 0.817)
MSI-H and/or dMMR	2/5 (40.0)	3/4 (75.0)	-	8.4	0.301 (0.016, 5.595)
Other	17/29 (58.6)	7/11 (63.6)	7.6	5.9	0.594 (0.209, 1.693)
Duration of metastatic disease (time from 1st Metastatic Diagnosis to Randomization)					
≤ 18 months	30/37 (81.1)	8/13 (61.5)	4.7	2.8	0.605 (0.260, 1.406)
> 18 months	287/424 (67.7)	165/217 (76.0)	7.6	4.9	0.642 (0.529, 0.779)

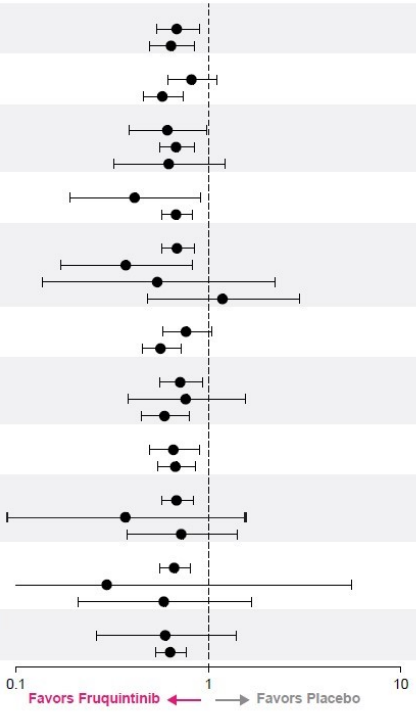
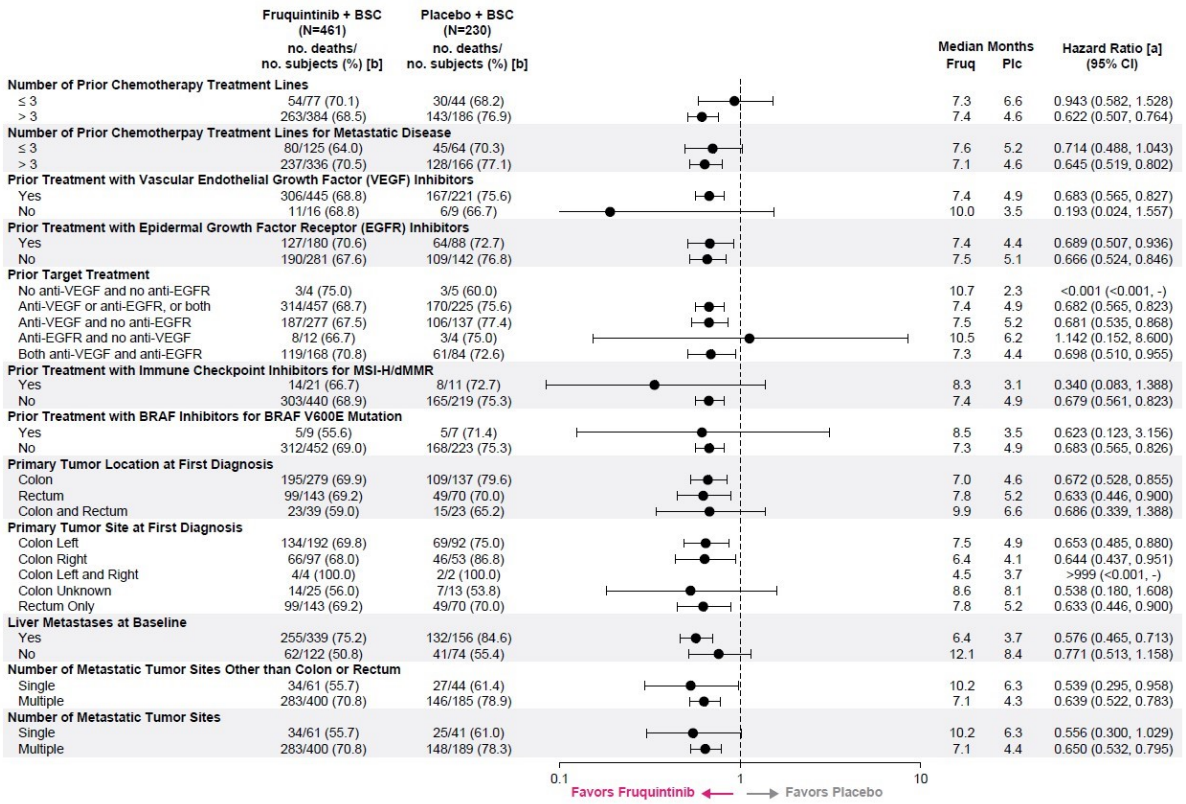


図 2.5.4.1-5　サブグループ別の全生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）（続き）



Abbreviations: *BRAF* = B-Raf proto-oncogene; BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; dMMR = deficient mismatch repair; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR = endothelial growth factor receptor; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; Fruq = fruquintinib; ITT = intent-to-treat; MSI-H = microsatellite instability-high; MSS = microsatellite stable; no. = number; N/n = number of patients; Plc = placebo; pMMR = proficient mismatch repair; *RAS* = rat sarcoma; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[a] The unstratified Cox proportional hazards model in which the applicable randomization schedule stratification factors and treatment group were included in the model as covariates.

[b] Percentage was based on the number of patients in the subgroup.

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 4.

（4）客観的奏効率及び病勢コントロール率

フルキンチニブ群では、7 例（1.5%）が部分奏効（PR）を達成し、完全奏効（CR）を達成した被験者はいなかった（表 2.5.4.1-1）。プラセボ群で PR 又は CR を達成した被験者はいなかった。安定（SD）であった被験者の数は、フルキンチニブ群〔249 例（54.0%）〕でプラセボ群〔37 例（16.1%）〕と比較して多かった。ORR は、フルキンチニブ群で 1.5%（7 例）、プラセボ群で 0%であった。DCR は、フルキンチニブ群〔256 例（55.5%）、p<0.001〕でプラセボ群〔37 例（16.1%）〕と比較して有意に高かった（2.7.3.2.1.1 (11)　表 2.7.3.2-11）。

（5）QOL

QLQ-C30 及び EQ-5D-5L で測定した健康関連 QOL は、事前に規定した最小重要差に基づくと、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で悪化までの時期を遅延させる傾向があり、この傾向はほとんどのサブスケールで一貫していた（2.7.3.2.1.1　図 2.7.3.2-9）。主要な結果の要約を 2.7.3.2.1.1 (13)に示した。

（6）治験実施計画書の逸脱

FRESCO-2 試験において認められた重大な治験実施計画書からの逸脱は2.7.3.2.1.1 (14)に記載した。

2.5.4.1.2 日本人部分集団の結果

FRESCO-2 試験では、主要パートに日本人患者を登録するにあたり、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、忍容性及び PK 及び RP2D を確認する目的で安全性導入期を設定した。安全性導入期は非盲検で実施した。安全性導入期の結果を 2.7.6.12 に示した。

2.5.4.1.2.1 被験者の内訳及び人口統計学特性

合計 74 例が同意説明文書に署名したが、そのうち 18 例がスクリーニングで不適格となった。被験者 56 例のうち、40 例がフルキンチニブ群に、16 例がプラセボ群に割り付けられた。データカットオフ時点で、被験者の 94.6%が試験治療を中止した。主な中止理由は、疾患進行〔フルキンチニブ群 27 例（67.5%）、プラセボ群 12 例（75.0%）〕であった。データカットオフ時点でフルキンチニブ群 17 例（42.5%）、プラセボ群 4 例（25.0%）が治験を継続していた（2.7.3.3.3.1　表 2.7.3.3-4）。

日本人部分集団において、年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：30～78 歳）で、65 歳以上は 35.7%であった。人口統計学的特性は ECOG performance status〔フルキンチニブ群 26 例（65.0%）、プラセボ群 8 例（50.0%）〕を除き、投与群間に大きな偏りはなかった（2.7.3.3.3.3　表 2.7.3.3-6）。

被験者の病歴についても、フルキンチニブ群とプラセボ群で概ね同様であった。全体として、結腸・直腸癌の初回診断から登録までの期間の中央値は 45.93 ヵ月（範囲：12.2～192.8 ヵ月）であり、転移後の罹患期間の中央値は 36.37 ヵ月（範囲：6.1～192.8 ヵ月）であった。32 例（57.1%）が初回診断時にステージ IV であった。抗 VEGF 療法、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む全身療法による前治療歴は、投与群間で概ね均衡していた。転移性疾患に対し、92.9%を超える被験者が 3 ラインを超える前治療歴を有していた。すべての被験者

（100%）が抗 VEGF 療法による前治療を受けていた。全体で、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療のうち、TAS-102 のみによる前治療を受けた被験者は 23.2%（13 例）、レゴラフェニブのみによる前治療を受けた被験者は 3.6%（2 例）、TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療を受けた被験者は 73.2%（41 例）であった（2.7.3.3.3.3　表 2.7.3.3-7）。

2.5.4.1.2.2 有効性評価項目の結果

（1）全生存期間

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]）であった（2.7.3.3.3.6 (1)）。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、ITT 集団と一致していた（表 2.5.4.1-2、図 2.5.4.1-6）。

表 2.5.4.1-2　日本人部分集団と全体集団の有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Statistics	Japan [a]		Overall ITT [b]	
	Fruquintinib + BSC N=40 n (%)	Placebo + BSC N=16 n (%)	Fruquintinib + BSC N=461 n (%)	Placebo + BSC N=230 n (%)
Primary endpoint: OS (months)				
Median (95% CI)	6.9 (6.0, NE)	5.6 (2.4, 7.0)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
HR (95% CI)	0.419 (0.191, 0.921)		0.662 (0.549, 0.800)	
2-sided *P*-value	0.055		<.001	
Key secondary endpoint: PFS (months)				
Median (95% CI)	3.6 (2.6, 5.5)	1.8 (1.6, 2.2)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
HR (95% CI)	0.272 (0.132, 0.562)		0.321 (0.267, 0.386)	
2-sided *P*-value	0.004		0.001	
Other secondary endpoints				
ORR, n (%)	1 (2.5)	0	7 (1.5)	0
DCR, n (%)	25 (62.5)	4 (25.0)	256 (55.5)	37 (16.1)

Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; NE = not estimable; N/n = number of patients; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS=progression-free survival.

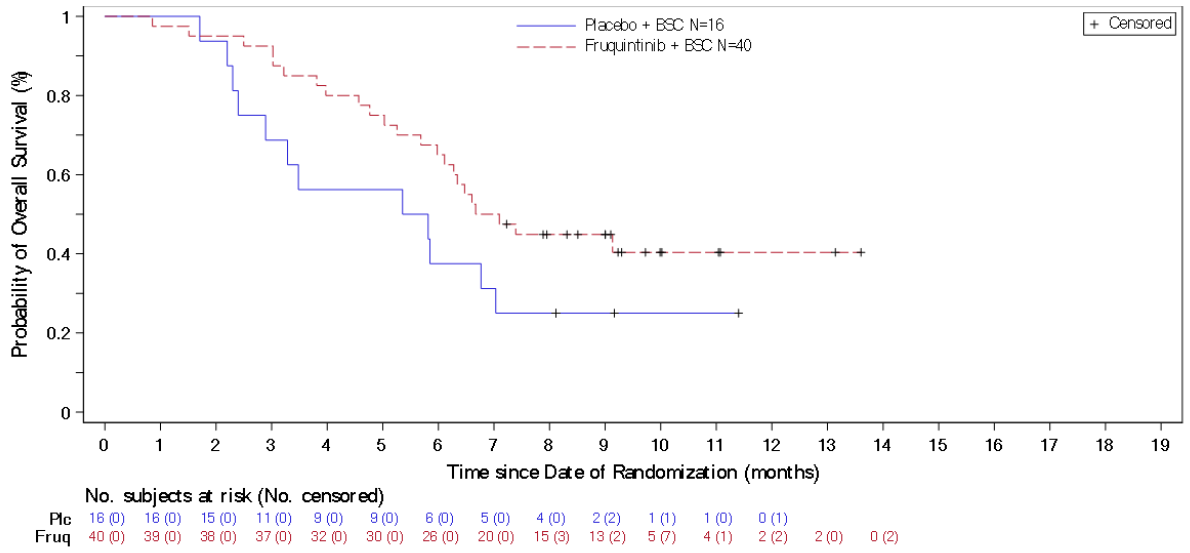
Note: The median OS and PFS were calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs were calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.

[a] The HR and its 95% CI were estimated using Cox's proportional hazards model in which the randomization schedule stratification factors and treatment group are covariates in the model. P-value was calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.

[b] The HR and its 95% CI were estimated using Cox's proportional hazards model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment group is the only covariate in the model. P-value was calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.

Source: Study 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.2.1.1, and Table 14.2.3.1; FRESCO-2 Japan Summary Table 14.2.1.2.33, Table 14 2.2.2.33, and Table 14.2.3.1J.

図 2.5.4.1-6　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

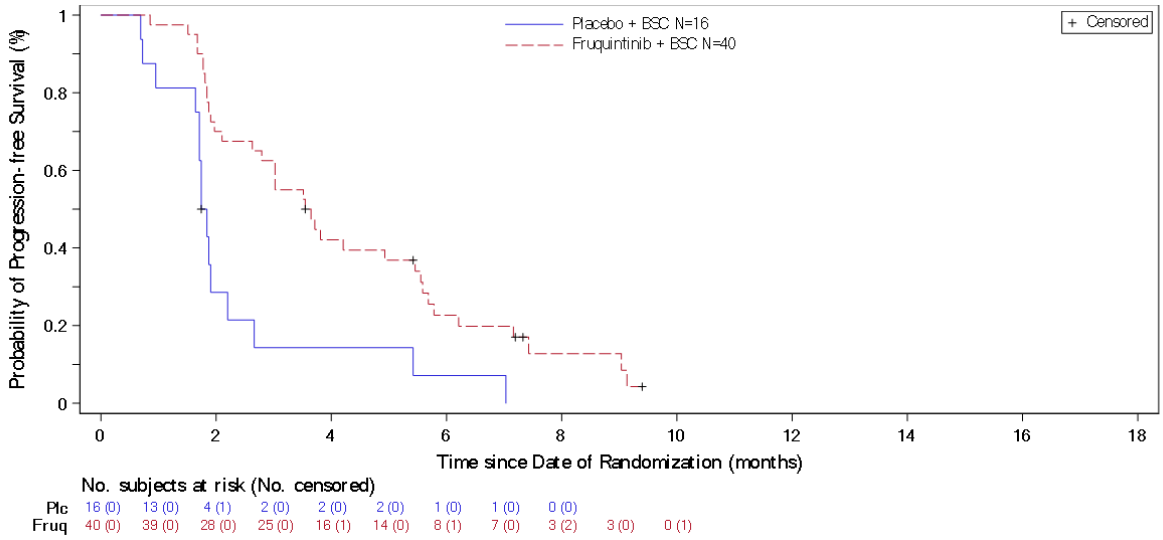


Abbreviations: BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; Fruq = fruquintinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; Plc = placebo.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.2.1.1.3J.

（2）無増悪生存期間（治験責任医師判定）

重要な副次評価項目の 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]）であった（2.7.3.3.3.6 (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（表 2.5.4.1-2）。

図 2.5.4.1-7　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; Fruq = fruquintinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; No. = number; Plc = placebo.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.2.2.1.2J.

（3）最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率

フルキンチニブ群で CR を達成した被験者はおらず、1 例（2.5%）が PR に達成した。プラセボ群では CR 又は PR を達成した被験者はいなかった。SD が認められた被験者の数は、フルキンチニブ群〔24 例（60.0%）〕でプラセボ群〔4 例（25.0%）〕と比較して多かった。最良総合効果が進行であった被験者の割合は、フルキンチニブ群〔12 例（30.0%）〕でプラセボ群〔10 例（62.5%）〕と比較して低かった。

ORR はフルキンチニブ群で 2.5%（1 例）、プラセボ群で 0%であった。DCR は、フルキンチニブ群〔25 例（62.5%）〕でプラセボ群〔4 例（25.0%）〕と比較して高かった（2.7.3.3.3.6 (3)　表 2.7.3.3-13）。

腫瘍サイズの最良変化率から、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で腫瘍縮小効果が認められた被験者が多く、フルキンチニブ群で最大 38%の腫瘍縮小効果が認められた（2.7.3.3.3.6 (3)　図 2.7.3.3-3）。

以上より、FRESCO-2 試験における日本人部分集団（N＝56）の臨床有効性プロファイルにおいて、全体集団と一貫した臨床的ベネフィットを示した。これらの結果から、日本人の転移性結腸・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た。

2.5.4.1.3 第 3 相ピボタル試験：FRESCO 試験

2.5.4.1.3.1 被験者集団及び主な治験デザイン

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に、フルキンチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価することを目的として、中国で実施された第 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る。適格患者合計 416 例をフルキンチニブ群又はプラセボ群に 2 : 1 の割合でランダムに割り付けし、1 サイクルを 28 日間として、フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与した。VEGF 阻害剤前治療歴（有／無）及び *K-RAS* 遺伝子の状態（野生型／変異型）により層別化した。

適格患者は、18 歳以上から 75 歳で、組織学的及び／又は細胞学的に転移性結腸・直腸癌（ステージ IV）と診断されており、RECIST 第 1.1 版に定義される測定可能病変を有し、左室駆出率が 50%以上、ECOG performance score が 0 又は 1 の患者とした。また、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標準化学療法が 2 ライン以上奏効しなかったこととした。EGFR 阻害剤（セツキシマブ、パニツムマブ等）又は VEGF 阻害剤などの分子標的薬と併用する化学療法を含む抗腫瘍療法の前治療歴は許可された。患者は、登録前 4 週間以内の全身化学療法又は放射線療法、免疫療法、生物学的又はホルモン療法、又は VEGFR 阻害剤による治療を受けていてはならないこととした。

有効性の主要評価項目は OS とした。有効性の副次評価項目は、PFS（治験責任医師判定による）、ORR、DCR、DOR 及び SD 期間とした。

FRESCO 試験デザイン及び試験対象集団の包括的な要約は、それぞれ FRESCO 試験治験総括報告書の 6.1 項及び 6.3 項に示した。

定期的な安全性モニタリングは、正式な中間解析の代わりに独立データモニタリング委員会が実施した。主要評価項目の最終解析は OS イベントが 280 件達した時点で実施した。最

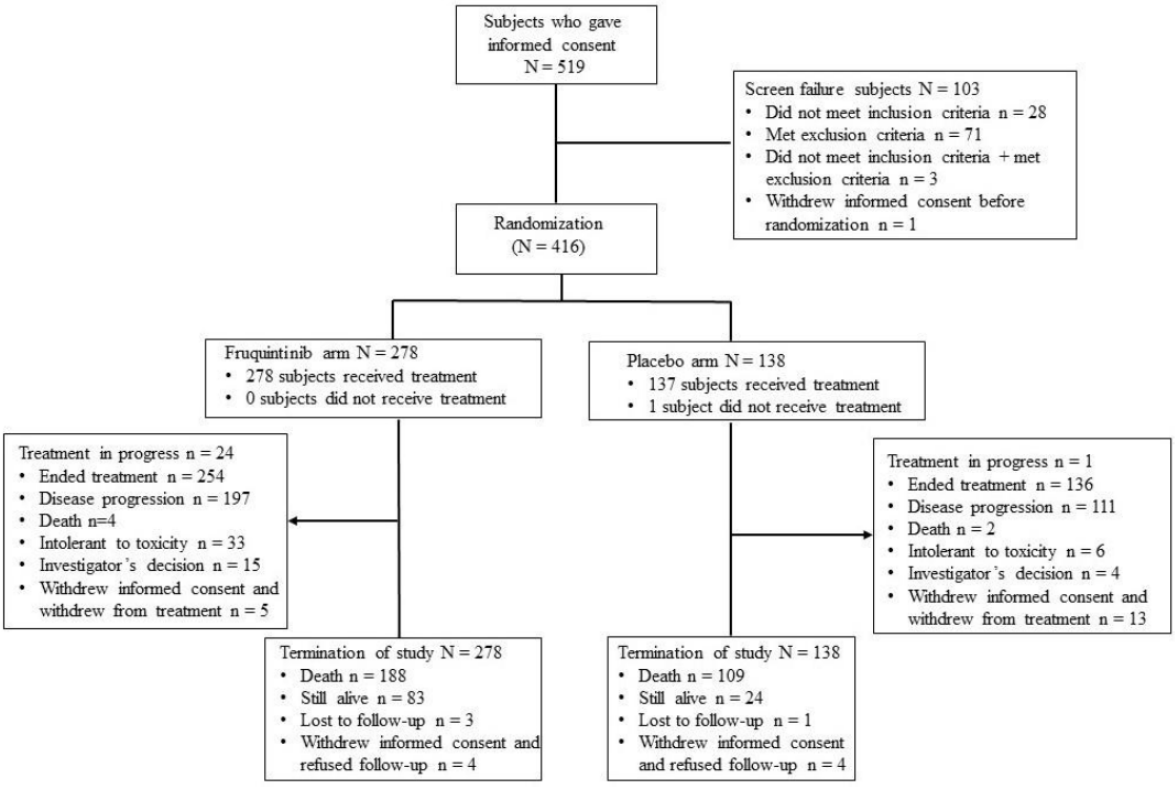
終解析のデータカットオフ時点（2017 年 1 月 17 日）で、合計 297 件の OS イベントが観察された。

2.5.4.1.3.2 被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳の概要を図 2.5.4.1-8 に示した。

FRESCO 試験は、中国の 28 ヵ所の治験実施施設において、合計 416 例の患者をフルキンチニブ群（N=278）とプラセボ群（N=138）にランダムに割り付けて実施された。

図 2.5.4.1-8　被験者の内訳（全登録被験者）（FRESCO 試験）



Abbreviations: CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; N/n = number of patients.
Notes: Subject [redacted] withdrew informed consent prior to randomization. Subject [redacted] from the placebo group did not receive treatment after randomization.
Source: FRESCO CSR, Figure 2.

