目次

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 生物薬剤学試験 5
2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法 7
2.7.1.2 個々の試験の要約 8
2.7.1.2.1 生物薬剤学試験 8
2.7.1.2.2 生物学的同等性 8
2.7.1.2.3 食事の影響 12
2.7.1.3 試験間の比較検討 18
2.7.1.3.1 製造施設の異なるフルキンチニブ製剤の試験間比較 18
2.7.1.3.2 フルキンチニブの PK に及ぼす食事の影響 19
2.7.1.3.3 製剤変更の影響 22
2.7.1.4 参考文献 22
2.7.1.5 付録 23

表

表 2.7.1.1-1 生物薬剤学試験の要約 6
表 2.7.1.1-2 ヒト血漿中のフルキンチニブ及び代謝物濃度の測定法概要 7
表 2.7.1.2-1 健康被験者にフルキンチニブ試験製剤又は標準製剤 5 mg を 単回経口投与したときの PK パラメータ（2013-013-00CH2 試験、主試験） 9
表 2.7.1.2-2 生物学的同等性の評価結果（2013-013-00CH2 試験、主試験） 9
表 2.7.1.2-3 健康被験者にフルキンチニブ試験製剤又は標準製剤 5 mg を 単回経口投与したときの PK パラメータ（2014-013-00CH5 試験） 10
表 2.7.1.2-4 生物学的同等性の評価結果（2014-013-00CH5 試験） 11
表 2.7.1.2-5 健康被験者にフルキンチニブ試験製剤又は標準製剤 5 mg を 単回経口投与したときの血漿中 M11 の PK パラメータ（2014-013-00CH5 試験） 11
表 2.7.1.2-6 健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を食後（高脂肪・高カロリー食） 又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータ（2012-013-00CH2 試験） 13
表 2.7.1.2-7 健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を食後（高脂肪・高カロリー食） 又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータの統計学的比較（2012-013-00CH2 試験） 14

表 2.7.1.2-8　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は 空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータ（2020-013-00US1 試験） 16
表 2.7.1.2-9　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は 空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータの統計学的比較（2020-013-00US1 試験） 16
表 2.7.1.2-10　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中 M11 の PK パラメータ （2020-013-00US1 試験） 17
表 2.7.1.2-11　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中 M11 の PK パラメータの統計学的比較（2020-013-00US1 試験） 18
表 2.7.1.5-1　臨床試験で使用したフルキンチニブ製剤の一覧 24
表 2.7.1.5-2　生物薬剤学試験及び PK パラメータの要約（フルキンチニブ） 25
表 2.7.1.5-3　生物薬剤学試験及び PK パラメータの要約（M11） 27

図

図 2.7.1.2-1　健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を食後（高脂肪・高カロリー食） 又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブ濃度推移（2012-013-00CH2 試験、PK 解析対象集団） 13
図 2.7.1.2-2　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は 空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブ濃度推移 （2020-013-00US1 試験、PK 解析対象集団） 15
図 2.7.1.2-3　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は 空腹時に単回経口投与したときの血漿中 M11 濃度推移 （2020-013-00US1 試験、PK 解析対象集団） 17
図 2.7.1.3-1　製造施設の異なるフルキンチニブ製剤の C_{max} 及び AUC_{∞} の試験間比較（PK 解析対象集団） 19
図 2.7.1.3-2　C_{max} 及び AUC_{∞} における食事の影響の試験間比較 （2012-013-00CH2 試験及び 2020-013-00US1 試験、PK 解析対象集団） 21

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
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 postdose	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 time of the last quantifiable sample	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
[redacted]	[redacted]	－
CV	coefficient of variance	変動係数
HML Suzhou	HUTCHMED（Suzhou）Limited	－
HPLC-MS/MS	high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸癌
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
SD	standard deviation	標準偏差
[redacted]	[redacted]	－
$t_{1/2}$	terminal half-life	終末相半減期
t_{max}	time to reach the maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管成長因子受容体
[redacted]	[redacted]	－

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景

2.7.1.1.1 緒言

フルキンチニブ（HMPL-013/TAK-113）は、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示す強力なチロシンキナーゼ阻害剤である。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、VEGF シグナル伝達経路は結腸・直腸癌を含む抗癌治療標的として広く認められている。フルキンチニブは現在、結腸・直腸癌、胃癌、子宮内膜癌及び乳癌を含む多数の固形癌を対象として開発中である。

本申請には、フルキンチニブの臨床試験 17 件（健康被験者／非癌被験者を対象とした 9 試験、癌患者を対象とした 8 試験）が含まれる。癌患者を対象とした試験は、いずれもフルキンチニブ単剤療法試験である。臨床試験一覧は 5.2 に示す。臨床試験 17 試験のうち、10 試験が中国で実施された。中国以外の国では、転移性結腸・直腸癌（mCRC）患者を対象とした第 3 相国際共同ピボタル試験〔2019-013-GLOB1 試験（以下、FRESCO-2 試験）〕を含む 7 試験が実施された。

予定する効能又は効果は以下のとおりである。

・治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

本申請には、4 つの臨床生物薬剤学試験を含む 13 の臨床試験で得られた薬物動態（PK）データが含まれる。臨床薬理評価を裏付ける臨床プログラム及び臨床試験の概要を図 2.7.2.1-1 に示す。臨床薬理に関連する試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

本文書では、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示す。フルキンチニブは、通常、成人には 1 日 1 回 5 mg を 3 週間連日投与し、その後 1 週間休薬する。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。

2.7.1.1.1.1 製剤開発の概要

第 1 相臨床試験（2009-013-00CH1 試験）で使用するために、混合及びカプセル充てん工程により [redacted] mg、1 mg 及び 5 mg のフルキンチニブを含有する 3 つの製剤を開発した。添加剤として結晶セルロース、トウモロコシデンプン及びタルクを配合し、[redacted]は、1 mg 及び 5 mg 製剤で同一であった。1 mg 及び 5 mg 製剤は、添加剤とフルキンチニブの混合物を、フルキンチニブとして 1 mg 及び 5 mg 含むように 3 号及び 1 号硬ゼラチンカプセルにそれぞれ充てんした。[redacted] mg 製剤は臨床試験では使用しなかった。添加剤は、日本薬局方に収載されているものを使用し、いずれも新規ではない。

臨床試験に使用した 1 mg 及び 5 mg 製剤の製剤組成は、第 1 相～第 3 相臨床試験を通して同一であり、市販を予定している 1 mg 及び 5 mg 製剤とほぼ同一である。市販予定製剤と食事の影響試験及び第 3 相国際共同ピボタル試験で使用された製剤との比較については 2.7.1.3.3 に示す。市販予定製剤の詳細及びカプセル組成については、3.2.P.1 に示す。

フルキンチニブの臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.5-1 に示す。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験

本項に要約する生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.1-1 に、これらの試験で得られた PK パラメータを表 2.7.1.5-2 に示す。全臨床試験一覧表は 5.2、個々の試験の要約は 2.7.6 に示す。

フルキンチニブの臨床生物薬剤学試験として、生物学的同等性試験（2 試験）及び食事の影響を検討する試験（2 試験）を実施した。2013-013-00CH2 試験では、[redacted]（[redacted]、中国。以下、[redacted] 社）及び [redacted]（旧：[redacted]）（[redacted]、中国。以下、[redacted] 社）で製造された製剤間の生物学的同等性を検討した。2014-013-00CH5 試験では、[redacted] 社及び HUTCHMED（Suzhou）Limited〔旧 Hutchison Medi Pharma（Suzhou）Limited〕（蘇州、中国。以下、HML Suzhou 社）で製造された製剤間の生物学的同等性を検討した（2.7.1.2.2）。本剤の吸収に及ぼす食事の影響は、中国（2012-013-00CH2 試験）では 4 mg、米国（2020-013-00US1 試験）では 5 mg の用量で検討した（2.7.1.2.3）。

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の目的	試験デザイン	治療（用量、投与経路）	被験者 〔例数（男性／女性）、年齢（範囲）〕	添付資料番号 （区分）
2013-013-00CH2	生物学的同等性 （製造施設の変更）	ランダム化、非盲検、 2 期クロスオーバー	試験製剤（[redacted]）： フルキンチニブ 5 mg、経口（5 mg 製剤×1）、空腹時 標準製剤（[redacted]）： フルキンチニブ 5 mg、経口（5 mg 製剤×1）、空腹時	健康被験者 予試験： 6 例（6 例／0 例） 26.8 歳（22～32 歳） 主試験； 22 例（22 例／0 例） 25.3 歳（22～29 歳）	5.3.1.2-1 （参考）
2014-013-00CH5	生物学的同等性 （製造施設の変更）	ランダム化、非盲検、 2 期クロスオーバー	試験製剤（HMLSuzhou）： フルキンチニブ 5 mg、経口（5 mg 製剤×1）、空腹時 標準製剤（[redacted]）： フルキンチニブ 5 mg、経口（5 mg 製剤×1）、空腹時	健康被験者 24 例（24 例／0 例） 27.9 歳（22～37 歳）	5.3.1.2-2 （参考）
2012-013-00CH2	食事の影響 （高脂肪・高カロリー食）	用量漸増期： 非盲検、用量漸増 拡大期： ランダム化非盲検 2 期クロスオーバー	用量漸増期： フルキンチニブ 2、3、4 mg、経口、空腹時 拡大期： フルキンチニブ 4 mg、経口、空腹時／食後	健康被験者 用量漸増期： 9 例（9 例／0 例） 27.9 歳（20.5～38.9 歳） 拡大期： 20 例（20 例／0 例） 25.9 歳（19.8～33.5 歳）	5.3.1.1-1 （参考）
2020-013-00US1	食事の影響 （高脂肪・高カロリー食）	ランダム化、非盲検、 3 期、2 投与順序	第 1 期及び第 2 期： フルキンチニブ 5 mg、経口、空腹時／食後 第 3 期： フルキンチニブ 5 mg 経口投与+ラベプラゾール 40 mg 1 日 1 回経口投与	健康被験者 14 例（13 例／1 例） 40.9 歳（27～52 歳）	5.3.1.1-2 （参考）

HMLSuzhou：HUTCHMED（Suzhou）Ltd、[redacted]：[redacted]、[redacted]、[redacted]：[redacted]、[redacted]

2.7.1.1.3 生体試料中濃度分析法

ヒト血漿、尿及び糞便中のフルキンチニブ及び代謝物を定量する生体試料分析法のバリデーション報告書を 5.3.1.4 に添付する。

なお、生体試料分析を実施した [redacted], [redacted]は 20[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted] に名称変更されたが、本項では [redacted] 社と記載する。

2.7.1.1.3.1 ヒト血漿中のフルキンチニブ及び代謝物濃度の測定法

：添付資料番号 5.3.1.4-1（参考）、-2（参考）、-4（参考）、-5（参考）、-6（参考）、-7（参考）、-8（評価）、-9（評価）及び-10（参考）

血漿中のフルキンチニブ及び代謝物濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法を用いて実施した。生体試料分析法の概要を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　ヒト血漿中のフルキンチニブ及び代謝物濃度の測定法概要

Validation Parameter	Validation at [redacted] ([redacted], China)	Validation at [redacted] ([redacted], China)	Validation at [redacted] ([redacted], US)
Method ID	HMPHPP	HM13HPP	
Calibration range	0.5 to 1000 ng/mL	1.0 to 750 ng/mL	
Analytes	HMPL-013 M2 (HM5012569) M7 (HM5013199)	HMPL-013 M9 (HM5234093) M11 (HM5025423)	
Studies supported	2009-013-00CH1, 2012-013-00CH2, 2012-013-00CH3, 2013-013-00CH2	2014-013-00CH5, 2015-013-00US1	2019-013-GLOB1 [a], 2020-013-00US1, 2020-013-00US2, 2021-013-00US1 [b], 2021-013-00US2 [b], 2021-013-00US3 [b]
Validation Report ：添付資料番号（区分）	8242-296 ：5.3.1.4-1（参考） 8242-296 Addendum 1 ：5.3.1.4-2（参考）	8307-706 ：5.3.1.4-4（参考） 8307-706 Addedum 1 ：5.3.1.4-5（参考） 8307-706 Addendum 2 ：5.3.1.4-6（参考） 8307-706 Addendum 3 ：5.3.1.4-7（参考）	8426-609 ：5.3.1.4-8（評価） 8426-609 Addendum 1 ：5.3.1.4-9（評価） 8426-610 ：5.3.1.4-10（参考）

CV: coefficient of variation; RT: room temperature.