人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で概ね類似していたが、例外として男性の割合は、プラセボ群（70.3%）でフルキンチニブ群（56.8%）と比較して高かった。ランダム化された被験者はすべて中国人であった。年齢の中央値は、フルキンチニブ群及びプラセボ群で同程度であり（それぞれ 55.0 歳、57.0 歳、以下同順）、65 歳未満の被験者の割合も同様であった（82.0%、79.7%）。被験者の大半はベースラインの ECOG performance status が 1 であった（72.3%、73.2%）。

初回診断からランダム化までの期間の中央値は投与群間で同程度であった（1.79 年、2.04 年）（2.7.3.2.1.2　表 2.7.3.2-15）。各投与群の大部分の被験者は、初回診断時にステージ III

（42.4%、37.0%）又はステージ IV（42.1%、45.7%）であった。すべての被験者が遠隔転移を有し、また、ほとんどの被験者が複数部位に転移を有していた（95.3%、97.1%）。曝露期間の中央値は、フルキンチニブ群で 3.68 ヵ月、プラセボ群で 1.84 ヵ月であった（2.7.3.2.1.2 表 2.7.3.2-17）。

抗癌療法による前治療歴はフルキンチニブ群及びプラセボ群で概ね均衡していた。転移性疾患において、前治療歴が 3 レジメン以下であった被験者の割合は、フルキンチニブ群 79.5%、プラセボ群 77.5%であり、3 レジメン超であった被験者の割合は、フルキンチニブ群 20.5%、プラセボ群 22.5%であった（2.7.3.2.1.2　表 2.7.3.2-16）。抗 VEGF 療法（30.2%、29.7%）及び抗 EGFR 療法（14.4%、13.8%）による前治療を受けていた被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった。

2.5.4.1.3.3 有効性評価項目の結果

（1）全生存期間

本試験の主要評価項目は達成され、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 OS の延長が認められた。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]）であった。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、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（表 2.5.4.1-3）。

OS の Kaplan-Meier 曲線から、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な結果が早期に認められ、治験期間を通して維持された（図 2.5.4.1-9）。

最終解析時点で、死亡はフルキンチニブ群で 188 例（67.6%）、プラセボ群で 109 例（79.0%）認められた。

追跡調査期間の中央値は投与群間で均衡していた〔フルキンチニブ群：13.3 ヵ月（95% CI: [12.1, 14.7]）、プラセボ群：13.2 ヵ月（95% CI: [10.6, 19.6]）〕。

OS の詳細な結果は 2.7.3.2.1.2 (8)に示した。

表 2.5.4.1-3　有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Efficacy Parameter	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	Treatment Effect Fruquintinib vs Placebo (95% CI)	2-sided *P* value
OS – Primary Endpoint				
Median OS (95% CI)	9.30 months (8.18, 10.45)	6.57 months (5.88, 8.11)	HR 0.65 (0.51, 0.83) [a]	<.001[b]
Secondary Endpoints				
Median PFS (95% CI) [a]	3.71 months (3.65, 4.63)	1.84 months (1.81, 1.84)	HR 0.26 (0.21, 0.34) [a]	<.001[b]
Confirmed ORR (CR + PR), n (%)	13 (4.7)	0	Odds ratio (1.993, -)	.012
DCR (CR + PR + SD), n (%)	173 (62.2)	17 (12.3)	Odds ratio 12.16 (6.87, 21.53)	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease.

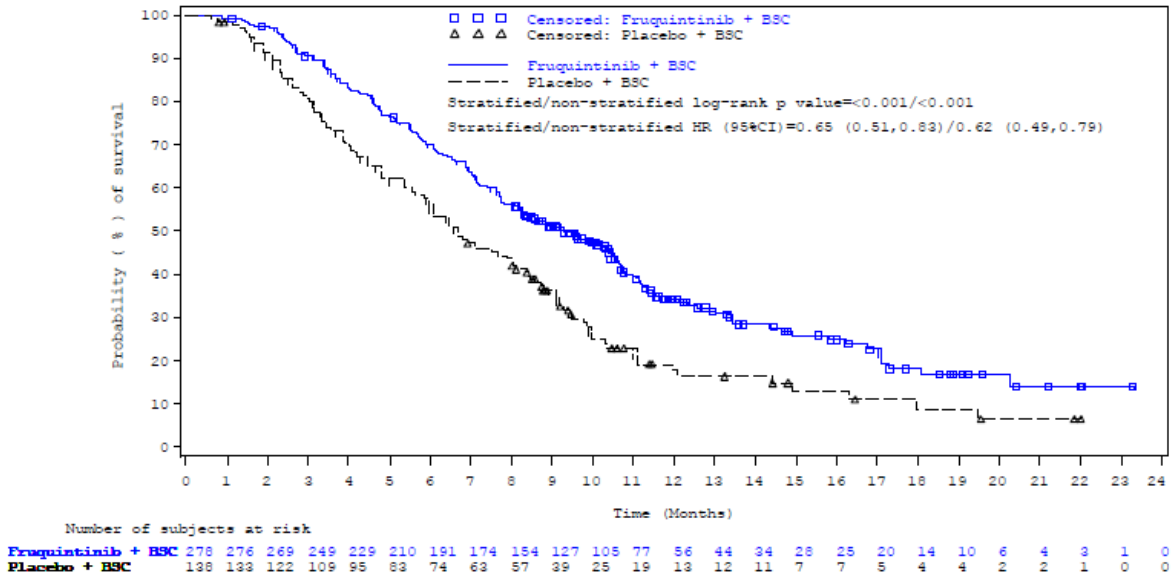
Note: The median OS and PFS were estimated based on the Kaplan-Meier method.

[a] Stratified HRs and its 95% CIs were calculated from stratified Cox proportional hazards model (accounting for the actual stratification factors), in which treatment group is the only covariate in the model.

[b] P value was calculated from stratified log-rank test adjusting for the actual stratification factors.

Source: FRESCO CSR, Table 11, Table 13, and Table 14.2.3.1.

図 2.5.4.1-9　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）



Abbreviation: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat.

Note: The *P* value was obtained through the stratified/nonstratified log-rank test.

Source: FRESCO CSR, Figure 3.

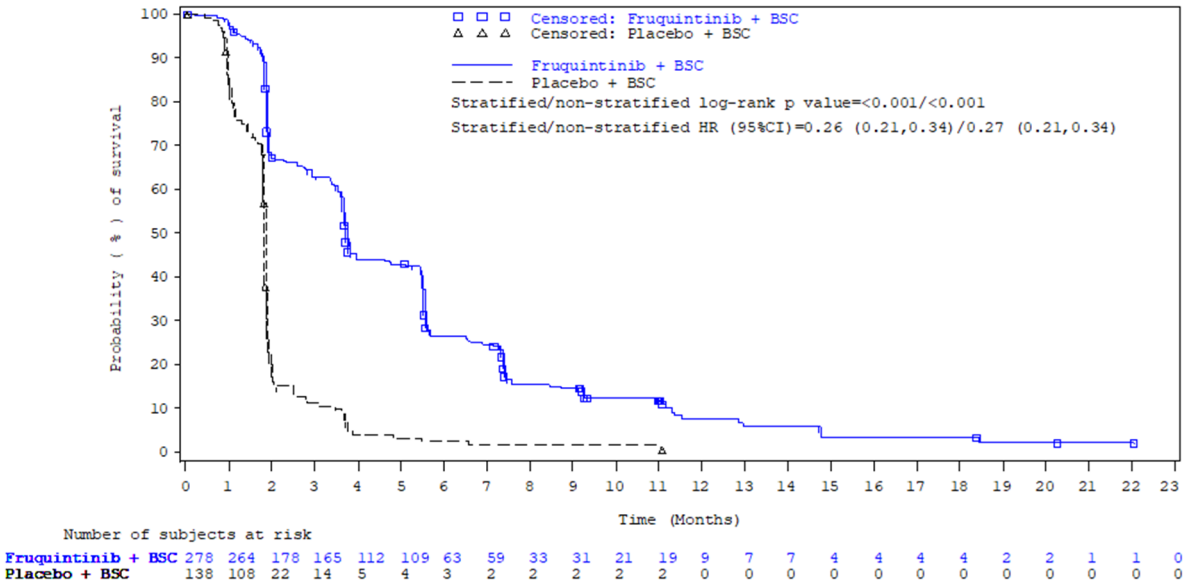
（2）無増悪生存期間

本試験の副次評価項目である PFS も達成した。PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 3.7 ヵ月（95% CI: [3.7, 4.6]）、プラセボ群で 1.8 ヵ月（95% CI: [1.8, 1.8]）であった。フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長〔層別 HR:0.26 (95% CI: [0.21, 0.34])、

層別ログランク検定 p<0.001〕が認められ、疾患進行又は死亡のリスクが 74%低下した（表 2.5.4.1-3）。

PFS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な結果が早期に認められ、治験期間を通して維持された（図 2.5.4.1-10）。

図 2.5.4.1-10　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat.
Note: The *P* value of the primary analysis was obtained by the stratified log-rank test, and the *P* value of the sensitivity analysis was obtained by the unstratified log-rank test.
Source: FRESCO CSR, Figure 5.

（3）感度分析及び事前に規定したサブグループ解析

感度分析及び事前に規定したサブグループ解析の結果は、OS（図 2.5.4.1-11）及び PFS（2.7.3.2.1.2　図 2.7.3.2-17）の主要解析の結果と一致しており、特に *K-RAS* 遺伝子の状態、多発転移の存在、肝転移、原発腫瘍部位、前治療のライン数及び抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法の治療歴についても主要解析の結果と一致した。

図 2.5.4.1-11　全生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

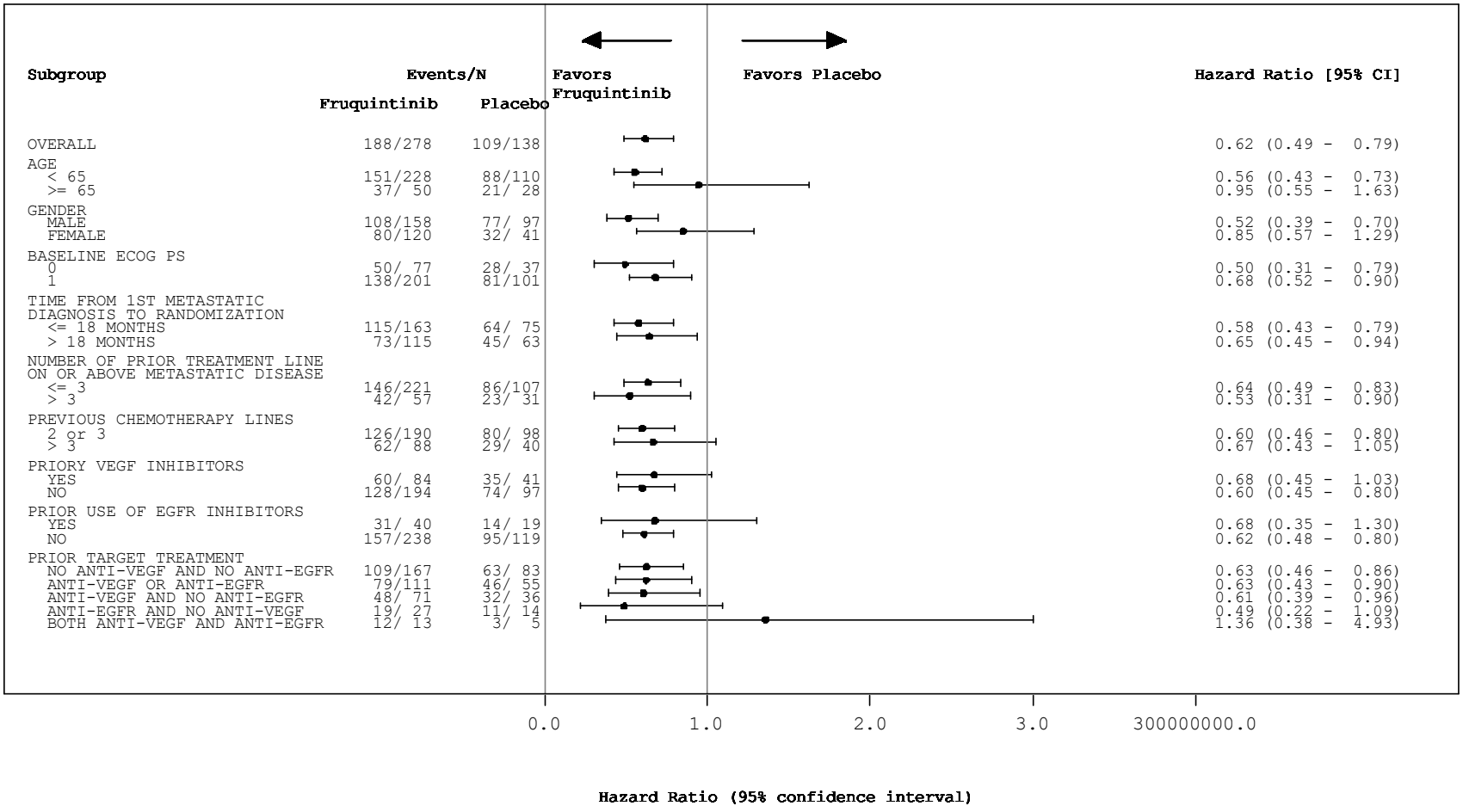
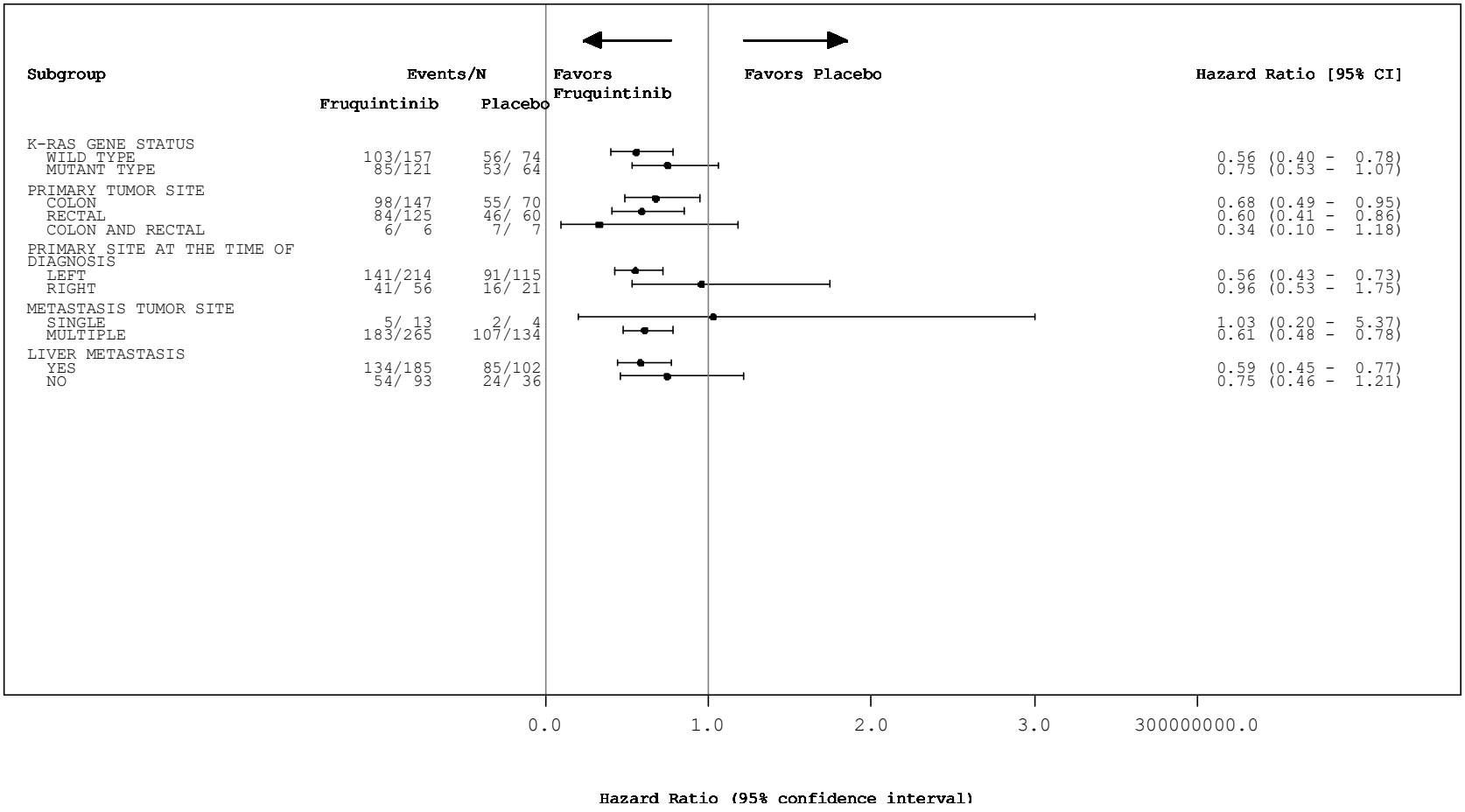


図 2.5.4.1-11　全生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）（続き）



Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; *K-Ras* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Note: The hazard ratio and 95% CI were estimated by the unstratified Cox proportional hazards model.

Source: FRESCO CSR, Figure 4.

（4）客観的奏効率及び病勢コントロール率

フルキンチニブ群では、12 例（4.3%）が PR を達成し、1 例（0.4%）が CR を達成した。プラセボ群で PR 又は CR を達成した被験者はいなかった。ORR は、フルキンチニブ群〔13 例（4.7%）、p=0.012〕でプラセボ群（0 例）よりも有意に高かった。SD を達成した被験者の割合は、プラセボ群（12.3%）と比較してフルキンチニブ群（57.6%）で高かった。DCR は、フルキンチニブ群〔173 例（62.2%）、p<0.001〕でプラセボ群〔17 例（12.3%）〕よりも有意に高かった（2.7.3.2.1.2 (11)、表 2.7.3.2-23）。

2.5.4.2 参考資料とした試験

2.5.4.2.1 2015-013-00US1 試験

2015-013-00US1 試験は、米国人癌患者を対象として、フルキンチニブの RP2D（承認用量であり、中国で承認された用量）を確認するための安全性、忍容性、抗腫瘍効果及び PK を評価する第 1/1b 相、非盲検、用量漸増／拡大投与試験であり、米国人の転移性結腸・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した。本試験は中国以外で実施された初めてのフルキンチニブの臨床試験であった。米国の 12 施設で合計 127 例が登録された。

本試験は、癌種を問わない進行固形癌患者を組入れた用量漸増期と、癌種を問わない進行固形癌患者（コホート A）、転移性結腸・直腸癌患者（コホート B 及び C）又は転移性乳癌患者（コホート D 及び E）を組入れた拡大投与期で構成された。

用量漸増期の主要目的は、進行固形癌患者におけるフルキンチニブの安全性及び忍容性を評価し、米国人患者における各コホートの用量制限毒性（DLT）の発現率に基づき RP2D を決定することであった。

最初の 6 例の被験者にフルキンチニブ 3 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬のスケジュールで投与した。最初の 6 例で DLT 観察期間中（すなわち、サイクル 1 の 1～28 日目）に DLT の発現が 1 件以下であった場合、用量を 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬に増量することとした。治験責任医師は、RECIST 第 1.1 版に基づき治療効果を評価した。死亡又は試験終了まで被験者を追跡した。

用量漸増期の終了後、安全性審査委員会が安全性及び PK の総合データを審査し、本治験の拡大投与期の RP2D はフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回経口投与と決定した。

拡大投与期の主要目的は、進行・難治性固形癌（転移性結腸・直腸癌又は転移性乳癌）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することであった。合計 81 例の被験者が転移性結腸・直腸癌コホートに登録され、41 例がコホート B、40 例がコホート C に組入れられた。コホート B には FRESCO-2 試験に類似した患者集団、すなわち、すべての標準的な化学療法及び関連する生物学的製剤で疾患進行が認められ、1 種類以上の米国で承認済みの 3 ライン以上の治療法（TAS-102 又はレゴラフェニブ）で疾患進行が認められた又は不耐であった転移性結腸・直腸癌患者を組み入れた。コホート C には、FRESCO 試験と類似した患者集団、すなわち、すべての標準的な化学療法及び関連する生物学的製剤で疾患進行が認められ、TAS-102 又はレゴラフェニブの投与歴がない転移性結腸・直腸癌患者を組み入れた。

フルキンチニブの RP2D（5 mg を 1 日 1 回 3 週間継続経口投与し、1 週間休薬）を 28 日間の治療サイクルごとに投与し、疾患進行、死亡、忍容不能な毒性の発現、又は治験薬のベネフィットが得られないと治験責任医師が判断するまで投与した。

拡大投与期の有効性評価項目は、RECIST 第 1.1 版に基づき治験責任医師の評価に基づく PFS（主要評価項目）、ORR、DCR、DOR、OS、PK パラメータ及び腫瘍サイズのベースラインからの変化率とした。

2015-013-00US1 試験の主要な試験デザイン及び試験対象集団の要約を、それぞれ 2.7.3.2.2.1 (1)及び 2.7.3.2.2.1 (2)に示した。

有効性の結果：

OS の中央値は、コホート B 及びコホート C でそれぞれ 8.71 ヵ月（95% CI: [6.57, 11.47]）及び 10.64 ヵ月（95% CI:[5.16, 19.32]）であり、PFS の中央値は、コホート B 及び C でそれぞれ 4.67 ヵ月（95% CI: [2.89, 4.86]）及び 3.75 ヵ月（95% CI: [2.00, 5.49]）であった。ORR はコホート B で 2.4%（1 例）、コホート C で 5.1%（2 例）であった。転移性結腸・直腸癌患者において抗腫瘍効果が認められ、DCR はコホート B で 68.3%（28 例）、コホート C で 59.0%（23 例）であった。SD（7 週間以上）は、コホート B の 65.9%（27 例）、コホート C の 53.8%（21 例）と半数以上の被験者で認められた。

FRESCO-2 試験と類似した被験者集団であるコホート B の OS、PFS 及び DCR は、FRESCO-2 試験のフルキンチニブ群と同様であった。FRESCO 試験と類似した被験者集団であるコホート C の有効性の結果は、FRESCO 試験のフルキンチニブ群と同様であった。

以上より、これらの結果は、転移性結腸・直腸癌者を有する米国人患者及び中国人患者において一貫した有効性の改善が裏付けられた。

本試験の有効性の結果の詳細を 2.7.3.2.2.1 (4)に示した。

2.5.4.2.2 2012-013-00CH3 試験

2012-013-00CH3 試験は、2 レジメン以上の標準治療（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含むレジメンと定義）が無効であった 18 歳以上の進行結腸・直腸癌患者を対象として、フルキンチニブの 2 種類の異なる投与レジメン（4 mg 1 日 1 回連日投与又は 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）を比較するために中国で実施された、第 1b 相、2 施設共同、ランダム化、非盲検試験である。患者の組入れ基準としてベバシズマブやアフリベルセプトなどの抗 VEGF 療法の使用は許容されていたが、必須ではなかった。VEGFR 阻害剤（例：治験実施時点で利用可能な低分子チロシンキナーゼ阻害剤）による治療歴のある患者は除外した。

拡大期（用法及び用量：5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）の有効性評価項目は、16 週時点の PFS、DCR、ORR 及び OS であった。2012-013-00CH3 試験の主な試験デザイン及び試験対象集団及び関する情報を 2.7.3.2.2.2 (1)に示す。

有効性の結果：

本試験に登録された 62 例のうち、42 例が拡大期に登録され、用法及び用量はランダム化比較期で推奨された 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬とした。拡大期の 42 例の OS 中央値は 8.75 ヵ月であり、9 ヵ月生存率は 47.6%であった。16 週時点の無増悪生存率は 69.05%、

PFS の中央値は 5.71 ヵ月であった。抗腫瘍効果の評価が可能であった 39 例の ORR は 10.3%（4 例）、DCR は 82.1%（32 例）であった。

2.5.4.2.3 2012-013-00CH1 試験

2012-013-00CH1 試験は、組織学的又は細胞学的に進行結腸・直腸癌と診断され、2 ライン以上の標準化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む）が無効であった成人患者を対象として、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ために中国で実施された、第 2 相、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。

適格患者合計 71 例を 2：1 の割合でランダム化し、1 サイクルを 28 日間として、フルキンチニブ 5 mg（47 例）又はプラセボ 5 mg（24 例）を 1 日 1 回経口投与した。ランダム化の層別因子は化学療法歴（2 ライン／3 ライン以上）、VEGF 阻害剤（ベバシズマブ等）による治療歴（有／無）及び肝転移（有／無）とした。また、登録前 4 週間以内に化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学的又はホルモン療法などの全身抗腫瘍療法を受けておらず、かつ VEGFR 阻害剤の投与歴がない患者とした。すべての患者は測定可能病変を有し、ECOG performance status が 0 又は 1 でなければならないこととした。

有効性評価項目は、RECIST 第 1.1 版に基づき治験責任医師の評価に基づく PFS（主要評価項目）とした。ORR、DCR 及び OS（副次評価項目）。2012-013-00CH1 試験の主な試験デザイン及び試験対象集団に関する情報を 2.7.3.2.2.2 (2)に示す。

有効性の結果：

PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 4.73 ヵ月（95% CI: [2.858, 5.585]）、プラセボ群で 0.99 ヵ月（95% CI: [0.953, 1.577]）であった。ORR は、フルキンチニブ群で 1 例（2.1%）、プラセボ群で（0 例）であった。DCR はフルキンチニブ群〔32 例（68.1%）〕でプラセボ群〔5 例（20.8%）〕と比較して高かった。OS の中央値は、フルキンチニブ群で 7.721 ヵ月（95% CI:[6.899, 10.283]）、プラセボ群で 5.520 ヵ月（95% CI:[3.614, 11.302]）であった。

2.5.4.3 試験間の比較検討

FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験において、地域及びその他の要因（表 2.5.4.3-1）にかかわらず、フルキンチニブ 5 mg を 3 週間投与／1 週間休薬する投与スケジュールで一貫した OS の延長が認められた。

FRESCO 試験において、事前に規定したサブグループ解析を実施し、OS 及び PFS に対するフルキンチニブの治療効果に及ぼす前治療の影響を評価した。ITT 解析対象集団のフルキンチニブ群では、前治療ライン数（転移性疾患に対して 3 ラインを超える化学療法歴を有する被験者：HR は 0.67、2 又は 3 ラインの化学療法歴を有する被験者：HR は 0.60）、抗 VEGF 療法による前治療歴（有：HR は 0.68、無：HR は 0.60）、抗 EGFR 療法による前治療歴（有：HR は 0.68、無：HR は 0.62）にかかわらず、OS に対するベネフィットは同程度であることが示された（2.7.3.2.1.2 (8) 2）。PFS のサブグループ解析においても同様の結果が得られ、転移性疾患に対する前治療歴の有無にかかわらず、フルキンチニブの一貫した治療ベネフィットが裏付けられた。

転移性疾患に対する前治療ライン数及び前治療の中央値はFRESCO-2試験とFRESCO試験で異なっていたが、両試験ともに統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるOSの延長が示された（HRはそれぞれ0.66及び0.65）。フルキンチニブ群とプラセボ群のOSの中央値の差は、それぞれ2.6ヵ月及び2.7ヵ月であった（2.7.3.3.2）。したがって、これらの結果は、結腸･直腸癌患者に対するフルキンチニブの全体的なOSベネフィットを裏付けるものであり、TAS-102又はレゴラフェニブにかかわらず、三次治療以降での良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるものである。

2015-013-00US1試験は、米国で実施された試験であり、本試験のコホートCの被験者集団は、FRESCO試験の被験者集団と類似していた。なお、コホートCの40例すべてがベバシズマブによる前治療を受けていたのに対し、FRESCO試験では30%の被験者がベバシズマブによる前治療を受けていた。また、コホートCのOSの中央値は10.64ヵ月であったのに対し、FRESCO試験のフルキンチニブ群では9.3ヵ月であった。PFSの中央値は、コホートCで3.75ヵ月、FRESCO試験のフルキンチニブ群で3.7ヵ月であった。DCRは、コホートCで59.0%、FRESCO試験のフルキンチニブ群で62.2%であった。これらの結果から、抗VEGF療法の前治療歴の有無にかかわらず、同等の治療効果が得られることが裏付けられた。

さらに、アジア人患者集団と様々な人種を含む広い対象患者集団で、一貫した治療効果が示された。FRESCO-2試験では、ITT集団と一貫したOSのベネフィットが人種間で示された。FRESCO試験では、2015-013-00US1試験と人種構成が異なる（アジア人の割合がそれぞれ100%及び7.5%）にもかかわらず、OSのベネフィットは2015-013-00US1試験のコホートCと非常に類似していた（表2.5.4.3-1）。

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において、全体集団と一貫した臨床的ベネフィットを示したことから、日本人の転移性結腸・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た（2.5.4.1.2.2）。

以上より、FRESCO-2試験とFRESCO試験の有効性の結果は、対象集団における地域差及び人種差、疾患特性、癌治療歴にかかわらず、転移性結腸・直腸癌治療患者におけるフルキンチニブ治療の一貫した臨床的有効性を示しており、米国で実施した2015-013-00US1試験からも裏付けられた。

表 2.5.4.3-1　試験地域ごとの全生存期間及び無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）

Analysis	FRESCO-2 (Patients who had received TAS-102 and/or regorafenib)						FRESCO (Patients who had not received TAS-102 and/or regorafenib)		2015-013-00US1	
	North America		Europe		Asia-Pacific (Japan and Australia)		China		Fruquintinib Cohort B (similar FRESCO-2)	Fruquintinib Cohort C (similar FRESCO)
	Fruquintinib N = 82	Placebo N = 42	Fruquintinib N = 329	Placebo N = 166	Fruquintinib N = 50	Placebo N = 22	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138	N = 41	N = 40
OS										
Median OS (months) [a]	7.6	6.1	7.6	4.6	6.9	5.8	9.3	6.57	8.71	10.64
95% CI [b]	6.3, 10.8	3.5, 7.7	6.6, 8.2	3.7, 5.3	5.7, -	2.4, -	8.18, 10.45	5.88, 8.11	6.57, 11.47	5.16, 19.32
HR	0.62 [c]		0.688 [c]		0.631 [c]		0.65 [d]		N/A	
95% CI	0.387, 0.995 [c]		0.554, 0.855 [c]		0.321, 1.241 [c]		0.51, 0.83 [d]			
p-value (2-sided) [e]	.038		<.001		0.210		<.001			
PFS										
Median PFS (months) [a]	3.7	1.7	3.7	1.9	3.6	1.7	3.71	1.84	4.67	3.75
95% CI [b]	2.3, 4.9	1.5, 1.9	3.5, 3.8	1.8, 1.9	2.1, 4.3	1.6, 1.9	3.65, 4.63	1.81, 1.84	2.89, 4.86	2.00, 5.49
HR	0.261 [c]		0.324 [c]		0.271 [c]		0.26 [d]		N/A	
95% CI	0.163, 0.417 [c]		0.261, 0.401 [c]		0.144, 0.509 [c]		0.21, 0.34 [d]			
p-value (2-sided) [e]	<.001		<.001		<.001		<.001			

Abbreviations: CI = confidence interval; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; m = month; N = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

[a] The median is calculated using the Kaplan-Meier method.

[b] The 95% CIs are calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method (except FRESCO study).

[c] The stratified HR and its 95% CI were estimated using un-stratified Cox proportional hazards model in which treatment group and the stratification factors were included as covariates in the model.

[d] The stratified HR and its 95% CI were estimated using stratified Cox proportional hazards model (accounting for the stratification factors), in which treatment group was the only covariate in the model.

[e] *P* value to test the treatment effect was calculated using the stratified log-rank test to account for the stratification factors. Patients were dosed with fruquintinib or placebo 5 mg daily, 3 weeks on/1 week off (Fruquintinib 5 mg 3/1).

Source: FRESCO-2 CSR, Table 14.2.1.2.3 and Table 14.2.2.2.3; FRESCO CSR, Table 14.2.4.1 and Table 14 2.5.1; 2015 013-00US1 CSR Table 23 and Table 24.

2.5.4.4 臨床開発における用量選択の根拠

フルキンチニブの推奨用量は「5 mg 1 日 1 回 3 週間連日経口投与／1 週間休薬」であり、これは 2 つの第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）で用いられた用量及び投与スケジュールである。

フルキンチニブの至適用量及び投与スケジュールは、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、中国で実施された第 2 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験（2012-013-00CH1 試験）及び欧米人患者を対象とした 2015-013-00US1 試験において検証された。

2009-013-00CH1 試験では、フルキンチニブの 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 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 週間の休薬（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）／RP2D は 4 mg 1 日 1 回連日投与又は 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、これら 2 つの用法及び用量（4 mg 1 日 1 回連日投与と 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。したがって、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬を RP2D とし、その後の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、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 週間投与／1 週間休薬する用法及び用量は安全かつ有効であることが確認された。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。

2015-013-00US1 試験の用量漸増期において、フルキンチニブ 3 mg 及び 5 mg の 2 用量を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬するスケジュールで検討した。本試験の PK データから、中国人被験者集団と欧米人被験者集団におけるフルキンチニブの PK 曝露量は同程度であることが示されたため、第 3 相国際共同ピボタル試験である FRESCO-2 試験の RP2D 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 週間休薬投与とした（中国で承認された用法及び用量）。

FRESCO-2 試験で、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、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 週間休薬投与の用法及び用量は日本人患者に対しても忍容可能であり、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（減量又は休薬）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。

2.5.4.5 有効性の要約及び結論

フルキンチニブの臨床開発プログラムでは、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の治療レジメンにおけるフルキンチニブの有効性を 5 試験（FRESCO-2 試験、FRESCO 試験、2015-013-00US1 試験、2012-013-00CH3 試験、2012-013-00CH1 試験）で評価した。

第 3 相ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験から、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目である OS、PFS 及び DCR について、一貫した結果が得られた（表 2.5.4.1-1、表 2.5.4.1-3）。両試験の OS 及び PFS に関する様々な感度分析及び事前に規定したサブグループ解析は、ITT 解析対象集団全体の結果と一致していた。

また、FRESCO-2 試験の日本人部分集団においても、主要な有効性評価項目である OS 及び PFS に臨床的に意義のある延長が認められ、その治療効果は全体集団の結果と一致したことから、日本人転移性結腸・直腸癌患者においてもフルキンチニブの一貫した臨床的有効性が示された。

参考資料とした試験の結果についても、第 3 相ピボタル試験（FRESCO2 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。2015-013-00US1 試験のコホート B（FRESCO-2 試験と同様の適格性基準）及びコホート C（FRESCO 試験と同様の適格性基準／抗癌治療歴）における OS、PFS 及び DCR の一貫した結果は、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で認められた有効性の結果を裏付けるものであった。2012-013-00CH3 試験では、フルキンチニブを投与された被験者において予備的な臨床的有効性が示された。

また、2012-013-00CH1 試験では、フルキンチニブを投与された被験者で統計学的に有意な PFS の延長が認められ、DCR もフルキンチニブを投与された被験者の方が高かった。

全体として、これらの試験から、三次治療以降の転移性結腸・直腸癌治療における一連の治療で、一貫した臨床的に意義のあるフルキンチニブの有効性が示された。さらに、2 つの第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）の有効性の結果から、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（VEGF 阻害剤、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）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有効性が同程度であることを示している。また、両試験において、前治療に基づくすべての重要なサブグループ解析からもフルキンチニブ群の治療効果は一貫しており、その結果は両試験間でも一貫していた。