[a] FRESCO-2 Study

[b] Topline PK report only will be submitted in the application

フルキンチニブ、M2（HM5012569）及び M7（HM5013199）の血漿中濃度測定法（検量線範囲：0.5～1000 ng/mL、HMPHPP）を [redacted] 社（中国、[redacted]。以下、[redacted] 社）において開発及びバリデートし、開発初期に実施された臨床試験検体の分析に使用した。M2 及び M7 はフルキンチニブの主要代謝物ではないことが明らかとなった（2.7.2.1.3.3）。

その後、フルキンチニブ、M9（HM5024093）及び M11（HM5025423）の血漿中濃度測定法（以下、HMP13HPP）を [redacted] 社で開発及びバリデートした。検量線範囲は、フルキンチニブを単回又は反復投与後のフルキンチニブ、M9 及び M11 の血漿中濃度範囲に

対応する 1.00～750 ng/mL であった。20[redacted] 年に米国で開始された臨床試験で採取した検体を分析するために、本分析法を[redacted]社（米国、[redacted]。以下、[redacted]社）に移管した。[redacted]社から[redacted]社への測定法 HM13HPP の移管に伴い、クロスバリデーションを実施した。その結果、すべての分析対象物について HM13HPP の性能の一貫性が示され、クロスバリデーションの判定基準を満たした。

2.7.1.2 個々の試験の要約

2.7.1.2.1 生物薬剤学試験

本項に記載した生物薬剤学試験及び関連するフルキンチニブ及びフルキンチニブの主代謝物である M11 の PK パラメータを表 2.7.1.5-2 に要約する。

2.7.1.2.2 生物学的同等性

2.7.1.2.2.1 製造施設の異なるフルキンチニブ製剤間の生物学的同等性
（2013-013-00CH2 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）

（1）目的

主要目的は、中国人健康成人男性被験者を対象として 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 PK を検討し、製造施設の異なる治験薬間の生物学的同等性を評価することであった。

（2）試験デザイン

本試験は、中国人健康男性被験者を対象とした単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。

本試験は、予試験及び主試験の 2 段階で実施した。試験全体の計画被験者数は健康被験者 28 例であり、予試験は 6 例、主試験は 22 例であった。予試験から得たデータは生物学的同等性の統計解析に含めなかった。予試験では、被験者を試験製剤群又は標準製剤群のいずれかに 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。主試験では、被験者を投与順序（試験製剤→標準製剤又は標準製剤→試験製剤）が異なる 2 つの投与群（A 群又は B 群）のいずれかにランダムに割り付けた。フルキンチニブ 5 mg 製剤（標準製剤）は[redacted]社で製造され、フルキンチニブ 5 mg 製剤（試験製剤）は[redacted]社で製造された。

（3）結果

計 28 例の健康男性被験者を本試験に登録し、このうち 6 例が予試験に、22 例が主試験に組み入れられた。

健康被験者にフルキンチニブの試験製剤及び標準製剤を投与したときの平均血漿中濃度推移は同様であった。主試験の 22 例に試験製剤及び標準製剤を投与後の血漿中フルキンチニブの最高血漿中濃度（C_{max}）、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及び投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）の平均値、標準偏差（SD）及び変動係数（%CV）を表 2.7.1.2-1 に示した。試

験製剤群及び標準製剤群いずれの群においても血漿中フルキンチニブの PK パラメータの%CV は比較的小さく、両群の PK パラメータは類似していた。

予試験で得られた PK パラメータ（表 2.7.1.5-2）は生物学的同等性の評価に用いなかった。また、M1+M7 及び M2 の血漿中濃度データは治験総括報告書に示す。

表 2.7.1.2-1　健康被験者にフルキンチニブ試験製剤又は標準製剤 5 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（2013-013-00CH2 試験、主試験）

PK Parameter (unit)	Number of Subjects	Test [a]		Reference [b]	
		Mean ± SD	%CV	Mean ± SD	%CV
C_{max}, ng/mL	22	172 ± 42.5	24.7	160 ± 31.2	19.5
AUC_{last}, ng·h/mL	22	5780 ± 1280	22.1	5660 ± 951	16.8
AUC_{∞}, ng·h/mL	22	6010 ± 1420	23.6	5900 ± 1080	18.2
t_{max}, h	22	3.0 (1.0-4.0)		3.0 (1.5-4.0)	

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity, C_{max}: maximum observed plasma concentration, CV: coefficient of variation, SD: standard deviation, t_{max}: time to reach the maximum observed plasma concentration.
t_{max} is presented as median (minimum, maximum).
[a] Test capsules manufactured by [redacted]
[b] Reference capsules manufactured by [redacted]
Source: 2013-013-00CH2 CSR, Table 15.3-2 and Table 15.3-3.

[redacted] 社及び [redacted] 社で製造された製剤間の生物学的同等性判定結果を表 2.7.1.2-2 に要約する。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の試験製剤／標準製剤の幾何平均値の比はいずれも 100%に近く、幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の基準の範囲内（80%～125%）であった。

表 2.7.1.2-2　生物学的同等性の評価結果（2013-013-00CH2 試験、主試験）

PK Parameter	N	Geometric Least Squares Mean		Bioequivalence (Test/Reference)		Intrasubject
		Test [a]	Reference [b]	GMR, %	90% CI of GMR, %	Variation CV, %
C_{max}, ng/mL	22	166.73	156.50	106.54	(100.15, 113.33)	11.94
AUC_{last}, ng·h/mL	22	5656.09	5592.59	101.14	(97.91, 104.47)	6.25
AUC_{∞}, ng·h/mL	22	5868.16	5819.05	100.84	(97.58, 104.22)	6.34

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration、AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity、CI: confidence interval、C_{max}: maximum plasma concentration, CV: coefficient of variation, GMR: geometric mean ratio.
[a] Test capsules manufactured by [redacted]
[b] Reference capsules manufactured by [redacted]
Source: 2013-013-00CH2 CSR, Table 15.3-1.

（4）結論

[redacted] 社又は [redacted] 社で製造されたフルキンチニブ 5 mg 製剤は、生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.2.2.2 製造施設の異なるフルキンチニブ製剤間の生物学的同等性（2014-013-00CH5 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

（1）目的

主要目的は、中国人健康成人男性被験者を対象として、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 PK を検討し、製造施設の異なる治験薬間の生物学的同等性を評価することであった。

（2）試験デザイン

本試験は、中国人健康男性被験者を対象とした単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。

健康男性被験者 24 例を組み入れる予定であった。被験者を投与順序（試験製剤→標準製剤又は標準製剤→試験製剤）が異なる 2 つの投与群（A 群又は B 群）のいずれかにランダムに割り付けた。フルキンチニブ 5 mg 製剤（標準製剤）は [redacted] 社で製造され、フルキンチニブ 5 mg 製剤（試験製剤）は HML Suzhou 社で製造された。

（3）結果

24 例の被験者をランダムに割り付けた。

本項には、フルキンチニブ及び M11 のデータを要約する。M9 のデータの詳細については、治験総括報告書に記載する。

健康被験者にフルキンチニブの試験製剤及び標準製剤を投与したときの平均血漿中濃度推移は同様であった。試験製剤及び標準製剤を投与後の血漿中フルキンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の平均値、SD 及び%CV を表 2.7.1.2-3 に示した。試験製剤群及び標準製剤群いずれの群においても血漿中フルキンチニブの PK パラメータの%CV は比較的小さく、両群の PK パラメータは類似していた。

表 2.7.1.2-3　健康被験者にフルキンチニブ試験製剤又は標準製剤 5 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ（2014-013-00CH5 試験）

PK Parameter	Number of Subjects	Test [a]		Reference [b]	
		Mean ± SD	%CV	Mean ± SD	%CV
C_{max}, ng/mL	24	158 ± 30.0	19.0	168 ± 19.5	11.7
AUC_{last}, ng·h/mL	24	5430 ± 865	15.9	5590 ± 656	11.7
AUC_{∞}, ng·h/mL	24	5700 ± 982	17.2	5860 ± 776	13.2
t_{max}, h	24	3.0 (1.5-24.0)		3.5 (1.0-4.0)	

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity, C_{max}: maximum observed plasma concentration, CV: coefficient of variation, SD: standard deviation; t_{max}: time to reach the maximum observed plasma concentration.
t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
[a] Test capsules manufactured by HUTCHMED（Suzhou）Limited.
[b] Reference capsules manufactured by [redacted].
Source: 2014-013-00CH5 CSR, Table 15.3-2 and Table 15.3-3.

[redacted] 社及び HML Suzhou 社で製造された製剤間の生物学的同等性判定結果を表 2.7.1.2-4 に要約する。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の試験製剤／標準製剤の幾何平均値の比はい

ずれも 100%に近く、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。これらのデータは、評価したすべての PK パラメータが生物学的同等性の基準を満たしたことを示している。

表 2.7.1.2-4　生物学的同等性の評価結果（2014-013-00CH5 試験）

PK Parameter	N	Geometric Least Squares Mean		Bioequivalence (Test/Reference)		Intrasubject Variation
		Test [a]	Reference [b]	GMR, %	90% CI of GMR, %	CV, %
C_{max}, ng/mL	24	155	166	93.06	(86.23, 100.43)	15.46
AUC_{last}, ng·h/mL	24	5370	5560	96.68	(93.12, 100.37)	7.57
AUC_{∞} ng·h/mL	24	5620	5810	96.81	(93.24, 100.52)	7.59

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{∞}; area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV: coefficient of variation, GMR: geometric mean ratio.

[a] Test capsules manufactured by HUTCHMED（Suzhou）Limited.

[b] Reference capsules manufactured by [redacted].

Source: 2014-013-00CH5 CSR, Table 15.3-1.

試験製剤及び標準製剤投与後の M11 の平均血漿中濃度の推移は同様であり、投与後約 48 時間に C_{max} に達した。試験製剤を投与したときの M11 の全身曝露量は、標準製剤を投与したときと同程度であった（表 2.7.1.2-5）。評価した PK パラメータの代謝物／未変化体比において、いずれも標準製剤及び試験製剤を投与したときで同程度であった。

表 2.7.1.2-5　健康被験者にフルキンチニブ試験製剤又は標準製剤 5 mg を単回経口投与したときの血漿中 M11 の PK パラメータ（2014-013-00CH5 試験）

PK Parameter	Number of Subjects	Test [a]			Reference [b]		
		Mean ± SD	%CV	MPR	Mean ± SD	%CV	MPR
C_{max}, ng/mL	24	15.3 ± 3.41	22.3	0.103	16.8 ± 5.39	32.1	0.105
AUC_{last}, ng·h/mL	24	1320 ± 334	25.4	0.253	1420 ± 472	33.3	0.264
AUC_{∞}, ng·h/mL	18/20 [c]	2080 ± 875	42.2	0.384	2090 ± 828	39.6	0.369
t_{max}, h	24	48 (24.0-72.0)		NC	48 (24.0-72.0)		NC

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity, C_{max}: maximum plasma concentration, CV: coefficient of variation, MPR: metabolite to parent ratio ; NC: not calculated . SD: standard deviation; t_{max}: time to reach the maximum observed plasma concentration.

t_{max} is presented as median (minimum, maximum)

[a] Test capsules manufactured by HUTCHMED（Suzhou）Limited.

[b] Reference capsules manufactured by [redacted].

[c] n=18 for test; n=20 for reference

Source: 2014-013-00CH5 - PK Report, Table 11.5 and Table 11.6; Memo for M271, Table 2.