転移性結腸・直腸癌の新規で有効かつ忍容性が良好な治療に対する高いアンメットメディカルニーズを考慮すると、フルキンチニブの開発プログラム全体から得られた臨床試験の結果より、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標準的な化学療法、抗 VEGF 療法、並びに *RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法を含む利用可能な治療による前治療歴を有する切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者に対して、フルキンチニブの一貫した臨床的有効性が示されたと考えられる。

臨床開発プログラムで得られた有効性の結果は、切除不能な進行・再発結腸・直腸癌患者に対しフルキンチニブが重要な治療選択肢となることを支持している。

2.5.4.6 参考文献

該当せず

2.5.5 安全性の概括評価

フルキンチニブの安全性プロファイルは、一連の包括的な臨床試験で十分に明らかにされている（2.7.4）。これらの臨床試験から得られた安全性データは、複数の前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブの推奨用量及び臨床使用を裏付けるものである。

2.5.5.1 安全性解析対象集団及び安全性併合解析

本申請の臨床的安全性（2.7.4）に示したフルキンチニブの安全性は、完了又は実施中の単剤療法試験及び臨床薬理試験計 17 試験並びにピボタル試験を含む単剤療法試験（計 8 試験）を含めた安全性併合解析で評価した。安全性併合解析は、3 つの集団（ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団）について評価した。詳細は 2.7.4 に示す。

転移性結腸・直腸癌患者を対象としたフルキンチニブの安全性データは、主に 2 つのプラセボを対照とした第 3 相ピボタル試験から得られたものである。2019-013-GLOB1 試験（以下、FRESCO-2 試験）ではフルキンチニブ群 456 例及びプラセボ群 230 例の、2013-013-00CH1 試験（以下、FRESCO 試験）ではフルキンチニブ群 278 例及びプラセボ群 137 例の安全性データが得られた。これら 2 試験における安全性の結果は概ね一致していた。

本申請の臨床的安全性（2.7.4）では、2 つの第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）、並びにこれら 2 試験及び第 2 相試験（2012-013-00CH1 試験）で治験薬の投与を受けた転移性結腸・直腸癌患者 1,172 例（フルキンチニブ 5 mg を 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールで投与されたフルキンチニブ群 781 例、プラセボ群 391 例）の安全性併合解析（ISAS-mCRC 集団）の結果に焦点を当てる。また、臨床的安全性（2.7.4）では、上記 3 試験に加えて、非盲検試験 3 試験（2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2015-013-00US1 試験）及び FRESCO-2 試験の日本人安全性導入期でフルキンチニブ 5 mg を 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールで 1 回以上投与された転移性結腸・直腸癌患者（911 例）からなる ISAS-拡大 mCRC 集団についても検討した。安全性併合解析の統計手法及び考察は 2.7.4.1.1.5 に示す。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の治験薬の曝露期間の中央値は、プラセボ群（いずれも 1.84 ヵ月）と比較してフルキンチニブ群（それぞれ 3.06 ヵ月及び 3.68 ヵ月）で長かった。フルキンチニブ群の曝露期間の中央値は、両試験間で同程度であった。投与サイクル数の中央値も、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった（2.7.4.1.2.1）。

安全性併合解析の ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の治験薬の曝露量の要約を表 2.5.5.2-1 に示した。ISAS-mCRC 集団では、計 781 例がフルキンチニブの投与を受けた。フルキンチニブの曝露期間の中央値は 3.65 ヵ月（範囲：0.3～22.1 ヵ月）であり、プラセボの曝露期間の中央値 1.84 ヵ月（範囲：0.2～17.5 ヵ月）の約 2 倍であった。

表 2.5.5.2-1 治験薬の曝露量の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	Placebo (N = 391)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Duration of exposure (months) [a]			
Mean (SD)	4.40 (3.479)	2.00 (1.616)	4.51 (3.642)
Median (Q1, Q3)	3.65 (1.84, 5.75)	1.84 (0.92, 2.04)	3.68 (1.84, 5.91)
Min, Max	0.3, 22.1	0.2, 17.5	0.3, 23.0
Number of cycles received [b]			
Mean (SD)	4.8 (3.65)	2.3 (1.71)	4.8 (3.83)
Median (Q1, Q3)	4.0 (2.0, 6.0)	2.0 (1.0, 2.0)	4.0 (2.0, 6.0)
Min, Max	1, 24	1, 19	1, 25
Number of cycles received categories, n (%)			
1	88 (11.3)	115 (29.4)	112 (12.3)
2	197 (25.2)	186 (47.6)	214 (23.5)
3	82 (10.5)	34 (8.7)	102 (11.2)
4	100 (12.8)	29 (7.4)	111 (12.2)
5	42 (5.4)	14 (3.6)	58 (6.4)
6	88 (11.3)	7 (1.8)	92 (10.1)
7 to 10	129 (16.5)	2 (0.5)	150 (16.5)
11 to 12	25 (3.2)	2 (0.5)	33 (3.6)
> 12	30 (3.8)	2 (0.5)	39 (4.3)

ISAS = integrated safety analysis set; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; SD = standard deviation

[a] Duration of exposure is derived as (last dose date of study drug – first dose date of study drug + 8)/30.4375.

[b] The number of cycles in which at least one dose of study drug is taken.

The term “3/1” means a dosing schedule of 3 weeks on/ 1 week off during each 28-day cycle.

Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (ie N).

Source: Table ISS 5.2.1.1

2.5.5.3 全般的な安全性プロファイル

全体として、2 つの第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）から得られた安全性データ、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした試験から得られた安全性併合解析データ、及び他の臨床試験から得られた安全性データから、フルキンチニブの良好な忍容性が示された。フルキンチニブの安全性プロファイルは、主に血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤の作用機序に関連しており、他の血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤で確認されていない新たな安全性の懸念は認められなかった。安全性結果の詳細は 2.7.4 に示す。

2.5.5.3.1 第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）から得られた安全性結果の要約

2.5.5.3.1.1 有害事象の概要

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の治験薬投与後に発現した有害事象（以下、有害事象）の概要を 2.7.4.2.1.1 (1)に示す。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験ともに、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は、FRESCO-2 試験では両投与群間で同程度であったが、FRESCO 試験ではプラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かった。死亡に至った有害事象の発現頻度は、FRESCO-2 試験ではフルキンチニブ群と比較してプラセボ群で高かったが、FRESCO 試験ではプラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かった。

2.5.5.3.1.2 比較的よく見られる有害事象

フルキンチニブ群の有害事象の発現頻度は、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験ともに、プラセボ群と比較して高かった（FRESCO-2 試験ではフルキンチニブ群 98.9%及びプラセボ群 92.6%、FRESCO 試験ではそれぞれ 98.6%及び 88.3%）。主な有害事象は両試験間で一貫しており、既知のクラスエフェクト又は対象疾患である前治療歴を有する結腸・直腸癌でよくみられる事象と一致していた。フルキンチニブ群で報告された一部の有害事象は、FRESCO-2 試験と比較して FRESCO 試験で高頻度に報告されたが〔手掌・足底発赤知覚症候群（FRESCO-2 試験 19.3%、FRESCO 試験 49.3%、以下同順）、発声障害（16.2%、37.8%）など〕、これら事象の大半の重症度は低かった（Grade 1 又は 2）。詳細を 2.7.4.2.1.1 (2)に示した。

2.5.5.3.1.3 死亡

FRESCO-2 試験では、死亡に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群と比較してプラセボ群で高かった〔フルキンチニブ群 49 例（10.7%）、プラセボ群 45 例（19.6%）、以下同順〕。主な死亡に至った有害事象は、疾患進行〔27 例（5.9%）、27 例（11.7%）〕、肺炎〔3 例（0.7%）、0 例〕、状態悪化〔2 例（0.4%）、1 例（0.4%）〕及び全身健康状態悪化〔2 例（0.4%）、2 例（0.9%）〕であった〔2.7.4.2.1.2 (1)〕。

FRESCO 試験では、死亡に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 9 例（3.2%）、プラセボ群 2 例（1.5%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で認められた死亡に至った有害事象は、胃腸出血、喀血、死亡、多臓器機能不全症候群、突然死、肺感染、細菌感染、真菌性下気道感染及び脳梗塞（各 1 例、0.4%）であった〔2.7.4.2.1.2 (2)〕。

2.5.5.3.1.4 重篤な有害事象

FRESCO-2 試験では、重篤な有害事象を発現した患者の割合は投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群 172 例（37.7%）、プラセボ群 88 例（38.3%）、以下同順〕。いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、疾患進行〔27 例（5.9%）、28 例（12.2%）〕、全身健康状態悪化〔10 例（2.2%）、5 例（2.2%）〕及び腸閉塞〔7 例（1.5%）、6 例（2.6%）〕であった〔2.7.4.2.1.3 (1)〕。

FRESCO 試験において、重篤な有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 43 例（15.5%）、プラセボ群 8 例（5.8%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、腸閉塞〔7 例（2.5%）、1 例（0.7%）〕、肺感染〔3 例（1.1%）、0 例〕、腸管穿孔、亜イレウス、上部消化管出血、背部痛及び肝機能異常〔各 2 例（0.7%）、0 例〕であった〔2.7.4.2.1.3 (2)〕。

2.5.5.3.1.5 投与調節に至った有害事象

（1）治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、FRESCO 試験ではフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く〔フルキンチニブ群 42 例（15.1%）、プラセボ群 8 例（5.8%）、以下同順〕、FRESCO-2 試験では、投与群間で同程度であった〔93 例（20.4%）、49 例（21.3%）〕。

FRESCO-2 試験のいずれかの群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、疾患進行〔6 例（1.3%）、8 例（3.5%）〕及び全身健康状態悪化〔5 例（1.1%）、5 例（2.2%）〕であった〔2.7.4.2.1.4 (1) 1)〕。

FRESCO 試験のいずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、蛋白尿〔フルキンチニブ群 6 例（2.2%）、プラセボ群 1 例（0.7%）、以下同順〕、肝機能異常〔4 例（1.4%）、0 例〕、尿中蛋白陽性〔3 例（1.1%）、0 例〕、腸閉塞〔3 例（1.1%）、1 例（0.7%）〕、腸管穿孔及び下部消化管出血〔各 2 例（0.7%）、0 例〕であった〔2.7.4.2.1.4 (1) 2)〕。

（2）治験薬の減量又は休薬に至った有害事象

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験のいずれも、治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。

FRESCO-2 試験では、治験薬の減量に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 110 例（24.1%）、プラセボ群で 9 例（3.9%）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 24 例（5.3%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、高血圧〔17 例（3.7%）、1 例（0.4%）〕及び無力症〔16 例（3.5%）、3 例（1.3%）〕であった〔2.7.4.2.1.4 (2)〕。治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群で 213 例（46.7%）、プラセボ群で 61 例（26.5%）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔29 例（6.4%）、0 例〕、蛋白尿〔26 例（5.7%）、6 例（2.6%）〕、無力症〔20 例（4.4%）、2 例（0.9%）〕、腹痛〔16 例（3.5%）、5 例（2.2%）〕、嘔吐〔14 例（3.1%）、6 例（2.6%）〕、高血圧〔14 例（3.1%）、1 例（0.4%）〕、疲労〔13 例（2.9%）、0 例〕、下痢〔11 例（2.4%）、0 例〕及び発熱〔9 例（2.0%）、2 例（0.9%）〕であった〔2.7.4.2.1.4 (3)〕。

FRESCO 試験では、治験薬の減量に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 67 例（24.1%）、プラセボ群で 6 例（4.4%）に認められた。また、治験薬の休薬に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 98 例（35.3%）、プラセボ群で 14 例（10.2%）に認められた。いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた減量又は休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 37 例（13.3%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、蛋白尿〔27 例（9.7%）。1 例（0.7%）〕、血小板数減少〔15 例（5.4%）、1 例（0.7%）〕、高血圧〔13 例（4.7%）、0 例〕、下痢〔10 例（3.6%）、0 例〕、血小板減少症〔10 例（3.6%）、0 例〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔8 例（2.9%）、1 例（0.7%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔7 例（2.5%）、1 例（0.7%）〕及び発熱〔1 例（0.4%）、3 例（2.2%）〕であった〔2.7.4.2.1.4 (2)及び 2.7.4.2.1.4 (3)〕。

2.5.5.3.2 安全性併合解析から得られた安全性結果の要約

ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団は大きく重複しており、ISAS-拡大 mCRC 集団（フルキンチニブ群 911 例）の大部分は ISAS-mCRC 集団（フルキンチニブ群 781 例）に含まれた。フルキンチニブの安全性プロファイル（有害事象の種類及び頻度）は、2 つの併合データセット間で一致していた。本概括評価では、発現頻度を考察するためにプラセボ群のある ISAS-mCRC 集団から得られた安全性データに焦点を当て、差異がある場合に ISAS-拡大 mCRC 集団のデータについて言及する。

2.5.5.3.2.1 有害事象の概要

ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の有害事象の概要を表 2.5.5.3-1 に示した。ISAS-mCRC 集団では、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった。しかし、Grade 3 以上の有害事象〔フルキンチニブ群 489 例（62.6%）、プラセボ群 151 例（38.6%）、以下同順〕、休薬に至った有害事象〔327 例（41.9%）、80 例（20.5%）〕、減量に至った有害事象〔190 例（24.3%）、15 例（3.8%）〕の発現頻度は、フルキンチニブ群ではプラセボと比較して高かった。死亡に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して低かった〔61 例（7.8%）、49 例（12.5%）〕。

表 2.5.5.3-1 有害事象の概要
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Category, n (%) Parameter	ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	ISAS-mCRC Placebo (N = 391)	ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Patients with Any TEAEs	770 (98.6)	355 (90.8)	899 (98.7)
CTCAE Grade ≥ 3	489 (62.6)	151 (38.6)	578 (63.4)
Treatment-related	705 (90.3)	243 (62.1)	828 (90.9)
Leading to Dose Reduction	190 (24.3)	15 (3.8)	225 (24.7)
Leading to Dose Interruption	327 (41.9)	80 (20.5)	386 (42.4)
Leading to Treatment Discontinuation	142 (18.2)	59 (15.1)	164 (18.0)
Treatment-related Leading to Dose Reduction	166 (21.3)	10 (2.6)	198 (21.7)
Treatment-related Leading to Dose Interruption	234 (30.0)	27 (6.9)	275 (30.2)
Treatment-related Leading to Treatment Discontinuation	73 (9.3)	9 (2.3)	85 (9.3)
Leading to Death	61 (7.8) [a]	49 (12.5)	65 (7.1) [a]
Patients with Any Serious TEAEs	228 (29.2) [a]	101 (25.8)	274 (30.1) [a]
CTCAE Grade ≥ 3	208 (26.6) [a]	96 (24.6)	251 (27.6) [a]
Treatment-related	67 (8.6)	13 (3.3)	82 (9.0)
Leading to Dose Reduction	13 (1.7)	3 (0.8)	20 (2.2)
Leading to Dose Interruption	75 (9.6)	26 (6.6)	90 (9.9)
Leading to Treatment Discontinuation	88 (11.3)	46 (11.8)	103 (11.3)
Treatment-related Leading to Dose Reduction	8 (1.0)	0	13 (1.4)
Treatment-related Leading to Dose Interruption	13 (1.7)	3 (0.8)	19 (2.1)
Treatment-related Leading to Treatment Discontinuation	34 (4.4)	3 (0.8)	40 (4.4)
Leading to Death	60 (7.7) [a]	49 (12.5)	64 (7.0)[a]

AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBL = database lock; EDC = electronic data capture; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

The term “3/1” means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.

Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (ie, N).

[a] Of note, there was 1 patient from FRESCO-2 with a serious TEAE of death due to disease progression (the coded PT by MedDRA, version 25.0) reported in the global safety database but not captured in the EDC at the time of DBL. For this patient, this was the only serious TEAE of CTCAE Grade 5; this TEAE was not treatment-related and did not lead to study drug interruption, reduction, or treatment discontinuation. In addition, this patient had an AE in EDC with CTCAE Grade 3 (the coded PT as “proteinuria” by MedDRA, version 25.0). The original statistical outputs were not updated; hence, this note serves to remind the reviewer when reviewing the original outputs relevant to the AE summaries [refer to 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR].

Source: Table ISS 5.3.1

2.5.5.3.2.2 比較的よく見られる有害事象

ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象を基本語（PT）別に表 2.5.5.3-2 に示した。ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の発現頻度が 10%以上かつプラセボ群の 2 倍を超える有害事象は、高血圧〔フルキンチニブ群 349 例（44.7%）、プラセボ群 44 例（11.3%）、以下同順〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔255 例（32.7%）、12 例（3.1%）〕、蛋白尿〔222 例（28.4%）、52 例（13.3%）〕、発声障害〔204 例（26.1%）、

16 例（4.1%）〕、下痢〔194 例（24.8%）、35 例（9.0%）〕、甲状腺機能低下症〔143 例（18.3%）、4 例（1.0%）〕、口内炎〔126 例（16.1%）、9 例（2.3%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔121 例（15.5%）、25 例（6.4%）〕、血中甲状腺刺激ホルモン増加〔114 例（14.6%）、7 例（1.8%）〕及び関節痛〔95 例（12.2%）、14 例（3.6%）〕であった。ほとんどの事象の重症度は低かった（Grade 1 又は 2）。

表 2.5.5.3-2　ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any TEAE		770 (98.6)	489 (62.6)	355 (90.8)	151 (38.6)	899 (98.7)	578 (63.4)
Hypertension	高血圧	349 (44.7)	134 (17.2)	44 (11.3)	5 (1.3)	426 (46.8)	164 (18.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	255 (32.7)	66 (8.5)	12 (3.1)	0	315 (34.6)	76 (8.3)
Proteinuria	蛋白尿	222 (28.4)	18 (2.3)	52 (13.3)	2 (0.5)	282 (31.0)	19 (2.1)
Dysphonia	発声障害	204 (26.1)	0	16 (4.1)	0	255 (28.0)	0
Decreased appetite	食欲減退	207 (26.5)	19 (2.4)	64 (16.4)	4 (1.0)	253 (27.8)	20 (2.2)
Diarrhoea	下痢	194 (24.8)	27 (3.5)	35 (9.0)	0	240 (26.3)	34 (3.7)
Asthenia	無力症	195 (25.0)	37 (4.7)	56 (14.3)	9 (2.3)	223 (24.5)	39 (4.3)
Fatigue	疲労	144 (18.4)	26 (3.3)	54 (13.8)	5 (1.3)	180 (19.8)	29 (3.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	141 (18.1)	14 (1.8)	39 (10.0)	6 (1.5)	172 (18.9)	17 (1.9)
Abdominal pain	腹痛	134 (17.2)	24 (3.1)	55 (14.1)	9 (2.3)	163 (17.9)	32 (3.5)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	143 (18.3)	2 (0.3)	4 (1.0)	0	163 (17.9)	2 (0.2)
Constipation	便秘	125 (16.0)	2 (0.3)	36 (9.2)	2 (0.5)	154 (16.9)	2 (0.2)
Stomatitis	口内炎	126 (16.1)	9 (1.2)	9 (2.3)	1 (0.3)	151 (16.6)	10 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	121 (15.5)	16 (2.0)	25 (6.4)	3 (0.8)	149 (16.4)	20 (2.2)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	114 (14.6)	0	7 (1.8)	0	145 (15.9)	0
Weight decreased	体重減少	120 (15.4)	7 (0.9)	33 (8.4)	1 (0.3)	139 (15.3)	8 (0.9)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	116 (14.9)	21 (2.7)	35 (9.0)	16 (4.1)	132 (14.5)	24 (2.6)
Nausea	悪心	105 (13.4)	5 (0.6)	57 (14.6)	2 (0.5)	132 (14.5)	6 (0.7)
Arthralgia	関節痛	95 (12.2)	7 (0.9)	14 (3.6)	0	123 (13.5)	8 (0.9)
Back pain	背部痛	96 (12.3)	12 (1.5)	27 (6.9)	3 (0.8)	115 (12.6)	13 (1.4)
Vomiting	嘔吐	95 (12.2)	7 (0.9)	42 (10.7)	4 (1.0)	113 (12.4)	8 (0.9)

表 2.5.5.3-2　ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Cough	咳嗽	89 (11.4)	1 (0.1)	36 (9.2)	1 (0.3)	110 (12.1)	1 (0.1)
Pyrexia	発熱	85 (10.9)	4 (0.5)	35 (9.0)	0	100 (11.0)	5 (0.5)
Platelet count decreased	血小板数減少	76 (9.7)	9 (1.2)	6 (1.5)	1 (0.3)	92 (10.1)	9 (1.0)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

The term “3/1” means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (ie N).