B 群の被験者 6 例について、試験製剤を投与後 120 時間までに尿及び糞便中に排泄された未変化体+M9+M11 の投与量に対する割合（総累積排泄率）を算出した結果、尿中に約 0.5%、糞便中に約 3.5%であり、いずれも排泄率は低かった。

（4）結論

[redacted] 社又は HML Suzhou 社で製造されたフルキンチニブ 5 mg 製剤は、生物学的に同等であることが示された。

投与後120時間までに回収されたM9及びM11の尿及び糞便中への排泄量は比較的少なく、投与量の5%未満であった。

2.7.1.2.3 食事の影響

2.7.1.2.3.1 健康被験者にフルキンチニブ4 mgを投与したときのPKに対する食事の影響（2012-013-00CH2試験・中国）

：添付資料番号5.3.1.1-1（参考）

（1）目的

主要目的は、健康成人被験者に空腹時又は食後（高脂肪・高カロリー食）にフルキンチニブ4 mgを単回経口投与したときのフルキンチニブ製剤のPKを検討すること、及び経口投与後のフルキンチニブのC_{max}及びAUCに対する食事の影響を評価することであった。

（2）試験デザイン

本試験は、中国人健康男性被験者を対象とした単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2期クロスオーバー試験である。本試験は、用量漸増期及び拡大期の2期に分けて実施された。本試験の予定登録被験者数は健康男性被験者25～29例（用量漸増期：9例、拡大期：20例）であった。

用量漸増期では、被験者に空腹時に2 mg、3 mg又は4 mgの用量でフルキンチニブを投与した。拡大期では、20名の被験者を、以下に示す2群（A群又はB群）のいずれかにランダムに割り付け、いずれもフルキンチニブ4mgを経口投与することとした。

- A群：空腹時／食後：Day 1の空腹時に経口投与／Day 15の食後（高脂肪・高カロリー食）に経口投与。
- B群：食後／空腹時：Day 1の食後（高脂肪・高カロリー食）に経口投与／Day 15の空腹時に経口投与。

（3）結果

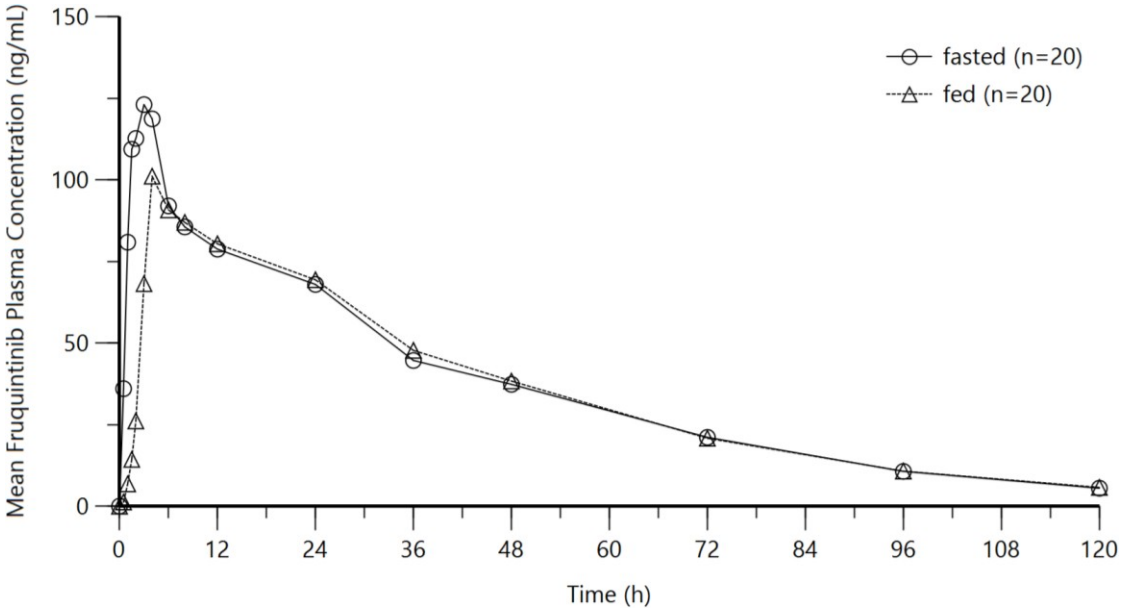
用量漸増期の結果は2.7.2.2.2.1に示す。本項では、拡大期のフルキンチニブのPKデータを要約する。M1+M7及びM2の結果の詳細は、2.7.6.1及び治験総括報告書に示した。

中国人健康男性被験者計29例を本試験に登録し、9例を用量漸増期、20例を拡大期にランダムに割り付けた。

フルキンチニブを食後（高脂肪・高カロリー食）に投与したとき、最高血漿中濃度到達時間〔t_{max}（中央値）〕が1時間延長し、C_{max}（平均値）が低下した。終末相半減期（$t_{1/2}$）（平均値）は、空腹時又は食後投与にかかわらず約26時間であった（図2.7.1.2-1及び表2.7.1.2-6）。

フルキンチニブ曝露量の%CVは、AUCで16%～19%、C_{max}で17%～24%であり、空腹時又は食後（高脂肪・高カロリー食）投与にかかわらず同程度であった。

図 2.7.1.2-1　健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブ濃度推移
（2012-013-00CH2 試験、PK 解析対象集団）



n = number of subjects
Source: 2012-013-00CH2 – PK Report, Figure 6.

表 2.7.1.2-6　健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータ
（2012-013-00CH2 試験）

PK Parameter	Number of Subjects	Fed		Fasted	
		Mean ± SD	%CV	Mean ± SD	%CV
C_{max}, ng/mL	20	108 ± 25.7	23.7	129 ± 21.7	16.8
AUC_{last}, ng·h/mL	20	4258 ± 686	16.1	4421 ± 790	17.9
AUC_{∞}, ng·h/mL	20	4490 ± 756	16.8	4644 ± 881	19.0
t_{max}, h	20	4.0 (4.0 - 24.0)		3.0 (1.0 - 4.0)	

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity, C_{max}: maximum observed plasma concentration, CV: coefficient of variation, SD: standard deviation. t_{max}: time to reach the maximum observed plasma concentration.
t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
Source: 2012-013-00CH2 – CSR, Table 15.3-1; Memo for M271, Table 4.

C_{max}、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}）及び AUC_{∞} について生物学的同等性の評価を実施した。その結果、食後（高脂肪・高カロリー食）投与したときの C_{max}、AUC_{24} 及び AUC_{∞}の幾何平均値は、空腹時に投与したときと比較し、それぞれ 17.1%、11.7%及び 2.8%減少した。AUC の減少は統計学的に有意ではなく、AUC_{24} 及び 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（表 2.7.1.2-7）。C_{max} では、幾何平均値の比の 90% CI は、生物学的同等性の範囲をわずかに下回った。

表 2.7.1.2-7　健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータの統計学的比較（2012-013-00CH2 試験）

PK Parameter	Geometric Least-Squares Mean				Fed/Fasted Percentage LS GMR, % [90% CI]
	N	Fed	N	Fasted	
C_{max}, ng/mL	20	105.50	20	127.32	82.9 [76.7, 89.5]
AUC_{24}, ng·h/mL	20	1728.83	20	1957.07	88.3 [84.3, 92.6]
AU C_{∞}, ng·h/mL	20	4427.06	20	4557.02	97.2 [94.0, 100.4]

AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV: coefficient of variation; GMR: geometric mean ratio.
Source: 2012-013-00CH2 – CSR Report, Table 15.3-2; Memo for M271, Table 4.

フルキンチニブ 4 mg を空腹時に経口投与後 72 時間までの未変化体の尿中への排泄率は投与量の 0.37%であり、未変化体、M1+M7 及び M2 を合わせた尿中への総累積排泄率の平均値は 0.59%であった。また、糞便中への未変化体の排泄率は投与量の 1%以下であり、未変化体、M1+M7 及び M2 を合わせても 0.14%～1.6%であった。

（4）結論

食後（高脂肪・高カロリー食）にフルキンチニブ 5 mg を投与したとき、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が、AUC_{∞}は生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であった。尿及び糞便中への未変化体、M1+M7 及び M2 の累積排泄率は低かった。

2.7.1.2.3.2 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を投与したときの PK に対する食事の影響（2020-013-00US1 試験・米国）

：添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）

（1）目的

主要目的は、健康成人被験者に空腹時又は食後（高脂肪・高カロリー食）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ニブの PK を検討すること、及び空腹時の健康成人被験者にフルキンチニブ 5 mg を単独で、又はラベプラゾール〔プロトンポンプ阻害剤（PPI）〕と併用投与したときのフルキンチニブの PK を検討することであった。

（2）試験デザイン

本試験は、欧米人の健康な男性又は女性成人被験者を対象とした単一施設、ランダム化、非盲検、3 期、2 投与順序試験である。第 1 期及び第 2 期では、被験者を 2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け、第 3 期ではすべての被験者に同じ投与を行った。

第 1 期及び第 2 期：被験者 14 例を 2 つの投与順序のうちの 1 つにランダムに割り付けた。

- 食後／空腹時：Day 1 にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）に投与、Day 15 にフルキンチニブ 5 mg を空腹時に投与した。
- 空腹時／食後：Day 1 にフルキンチニブ 5 mg を空腹時に投与、Day 15 にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）に投与した。

高脂肪・高カロリー食は約 800～1000 kcal で、食事の総カロリーの 50%を脂肪とした。

第 3 期：Day 23～28 までの朝、すべての被験者にラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 29 の朝、すべての被験者にラベプラゾール 40 mg を空腹時に経口投与し、その 1 時間後にフルキンチニブ 5 mg を経口投与し、更に昼食時まで絶食を継続した。

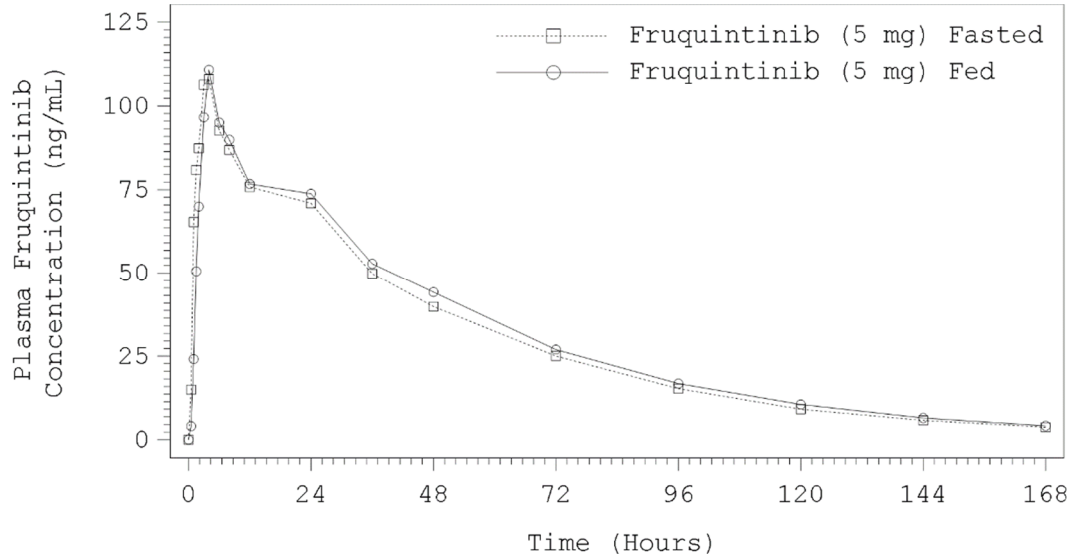
（3）結果

本項には食事の影響に関する結果を示す。ラベプラゾールとの薬物相互作用に関するデータの要約は 2.7.2.2.5.2.1 に示す。

健康成人被験者 14 例が試験にランダム割り付けされ、13 例（92.9%）が男性であった。1 例は第 1 期（食後投与）を完了したが、第 2 期（空腹時投与）の開始前に試験を中止した。また別の被験者 1 例は第 2 期（食後投与）の 96 時間の採血を完了した時点で試験を中止した。

食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時のフルキンチニブの血漿中濃度は同様に推移した（図 2.7.1.2-2）。フルキンチニブの t_{max} の中央値は空腹時又は食後投与にかかわらず 4 時間であった（表 2.7.1.2-8）。フルキンチニブの $t_{1/2}$ の平均値は約 32～34 時間であった。フルキンチニブの C_{max} 及び AUC の%CV は、空腹時投与と食後（高脂肪・高カロリー食）投与で同程度であった（約 17%～24%）。

図 2.7.1.2-2　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブ濃度推移
（2020-013-00US1 試験、PK 解析対象集団）



Source: 2020-013-00US1 CSR, Figure 2.
Mean, N = 14.

表 2.7.1.2-8　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータ（2020-013-00US1 試験）

PK Parameter	Fed			Fasted		
	N	Mean ± SD	%CV	N	Mean ± SD	%CV
C_{max}, ng/mL	14	116 ± 20.2	17.4	13	120 ± 25.9	21.6
AUC_{last}, ng·h/mL	13	5348 ± 1109	20.7	13	4999 ± 1154	23.1
AUC_{∞}, ng·h/mL	14	5438 ± 1281	23.6	13	5218 ± 1251	24.0
t_{max}, h	14	4.0 (2.0-6.0)		13	4.0 (1.5-8.0)	

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV: coefficient of variation, SD: standard deviation; t_{max}: time to reach the maximum observed plasma concentration.
t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
Source: 2020-013-00US1 CSR, Table 14.2.1.2.

フルキンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}について生物学的同等性の評価を実施した。統計解析の結果から、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比は 1 に近く、その 90% CI はすべて生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であったことから、高脂肪・高カロリー食はフルキンチニブの血漿中曝露量に影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.1.2-9）。

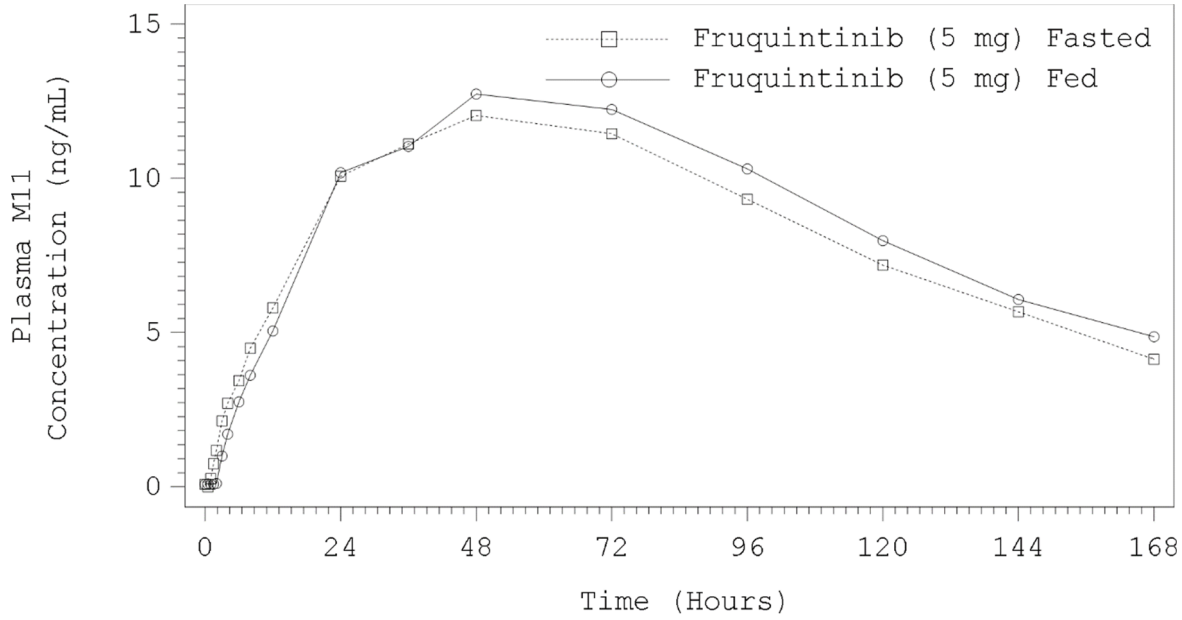
表 2.7.1.2-9　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブの PK パラメータの統計学的比較（2020-013-00US1 試験）

Parameter	Geometric Least-Squares Mean				Fed/Fasted Percentage	Intra subject
	N	Fed	N	Fasted	GMR [90% CI]	%CV
C_{max}, ng/mL	14	114.34	13	117.74	0.97 [0.86, 1.10]	18.0
AUC_{last}, ng·h/mL	13	5189.80	13	4907.65	1.06 [0.99, 1.13]	8.9
AUC_{∞}, ng·h/mL	14	5286.99	13	5107.71	1.04 [0.97, 1.11]	9.7

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV: coefficient of variation; GMR: geometric mean ratio; N: number of subjects.
Source: 2020-013-00US1 CSR, Table 8.

M11 の血漿中濃度は、食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時投与にかかわらず同様に推移した（図 2.7.1.2-3）。投与後約 48 時間に C_{max} に到達し、食後又は空腹時投与にかかわらず同程度であった。M11 の曝露量は空腹時又は食後投与にかかわらず同程度であることが示された。未変化体に対する代謝物の比も食後投与と空腹時投与で同程度であった（表 2.7.1.2-10）。

図 2.7.1.2-3　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中 M11 濃度推移
（2020-013-00US1 試験、PK 解析対象集団）



Source: 2020-013-00US1 CSR, Figure 2.
Mean, N = 14.

表 2.7.1.2-10　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中 M11 の PK パラメータ
（2020-013-00US1 試験）

PK Parameter	Fed				Fasted			
	N	Mean ± SD	%CV	MPR	N	Mean ± SD	%CV	MPR
C_{max}, ng/mL	13	13.5 ± 4.2	31.2	0.125	12	12.7 ± 4.6	35.9	0.111
AUC_{last}, ng·h/mL	12	1516 ± 398	26.3	0.301	12	1404 ± 536	38.2	0.300
AUC_{∞}, ng·h/mL	11	2055 ± 661	32.2	0.403	12	1834 ± 687	37.5	0.370
t_{max}, h	13	48.0 (24.0-96.0)		---	12	48.0 (36.0-72.0)		---

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV: coefficient of variation; MPR: metabolite to parent ratio; N: number of subjects; SD: standard deviation; t_{max}: time to reach the maximum observed plasma concentration.
t_{max} is presented as median (minimum, maximum)
Source: 2020-013-00US1 CSR, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.7.

M11 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}について生物学的同等性の評価を実施した。統計解析の結果、C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比は 1 に近く、その 90% CI はすべて生物学的同等性の範囲内（80%～125%）であったことから、高脂肪食は M11 の血漿中曝露量に影響を及ぼさないことが示された（表 2.7.1.2-11）。

表 2.7.1.2-11　健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を食後（高脂肪・高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与したときの血漿中 M11 の PK パラメータの統計学的比較（2020-013-00US1 試験）

Parameter	Geometric Least-Squares Mean				Fed/Fasted Percentage	Intra subject
	N	Fed	N	Fasted	GMR [90% CI]	%CV
C_{max}, ng/mL	13	12.76	12	12.40	1.03 [0.93, 1.15]	13.9
AUC_{last}, ng·h/mL	12	1437.87	12	1364.49	1.05 [0.96, 1.15]	10.8
AUC_{∞}, ng·h/mL	11	1919.69	12	1782.73	1.08 [0.96, 1.21]	13.1

AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; CV: coefficient of variation; GMR: geometric mean ratio; N: number of subjects.
Source: 2020-013-00US1 CSR, Table 9.

（4）結論

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、フルキンチニブ及び M11 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の範囲内（80%～125%）であり、食事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。

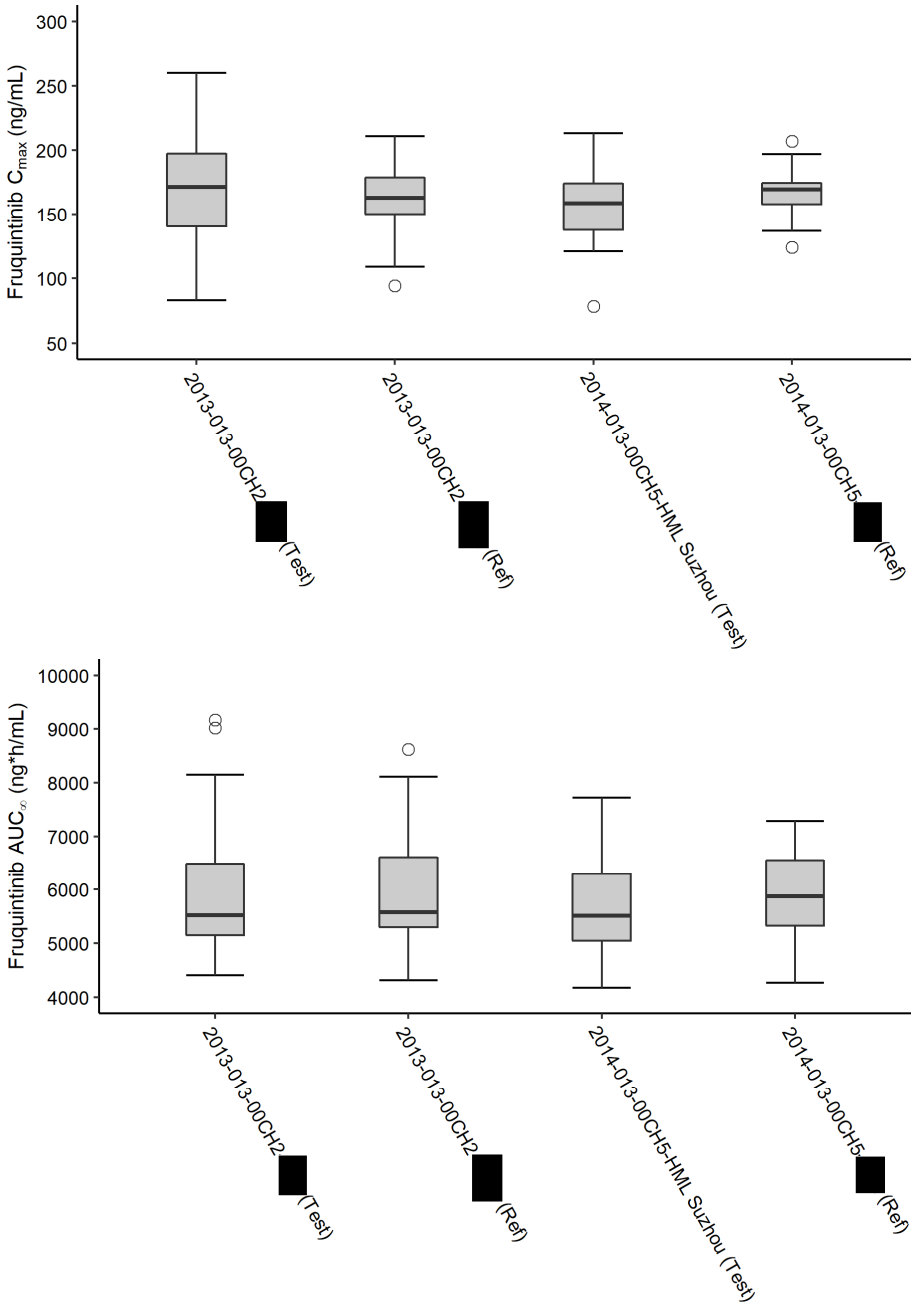
2.7.1.3 試験間の比較検討

2.7.1.3.1 製造施設の異なるフルキンチニブ製剤の試験間比較

2013-013-00CH2 試験及び 2014-013-00CH5 試験の結果より、製造施設の異なるフルキンチニブカプセルは生物学的同等性の基準を満たした（2.7.1.1.2）。これら 2 試験で得られた PK パラメータを試験間で比較した結果を図 2.7.1.3-1 に示す。

C_{max} 及び AUC_{∞}の中央値は 2 試験間で同程度であった。さらに、t_{max} の中央値は両試験で 3.0～3.5 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 2013-013-00CH2 試験で 23.8～24.4 時間、2014-013-00CH5 試験で 25.5 時間であり、その他の PK パラメータについても類似性が認められた。

図 2.7.1.3-1　製造施設の異なるフルキンチニブ製剤の C_{max} 及び AUC_{∞} の試験間比較
（PK 解析対象集団）



AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum observed plasma concentration; IQ: interquartile range; Ref: reference.
The lower and upper hinges correspond to the first and third quartiles (the 25th and 75th percentiles). The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than 1.5 × IQR from the hinge. The lower whisker extends from the hinge to the smallest value at most -1.5 × IQR of the hinge. Data beyond the end of the whiskers are outliers and are plotted individually as circles.
2013-013-00CH2, N = 22 (pivotal stage)
2014-013-00CH5, N = 24
Source: Memo for M271, Figure 1