A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.

Number (%) of patients with TEAE, sorted by PT in decreasing order of frequency (by ISAS-Expanded mCRC column). If the frequencies tie, an alphabetic order was applied.

Source: Table ISS 5.3.2.2.2

ISAS-mCRC 集団では、有害事象共通用語規準（CTCAE）の Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった〔フルキンチニブ群 489 例（62.6%）、プラセボ群 151 例（38.6%）、以下同順〕。これらの大部分は Grade 3 であり、Grade 4 の有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった〔30 例（3.8%）、11 例（2.8%）〕。Grade 5 の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で低かった〔61 例（7.8%）、49 例（12.5%）〕〔安全性の併合解析の要約（ISS） 表 ISS.1.3.2.5.1〕。フルキンチニブ群で発現頻度が 2%以上かつプラセボ群の 2 倍を超えて発現した Grade 3 以上の有害事象は、高血圧〔134 例（17.2%）、5 例（1.3%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔66 例（8.5%）、0 例〕、無力症〔37 例（4.7%）、9 例（2.3%）〕、下痢〔27 例（3.5%）、0 例〕、疲労〔26 例（3.3%）、5 例（1.3%）〕、食欲減退〔19 例（2.4%）、4 例（1.0%）〕、蛋白尿〔18 例（2.3%）、2 例（0.5%）〕及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔16 例（2.0%）、3 例（0.8%）〕であった。

2.5.5.3.2.3 死亡

ISAS-mCRC 集団では、死亡に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で低かった〔61 例（7.8%）、49 例（12.5%）、以下同順〕。主な死因は疾患進行であった。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、65 例（7.1%）が有害事象により死亡した。ISAS-拡大 mCRC 集団でフルキンチニブ群の 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は、疾患進行（27 例、3.0%）、肺炎（4 例、0.4%）、喀血及び死亡（各 3 例、0.3%）、状態悪化、全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、突然死及び敗血症（各 2 例、0.2%）であった。フルキンチニブとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は、喀血（2 例）、血中ビリルビン増加、死亡（原因不明）、肺炎、真菌性下気道感染、胃腸出血及び腸管穿孔（各 1 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象を精査した結果、以下の交絡があることが明らかになった。なお、死因不明の 1 例は情報が限られていたため、十分な因果関係は評価できなかった〔2.7.4.2.1.2 (3)〕。

- 喀血（2 件）は、肺転移及びフルキンチニブ投与前の肺への放射性シード埋め込み（密封小線源治療）の影響が考えられた。
- 血中ビリルビン増加は、肝転移の進行の影響が考えられた。
- 肺炎は、腫瘍の肺転移の影響が考えられた。
- 真菌性下気道感染は、被験者の基礎疾患、併存する食欲不振、重度の栄養障害の影響が考えられた。
- 胃腸出血は、進行結腸・直腸癌の影響が考えられた。
- 腸管穿孔は、低容積腹膜疾患、ベバシズマブ治療歴及び複数の腹部手術の影響が考えられた。

2.5.5.3.2.4 重篤な有害事象

ISAS-mCRC 集団では、重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群 781 例中 228 例（29.2%）、プラセボ群 391 例中 101 例（25.8%）、以下同順〕。フルキンチニブ群の発現頻度が 1%以上かつプラセボ群の 2 倍以上発現した重篤な有害事象は、

腹痛〔8 例（1.0%）、2 例（0.5%）〕、肺炎〔11 例（1.4%）、1 例（0.3%）〕及び高血圧〔10 例（1.3%）、0 例）〕であった。

2.5.5.3.2.5 投与調節に至った有害事象

ISAS-mCRC 集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群 781 例中 142 例（18.2%）、プラセボ群 391 例中 59 例（15.1%）、以下同順〕。いずれかの群で 0.5%以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、蛋白尿〔11 例（1.4%）、1 例（0.3%）〕、無力症〔8 例（1.0%）、2 例（0.5%）〕、疾患進行〔6 例（0.8%）、8 例（2.0%）〕、肝機能異常〔6 例（0.8%）、1 例（0.3%）〕、全身健康状態悪化〔5 例（0.6%）、5 例（1.3%）〕、腸閉塞〔5 例（0.6%）、2 例（0.5%）〕及び手掌・足底発赤知覚不全症候群〔4 例（0.5%）、0 例〕であった〔2.7.4.2.1.4 (1)〕。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬の減量に至った有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 781 例中 190 例（24.3%）、プラセボ群 391 例中 15 例（3.8%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で 1%以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔49 例（6.3%）、0 例〕、高血圧〔28 例（3.6%）、1 例（0.3%）〕、蛋白尿〔20 例（2.6%）、1 例（0.3%）〕、無力症〔16 例（2.0%）、3 例（0.8%）〕、下痢〔12 例（1.5%）、0 例〕、血中ビリルビン増加〔8 例（1.0%）、0 例〕及び疲労〔8 例（1.0%）、2 例（0.5%）〕であった〔2.7.4.2.1.4 (2)〕。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬の休薬に至った有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 781 例中 327 例（41.9%）、プラセボ群 391 例中 80 例（20.5%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で 2%以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔50 例（6.4%）、0 例〕、蛋白尿〔43 例（5.5%）、7 例（1.8%）〕、高血圧〔22 例（2.8%）、1 例（0.3%）〕、無力症〔20 例（2.6%）、3 例（0.8%）〕、下痢〔19 例（2.4%）、0 例〕、腹痛〔18 例（2.3%）、5 例（1.3%）〕及び血小板数減少〔16 例（2.0%）、1 例（0.3%）〕であった〔2.7.4.2.1.4 (3)〕。

全体として、主な減量及び休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧及び蛋白尿であった。手掌・足底発赤知覚不全症候群により治験薬の減量又は休薬に至った被験者の割合は 5%以上であった〔減量 49 例（6.3%）、休薬 50 例（6.4%）〕。しかし、投与中止に至った手掌・足底発赤知覚不全症候群は 4 例（0.5%）であり、これらの事象の多くは用量調節により管理可能であることが示唆された。同様に、投与中止に至った高血圧は 3 例（0.4%）であった（ISS　表 ISS.5.3.2.10.2）。したがって、全体的なデータから、有害事象は確立されたモニタリング及び治療管理ガイドラインにより十分に管理可能であることが示唆された。

2.5.5.3.2.6 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は、VEGFR 阻害剤の薬効分類内で認められた有害事象及びフルキンチニブの開発プログラムで報告された有害事象に基づき、個別に要約する。特に注目すべき有害事象のカテゴリ（以下、AESI カテゴリ）は、高血圧、皮膚毒性、甲状腺機能障害、蛋白尿、出血、消化管穿孔、感染症、塞栓・血栓事象、肝機能異常及び左室駆出率（LVEF）低下とした。

高血圧

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「高血圧」に含まれる有害事象（以下、高血圧関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 371 例（47.5%）、プラセボ群 46 例（11.8%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における高血圧関連事象の発現までの期間の中央値は 15 日であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

Grade 3 以上の高血圧関連事象の発現頻度もフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔144 例（18.4%）、5 例（1.3%）〕。重篤な高血圧関連事象がフルキンチニブ群の 12 例（1.5%）に報告され、このうち 2 例（0.3%）に Grade 4 の重篤な高血圧関連事象が発現した（ISS　表 ISS.1.3.4.3.1）。プラセボ群では重篤な高血圧関連事象は発現しなかった。フルキンチニブ群に発現した高血圧関連事象の大部分は治験薬の減量又は休薬により回復した〔減量 29 例（3.7%）、休薬 24 例（3.1%）〕。治験薬の投与中止に至った高血圧関連事象は、フルキンチニブ群の 4 例（0.5%）に認められた。高血圧関連事象の大半は、重症度が Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る事象は少なく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

皮膚毒性

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「皮膚毒性」に含まれる有害事象（以下、皮膚毒性関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 363 例（46.5%）、プラセボ群 45 例（11.5%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における皮膚毒性関連事象の発現までの期間の中央値は 19 日であった。フルキンチニブ群の 5.0%以上の被験者に報告された皮膚毒性関連事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 255 例（32.7%）及び発疹 50 例（6.4%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

Grade 3 以上の皮膚毒性関連事象は、フルキンチニブ群で 69 例（8.8%）、プラセボ群で 1 例（0.3%）に認められた。重篤な皮膚毒性関連事象はフルキンチニブ群の 3 例（0.4%）に報告されたが、プラセボ群では発現しなかった。フルキンチニブ群に発現した皮膚毒性関連事象の大部分は治験薬の減量又は休薬により回復した〔減量 49 例（6.3%）、休薬 54 例（6.9%）〕。治験薬の投与中止に至った皮膚毒性関連事象は、フルキンチニブ群の 5 例（0.6%）に認められた。皮膚毒性関連事象の大半は手掌・足底発赤知覚不全症候群であり、その大部分の重症度は Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る事象は少なく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

肝機能異常

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「肝機能異常」に含まれる有害事象（以下、肝機能異常関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 284 例（36.4%）、プラセボ群 92 例（23.5%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における肝機能異常関連事象の発現までの期間の中央値は 28 日であった。フルキンチニブ群の 5.0%以上の被験者で報告された肝機能異常関連事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 141 例（18.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 121 例（15.5%）及び血中ビリルビン増加 116 例（14.9%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の肝機能異常関連事象、重篤な肝機能異常関連事象及び死亡に至った肝機能異常関連事象は、それぞれ 69 例（8.8%）及び 37 例（9.5%）、18 例（2.3%）及び 12 例（3.1%）、2 例（0.3%）及び 3 例（0.8%）であり、投与群間で同程度であった。フルキンチニブ群に発現した肝機能異常関連事象の大部分は治験薬の減量又は休薬により回復した〔減量 16 例（2.0%）、休薬 36 例（4.6%）〕。治験薬の投与中止に至った肝機能異常関連事象は、フルキンチニブ群の 12 例（1.5%）に認められた〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った肝機能異常関連事象は 2 例（0.2%）に認められた。このうち 1 例の血中ビリルビン増加はフルキンチニブとの因果関係が否定できなかったが、肝転移の進行とも関連があるかもしれないと判断された。もう 1 例の肝不全はフルキンチニブとの因果関係が否定された〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

蛋白尿

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「蛋白尿」に含まれる有害事象（以下、蛋白尿関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 257 例（32.9%）、プラセボ群 59 例（15.1%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における蛋白尿関連事象の発現までの期間の中央値は 28 日であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の蛋白尿関連事象の発現頻度も、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔22 例（2.8%）、2 例（0.5%）〕。重篤な蛋白尿関連事象は、フルキンチニブ群で 1 例（0.1%）に報告されたが、プラセボ群では発現しなかった。フルキンチニブ群に発現した蛋白尿関連事象の大部分は治験薬の減量又は休薬により回復した〔減量 25 例（3.2%）、休薬 46 例（5.9%）〕。治験薬の投与中止に至った蛋白尿関連事象は、フルキンチニブ群の 14 例（1.8%）に認められた。蛋白尿関連事象の大半は、重症度が Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることは少なく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

甲状腺機能障害

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「甲状腺機能障害」に含まれる有害事象（以下、甲状腺機能障害関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 260 例（33.3%）、プラセボ群 17 例（4.3%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における甲状腺機能障害関連事象の発現までの期間の中央値は 56 日であった。フルキンチニブ群の 5.0%以上の被験者に報告された甲状腺機能障害関連事象は、甲状腺機能低下症 143 例（18.3%）及び血中甲状腺刺激ホルモン増加 114 例（14.6%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の甲状腺機能障害関連事象の発現頻度は、フルキンチニブ群で 2 例（0.3%）であり、プラセボ群では認められなかった。フルキンチニブ群で認められた重篤な甲状腺機能障害関連事象の発現頻度は低かった〔1 例（0.1%）〕。治験薬の休薬に至った甲状腺機能障害関連事象の発現頻度も低く〔4 例（0.5%）〕、減量に至った甲状腺機能障害関連事象や投与中止に至った甲状腺機能障害関連事象は認められなかった。甲状腺機能障害関連事象の大半は、重症度が Grade 1 又は 2、非重篤であり、治

験薬の投与中止に至った事象はなく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

出血

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「出血」に含まれる有害事象（以下、出血関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 207 例（26.5%）、プラセボ群 57 例（14.6%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における出血関連事象の発現までの期間の中央値は 23 日であった。フルキンチニブ群の 5.0%以上の被験者で報告された出血関連事象は、便潜血陽性 55 例（7.0%）及び鼻出血 44 例（5.6%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の出血関連事象及び重篤な出血関連事象の発現頻度は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 16 例（2.0%）及び 4 例（1.0%）、18 例（2.3%）及び 4 例（1.0%）であった。大半の事象は回復した。フルキンチニブ群で認められた治験薬の減量に至った出血関連事象、休薬に至った出血関連事象及び投与中止に至った出血関連事象の発現頻度は、それぞれ 6 例（0.8%）、13 例（1.7%）及び 9 例（1.2%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った出血関連事象が 5 例（0.5%）に認められた。その内訳は、喀血（3 例）、胃腸出血（1 例）及び上部消化管出血（1 例）であった。これらの死亡に至った出血関連事象のうち、3 例（喀血 2 例及び胃腸出血 1 例）はフルキンチニブとの因果関係が否定できなかった。このうち喀血の 2 例はフルキンチニブ投与の前に肺転移及び肺への放射性シード埋め込み（小線源療法）を伴っており、胃腸出血の 1 例は進行結腸・直腸癌を伴っていた〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

感染症

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「感染症」に含まれる有害事象（以下、感染症関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 183 例（23.4%）、プラセボ群 52 例（13.3%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における感染症関連事象の発現までの期間の中央値は 52 日であった。フルキンチニブ群の 5.0%以上の被験者で報告された感染症関連事象は、尿路感染 47 例（6.0%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ほとんどの事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の感染症関連事象は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔47 例（6.0%）、15 例（3.8%）〕。重篤な感染症関連事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった〔32 例（4.1%）、13 例（3.3%）〕。フルキンチニブ群で 2 例以上に発現した重篤な感染症関連事象は、肺炎 11 例（1.4%）、敗血症 5 例（0.6%）及び尿路感染 3 例（0.4%）であった。フルキンチニブ群で認められた治験薬の減量に至った感染症関連事象、休薬に至った感染症関連事象及び投与中止に至った感染症関連事象の発現頻度は、それぞれ 4 例（0.5%）、36 例（4.6%）及び 7 例（0.9%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った感染症関連事象が 9 例（1.0%）に認められた。その内訳は、肺炎（4 例）、敗血症（2 例）、細菌感染（1 例）、真菌性下気道感染（1 例）及び敗血症性ショック（1 例）であった。このうち、肺炎及び真菌性下気道感染（1 例）は治

験責任医師によりフルキンチニブと関連ありと判断されたが、これらの事象は肺転移、併存する食欲不振及び重度の栄養障害の影響が考えられた。

感染症関連事象の大半は、重症度が Grade 1 又は 2、非重篤であり、用量調節又は投与中止に至ることは少なく、概して標準的な支持療法で管理可能であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

塞栓・血栓事象

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「塞栓・血栓事象」に含まれる有害事象（以下、塞栓・血栓関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 28 例（3.6%）、プラセボ群 6 例（1.5%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における塞栓･血栓関連事象の発現までの期間の中央値は 78.5 日であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。フルキンチニブ群の 0.5%以上の被験者で報告された塞栓・血栓関連事象は、肺塞栓症 9 例（1.2%）であった（ISS　表 ISS.5.3.4.1.2）。

フルキンチニブ群で報告された塞栓・血栓関連事象のほとんど〔17 例（2.2%）〕は Grade 3 以上であった。重篤な塞栓･血栓関連事象の発現頻度は、フルキンチニブ群で 11 例（1.4%）、プラセボ群で 3 例（0.8%）であった。フルキンチニブ群で 2 例以上に発現した重篤な塞栓・血栓関連事象は、肺塞栓症 5 例（0.6%）及び脳梗塞 2 例（0.3%）であった。治験薬の投与中止に至った塞栓･血栓関連事象はフルキンチニブ群で 10 例（1.3%）に発現した〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った塞栓・血栓関連事象（脳梗塞及び肺塞栓症）が 2 例（0.2%）に認められたが、いずれの事象もフルキンチニブとの因果関係は否定された〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

消化管穿孔

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「消化管穿孔」に含まれる有害事象（以下、消化管穿孔関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 22 例（2.8%）、プラセボ群 2 例（0.5%）、以下同順〕。フルキンチニブ群における消化管穿孔関連事象の発現までの期間の中央値は 53.5 日であった。フルキンチニブ群の 0.5%以上の被験者で報告された消化管穿孔関連事象は、腸管穿孔 6 例（0.8%）であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

フルキンチニブ群で報告された消化管穿孔関連事象のほとんど〔15 例（1.9%）〕は Grade 3 以上であった。重篤な消化管穿孔関連事象は、フルキンチニブ群 16 例（2.0%）、プラセボ群 2 例（0.5%）で認められた。消化管穿孔関連事象で治験薬の投与中止に至った被験者はフルキンチニブ群の 10 例（1.3%）で認められた〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った腸管穿孔が 1 例（0.1%）に認められた。当該事象はフルキンチニブとの因果関係が否定できなかったが、低容積腹膜疾患、ベバシズマブによる治療歴及び複数の腹部手術の影響が考えられた〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

左室駆出率低下

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「LVEF 低下」に含まれる有害事象（以下、LVEF 低下関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して低かった〔フルキン

チニブ群 5 例（0.6%）、プラセボ群 6 例（1.5%）、以下同順〕。Grade 3 以上の LVEF 低下関連事象〔4 例（0.5%）、2 例（0.5%）〕及び重篤な LVEF 低下関連事象〔3 例（0.4%）、1 例（0.3%）〕の発現頻度は投与群間で同程度であった。フルキンチニブ群では治験薬の投与中止に至った LVEF 低下関連事象は発現しなかった。フルキンチニブ群における LVEF 低下関連事象の発現までの期間の中央値は 33 日であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。

全体として、フルキンチニブの投与を受けた被験者に認められた特に注目すべき有害事象は当該クラス薬剤の既知の毒性と一致しており、大半の事象は重症度が低く、非重篤であり、回復した。投与中止に至る事象は少なく、前治療及び合併症にかかわらず、忍容性は良好であった。