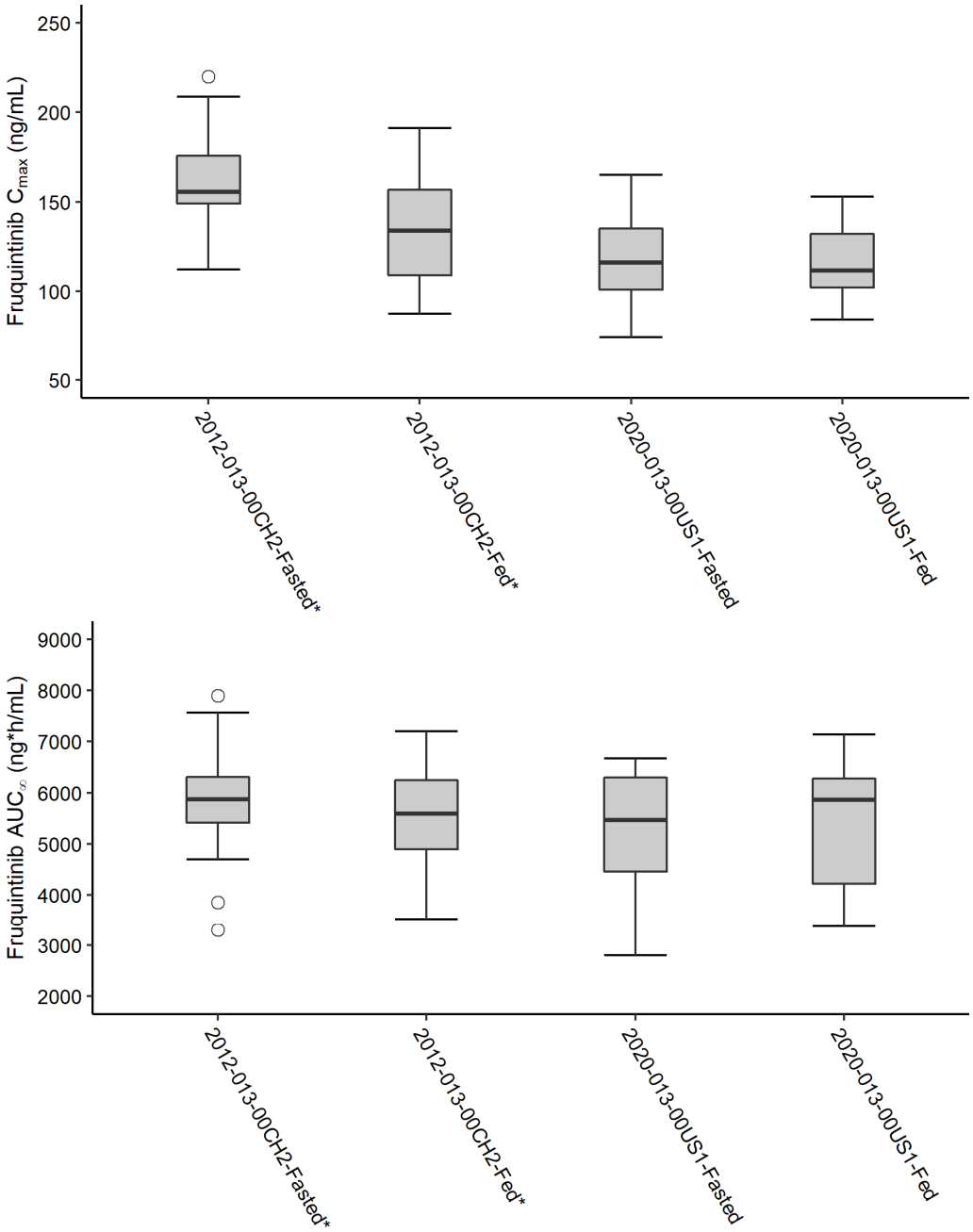
2.7.1.3.2 フルキンチニブの PK に及ぼす食事の影響

フルキンチニブを食後（高脂肪・高カロリー食）に投与したときの PK は、空腹時に比べ臨床的に意味のある影響を受けないと考えられた。

2012-013-00CH2 試験（中国で実施）では食事の影響による曝露量増加の可能性を考慮して、フルキンチニブ 4 mg（1 mg 製剤×4）での食事の影響を検討した。その後、推奨臨床用量は 5mg 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。

2012-013-00CH2 試験では、空腹時投与に比べ食後（高脂肪・高カロリー食）投与では、C_{max}（幾何平均値）は約 17%低下し、t_{max}（中央値）は 1 時間遅延したが、AUC（幾何平均値）は低下しなかった（表 2.7.1.2-6）。2020-013-00US1 試験では、C_{max} 及び AUC の中央値に対する食事の影響は認められず、いずれの投与条件下でも t_{max} の中央値は同程度であった（表 2.7.1.2-8）。投与量を 5 mg に補正したときの空腹時投与及び食後投与における C_{max} 及び AUC_{∞}の箱ひげ図を図 2.7.1.3-2 に示す。曝露量は試験全体を通じて概して空腹時と食後（高脂肪・高カロリー食）で同程度であった。

図 2.7.1.3-2 C_{max} 及び AUC_{∞} における食事の影響の試験間比較
（2012-013-00CH2 試験及び 2020-013-00US1 試験、PK 解析対象集団）



AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum observed plasma concentration; IQR: interquartile range.

* PK parameters for 2012-013-00CH2 have been dose-normalized to 5 mg.

The lower and upper hinges correspond to the first and third quartiles (the 25th and 75th percentiles). The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than 1.5 × IQR from the hinge. The lower whisker extends from the hinge to the smallest value at most -1.5 × IQR of the hinge. Data beyond the end of the whiskers are outliers and are plotted individually as circles.

2012-013-00CH2, N = 20

2020-013-00US1, N = 13-14

Source: Memo for M271, Figure 2.

2.7.1.3.3 製剤変更の影響

2.7.1.3.3.1 臨床試験で使用した製剤

2.7.1.1.1.1 項に記載したとおり、フルキンチニブの臨床開発プログラム全体を通じて使用された製剤は単一の剤形（カプセル剤）である。

フルキンチニブの臨床試験で使用した製剤は、[redacted] 社、[redacted] 社及び HML Suzhou 社の 3 製造施設で製造された。

[redacted] 社及び [redacted] 社で製造されたフルキンチニブ製剤の生物学的同等性は 2013-013-00CH2 試験（2.7.1.2.2.1）で、[redacted] 社及び HML Suzhou 社で製造されたフルキンチニブ製剤の生物学的同等性は 2014-013-00CH5 試験（2.7.1.2.2.2）で検証されている。臨床試験で使用された製剤の一覧を表 2.7.1.5-1 に示す。

2.7.1.3.3.2 市販予定製剤と主要な臨床試験及び主要な安定性試験で使用された製剤の比較

中国で実施した主要な第 3 相ピボタル試験（FRESCO 試験）及び第 3 相国際共同ピボタル試験（FRESCO-2 試験）並びに主要な安定性試験で使用した 1 mg 及び 5 mg 製剤の処方及び製造工程は、[redacted]及び[redacted]を除き、市販予定の 1 mg 及び 5 mg 製剤と同一である。

市販予定製剤と中国で実施された第 3 相ピボタル試験（FRESCO 試験）で使用された製剤では、[redacted]及び[redacted]、並びに製剤の製造施設が異なっている。In vitro 溶出試験の結果より、[redacted]及び製造施設の変更は、溶出プロファイルに影響を与えないことが示された（3.2.P.2.2）。さらに、中国の第 3 相ピボタル試験（FRESCO 試験）で使用した製剤の製造施設変更が製剤の C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさないことは、2014-013-00CH5 試験により確認された。市販予定製剤と第 3 相国際共同ピボタル試験（FRESCO-2 試験）及び主要な安定性試験で使用した製剤の違いは、市販用製剤の[redacted]の変更及び[redacted]のみであり、これが溶出性に影響を及ぼさないことは確認済みである。

市販予定製剤の原薬は、第 3 相ピボタル試験（FRESCO 試験）又は主要な安定性試験で使用した製剤の原薬とその製造工程及び製造施設が異なる。第 3 相ピボタル試験（FRESCO 試験）で使用した製剤の原薬は [redacted] 社で複数の製法で製造されたのに対し、市販用原薬は、[redacted], [redacted]において実生産工程により製造される。開発段階で使用した工程と実生産工程の違いについては 3.2.S.2.6 に記載する。実生産工程を含む複数の工程で製造されたフルキンチニブのロット及び [redacted] 社又は [redacted], [redacted]で製造されたフルキンチニブの各ロットの品質は、分析及び不純物プロファイルを評価した結果、同等であることが示されている（3.2.S.4.4）。

さらに、複数の製造施設で製造した原薬を用いて製造した製剤ロットの in vitro 溶出試験の結果、[redacted] 溶液中の溶出率は 15 分以内に 85%以上であった。以上の結果より、これらの製剤の溶出プロファイルは同等であると考えられた。（3.2.P.2.2.）。

以上の結果より、市販予定製剤は、主要な臨床試験及び主要な安定性試験で使用された製剤と同等であると結論づけた。

2.7.1.4 参考文献

該当せず

2.7.1.5 付録

フルキンチニブの臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1.5-1 に、フルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK パラメータを表 2.7.1.5-2 及び表 2.7.1.5-3 に示す。

表 2.7.1.5-1　臨床試験で使用したフルキンチニブ製剤の一覧

Study Number	[redacted] mg カプセル（1 号）	1 mg カプセル（3 号）	5 mg カプセル（1 号）	5 mg カプセル（1 号）	1 mg カプセル（3 号）	5 mg カプセル（1 号）
	A	B	C	A	D	E
生物薬剤学試験						
2012-013-00CH2	-	X	-	-	-	-
2013-013-00CH2	-	-	X	X	-	-
2014-013-00CH5	-	-	X	-	-	-
2020-013-00US1	-	-	-	-	-	X
臨床薬理試験						
2015-013-00CH2	［^{14}C］フルキンチニブを含有する 2015-013-00CH2 試験用製剤					
2020-013-00US2	-	-	-	-	-	X
2021-013-00US1 [b]	-	-	-	-	X	X
2021-013-00US2 [b]	-	-	-	-	X	X
2021-013-00US3	-	-	-	-	-	X
臨床試験（単剤療法）						
2009-013-00CH1	X [a]	X	-	X	-	-
2012-013-00CH1	-	X	X	-	-	-
2012-013-00CH3	-	X	-	X	-	-
2013-013-00CH1 [c]	-	X	X	-	-	-
2014-013-00CH1 [d]	-	X	X	-	-	-
2015-013-00CH1 [d]	-	X	X	-	-	-
2015-013-00US1	-	-	-	-	X	X
2019-013-GLOB1 [e]	-	-	-	-	X	X
臨床試験（併用）						
2014-013-00CH3 [d]	-	X	X	-	-	-
2016-013-00CH1 [d]	-	X	X	-	-	-
2018-013-00CH3 [d]	-	X	X	-	-	-
2020-013-00US3 [d]	-	-	-	-	X	X

Capsule shell A: size 1 with [redacted] Cap [redacted] Body [redacted], used for China clinical batches manufactured at [redacted] at early stage of development;
Capsule shell B: size 3 with [redacted] Cap [redacted] Body [redacted], used for China clinical and registration batches;
Capsule shell C: size 1 with [redacted] Cap [redacted] Body [redacted], used for China clinical and registration batches;
Capsule shell D: size 3 with [redacted] Cap [redacted] Body [redacted], used for China process validation, commercial, and clinical batches used in studies conducted outside of China;
Capsule shell E: size 1 with [redacted] Cap [redacted] Body [redacted], used for China process validation, commercial, and clinical batches used in studies conducted outside of China.

[a] The batch of the [redacted]-mg capsule was allocated to Study 2009-013-00CH1 but not used in the study.
[b] Ongoing clinical pharmacology studies at time of this application.
[c] FRESCO Study
[d] Studies conducted in patients with other cancers unrelated to the proposed indications of this application.
[e] FRESCO-2 Study
Source: 3.2.P.2, Table 1

表 2.7.1.5-2　生物薬剤学試験及び PK パラメータの要約（フルキンチニブ）

Study Number 添付文書番号	Study Objective(s)	Study Design	Subjects (No. M/F, Type, Age: Mean [Range])	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Fruquintinib PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Pharmacokinetic Studies									
2013- 013-00CH2 5.3.1.2-1	PK after a single dose fruquintinib 5-mg capsule from 2 sites under fasted conditions (manufacture change)	Open-label, randomized, single dose, 2-period crossover Two stage: Exploratory Pilot, Pivotal	Total: 28 (28/0) healthy subjects Pilot: 6 (6/0) 26.8 (21-31) years Pivotal: 22 (22/0) 25.3 (21-28) years	Test: Fruquintinib 5 mg, oral (1 × 5-mg capsules) manufactured at [redacted]	Pilot: 151 (12.8)	Pilot: 3.0 (2.0, 4.0)	Pilot: 5050 (11.4)	Pilot: 5220 (14.6)	Pilot: 22.0 (5.11)
					Pivotal: 167 (26.6)	Pivotal: 3.0 (1.0, 4.0)	Pivotal: 5660 (21.0)	Pivotal: 5870 (22.2)	Pivotal: 23.8 (4.88)
				Reference: Fruquintinib 5 mg, oral (1 × 5-mg capsules) manufactured at [redacted]	Pilot: 144 (9.6)	Pilot: 3.0 (3.0, 4.0)	Pilot: 5020 (20.5)	Pilot: 5190 (23.0)	Pilot: 22.6 (6.30)
					Pivotal: 157 (21.4)	Pivotal: 3.0 (1.5, 4.0)	Pivotal: 5590 (16.0)	Pivotal: 5820 (17.3)	Pivotal: 24.4 (4.41)
2014- 013-00CH5 5.3.1.2-2	PK after a single dose fruquintinib 5-mg capsule from 2 sites under fasted conditions (manufacture change)	Open-label, randomized, single dose, 2-period crossover	24 (24/0) healthy subjects 27.9 (3.62) years	Test: Fruquintinib 5 mg, oral (1 × 5-mg capsules) manufactured at HML Suzhou	155 (21.3)	3.0 (1.5, 24.0)	5370 (15.6)	5620 (17.0)	25.5 (4.5)
				Reference: Fruquintinib 5 mg, oral (1 × 5-mg capsules) manufactured at [redacted]	166 (12.0)	3.5 (1.0, 4.0)	5560 (12.0)	5810 (13.6)	25.5 (5.3)