2.5.5.3.2.7 臨床検査値の評価

ISAS-mCRC 集団では、血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化は、ほとんどの被験者で認められないか、認められてもベースラインから 2 段階以下の変動であった。好中球数減少及び血小板数減少で Grade 3 以上への変化が認められ、発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かった。好中球数減少がベースライン後に Grade 3 以上に推移した被験者は、フルキンチニブ群で 6 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.3%）認められた。血小板数減少がベースライン後に Grade 3 以上に推移した被験者は、フルキンチニブ群で 12 例（1.6%）、プラセボ群で 2 例（0.5%）認められた（2.7.4.3.1）。

血液生化学的検査パラメータのベースラインからの Grade の変化は、ほとんどの被験者で認められないか、認められてもベースラインから 2 段階以下の変動であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及びアミラーゼ増加で Grade 3 以上への変化が認められ、発現した被験者の割合はプラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かった。ALT 増加がベースライン後に Grade 3 以上に推移した被験者は、フルキンチニブ群で 29 例（3.8%）、プラセボ群で 5 例（1.3%）認められた。AST 増加がベースライン後に Grade 3 以上に推移した被験者は、フルキンチニブ群で 30 例（3.9%）、プラセボ群で 8 例（2.2%）認められた。血清アミラーゼ増加がベースライン後に Grade 3 以上に推移した被験者は、フルキンチニブ群で 8 例（2.5%）認められ、プラセボ群では認められなかった（2.7.4.3.2）。

肝機能検査値の評価から、薬物性肝障害の可能性を示唆する AST 又は ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 又は 2 倍超の肝機能検査値上昇を発現した被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であることが示された（2.7.4.3.2.7）。このうち、Hy's law の基準に該当する肝機能検査値上昇が認められた被験者は、フルキンチニブ群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 3 例（0.8%）であった。フルキンチニブ群で Hy's law の基準に該当した 2 例は、合併症（肝転移、複数の併用薬の使用など）を有しており、これらも肝機能検査値上昇の原因のひとつと考えられた〔2.7.4.3.2.7 (6)〕。

肝機能異常の有害事象及び Hy's law 疑い症例 2 例の解析から、肝機能異常の発現頻度は投与群間で一貫していたことが示唆された。したがって、これらの臨床試験では、肝毒性とフルキンチニブ投与との間に明らかな関係はないことが示唆される。

2.5.5.3.2.8 サブグループ解析

フルキンチニブ単剤療法を受けた患者の全体的な安全性プロファイルは、年齢、性別、地域、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、ベースライン時の肝転移の有無、人種及び民族の各サブグループ間で概ね一貫し類似していた。このことから、これらの要因はフルキンチニブの全体的な安全性プロファイルに大きな影響を与えないことが示唆された（2.7.4.5）。

2.5.5.3.3 妊娠及び授乳時の使用

妊婦にフルキンチニブを投与したデータはない。フルキンチニブはその作用機序から、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量を下回る曝露量で胎児の外表、内臓及び骨格異常が認められ、胚毒性及び催奇形性が認められた。

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、フルキンチニブの投与中及び最終投与後少なくとも 4 週間は有効な避妊法による避妊をしなければならない（2.7.4.5.4）。

2.5.5.3.4 過量投与

フルキンチニブの単剤療法試験で 1 日 10 mg 以上のフルキンチニブの投与を受けた被験者 3 例の安全性の概要を 2.7.4.5.5 に示した。

2.5.5.3.5 日本人部分集団から得られた安全性結果の要約

2.5.5.3.5.1 FRESCO-2 試験安全性導入期における日本人の安全性

日本人結腸・直腸癌患者を対象とした FRESCO-2 試験安全性導入期におけるフルキンチニブの忍容性及び安全性データから、フルキンチニブは主要パートの用量〔フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬〕において、日本人患者に対して忍容可能であることが確認された（2.7.4.6.1）。

2.5.5.3.5.2 有害事象の概要

FRESCO-2 試験の日本人部分集団（安全性解析対象集団）の有害事象の概要を表 2.5.5.3-3 に示した。FRESCO-2 試験日本人部分集団の有害事象の概要は、全体集団の概要（2.5.5.3.1.1）と概ね同様であった。

FRESCO-2 試験全体集団と同様に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かった。

日本人部分集団の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かったが、それらのフルキンチニブ群の発現頻度は日本人部分集団と全体集団で大きな違いはなかった〔重篤な有害事象：全体集団 37.7%、日本人部分集団 41.0%、投与中止に至った有害事象：全体集団 20.4%、日本人部分集団 15.4%〕。

死亡に至った有害事象の発現頻度は、FRESCO-2 試験全体集団と同様に、日本人部分集団でもフルキンチニブ群と比較してプラセボ群で高かった。

表 2.5.5.3-3　有害事象の概要（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

Category	Number of Patients (%) Fruquintinib + BSC (N = 39)	Placebo + BSC (N = 17)[a]
Patients With Any TEAE	38 (97.4)	14 (82.4)
CTCAE Grade ≥ 3	28 (71.8)	5 (29.4)
Treatment-related	38 (97.4)	8 (47.1)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	23 (59.0)	1 (5.9)
leading to dose reduction	19 (48.7)	1 (5.9)
leading to dose interruption	20 (51.3)	2 (11.8)
leading to treatment discontinuation	6 (15.4)	1 (5.9)
Treatment-related leading to dose reduction	18 (46.2)	1 (5.9)
Treatment-related leading to dose interruption	20 (51.3)	0
Treatment-related leading to treatment discontinuation	4 (10.3)	0
Leading to death	4 (10.3)	3 (17.6)
Patients With Any Serious TEAE	16 (41.0)	3 (17.6)
CTCAE Grade ≥ 3	15 (38.5)	3 (17.6)
Treatment-related	7 (17.9)	0
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	7 (17.9)	0
Leading to dose reduction	1 (2.6)	0
Leading to dose interruption	3 (7.7)	0
Leading to treatment discontinuation	4 (10.3)	0
Treatment-related leading to dose reduction	0	0
Treatment-related leading to dose interruption	1 (2.6)	0
Treatment-related leading to treatment discontinuation	3 (7.7)	0
Leading to death	4 (10.3)	3 (17.6)

AE = adverse event; BSC = best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; TEAE = treatment emergent adverse event

Notes: During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever occurred first, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment, if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered as TEAEs.

Percentages were based on the number of patients in each treatment group.

[a] All patients from Japan received study drug (fruquintinib or placebo). One patient assigned to the fruquintinib group received placebo instead, hence, the exposure and safety data for this patient was summarized under placebo group.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.1J.

2.5.5.3.5.3 比較的よく見られる有害事象

FRESCO-2 試験全体集団と同様に、フルキンチニブ群の有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して高かった（フルキンチニブ群 98.9%及びプラセボ群 92.6%）。主な有害事象（フルキンチニブ群で 20%以上）は、高血圧、蛋白尿、手掌・足底発赤知覚不全症候群、甲状腺機能低下症及び口内炎であり、既知のクラスエフェクト又は対象疾患である前治療歴を有する結腸・直腸癌でよくみられる事象と一致していた。日本人部分集団のフルキンチニブ群で報告された一部の有害事象は、全体集団と比較して一定の差が認められたものの〔高血圧（全体集団 36.8%、日本人部分集団 53.8%、以下同順）、蛋白尿（17.3%、51.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（19.3%、43.6%）など〕、これら事象の大半の重症度は低かった（Grade 1 又は 2）。詳細を 2.7.4.6.2.4 に示した。

2.5.5.3.5.4 死亡

死亡に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 39 例中 4 例（10.3%）、プラセボ群で 17 例中 3 例（17.6%）に発現した。死亡に至った有害事象の内訳は、疾患進行〔フルキンチニ

ブ群 3 例（7.7%）、プラセボ群 2 例（11.8%）、以下同順〕、肺炎〔1 例（2.6%）、0 例〕及び悪性新生物進行〔0 例、1 例（5.9%）〕であった。いずれも治験薬との因果関係が否定された（2.7.4.6.2.5）。

2.5.5.3.5.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 16 例（41.0%）、プラセボ群で 3 例（17.6%）に認められた。フルキンチニブ群で複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、疾患進行〔フルキンチニブ群 3 例（7.7%）、プラセボ群 2 例（11.8%）、以下同順〕及び胃腸出血〔2 例（5.1%）、0 例〕であった。

2.5.5.3.5.6 投与調節に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 6 例（15.4%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）の被験者に認められた。フルキンチニブ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳梗塞、可逆性後白質脳症症候群、胃腸出血、脱水、腫瘍疼痛及び蛋白尿であり、いずれも 1 例（2.6%）に報告された〔2.7.4.6.2.7 (1)〕。

治験薬の減量に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 19 例（48.7%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）の被験者に認められた。フルキンチニブ群で複数の被験者に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 4 例（10.3%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、高血圧〔3 例（7.7%）、0 例〕、下痢及び食欲減退〔各 2 例（5.1%）、0 例〕であった〔2.7.4.6.2.7 (2)〕。

治験薬の休薬に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 20 例（51.3%）、プラセボ群で 2 例（11.8%）の被験者に認められた。フルキンチニブ群で複数の被験者に認められた治験薬の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 10 例（25.6%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、血小板数減少〔4 例（10.3%）、0 例〕及び蛋白尿〔3 例（7.7%）、0 例〕であった〔2.7.4.6.2.7 (3)〕。

2.5.5.3.6 民族差に関する検討

フルキンチニブ単剤療法の安全性プロファイルは、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団を含む、単剤療法試験の併合データセットを用いて検討した（2.7.4）。ISAS-mCRC 集団には、転移性結腸・直腸癌を対象としたランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験 3 試験で治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。ISAS-拡大 mCRC 集団には、フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬の投与スケジュールでフルキンチニブの投与を 1 回以上受けたすべての転移性結腸・直腸癌の被験者を含めた。有害事象の地域に関するサブグループ解析は、これらの併合データセットを用いて実施した。フルキンチニブ単剤療法の安全性プロファイルは、欧州、北米及びアジアの地域サブグループ間で概ね一致しており、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団間でも一貫していた〔2.7.4.5.1.3 (2)〕。また、中国と中国以外の地域サブグループ間の安全性データを比較した結果、フルキンチニブの安全性プロファイルに意味のある影響を及ぼすことを示唆する大きな差は認められなかった〔2.7.4.5.1.3 (1)〕。

FRESCO-2 試験の日本人部分集団の安全性データから、フルキンチニブは日本人患者に対して良好な忍容性を示し、日本人患者に対するフルキンチニブの安全性プロファイル（発現する有害事象の種類、発現頻度及び重症度）は、概して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・直腸癌患者で固有と思われる有害事象は認められず、有害事象は管理可能であった。

結論として、フルキンチニブ単剤療法で地域が安全性に及ぼす影響は認められておらず、フルキンチニブの忍容性は良好であり、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。

2.5.5.3.7 市販後データ

フルキンチニブは、国際誕生日である 2018 年 9 月 4 日に中国で承認された。中国では、HUTCHMED 社が Elunate®として販売している。最新の定期的安全性最新報告書は第 6.0 版であり、調査対象期間は 2021 年 9 月 4 日から 2022 年 9 月 3 日である。

累積売上高及び投与期間の中央値（4.0 サイクル）に基づく推定累積使用患者数は、国際誕生日以降の累計で 52,462 例、当該調査期間中で 22,721 例である。

当該調査期間中、可逆性後白質脳症症候群が 1 例、大動脈解離が 1 例報告された。追加のリスク管理活動は行わず、可逆性後白質脳症症候群及び動脈瘤／大動脈解離をフルキンチニブの重要なリスクとして注意深くモニタリングする。

当該調査期間中にその他の重要な安全性所見は特定されなかった。また、当該調査期間中、に安全性参照情報の変更はなかった（2.7.4.7）。

2.5.5.4 安全性の要約及び結論

フルキンチニブの安全性プロファイルは、FRESCO-2 試験、FRESCO 試験及び統合したフルキンチニブ単剤療法の安全性併合解析で概ね一致していた。

有害事象（全 Grade）、Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象の発現頻度は、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で同程度であった。

FRESCO-2 試験では、相対的に前治療歴が多く、試験登録時に合併症を有する患者の割合が高い患者が組み入れられたが、高血圧（13.6%）、無力症（7.7%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.4%）などの主な Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は低く、これらにより投与中止に至る割合も低かった。前治療歴の多い患者集団におけるフルキンチニブの管理可能な安全性プロファイルが確認されたことから、このような患者集団におけるフルキンチニブの使用が裏付けられる。

臨床試験において、1,000 例を超える転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブを投与したときの安全性プロファイルが示されている。多くの前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者において、フルキンチニブの安全性プロファイルは良好であり、他の VEGFR 阻害剤のプロファイルと比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。フルキンチニブの忍容性は良好であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は比較的低いことから、管理可能な安全性プロファイルを有することが示された。高頻度に報告された有害事象は、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、発声障害及び食欲減退であり、これ

らは既知のクラスエフェクト又は対象疾患である前治療歴を有する結腸・直腸癌でよくみられる事象と概ね一致している。これらの事象のほとんどは、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、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった。

日本人転移性結腸・直腸癌にフルキンチニブを投与したときの安全性プロファイルは全体集団と一致しており、忍容可能であった。

結論として、フルキンチニブの忍容性は良好であり、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。

2.5.5.5 参考文献

該当せず

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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。その世界的な疾病負荷は、増加をたどると予想される。結腸・直腸癌患者の約 50%は、疾患の経過とともに転移をきたす[1]。最近の転移性結腸・直腸癌治療進歩にもかかわらず、ほとんどの新規治療法は一部の集団にのみ有用であり、5 年生存率は依然として約 15%である[2]。転移性結腸・直腸癌の治療選択肢は依然として限られており、特に標準治療で進行が認められた後は、良好な生活の質（QOL）を維持しながら生存期間を延長できる新たな治療法が求められている。

2.5.6.1.2 現行の治療

標準的な治療及びアンメットメディカルニーズ

転移性結腸・直腸癌患者の標準的な治療方針については、National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline in Oncology[3]、欧州臨床腫瘍学会（ESMO）Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer[4]及び「大腸癌治療ガイドライン 2022 年度版」[5]に記載されており、基本的に国内外ともに同様である。

ほとんどの場合、転移性結腸・直腸癌は手術により治癒しない。転移性結腸・直腸癌患者に対する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化学療法、血管新生阻害剤である抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法、又は rat sarcoma（*RAS*）遺伝子が野生型の場合は抗上皮増殖因子受容体（EGFR）療法のいずれかを併用する治療が含まれる。進行結腸・直腸癌患者のごく一部がミスマッチ修復機構欠損（dMMR）又は高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）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。B-Raf proto-oncogene（*BRAF*）V600E 変異型を有する特定の患者に対して承認されている治療選択肢は、エンコラフェニブと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る。

2 ライン以上の標準的な化学療法後に疾患進行が認められた場合、承認されている治療選択肢は TAS-102 又はレゴラフェニブのいずれかである。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にしているにもかかわらず、三次治療における使用割合は未だに低い状況であり[6]、毒性マネジメントの困難さによると考えられる。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、患者の状態などから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又は過去に受けた治療薬の再投与を検討することとなる。追加治療の適応とならない患者は、緩和ケアへと移行する。

上記は大腸癌領域の専門医へのインタビュー（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日専門医 2 名に実施）[7]からも裏付けられた。専門医より、レゴラフェニブにおいては皮膚毒性、疲労、肝機能障害等の毒性マネジメントが困難であること、また、TAS-102 では骨髄機能が低下している患者に対してその安全性プロファイルから使用を控える場合もあることから、三次治療におけるレゴラフェニブ及び TAS-102 の使用割合は限定的であるとの見解を得た。また、レゴラフェニ

ブや TAS-102 は、その安全性プロファイルから、どの患者にも使用できる標準治療というよりもむしろ後方治療（三次治療以降）における治療選択肢に過ぎず、実際には治療選択肢がなく過去に受けた治療薬の再投与を検討する、又は緩和ケアに移行する患者も一定数存在するのが現状であるとの見解を得ている。したがって、後方治療における治療選択肢であるレゴラフェニブの手掌・足底発赤知覚不全症候群、疲労、肝機能障害等、TAS-102 の血球減少等などの副作用による毒性マネジメントの困難さから既存の治療選択肢の使用が難しい患者に対して、より良好又は異なる安全性プロファイルの薬剤が求められていると考えられる。

以上より、利用可能な標準的全身療法後に増悪した、又は不耐であった転移性結腸・直腸癌患者に対して、良好な安全性、忍容性及び有効性を有する新たな治療選択肢に対する高いアンメットメディカルニーズが存在する。

Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines

2023 年に公表された最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines[8]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。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%）。最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines の推奨を図 2.5.6.1-1 に示す。

Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines における推奨は科学的な根拠のみに基づいて行われ、アジア諸国における治療方法、薬剤アクセスの制限及び保険償還の状況とは独立して行われた。コンセンサスに参加した全ての学会はこの推奨に合意した。

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[9]及び FRESCO-2 試験[10][11]）において、主要評価項目である全生存期間（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。

以上の背景を踏まえ、Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines において、JSMO は FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験の結果を根拠に、フルキンチニブを三次治療以降の治療選択肢として推奨した。

図 2.5.6.1-1　Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guideline

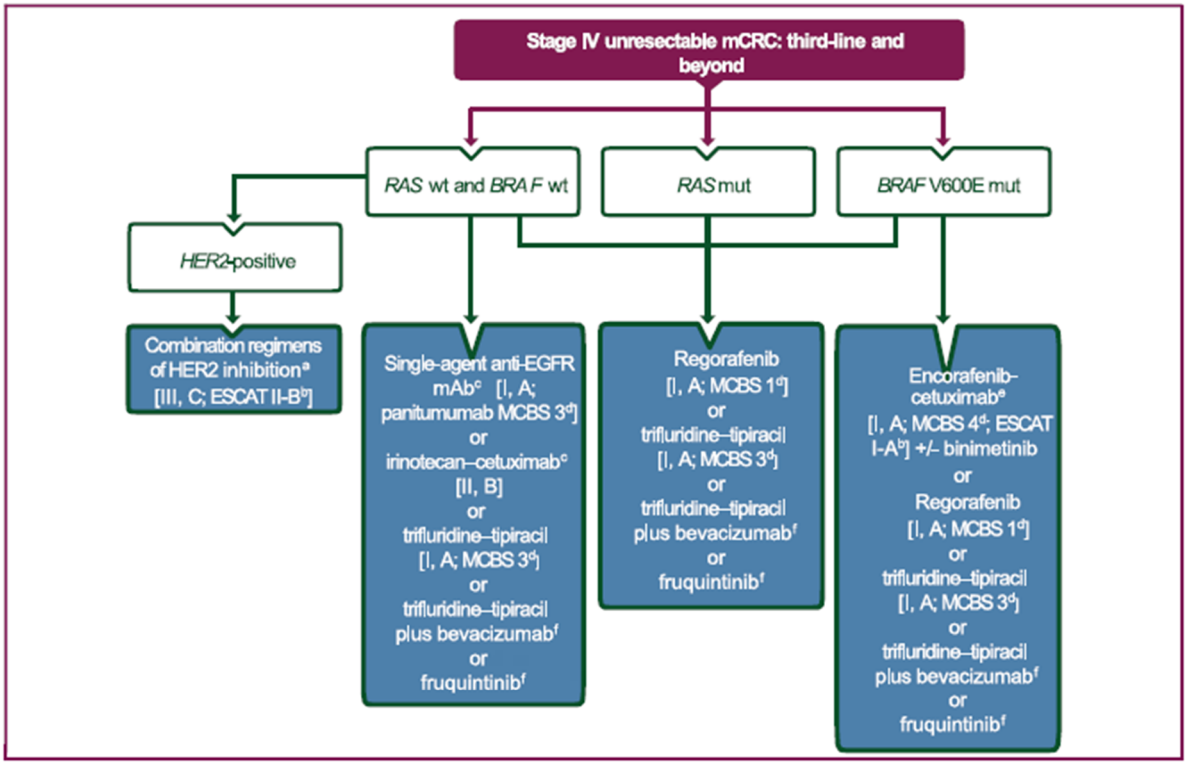


Figure 5. Management of stage IV unresectable mCRC in third- and later-line therapy.
Purple box: general categories or stratification; blue boxes: systemic anticancer therapy; white boxes: other aspects of management.
EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; mAb, monoclonal antibody; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; mut, mutant; PD, progressive disease; wt, wild-type.
[a]For a summary of recommended anti-HER2 regimens for mCRC see Supplementary Table S4, available at https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101558.
[b]ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.[105] See Supplementary Table S3, available at https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101558 for more information on ESCAT scores.
[c]In *RAS* wt patients not previously treated with anti-EGFR monoclonal antibodies.
[d]ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA since 1 January 2016. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee.
[e]Treatment for *BRAF*-mut patients if not used in the second line.
[f]Not EMA or FDA approved.