表 2.7.1.5-2　生物薬剤学試験及び PK パラメータの要約（フルキンチニブ）（続き）

Study Number 添付文書番号	Study Objective(s)	Study Design	Subjects (No. M/F, Type, Age: Mean [Range])	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	Fruquintinib PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Extrinsic Factor Studies									
2012- 013-00CH2	PK after a single dose fruquintinib 4 mg capsule under fasted and fed conditions (high-fat meal)	Open-label, randomized, 2-period, crossover	Total: 29 (29/0) healthy subjects	Fruquintinib 4 mg, oral, Fasted	127 (17.1)	3.0 (1.0, 4.0)	4347 (19.5)	4557 (20.8)	25.7 (4.28)
5.3.1.1-1		Two stage: Dose Escalation (fasted)[a] Expansion Stage (FE)	Dose Escalation: 9 (9/0) 26.8 (21-31) years FE: 20 (20/0) 25.9 (19-33) years		106 (24.3)	4.0 (4.0, 24.0)	4204 (16.6)	4427 (17.6)	26.1 (4.66)
2020- 013-00US1	PK after a single dose fruquintinib 5-mg capsule under fasted and fed conditions (high-fat meal)	Open-label, randomized, 3-period, 2- sequence Period 1 and Period 2: Food Effect Crossover Period 3: Drug Interaction[b]	14 (13/1) healthy subjects 40.9 (27-52) years	Fruquintinib 5 mg, oral, Fasted	117 (22.2)	4.0 (1.5, 8.0)	4860 (26.2)	5058 (27.6)	33.6 (9.46)
5.3.1.1-2					114 (17.6)	4.0 (2.0, 6.0)	5230 (22.9)	5287 (25.7)	32.1 (6.89)

AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{∞}: area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, [redacted]: manufactured by [redacted], [redacted], C_{max}: maximum concentration; CV: coefficient of variation, DE: dose escalation stage; FE: food effect, HML Suzhou: manufactured by HUTCHMED (Suzhou) Limited, M: male, F: female, No.: number; PK: pharmacokinetic(s), [redacted]: manufactured by [redacted], [redacted], $t_{1/2}$: terminal half-life.

[a] Dose escalation data presented in Module 2.7.2

[b] Drug interaction data presented in Module 2.7.2

C_{max} and AUCs values are presented as geometric mean (geometric %CV), t_{max} is presented as median (minimum, maximum), and $t_{1/2}$ is presented as mean (standard deviation).

Sources: As indicated in the study reports in the table; the source for study 2012-013-00CH2 is based on Memo for M271, Table 3.

表 2.7.1.5-3　生物薬剤学試験及び PK パラメータの要約（M11）

Number 添付文書番号	Study Objective(s)	Study Design	Subjects (No. M/F, Type, Age: Mean [Range])	Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]	M11 PK Parameters				
					C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Pharmacokinetic Study									
2014- 013-00CH5; 5.3.1.2-2	PK after a single dose fruquintinib 5-mg capsule from 2 sites (manufacture change)	Open-label, randomized, single dose, 2-period crossover	24 (24/0) healthy subjects	Test: Fruquintinib 5 mg, oral (1 × 5-mg capsules) manufactured at HML Suzhou	14.9 (22.4) [0.103]	48.0 (24.0, 72.0)	1280 (25.8) [0.253]	1910 (44.2) [0.384]	57.9 (22.8)
				Reference: Fruquintinib 5 mg, oral (1 × 5-mg capsules) manufactured at [redacted]	16.0 (32.4) [0.105]	48.0 (24.0, 72.0)	1350 (33.4) [0.264]	1940 (41.9) [0.3969]	58.8 (23.1)
Extrinsic Factor Study									
2020-013-00US1 5.3.1.1-2	PK after a single dose fruquintinib 5-mg capsule under fasted and fed conditions (high-fat meal)	Open-label, randomized, 3-period, 2-sequence Period 1 and Period 2: food effect, crossover Period 3: drug interaction[b]	14 (13/1) healthy subjects40.9 (27-52) years	Fruquintinib 5 mg, oral, Fasted	12.2 (30.1) [0.111]	48.0 (36.0, 72.0)	1336 (31.4) [0.300]	1729 (36.6) [0.370]	65.2 (37.3)
				Fruquintinib 5 mg, oral, Fed	13.0 (30.7) [0.125]	48.0 (24.0, 96.0)	1474 (24.0) [0.301]	1969 (30.6) [0.403]	65.7 (25.2)

AUC_{last}: area under the concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration, AUC_{∞}: area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, C_{max}: maximum concentration, CTD: common technical document, CV: coefficient of variation, DE: dose escalation stage, FE: food effect, HML Suzhou: manufactured by HUTCHMED (Suzhou) Limited, M: male, F: female, No.; number, PK: pharmacokinetic(s), [redacted]: manufactured by [redacted], [redacted], $t_{1/2}$: terminal half-life.

[a] Dose escalation data presented in Module 2.7.2

[b] Drug interaction data presented in Module 2.7.2

C_{max} and AUCs values are presented as geometric mean (geometric %CV), t_{max} is presented as median (minimum, maximum), and $t_{1/2}$ is presented as mean (standard deviation). The mean metabolite to parent ratio is presented in square brackets.

Sources: As indicated in the reports in the table.

目次

略号一覧表 6
2.7.2 臨床薬理試験 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 16
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 16
2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした試験 19
2.7.2.2.3 患者を対象とした試験 26
2.7.2.2.4 内因性要因を検討した試験 38
2.7.2.2.5 外因性要因を検討した試験 44
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 53
2.7.2.3.1 フルキンチニブの PK 53
2.7.2.3.2 薬物動態特性 62
2.7.2.3.3 ファーマコメトリクス解析 65
2.7.2.3.4 内因性要因 86
2.7.2.3.5 外因性要因 95
2.7.2.3.6 QTc/QTc 間隔に及ぼす影響 98
2.7.2.3.7 用量設定の根拠及び妥当性 99
2.7.2.4 特別な試験 101
2.7.2.5 参考文献 102
2.7.2.6 付録 102

表

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験一覧 11
表 2.7.2.2-1 健康被験者にフルキンチニブ 2～4 mg を単回投与したときのフルキンチニブの PK パラメータ（2012-013-00CH2 試験、ITT 解析対象集団） 20
表 2.7.2.2-2 健康被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブ及び代謝物の平均曝露量及び総血漿中曝露量に対する割合（%） （2015-013-00CH2 試験） 24
表 2.7.2.2-3 健康被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5mg/kg/100 μCi を単回経口投与したときの尿及び糞便中の代謝物組成（% of Dose）（2015-013-00CH2 試験） 24
表 2.7.2.2-4 フルキンチニブ 5 mg を QD 又は QD 3/1 レジメンで投与したときの フルキンチニブの PK パラメータ（2009-013-00CH1 試験） 29
表 2.7.2.2-5 転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブ 4 mg を QD レジメン又は 5 mg を QD 3/1 レジメンで投与したときのフルキンチニブの PK パラメータ（2012-013-00CH3 試験） 31

表 2.7.2.2-6 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の フルキンチニブ及び M11 の C_{max} 及び AUC_{24} の用量比例性に関する統計解析（用量補正：5mg） （2015-013-00US1 試験、PK Evaluable Population） 34
表 2.7.2.2-7 日本人転移性結腸・直腸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の PK パラメータの概要（FRESCO-2 試験安全性導入期、PK Parameter Set） 36
表 2.7.2.2-8 肝機能障害被験者（中等度）及び肝機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（中等度肝機能障害被験者）又は 5 mg（肝機能正常被験者）を単回経口投与したときの フルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析（2021-013-00US1 試験、PK Evaluable Population） 41
表 2.7.2.2-9 腎機能障害被験者（中等度及び重度）及び腎機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（重度腎機能障害被験者）又は 5 mg（中等度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者）を単回経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析（2021-013-00US2 試験、PK Evaluable Population） 44
表 2.7.2.2-10 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はラベプラゾール 40 mg と併用 投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータ （2020-013-00US1 試験、PK Evaluable Population） 46
表 2.7.2.2-11 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はラベプラゾール 40 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析（2020-013-00US1 試験、PK Evaluable Population） 46
表 2.7.2.2-12 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はイトラコナゾール 400/200 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータ（2020-013-00US2 試験、PK Evaluable Population） 48
表 2.7.2.2-13 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はイトラコナゾール 400/200 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析（2020-013-00US2 試験、PK Evaluable Population） 49
表 2.7.2.2-14 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はリファンピシン 600 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析（2020-013-00US2 試験、PK Evaluable Population） 49
表 2.7.2.2-15 健康被験者にダビガトランエテキシレート 150 mg 又はロスバスタチン 10 mg を単剤又はフルキンチニブ 5 mg と併用投与したときのダビガトランエテキシレート、 ロスバスタチン、フルキンチニブ及び M11 の PK パラメータ（2021-013-00US3 試験、PK Evaluable Population） 51
表 2.7.2.2-16 健康被験者にダビガトランエテキシレート 150 mg を単剤又は フルキンチニブ 5 mg と併用投与したときのダビガトランの PK パラメータに関する比較解析（2021-013-00US3 試験、PK Evaluable Population） 52
表 2.7.2.2-17 健康被験者にロスバスタチン 10 mg を単剤又はフルキンチニブ 5 mg と併用投与したときのロスバスタチンの PK パラメータに関する比較解析（2021-013-00US3 試験、PK Evaluable Population） 52

表 2.7.2.3-1　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 PK パラメータの要約 54
表 2.7.2.3-2　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 M11 の PK パラメータの要約 54
表 2.7.2.3-3　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 フルキンチニブの PK パラメータの要約 56
表 2.7.2.3-4　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の 定常状態におけるフルキンチニブの PK パラメータの要約 57
表 2.7.2.3-5　癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回又は 1 日 1 回連日経口投与したときの M11 の PK パラメータの要約（2015-013-00US1 試験、PK Evaluable Population） 58
表 2.7.2.3-6　健康被験者及び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フルキンチニブ及び M11 の曝露量パラメータの比較 59
表 2.7.2.3-7　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 フルキンチニブの曝露量に及ぼす CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響 AUC∞及び C_{max} の幾何平均値の比の予測結果 67
表 2.7.2.3-8　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 M11 の曝露量に及ぼす CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響 AUC∞及び C_{max} の幾何平均値の比の予測結果 67
表 2.7.2.3-9　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のジゴキシン 及びロスバスタチンの曝露量に及ぼす影響 ジゴキシン及びロスバスタチンの AUC∞及び C_{max} の幾何平均値の比の予測結果 68
表 2.7.2.3-10　PopPK モデルの最終モデルのパラメータの推定値（HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER 試験） 70
表 2.7.2.3-11　開始用量に基づく曝露量を用いた OS の最終 E-R モデルパラメータの推定値 76
表 2.7.2.3-12　フルキンチニブ濃度のモデルに基づく ΔΔQTcP の 平均値（90% CI）の推定結果 84
表 2.7.2.3-13　M11 濃度のモデルに基づく ΔΔQTcP の平均値（90% CI）の推定結果 86
表 2.7.2.3-14　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 C1D21 における QTcP の時点別解析結果 86
表 2.7.2.3-15　日本人、中国人及び欧米人患者にフルキンチニブ 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 PK パラメータ 93
表 2.7.2.3-16　FRESCO-2 試験で併用された P-gp 及び BCRP の高感度基質 98

図

図 2.7.2.1-1　臨床開発計画及び臨床薬理の概要に含まれる臨床試験 9

図 2.7.2.2-1 健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を単回経口投与したときの 用量に対するフルキンチニブの血漿中曝露量の線形回帰プロット （2012-013-00CH2 試験、ITT 解析対象集団） 21
図 2.7.2.2-2 健康男性被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与したときの尿及び糞便中の平均放射能累積排泄率 （2015-013-00CH2 試験、Pharmacokinetic-Assessable Population） 23
図 2.7.2.2-3 健康男性被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与したときの血液及び血漿中の平均放射能濃度推移 （2015-013-00CH2 試験、Pharmacokinetic-Assessable Population） 23
図 2.7.2.2-4 フルキンチニブのヒトにおける推定代謝経路（2015-013-00CH2 試験） 25
図 2.7.2.2-5 進行固形癌患者にフルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg を単回経口投与したときの用量に対するフルキンチニブ曝露量の線形回帰プロット（2009-013-00CH1 試験） 27
図 2.7.2.2-6 進行固形癌患者にフルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg を 1 日 1 回連日 経口投与したときの用量に対するフルキンチニブ曝露量の線形回帰プロット （2009-013-00CH1 試験） 28
図 2.7.2.2-7 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の フルキンチニブの血漿中濃度推移 （2015-013-00US1 試験、PK Evaluable Population） 33
図 2.7.2.2-8 日本人転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回又は 1 日 1 回連日経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移（FRESCO-2 試験安全性導入期、PK Concentration Set） 37
図 2.7.2.2-9 肝機能障害被験者（中等度）及び肝機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（中等度肝機能障害被験者）又は 5 mg（肝機能正常被験者）を単回経口投与したときの フルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移（用量補正：5 mg） （2021-013-00US1 試験、PK Evaluable Population） 40
図 2.7.2.2-10 腎機能障害被験者（中等度及び重度）及び腎機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（重度腎機能障害被験者）又は 5 mg（中等度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者）を単回経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移（用量補正：5 mg）（2021-013-00US2 試験、PK Evaluable Population） 43
図 2.7.2.3-1 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 及び M11 の血漿中濃度推移 53
図 2.7.2.3-2 癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回又は 1 日 1 回連日経口投与した ときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移 55
図 2.7.2.3-3 健康被験者及び癌患者にフルキンチニブ 5 mg を投与したときの フルキンチニブの曝露量パラメータ 60
図 2.7.2.3-4 健康被験者及び癌患者にフルキンチニブ 5 mg を投与したときの M11 の 曝露量パラメータ 61
図 2.7.2.3-5 癌患者にフルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg を 1 日 1 回 28 日間 連日経口投与したときの用量で層別化した定常状態におけるフルキンチニブの用量補正後の曝露量パラメータ （2009-013-00CH1 試験） 65

図 2.7.2.3-6　フルキンチニブ及び M11 の PopPK モデルの概念図 69
図 2.7.2.3-7　定常状態におけるフルキンチニブ及び M11 の AUC に対する共変量効果..... 72
図 2.7.2.3-8　定常状態におけるフルキンチニブ及び M11 の C_{max} に対する共変量効果 73
図 2.7.2.3-9　定常状態におけるフルキンチニブ及び M11 の C_{min} に対する共変量効果 74
図 2.7.2.3-10　開始用量に基づく $C_{min,ss}$ の各四分位範囲の中央値における OS の予測値 76
図 2.7.2.3-11　フルキンチニブ $C_{max,ss}$+レジメンと全 Grade（上図）又は Grade 3 以上（下図）の皮膚毒性の発現割合との関係（モデルに基づく推定値） 79
図 2.7.2.3-12　フルキンチニブ $C_{max,ss}$+レジメンと全 Grade の出血の発現割合との関係（モデルに基づく推定値） 80
図 2.7.2.3-13　フルキンチニブ $C_{max,ss}$+レジメンと全 Grade（上図）又は Grade 3 以上（下図）の蛋白尿の発現割合との関係（モデルに基づく推定値） 81
図 2.7.2.3-14　M11 の AUC_{ave} と Grade 3 以上の肝機能異常の発現割合との関係 82
図 2.7.2.3-15　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フルキンチニブ濃度に対するΔQTcP の実測値及びモデルからの推定値..... 84
図 2.7.2.3-16　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 M11 濃度に対するΔQTcP の実測値及びモデルからの推定値..... 85
図 2.7.2.3-17　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における 年齢とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値） 87
図 2.7.2.3-18　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における 性別とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値） 88
図 2.7.2.3-19　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における 肝機能とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値） 90
図 2.7.2.3-20　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における 腎機能とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値） 92
図 2.7.2.3-21　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における 人種とフルキンチニブの AUC との関係（モデルに基づく推定値） 94
図 2.7.2.3-22　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における 国（日本、中国及びその他の国）とフルキンチニブの AUC との関係 （モデルに基づく推定値） 94
図 2.7.2.3-23　癌患者にフルキンチニブ 5 mg を経口投与したときの 目標血漿中濃度に到達する患者の割合 99

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
ΔΔQTc	placebo-corrected change from baseline in the heart rate-corrected QT interval	プラセボで補正した心拍数補正 QT 間隔のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline in corrected QT interval using Fridericia's method	プラセボで補正した Fridericia 補正 QT 間隔のベースラインからの変化量
ΔΔQTcP	placebo-corrected change from baseline in the population-based corrected QT interval	プラセボで補正した対象集団固有のべき係数で補正後の QT 間隔のベースラインからの変化量
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
ΔQTcF	change from baseline in corrected QT interval using Fridericia's method	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
ΔQTcP	change from baseline in population-based corrected QT interval	対象集団固有のべき係数で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
AIC	Akaike information criterion	赤池情報量基準
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_{ave}	average daily area under the plasma concentration-time curve over the 4-week cycle at steady state	定常状態における 4 週間サイクルの平均血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{SS}	area under the plasma concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BCS	biopharmaceutical classification system	－
BMI	body mass index	体格指数
BSV	between-subject variability	個体間変動
C8	steady-state concentration at 8 hours postdose	定常状態における投与後 8 時間の血漿中濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total clearance	全身クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CL_H	hepatic clearance	肝クリアランス
CLM/F	apparent clearance of M11	M11 の見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum 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}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
$C_{min,ss}$	minimum plasma concentration at steady state	定常状態における最低血漿中濃度
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CLCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C-QTc	QT interval corrected by concentration/exposure and heart rate	曝露量と心拍数で補正した QT 間隔（曝露－QTc）
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV%	percent coefficient of variation	変動係数%
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
E-R	exposure-response	曝露－反応
E3S	estrone-3-sulfate	エストロン－3－硫酸
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Oncology Cooperative Group	－
E_H	hepatic extraction ratio	肝抽出率
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
F_g	bioavailability in the gut	腸におけるバイオアベイラビリティ
F_h	bioavailability in the liver	肝におけるバイオアベイラビリティ
fm	fraction metabolized	代謝分画
hERG	human *ether-à-go-go*-related gene	human *ether-à-go-go* 関連遺伝子
IC_{50}	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
I_{gut}	gut concentration	腸管内濃度
Ka	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
$K_{i,u}$	competitive inhibition constant for unbound drug	競合阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
mCRC	meastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸癌
M/P	weight-adjusted exposure ratio of metabolite to flukintinib (parent molecule)	代謝物の分子量で補正したフルキンチニブに対する曝露量比
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT2	organic cation transporter 2	－
ORR	objective response rate	客観的奏効
OS	overall survival	全生存期間
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
Papp	apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
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

略号一覧表（続き）

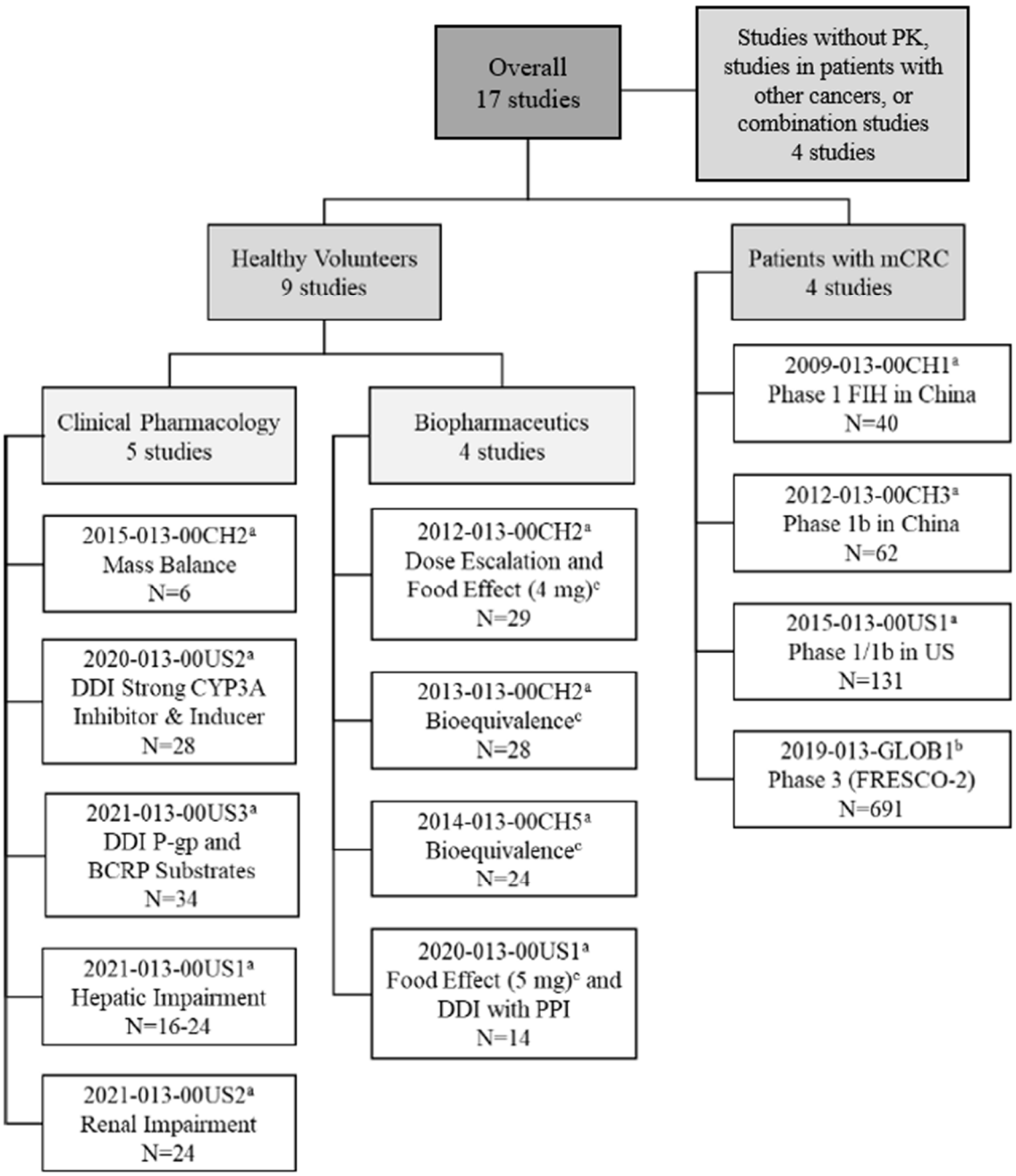
略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
QD	once daily	1 日 1 回
QD 3/1	once week for 3week on/ 1 week off treatment	1 日 1 回、3 週間投与後に 1 週間休薬レジメン（3 週間投与／1 週間休薬）
QTc	heart rate-corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval using Fridericia's method	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔
QTcP	population-based corrected QT interval	対象集団固有のべき係数で補正した QT 間隔
RAS	rat sarcoma	－
R_B	blood-to-plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相推奨用量
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2eff}$	effective half-life.	実効半減期
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管成長因子受容体
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution during the terminal disposition phase	終末相における見かけの分布容積
VM/F	apparent central volume of distribution of M11	M11 の中央コンパートメントの見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本文書では、ヒト生体試料を用いた試験で得られた結果及びフルキンチニブの臨床薬理試験、並びに臨床薬理データを統合したファーマコメトリクス解析について要約する。臨床開発計画及び本文書に含まれる臨床試験の概要を図 2.7.2.1-1 に示す。

図 2.7.2.1-1　臨床開発計画及び臨床薬理の概要に含まれる臨床試験



BCRP: breast cancer resistance protein; CYP: cytochrome P450; FIH: first-in-human; DDI: drug-drug interaction; mCRC: metastatic colorectal cancer; N: number of subjects; P-gp: P- glycoprotein; PK: pharmacokinetic(s); PPI: proton pump inhibitor

[a] Studies with intensive PK sampling

[b] Studies with sparse PK sampling

[c] Included in the Biopharmaceutics Summary (Module 2.7.1)

フルキンチニブの薬物動態（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。臨床薬理試験の詳細は、2.7.2.2、全臨床試験一覧表（5.2）及び治験総括報告書(5.3)に記載する。生物薬剤学試験の概要及び関連する結果の要約を 2.7.1.2 に示す。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験一覧