出典：[8]

なお、Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines に日本から参加した panel of experts からフルキンチニブのエビデンスの妥当性について、専門医の立場から追加の見解を得た。

FRESCO 試験に関して、本試験が実施された当時（2014 年 12 月～2017 年 1 月）の中国における各治療薬の承認状況（中国ではレゴラフェニブは 2017 年、TAS-102 は 2019 年に承認）から本試験のデザインは科学的に妥当である点、さらに本邦において三次治療以降の治療選択肢としてレゴラフェニブや TAS-102 が挙げられ、ガイドライン等にも記載されているが、すべての患者に使用できるわけではなく、臨床ではあくまでも後方治療の選択肢の一つとして捉えられていることからも、プラセボ対照でフルキンチニブの有効性・安全性を評価したことの臨床的意義は高いと考えられることが挙げられた。

また、プラセボ対照の試験デザインについて追加で考慮すべき点として、本邦で実施される標準治療がない患者を対象とした第 1 相試験において、TAS-102 やレゴラフェニブを投与されていない患者が登録されることがあり、三次治療以降は最良の支持療法も含めた治療選択肢が考えられることが挙げられた。さらに大腸癌研究会が発出した「切除不能進行再発大

腸癌に対する包括的がんゲノムプロファイリング検査（CGP）の位置づけ（2020 年 9 月）（大腸癌研究会）」において、「CGP 検査を行う場合には、二次治療開始から後方ライン治療以降までの間に実施することが望ましい」との記載があり、二次治療までは確固たる標準治療があることが示されているが、後方治療については、治療選択肢としてレゴラフェニブや TAS-102 があるものの、ゲノムプロファイルに応じた治療選択肢が検討されることも挙げられた。

2.5.6.2 ベネフィット

FRESCO-2 試験（第 3 相国際共同ピボタル試験）及び FRESCO 試験（海外第 3 相試験）は、転移性結腸・直腸癌の三次治療以降のフルキンチニブのベネフィットを示唆する根拠となっている。また、FRESCO-2 試験では、日本人患者集団において、全体集団と一貫したベネフィットが示されている。さらに、米国で実施された 2015-013-00US1 試験の有効性データからも、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験と一貫した、フルキンチニブのベネフィットが認められている。

FRESCO-2 試験（第 3 相国際共同ピボタル治験）

FRESCO-2 試験の結果から、転移性結腸・直腸癌患者において、フルキンチニブは OS 及び無増悪生存期間（PFS）で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した。また、臨床的有効性データは、FRESCO-2 試験よりも前治療歴が少ない患者を対象に中国で実施した FRESCO 試験の結果と一致していた。サブグループの解析においてもフルキンチニブを支持する OS 及び PFS のベネフィットが示され、また、それらのベネフィットは、事前に規定した一連の感度分析からも裏付けられており、主要な結果の頑健性が確認された。重要な点として、これらのサブグループ解析には、患者の年齢、腫瘍の分子的特性、転移性結腸・直腸癌診断からの期間、前治療のライン数及び前治療の種類（TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む）が含まれた。フルキンチニブはプラセボと比較して、事前に規定した健康関連 QOL ツールを用いて評価により測定した患者の状態における悪化までの期間、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status の悪化を遅延させることが示唆された。

FRESCO-2 試験における TAS-102 又はレゴラフェニブの不耐患者

FRESCO-2 試験では、標準治療であるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法の前治療歴があり、TAS-102 又はレゴラフェニブのいずれかを投与後に進行した又は不耐（TAS-102 又はレゴラフェニブのいずれかの投与を少なくとも 1 回受け、疾患進行以外の理由で投与を中止した患者を不耐であった患者とみなす）であった患者を組み入れた。

TAS-102 に不耐で前治療として治療期間が十分ではなかった（治療期間が 1 週間程度あるいは 1 週間未満）3 症例についての有効性を示す。

・症例 1：FOLFOXIRI[1]レジメンを受けた後に、カペシタビンとベバシズマブの併用投与を受け、TAS-102 の投与を 1 回のみ受けたが、不耐のため本治験に組み入れられ、フルキ

[1] FOLFOXIRI regimen: folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan.

ンチニブの投与を 12 サイクル受けた。本症例のフォローアップ期間は 11.1 ヵ月であり、PFS は 10.8 ヵ月、OS は割付け後 11.1 ヵ月時点で生存していたため打切りとなった[12]。

- 症例 2：CAPOX[2]、FOLFIRI[3]とセツキシマブの併用、FOLFOX[4]とベバシズマブの併用などを含む前治療を受けた後に、6 ライン目で TAS-102 の投与を 1 回のみ受けたが、不耐のため本治験に組み入れられ、フルキンチニブの投与を 7 サイクル受けた。本症例のフォローアップ期間は 9.7 ヵ月であり、PFS は 6.3 ヵ月、OS は割付け後 9.7 ヵ月時点で生存していたため打切りとなった[12]。
- 症例 3：CAPOX、FOLFIRI の前治療を受けた後に、3 ライン目で TAS-102 の投与を 5 日間受けたが、有害事象のため中止した後、本治験に組み入れられ、フルキンチニブの投与を 10 サイクル受けた。本症例のフォローアップ期間は 14.3 ヵ月であり、PFS は 9.1 ヵ月、OS は割付け後 14.3 ヵ月時点で生存していたため打切りとなった[12]。

少数例のデータではあるものの、FRESCO-2 試験において、TAS-102 に不耐であり、TAS-102 の前治療が十分ではなかった症例についても一定の有効性が示唆された。

FRESCO-2 試験の日本人部分集団における有効性

FRESCO-2 試験における日本人部分集団（N＝56）の臨床的有効性プロファイルにおいて、全体集団と一貫した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〔95%信頼区間（CI）: [6.0, 推定不能]〕、プラセボ群で 5.6 ヵ月（95% CI: [2.4, 7.0]）、調整済ハザード比（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、日本人部分集団において、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、客観的奏効率はフルキンチニブ群 2.5%であり、プラセボ群 0%、病勢コントロール率（DCR）はフルキンチニブ群 62.5%、プラセボ群 25.0%であった。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た。

FRESCO 試験（中国で実施）

FRESCO 試験では、転移性結腸・直腸癌患者において、Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue（*K-RAS*）遺伝子の状態、多発転移の有無、肝転移の有無、原発部位、化学療法の治療歴、抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法の治療歴にかかわらず、フルキンチニブの投与によりプラセボと比較して OS 及び PFS の一貫した延長が認められ、臨床的に意義のある有効性が示された。総合すると、本データは、TAS-102 又はレゴラフェニブによる前治療歴のない広範な転移性結腸・直腸癌患者集団において、三次治療以降における重要な選択肢としてのフルキンチニブを強く支持するものである。

[2] CAPOX regimen: capecitabine and oxaliplatin.

[3] FOLFIRI regimen: folinic acid, fluorouracil and irinotecan.

[4] FOLFOX regimen: folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin.

2015-013-00US1 試験（米国で実施）

米国で実施された 2015-013-00US1 試験では、米国の固形癌患者におけるフルキンチニブの第 2 相試験の推奨用量（中国で承認された用量）が評価され、中国人患者と比較して、欧米人患者でも一貫した薬物動態（PK）特性が示された。転移性結腸・直腸癌患者コホートでは、他試験でフルキンチニブの投与を受けた患者と同様の抗腫瘍効果が示された。具体的には、コホート B（FRESCO-2 試験と類似した患者集団）及びコホート C（FRESCO 試験と類似した患者集団）の OS 及び PFS の結果は、それぞれ FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験のフルキンチニブ群の結果と一貫していた。これらの結果から、患者集団の地域差、人種差及び前治療歴を問わず転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの有効性が明らかになった。

ベネフィットの結論

全体として、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で得られた結果から、2 レジメン以上の前治療で進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者において、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長が示されており、2015-013-00US1 試験においても転移性結腸・直腸癌患者における有効性が裏付けられている。さらに、ピボタル試験及び参考資料とした試験における有効性の結果から、地域差、人種差、疾患特性及び試験対象集団における抗癌治療歴にかかわらず、転移性結腸・直腸癌治療におけるフルキンチニブ治療の臨床効果は一貫しており、顕著なベネフィットが認められた。

国内の治療実態において、TAS-102 又はレゴラフェニブの三次治療における使用割合は限定的であることが示されている[6]。また、大腸癌領域の専門医に対するインタビュー[7]からも、TAS-102 又はレゴラフェニブはその毒性マネジメントの困難さから使用割合は限定的であり、どの患者にも使用できる標準治療というよりもむしろ後方治療での治療選択肢に過ぎず、実際には治療選択肢がなく、過去に受けた治療薬の再投与を検討するか緩和ケアに移行する患者も一定の割合があるとの見解を得ている。これらを考慮すると、新たな代替療法に対する高いアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

転移性結腸・直腸癌の治療に対する新規の有効性かつ忍容性が良好な治療法に対する高いアンメットメディカルニーズを考慮すると、フルキンチニブの開発における臨床データ全体から、地域差又は人種差にかかわらず、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法の前治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブの臨床的ベネフィットが支持されている。

また、最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines[8]において、フルキンチニブが、FRESCO 試験[9]及び FRESCO-2 試験[10][11]から得られた臨床成績に基づき、三次治療以降の治療選択肢として、レゴラフェニブ及び TAS-102±ベバシズマブと同じ位置づけで推奨されている（エビデンスレベル I、推奨グレード B、コンセンサス 100%）。このことは、FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験から得られた臨床的ベネフィットと総合的に勘案すると、フルキンチニブが三次治療以降の有用な追加の治療選択肢となることを示唆している。

2.5.6.3 リスク

臨床試験〔安全性併合解析（ISAS-mCRC 集団）〕において、1,000 例を超える転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブを投与したときの安全性プロファイルは良好であり、全般的な安全性プロファイルは、主に VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤としての作用機序に関連しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。臨床安全性データから、フルキンチニブの安全性プロファイルは管理可能であった。

フルキンチニブの忍容性は良好であり、ほとんどの Grade 3 の事象は用量調節及び支持療法により管理可能であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 18.2%及び 15.1%）。重篤な有害事象の発現頻度は両投与群で同程度であり、フルキンチニブ群で 29.2%、プラセボ群で 25.8%であった。

日本人患者における安全性

FRESCO-2 試験において、フルキンチニブ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。日本人患者に発現した有害事象の発現頻度に、全体集団と比べてある一定の差がある事象は認められるものの、有害事象は管理可能であった。日本人患者の有害事象による治験薬の投与中止率は安全性解析集団全体（20.4%）と比べ、比較的低かった（15.4%）。

臨床開発プログラムから得られた全体的な安全性データの評価に基づき、以下にあげる事象について添付文書において情報提供を行う。

2.5.6.3.1 高血圧

高血圧は VEGF 阻害剤に関連する既知のリスクである。フルキンチニブの安全性併合解析対象集団（ISAS-mCRC 集団）において高血圧（高血圧関連事象を含む）は最も高頻度に認められた有害事象であり、フルキンチニブ群で 47.5%、プラセボ群で 11.8%報告された。また、最も高頻度に報告された Grade 3 以上の事象でもあった。Grade 3 以上の高血圧の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で高かった（18.4%対 1.3%）。重篤な高血圧はフルキンチニブの投与を受けた患者の 1.5%に報告され、このうち 3 例（0.3%）に生命を脅かす高血圧が発現した。フルキンチニブは重症又は重篤な高血圧のリスク増加に関連しているため、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.3.2 出血

出血は VEGF 阻害剤に関連する既知のリスクである。ISAS-mCRC 集団では、出血関連事象（以下、出血事象）はフルキンチニブ群で 26.5%、プラセボ群で 14.6%報告された。フルキンチニブ群で認められた主な事象（5.0%以上）は、便潜血陽性（7.0%）及び鼻出血（5.6%）であった。重篤な出血事象は、フルキンチニブ群で 2.3%、プラセボ群で 1.0%報告された。出血事象の多くは消化管出血であった。治験薬の投与中止に至った事象の発現頻度はフルキンチニブ群で 1.2%であった。死亡に至った出血事象の発現頻度は、フルキンチニブ群で 0.5%（4 例）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブは、臨床的に重大な出血事象のリスク増加に関連しているため、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.3.3 消化管穿孔

消化管穿孔は VEGF 阻害剤に関連する既知のリスクである。ISAS-mCRC 集団では、消化管穿孔関連事象（以下、消化管穿孔事象）がフルキンチニブ群で 2.8%、プラセボ群で 0.5%報告された。フルキンチニブ群で認められた主な事象（6 例、0.8%）は腸管穿孔であった。重篤な消化管穿孔事象は、フルキンチニブ群で 2.0%、プラセボ群で 0.5%報告された。重篤な消化管穿孔事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群の方が高く、フルキンチニブは、重篤な消化管穿孔のリスク増加に関連しているため、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.3.4 蛋白尿

蛋白尿は VEGF 阻害剤に関連する既知のリスクである。ISAS-mCRC 集団では、蛋白尿関連事象（以下、蛋白尿事象）はフルキンチニブ群で 32.9%、プラセボ群で 15.1%報告された。Grade 3 以上の蛋白尿事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群の方が高かった（2.8%対 0.5%）。ほとんどの事象は休薬又は減量により回復又は消失した。治験薬の投与中止に至った蛋白尿事象はフルキンチニブ群で 1.8%、プラセボ群で 0.3%報告された。フルキンチニブは蛋白尿事象の発現頻度上昇と関連しており、また、治験薬の投与中止に至った最も頻度の高い事象であるため、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.3.5 皮膚毒性

皮膚毒性は VEGF 阻害剤に関連する既知のリスクである。ISAS-拡大 mCRC 集団では、皮膚毒性関連事象（以下、皮膚毒性事象）はフルキンチニブ群で 46.5%、プラセボ群で 11.5%報告された。フルキンチニブ群で認められた主な皮膚毒性事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（32.7%）及び発疹（6.4%）であった。Grade 3 以上の皮膚毒性事象の発現頻度は、フルキンチニブ群で 8.8%、プラセボ群で 0.3%であった。フルキンチニブは Grade 3 以上の皮膚毒性事象のリスク増加に関連しているため、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.3.6 可逆性後白質脳症症候群（PRES）

PRES は、VEGF 阻害剤に関連する既知のリスクである。統合した単剤療法試験でフルキンチニブの投与を受けたすべての転移性結腸・直腸癌患者（911 例）のうち、フルキンチニブの投与を受けた 1 例に PRES が発現し、フルキンチニブと関連ありと評価された。リスクの重篤性から、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.3.7 創傷治癒遅延

創傷治癒遅延は VEGF 阻害剤と関連している可能性がある。統合した単剤療法試験でフルキンチニブの投与を受けたすべての転移性結腸・直腸癌患者（911 例）のうち、1 例が Grade 2 の創傷治癒遅延の事象を発現し、フルキンチニブの投与を一時的に中断した。リスクの増大が患者の転帰に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性があることから、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.3.8 動脈血栓塞栓症

VEGF 阻害剤は動脈血栓塞栓事象のリスク増加と関連している可能性がある。ISAS-mCRC 集団では、動脈血栓塞栓関連事象がフルキンチニブ群で 6 例（0.8%）に認められ、その内訳は一過性脳虚血発作が 2 例、脳血管不全、動脈塞栓症、肺動脈閉塞、血栓性微小血管症が各 1 例であった。プラセボ群の 2 例（0.5%）に急性心筋梗塞及び虚血性脳卒中が発現した（ISS 表　ISS 1.3.4.1.2）。血管の種類が特定されていない血栓塞栓性事象については、脳梗塞（2 例、0.3%）及び脳血管発作（2 例、0.3%）が、フルキンチニブ群で報告された。動脈血栓塞栓事象の発現頻度はフルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であり、フルキンチニブと動脈血栓塞栓事象との因果関係に関するエビデンスは不十分であるが、リスクの重篤性から、リスクを軽減するために添付文書で注意喚起を行う。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

最近の転移性結腸・直腸癌患者に対する治療の進歩にもかかわらず、新しい治療法が特定の患者集団にのみベネフィットをもたらすため、5 年生存率に改善はみられていない。さらに、既存の治療が無効となった後の標準治療がないため、広範な患者集団にベネフィットをもたらす治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する新規の後方治療が必要とされている。

今回の申請効能・効果を裏付ける、フルキンチニブの治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付ける重要な要素を以下に要約する。

2.5.6.4.1 FRESCO-2 試験、FRESCO 試験からのベネフィット・リスク評価

<u>ベネフィット</u>

・FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果から、3 ライン以上の転移性結腸・直腸癌患者において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS 及び PFS の延長が示された。

- ○ FRESCO-2 試験は、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 OS の延長が認められた〔層別 HR：0.66（95% CI: [0.55, 0.80]）、p<0.001〕。
- ○ FRRESCO-2 試験では、主な副次評価項目である PFS においても、統計学的に有意な延長が認められた〔層別 HR：0.32（95% CI: [0.27, 0.39]）、p<0.001〕。
- ○ FRESCO-2 試験における OS 及び PFS の結果は、事前に規定したすべての主要なサブグループで一貫しており、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好であった。
- ○ FRESCO 試験は、主要評価項目である OS〔層別 HR：0.65（95% CI: [0.51, 0.83]）、p<0.001〕及び副次評価項目である PFS〔層別 HR：0.26（95% CI: [0.21, 0.34]）、p<0.001〕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味のある延長が認められた。一連の感度分析及び事前に規定したサブグループ解析により結果の頑健性が裏付けられた。

・FRESCO-2 試験での日本人部分集団において、全体集団と一貫したベネフィットを示した。米国で実施された 2015-013-00US1 試験においても、FRRESCO-2 試験及び FRRESCO

試験でフルキンチニブの投与を受けた患者と同様の有効性及び安全性プロファイルが示されており、転移性結腸・直腸癌患者に対する地域差、人種差及び前治療歴を問わないフルキンチニブのベネフィットが示された。

- ○ FRESCO-2 試験での日本人部分集団において、全体集団と有効性及び安全性プロファイルが一貫していた。
- ○ 日本人、中国人及び欧米人患者集団の間でフルキンチニブの PK プロファイルは同様であり、全身曝露量に大きな差は認められなかった。
- ○ 米国で実施された 2015-013-00US1 試験により、以下が示された。
  - ✓ 欧米人患者と中国人患者の間で PK 特性が一貫していた。
  - ✓ FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で観察された三次治療以降におけるフルキンチニブの OS 及び PFS の延長は、欧米人転移性結腸・直腸癌患者においても一貫していた。

・開発プログラム全体で、有害事象は予測可能な範囲であり、支持療法及び用量調節により管理可能であった。

・安全性プロファイルは、フルキンチニブの既知の単剤療法プロファイルと一致している。

リスク

・フルキンチニブの安全性プロファイルの特徴は十分に明らかにされており、多くの前治療歴を有する結腸・直腸癌患者集団において、VEGFR キナーゼを標的とする他の薬剤と比較して、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は比較的低いことから、フルキンチニブの忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルを有することが示された。最も高頻度に報告された有害事象は、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、発声障害及び食欲減退であり、これらは複数の前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者集団を対象とした試験において、フルキンチニブの作用機序及び対象疾患と概ね一致している。これらの事象はほとんどが低 Grade、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることはまれであり、標準的な支持療法及び／又は用量調節（休薬又は減量）により管理可能であった。

・重要な特定されたリスク：出血、消化管穿孔、蛋白尿、皮膚毒性、高血圧、PRES。

・重要な潜在的リスク：動脈血栓塞栓症、創傷治癒遅延、動脈瘤及び動脈解離。

・フルキンチニブ単剤療法の既知のリスクに対処するために、追加のリスク最小化策の必要はない。

2.5.6.4.2 転移性結腸・直腸癌に対する後方治療として承認されている治療選択肢と比較したフルキンチニブのベネフィット・リスク

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、及び抗 VEGF 療法、並びに *RAS* 野生型の場合、抗 EGFR 療法が無効であった転移性結腸・直腸癌に対する治療選択肢は限られている。国内では、レゴラフェニブ及び TAS-102 が、これらの標準的な治療の前治療歴を有する、又はこれらの治療法が適応とならない転移性結腸・直腸癌患者の治療薬として承認されている。

これらの既承認の治療法と比較した場合のフルキンチニブのベネフィット・リスクの状況を説明するため、以下の情報を示す。

・フルキンチニブ（FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験）、レゴラフェニブ（CORRECT 試験）及び TAS-102（RECOURSE 試験）のピボタル試験における患者特性
・レゴラフェニブ（CORRECT 試験）及び TAS-102（RECOURSE 試験）との関連におけるフルキンチニブ（FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験）の有効性
・レゴラフェニブ（CORRECT 試験）及び TAS-102（RECOURSE 試験）との関連におけるフルキンチニブ（FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験）の安全性
・フルキンチニブとレゴラフェニブのネットワークメタアナリシスによる間接比較の結果

2.5.6.4.2.1 フルキンチニブ（FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験）、レゴラフェニブ（CORRECT 試験）及び TAS-102（RECOURSE 試験）のピボタル試験における患者特性

FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験の患者背景を他の治療法と比較した要約を表 2.5.6.4-1 に示す。

患者集団間の主な違いは、前治療の数と種類である。FRESCO-2 試験の患者集団は、提示した試験の中で最も多くの前治療を受けており、レゴラフェニブ及び／又は TAS-102 の投与も受けた患者が含まれる。その他のベースライン特性及び疾患特性は、中国人患者のみを登録した FRESCO 試験患者の民族性を除き、異なる試験間で全体的に同等である。

表 2.5.6.4-1　フルキンチニブのピボタル試験である FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験、レゴラフェニブのピボタル試験である CORRECT 試験及び TAS-102 のピボタル試験である RECOURSE 試験の人口統計学的特性及び疾患特性

Category	FRESCO		FRESCO-2		RECOURSE		CORRECT	
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 461)	Placebo (N = 230)	TAS-102 (`N=534)	Placebo (N = 266)	Regorafenib (N = 505)	Placebo (N = 255)
Age (years) [a]								
Median	55.0	57.0	64.0	64.0	63	63	61	61
Min, Max	23, 75	24, 74	25, 82	30, 86	27,82	27,82		
Gender, n (%)								
Male	158 (56.8)	97 (70.3)	216 (46.9)	90 (39.1)	326 (61)	165 (62)	311 (61.6)	153 (60)
Female	120 (43.2)	41 (29.7)	245 (53.1)	140 (60.9)	208 (39)	101 (38)	194 (38.4)	102 (40)
Race, n (%) [b]								
American Indian or Alaska Native	NA	NA	0	1 (0.4)	NA	NA	NA	NA
Asian	278 (100)	138 (100)	43 (9.3)	18 (7.8)	184 (34)	94 (35)	76 (15)	35 (14)
Black or African American	NA	NA	13 (2.8)	7 (3.0)	4 (<1)	5 (2)	6 (1)	8 (3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	NA	NA	3 (0.7)	2 (0.9)	NA	NA	NA	NA
White	NA	NA	367 (79.6)	192 (83.5)	306 (57)	155 (58)	392 (78)	201 (79)
Other	NA	NA	5 (1.1)	2 (0.9)	NA	NA	31 (6)	11 (4)
Multiple Races [c]	NA	NA	2 (0.4)	0	NA	NA	NA	NA
Not Had/Unknown	NA	NA	28 (6.1)	8 (3.5)	NA	NA	NA	NA
ECOG Status, n (%)								
0	77 (27.7)	37 (26.8)	196 (42.5)	102 (44.3)	301 (56.4)	147 (55.3)	265 (52.5)	146 (57.3)
1	201 (72.3)	101 (73.2)	265 (57.5)	128 (55.7)	233 (43.6)	119 (44.7)	240 (47.5)	109 (42.7)
RAS Status, n (%)								
Wild Type	157 (56.5)	74 (53.6)	170 (36.9)	85 (37.0)	262 (49.1)	131 (49.2)	205 (40.6)	94 (36.9)
Mutant	121 (43.5)	64 (46.4)	291 (63.1)	145 (63.0)	272 (50.9)	135 (50.8)	273 (54.1)	157 (61.6)
Unknown	NA	NA	NA	NA	NA	NA	27 (5.3)	4 (1.6)
Prior treatment lines for metastatic disease, n (%)								
≤3	221 (79.5)	107 (77.5)	125 (27.1)	64 (27.8)	214 (40.1)	99 (37.2)	260 (51.5)	135 (52.9)
>3	57 (20.5)	31 (22.5)	336 (72.9)	166 (72.2)	320 (59.9)	167 (62.8)	245 (48.5)	120 (47.1)

表 2.5.6.4-1　フルキンチニブのピボタル試験である FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験、レゴラフェニブのピボタル試験である CORRECT 試験及び TAS-102 のピボタル試験である RECOURSE 試験の人口統計学的特性及び疾患特性（続き）

Category	FRESCO		FRESCO-2		RECOURSE		CORRECT	
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 461)	Placebo (N = 230)	TAS-102 (`N=534)	Placebo (N = 266)	Regorafenib (N = 505)	Placebo (N = 255)
Prior Treatments, n (%)								
Fluorouracil	278 (100)	138 (100)	460 (99.8)	230 (100)	534 (100)	266 (100)	505 (100)	255 (100)
Oxaliplatin	278 (100)	138 (100)	460 (99.8)	228 (99.1)	534 (100)	266 (100)	505 (100)	255 (100)
Irinotecan	278 (100)	138 (100)	459 (99.6)	229 (99.6)	534 (100)	266 (100)	505 (100)	255 (100)
Anti-VEGF/ Bevacizumab	84 (30.2)	41 (29.7)	445 (96.5)	221 (96.1)	534 (100)	265 (99.6)	505 (100)	255 (100)
Anti-EGFR	40 (14.4)	19 (13.8)	180 (39.0)	88 (38.3)	278 (52.1)	144 (54.1)	264 (52.3)	121 (47.5)
Regorafenib	NA	NA	40 (8.7)	18 (7.8)	91 (17.0)	53 (19.9)	NA	NA
TAS-102	NA	NA	240 (52.1)	121 (52.6)	NA	NA	NA	NA
Regorafenib and TAS-102	NA	NA	181 (39.3)	91 (39.6)	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology group; EGFR = epidermal growth factor receptor; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; NA = not available; RAS = rat sarcoma; VEGF= vascular endothelial growth factor.

[a] Age is calculated by sites as the number of years from date of birth up to date of informed consent.

[b] Percentages are based on the number of female subjects in each treatment group.

[c] A subject with multiple races is summarized in the multiple race category.

Source: Table ISS 5.1.2; 2013-013-00CH1 (FRESCO) CSR, Table 14.1.3 and Table 14.1.4.2; 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Table 14 1.3.1, Table 14.1.3.2 and Table 14.1.4.2.3.2; Grothey et al, 2013[13], Mayer et al, 2015[14].

2.5.6.4.2.2 レゴラフェニブ及び TAS-102 と比較したフルキンチニブの有効性

前治療としての標準的な化学療法が無効であった患者について利用可能な治療法と比較したフルキンチニブのベネフィットを裏付けるため、FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験の両方の主要な有効性評価項目を示し、レゴラフェニブ及び TAS-102 のピボタル試験とともに表 2.5.6.4-2 で考察する。

表 2.5.6.4-2 に示すとおり、FRESCO 試験及び FRESCO-2 試験におけるフルキンチニブの有効性は、レゴラフェニブ及び TAS-102 で報告されている有効性と同様であった。

間接的な比較には限界があり、試験間でベースライン特性及び疾患特性に差が認められたものの、この記述的解析は、前治療数又は種類にかかわらず、利用可能な薬剤と比較した場合のフルキンチニブのベネフィットを裏付けている。

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（フルキンチニブ群の 39.3%がレゴラフェニブと TAS-102 の両方の治療を受けている）、OS の HR は FRESCO 試験のフルキンチニブ投与群と類似しており、レゴラフェニブ及び TAS-102 と同程度である。また、FRESCO-2 試験の結果から、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。

表 2.5.6.4-2　レゴラフェニブ及び TAS-102 のピボタル試験関連におけるフルキンチニブの有効性

Statistics	FRESCO-2		FRESCO		RECOURSE		CORRECT	
	Fruquintinib N = 461	Placebo N = 230	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138	TAS-102 (N = 534)	Placebo (N = 266)	Regorafenib (N = 505)	Placebo (N = 255)
Primary Endpoint: OS (months)								
Median (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)	7.1 (6.5, 7.8)	5.3 (4.6, 6.0)	6.4 (5.8, 7.3)	5.0 (4.4, 5.8)
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.55, 0.80)		0.65 (0.51, 0.83)		0.68 (0.58, 0.81)		0.77 (0.64, 0.94)	
2-sided *P*-value	<.001		<.001		<.001		0.0052	
PFS (months)								
Median (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)	2.0 (1.9, 2.1)	1.7 (1.7, 1.8)	2.0 (1.9, 2.3)	1.7 (1.7, 1.8)
Stratified HR (95% CI)	0.32 (0.27, 0.39)		0.26 (0.21, 0.34)		0.48 (0.41, 0.57)		0.49 (0.42, 0.58)	
2-sided *P*-value	<.001		<.001		<.001		<.0001	
ORR, n (%)	7 (1.5)	0	13 (4.7)	0	8 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)	1 (0.4)
DCR, n (%)	256 (55.5)	37 (16.1)	173 (62.2)	17 (12.3)	221 (44)	42 (16)	207 (41)	38 (15)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; HR = hazard ratio; N/n = number of patients; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; USPI= United States Prescribing Information.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 19, Table 22 and Table 25; FRESCO CSR, Table 11, Table 13, and Table 15; Lonsurf USPI[15]; Grothey et al, 2013[13], Stivarga USPI[16]; Mayer et al, 2015[14].

2.5.6.4.2.3 レゴラフェニブ及び TAS-102 と比較したフルキンチニブの安全性

フルキンチニブの臨床試験では、前治療歴として抗 VEGF 療法の投与を受けた患者を含む転移性結腸・直腸癌患者において、忍容性は良好であった。試験治療下で発現した有害事象は既知のクラスの毒性と一致しており、確立されたモニタリング及び治療管理ガイドラインにより十分に管理可能であった。フルキンチニブに関して予期しない安全性の懸念は確認されなかった。

フルキンチニブの単剤療法を受けた患者の全体的な安全性プロファイルは一貫しており、年齢、性別、人種、地域、ECOG performance status、ベースライン時の肝転移の有無、体格指数（BMI）及び転移後の罹患期間の各サブグループカテゴリー内で概ね類似していた。

重要な点として、フルキンチニブは、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。

レゴラフェニブの安全性プロファイルに関して、比較的高い頻度の肝毒性が認められており、実際に、本邦の添付文書[17]において警告及び重要な基本的注意の項で注意喚起されるとともに、重大な副作用の項目で情報提供されている〔劇症肝炎（頻度不明）、肝不全（0.3%）、肝機能障害（7.7%）、黄疸（0.9%）。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ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。〕。米国の添付文書[18]の警告及び欧州連合の添付文書[19]の警告においても、肝毒性に関する注意喚起が行われている。また、CORRECT 試験[13]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%）であった。これらのレゴラフェニブの安全性プロファイルに対して、フルキンチニブの安全性プロファイルは、より多くの前治療を受けていた患者（レゴラフェニブ投与歴のある患者を含む）を対象とした FRESCO-2 試験で報告されたフルキンチニブの Grade 3 以上の因果関係が否定できない有害事象については、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%）であることが示されており、既存の後方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る。

また、フルキンチニブの忍容性良好な安全性プロファイルは、早期の用量調節が少ないことからも示されており、相対的用量強度が得られることは、最善の治療転帰を得るために好ましいと考えられる。初回投与サイクル中のフルキンチニブの用量変更は比較的頻度が低かったため、予定用量をより長期間継続することができた。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における初回用量変更までの平均期間は、それぞれ 7.82 週間及び 8.55 週間であった。FRESCO-2 試験におけるフルキンチニブの相対用量強度の中央値は 91.63%（Q1, Q3：74.13%, 99.52%）であり、大部分の患者が規定用量のフルキンチニブの投与を受けたことが示された。

TAS-102 及びレゴラフェニブは、後方治療における転移性結腸・直腸癌の治療薬として承認されているが、いずれも忍容性に課題があり、日常診療でこれらの薬剤を投与されない患者が多く存在する[6]。したがって、新たな代替療法に対する高いアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

2.5.6.4.2.4 フルキンチニブとレゴラフェニブのネットワークメタアナリシスによる間接比較

レゴラフェニブとフルキンチニブの有効性と安全性を比較する、ネットワークメタアナリシスが報告されている[20]。本研究では、PubMed、Embase 及び Cochrane Library を系統的に検索し、転移性結腸・直腸癌患者に対するレゴラフェニブ又はフルキンチニブ対プラセボの有効性と安全性を評価するランダム化比較試験を含めている。ネットワークメタアナリシスにおいて、レゴラフェニブとフルキンチニブの間接比較を行った。

本研究では、1,380 例の患者を含む 3 つのランダム化比較試験がメタアナリシスに含まれた。直接的なメタアナリシスでは、プラセボと比較して、レゴラフェニブとフルキンチニブの両方で生存ベネフィットが示された。間接比較では、フルキンチニブはレゴラフェニブと比較して OS に有意差を示さなかった（HR：0.97、95% CI: [0.64, 1.46]）。PFS に関して、フルキンチニブはレゴラフェニブよりも優れている傾向が認められた（HR：0.65、95% CI: [0.39, 1.08]）が、統計的な差は認められなかった。

安全性解析では、間接比較において、フルキンチニブは全 Grade の毒性において、レゴラフェニブと比較して顕著な差が認められた（オッズ比 0.73、95% CI: [0.65, 0.82]）。特に蛋白尿のサブグループにおいて、差が顕著であった（オッズ比 0.31、95% CI: [0.11, 0.86]）。Grade 3～5 の毒性に関しては、フルキンチニブはレゴラフェニブと比較して有意差を示さなかった（オッズ比 0.92、95% CI: [0.64, 1.32]）。

本ネットワークメタアナリシス[20]の結論として、有効性及び安全性の結果から、PFS について、統計的な差は認められないもののフルキンチニブはレゴラフェニブより優れている傾向があり、全体として、フルキンチニブとレゴラフェニブは転移性結腸・直腸癌に対し同様の臨床的ベネフィットを示すことが報告されている。また、フルキンチニブはレゴラフェニブと比較して、全 Grade の毒性が低いことが示されたことが報告されている。

2.5.6.4.3 ベネフィット・リスクに関する全般的結論

以上を要約すると、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、ピボタル試験である 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% 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、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、許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[6]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。また、大腸癌領域の専門医に対するインタビュー[7]からも、TAS-102 又はレゴラフェニブはその毒性マネジメントの困難さから使用割合は限定的であり、どの患者にも使用できる標準治療というよりもむしろ後方治療での治療選択肢に過ぎず、実際には治療選択肢がなく、過去に受けた治療薬の再投与を検討するか緩和ケアに移行する患者も一定割合あるとの見解を得ている。これらを考慮しても、新たな代替療法に対する高いアンメットメディカルニーズが依然として存在する。

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。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。

さらに、フルキンチニブとレゴラフェニブのネットワークメタアナリシスによる間接比較による報告[20]においても、レゴラフェニブとフルキンチニブは難治性の転移性結腸・直腸

癌に対し同様の臨床的ベネフィットを有すること、また、フルキンチニブは、レゴラフェニブと比較して、全 Grade の毒性が低いことが報告されている。

また、最新の Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines[8]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、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。FRESCO 試験[9]及び FRESCO-2 試験[10][11]から得られた臨床成績に基づくものであり、レゴラフェニブ及び TAS-102±ベバシズマブと同じ位置づけで、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%）。

以上より、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 において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。

2.5.6.5 補遺

該当せず

2.5.6.6 参考文献

[1] Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.

[2] Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer (SEER 17 2012–2018) [cited 2022 June 14]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html（添付なし）

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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）

[6] 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.

[7] 社内資料（添付なし）

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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. The Lancet. 2023 Jul;402(10395):41-53.

[12] 社内資料　FRESCO-2 試験　総括報告書（添付なし）

[13] 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.

[14] 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;372(20):1909-19.

[15] Lonsurf USPI. Reference ID: 4394862 Prescribing Information. Accessed April 25, 2023 from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207981s000lbl.pdf dated February 2019.（添付なし）

[16] Stivarga USPI. Reference ID: 4090114 Prescribing Information. Accessed April 25, 2023 from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203085s007lbl.pdf dated April 2017.（添付なし）

[17] スチバーガ添付文書　バイエル薬品株式会社（添付なし）

[18] Fruquintinib USA Package Insert（添付なし）

[19] Fruquintinib EU Summary of Product Characteristics（添付なし）

[20] 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.

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.4 参考文献に記載

2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当せず

2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

該当せず

2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

該当せず

2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

該当せず

2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載