試験の種類	試験番号	目的	対象集団	用量	添付資料番号
健康被験者を対象とした試験	2012-013-00CH2	用量漸増及び食事の影響	健康成人	PK：フルキンチニブ 2、3、又は 4 mg 単回 食事の影響：フルキンチニブ 4 mg 単回	5.3.1.1-1
	2013-013-00CH2	生物学的同等性（製造施設変更）	健康成人	フルキンチニブ 5 mg 単回	5.3.1.2-1
	2014-013-00CH5	生物学的同等性（製造施設変更）	健康成人	フルキンチニブ 5 mg 単回	5.3.1.2-2
	2015-013-00CH2	マスバランス	健康成人	[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi 単回	5.3.3.1-1
	2020-013-00US1	食事の影響	健康成人	フルキンチニブ 5 mg 単回	5.3.1.1-2
患者を対象とした試験	2009-013-00CH1	安全性、忍容性、有効性及び PK	進行固形癌患者	フルキンチニブ 1、2、4、5、又は 6 mg 単回 フルキンチニブ 1、2、4、5、又は 6 mg QD（連日投与） フルキンチニブ 5 又は 6 mg QD 3/1	5.3.3.2-1
	2012-013-00CH3	安全性、忍容性、有効性及び PK	mCRC 患者	フルキンチニブ 4 mg QD（連日投与） フルキンチニブ 5 mg QD 3/1	5.3.5.1-4
	2015-013-00US1	安全性、忍容性、有効性及び PK	進行固形癌及び mCRC 患者	フルキンチニブ 3 mg 及び 5 mg QD 3/1	5.3.3.2-2
	2019-013-GLOB1 (FRESCO-2)	有効性、安全性、忍容性及び PK	mCRC 患者	フルキンチニブ 5 mg QD 3/1	5.3.5.1-1
薬物相互作用	2020-013-00US1	薬物相互作用 ラベプラゾール（PPI）	健康成人	フルキンチニブ 5 mg 単回 ラベプラゾール 40 mg QD	5.3.1.1-2
	2020-013-00US2	薬物相互作用 イトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤） リファンピシン（CYP3A4 誘導剤）	健康成人	フルキンチニブ 5 mg 単回 イトラコナゾール 200 mg BID リファンピシン 600 mg QD	5.3.3.4-1
	2021-013-00US3	薬物相互作用 ダビガトラン（P-gp 基質） ロスバスタチン（BCRP 基質）	健康成人	フルキンチニブ 5 mg 単回 ダビガトラン 150 mg 単回 ロスバスタチン 10 mg 単回	5.3.3.4-2
特殊な集団	2021-013-00US1	肝機能正常及び中等度 HI	健康成人及び HI	フルキンチニブ 2 mg 単回（中等度 HI） フルキンチニブ 5 mg 単回（正常）	5.3.3.3-1
	2021-013-00US2	腎機能正常に対する RI（重度及び中等度）	健康成人及び RI	フルキンチニブ 2 mg 単回（重度の RI） フルキンチニブ 5 mg 単回（中等度 RI かつ正常）	5.3.3.3-2
PBPK 解析	HUMP/2/B	軽度／中等度の CYP3A 阻害剤／誘導剤、P-gp 及び BCRP 基質との DDI	健康成人及び進行固形癌患者（in silico）	フルキンチニブ 5 mg 単回 フルキンチニブ 5 mg QD 3/1	5.3.3.4-3

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験一覧（続き）

試験の種類	試験番号	目的	対象集団	用量	添付資料番号
PopPK	HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER	フルキンチニブ及び M11 の PopPK	健康成人、進行固形癌患者及び mCRC 患者	フルキンチニブ 1～6 mg 単回投与及び QD 連日投与 フルキンチニブ 3、5、又は 6 mg QD 3/1	5.3.3.5-1
E-R 解析	HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER	フルキンチニブの曝露量と有効性及び安全性評価項目との関係	進行固形癌患者及び mCRC 患者	フルキンチニブ 5 mg QD 3/1	5.3.3.5-1
心血管安全性	HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc	ECG への影響、フルキンチニブ C-QTc 関係	mCRC 患者	フルキンチニブ 5 mg QD 3/1	5.3.3.5-2

3/1：3 週間投与／1 週間休薬、BCRP：breast cancer resistant protein、BID：1 日 2 回投与、C-QTc：濃度－QTc、CYP：チトクローム P450、DDI：薬物相互作用、E-R：曝露－反応、ECG：心電図、HI：肝機能障害、mCRC：転移性結腸・直腸癌、PBPK：生理学的薬物速度論、P-gp：P-糖タンパク質、PK：薬物動態、PopPK：母集団薬物動態、PPI：プロトンポンプ阻害剤、QD：1 日 1 回、QTc：心拍数で補正した QT 間隔、RI：腎機能障害

フルキンチニブを単回経口投与したときの PK 特性については、外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験を実施し、異なる製造施設で製造したフルキンチニブ製剤間の生物学的同等性（2013-013-00CH2 試験及び 2014-013-00CH5 試験）、食事の影響（2012-013-00CH2 試験及び 2020-013-00US1 試験）、マスバランス（2015-013-00CH2 試験）を評価した。また、強いチトクローム P450（CYP）3A 阻害剤及び誘導剤（2020-013-00US2 試験）、プロトンポンプ阻害剤（PPI）（2020-013-00US1 試験）、P-糖タンパク質（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）基質（2021-013-00US3 試験）との薬物相互作用（DDI）を評価した。

フルキンチニブの連日投与後の PK 特性は、癌患者を対象とした臨床試験（2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2015-013-00US1 試験）において検討された。また、転移性結腸・直腸癌患者を対象とした第 3 相国際共同ピボタル試験（2019-013-GLOB1 試験。以下、FRESCO-2 試験）の安全性導入期に計 6 例の日本人転移性結腸・直腸癌患者を登録し、フルキンチニブの単回投与時及び連日投与時の PK 特性を評価した。さらに、各臨床試験で得られた PK データに基づき母集団薬物動態（PopPK）解析及び有効性及び安全性指標に関する曝露－反応（E-R）解析を実施した。

FRESCO-2 試験の同一時点で評価した心電図（ECG）及び PK データを用いて、心再分極に対するフルキンチニブの影響、及びフルキンチニブの濃度と心拍数で補正した QT 間隔（QTc）との潜在的な関連を評価した。

軽度の肝機能障害及び軽度及び中等度の腎機能障害がフルキンチニブの曝露量に及ぼす影響を PopPK 解析を用いて評価した。PopPK 解析の対象集団には、中等度肝機能障害の癌患者 2 例のみが含まれ、重度の腎機能障害又は重度の肝機能障害の被験者は含まれなかったことから、癌患者のフルキンチニブの PK に対する中等度及び重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害の影響は評価できなかった。また、中等度の肝機能障害（2021-013-00US1 試験）を有する非癌患者を対象に、フルキンチニブの PK を評価する臨床試験を実施した。さらに、中等度から重度の腎機能障害（2021-013-00US2 試験）を有する非癌患者を対象に、フルキンチニブの PK を評価する臨床試験を実施した。

フルキンチニブの水に対する溶解度は pH 依存的であり、pH 6.8 における溶解度は 0.9 µg/mL（0.225 mg/250 mL）であるが、酸性条件（pH1.1）では 129.9 µg/mL に上昇した（3.2.P.2.2）。したがって、臨床 DDI 試験を実施し、フルキンチニブの PK に対するラベプラゾール（PPI）の影響を評価した〔2020-013-00US1 試験、2.7.2.2.5.1（1）〕。さらに、PopPK 解析においてフルキンチニブの PK に与える酸分泌抑制剤の影響を評価した（2.7.2.3.3.2）。

フルキンチニブの in vitro 代謝試験の結果から、CYP3A4 は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、その他に CYP2C8、2C9 及び 2C19 も関与することが示された。また、フルキンチニブは CYP1A2、2B6 又は 2D6 の基質ではなかった（2.7.2.2.1.3）。そのため、強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）及び強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）がフルキンチニブの PK に及ぼす影響を評価した〔2020-013-00US2 試験、2.7.2.2.5.1（2）〕。その結果、イトラコナゾールとの併用投与による、フルキンチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）に対する臨床的に意味のある影響は認められなかった。リファンピシンとの併用投与によるフルキンチニブの最高血漿中濃度（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、フルキンチニブの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 65%減少した。そこで、中程度の CYP3A 誘導剤（エファビレンツ）及び弱い CYP3A 誘導剤（デキサメタゾン）につ

いて、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用い、フルキンチニブの PK に対する DDI の可能性を検討した（2.7.2.3.3.1）。

フルキンチニブは CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対して顕著な阻害作用を示さず〔50%阻害濃度（IC_{50}）>50 μM〕、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対して 10 μM まで誘導作用を示さなかった。10 μM において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する顕著な時間依存的阻害は認められなかった。同様に、M11 は CYP1A2、2B6、3A4、1A2、2B6、2C8 及び 2C9 に対して顕著な可逆的阻害を示さなかった（IC_{50}>50 μM）。

主要な活性代謝物である M11 は、CYP3A4/5 に対して弱い可逆的阻害作用を示した（IC_{50} = 38 μM）。M9 及び M11 はいずれも、10 μM で CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4/5 に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった（2.7.2.2.1.4）。また、M11 は CYP2B6、2C8 及び 2C19 に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった。CYP に対する in vitro 阻害能を評価するために算出した R 値を 2.6.4.7.3 に示す。これらのデータ及びフルキンチニブの臨床用量における血漿中濃度から、フルキンチニブはこれらの CYP との相互作用を介して併用薬の PK を変化させる可能性は低いものと考えられる。

フルキンチニブは P-gp 等の排出トランスポーターの基質である可能性は低く、organic anion transporting protein（OATP）1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった。フルキンチニブは、P-gp 及び BCRP を用量依存的に阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 4.60 μM 及び 1.29 μM と推定された（2.7.2.2.1.6）。M11 は BCRP を阻害し、IC_{50} 値は 1.03 μM であったが、P-gp に対しては顕著な阻害作用を示さなかった（IC_{50} > 20 μM）。M9 は BCRP を阻害し、IC_{50} は 7.6 μM であったが、P-gp に対しては顕著な阻害作用を示さなかった（IC_{50} > 20 μM）。フルキンチニブ及び M11 によるトランスポーター阻害の R 値は、P-gp でそれぞれ 11.0 及び 0.01、BCRP でそれぞれ 39.4 及び 0.20 であった（2.6.4.7.3）。この結果から、P-gp 基質（ダビガトラン）及び BCRP 基質（ロスバスタチン）の PK に対するフルキンチニブの影響を評価する臨床 DDI 試験を実施した〔2021-013-00US3 試験、2.7.2.2.5.2（1）〕。さらに、PBPK モデル解析を実施し、P-gp 基質及び BCRP 基質の PK に及ぼすフルキンチニブ連日投与〔5 mg 1 日 1 回（QD）〕の影響を検討した（2.7.2.3.3.1）。

また、OATP1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、organic cation transporter 2（OCT2）、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K の各トランスポーターに対して、フルキンチニブの顕著な阻害作用は認められなかった。代謝物 M11 は OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用を有していたが、10 μM では阻害レベルが 40%以下であった（2.7.2.2.1.6）。臨床推奨用量におけるフルキンチニブ及び M11 のヒトでの血漿中濃度を考慮すると、フルキンチニブ又は M11 がこれらの肝及び腎トランスポーターを介して臨床的に意味のある DDI を発現する可能性はないと考えられた。

代謝物 M1（O-脱メチル体）及び M2（一酸化体）は、in vitro 肝ミクロソームによるフルキンチニブの代謝試験における主代謝物であった。ヒトにおける曝露量は 2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH2 試験及び 2012-013-00CH3 試験で評価した。その結果、M1 は血漿中でほとんど検出されず、M2 はフルキンチニブの曝露量の約 5%未満であった。この結果から、以降に実施した臨床試験で M1 及び M2 を測定しないこととした。その後、生体試料中薬物濃度分析に用いる標準物質 HM5013199（M7）を M1 と誤って同定していたことが明らかとなった。この原因は、M1 及び M7 はいずれもフルキンチニブの O-脱メチル体であり、分子量

が等しく構造が類似していること、クロマトグラム上の保持時間も同程度で分離が困難なためと考えられた。In vitro 代謝試験及び臨床試験で検出された M1 は、実際には M1 と M7 の混合物であると考えられた。詳細は 013-DMPKR20[redacted]0001-E-01 試験報告書及び補遺に示すが、このことはヒト血漿中の M1 及び M7 の代謝物分析に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

その後実施した in vitro 代謝試験の結果、M9（カルボン酸）、M10（ヒドロキシル体）及び M11（N-脱メチル体）などの新たな代謝物が確認され、M1、M2 及び M10 は M9 及び M11 に比べ量的に多い代謝物であることが明らかとなった。一方、2012-013-00CH2 試験では、ヒト血漿、尿及び糞便中の主代謝物として、M11、M9 及び M8（M9 のグルクロン酸抱合体）が同定された。

さらに、M11 の代謝経路を in vitro で検討した結果、M10 はヒト血漿中で M11 に変換されるが、ヒト肝ミクロソーム中では変換されないことが明らかになった（2.6.4.5.1.6）。2014-013-00CH5 試験及び 2015-013-00US1 試験で更に検討した結果、M11 は血漿中のフルキンチニブ曝露量の 10%超を占めるのに対し M9 は 2.6%であった。その後実施したヒトマスバランス試験（2015-013-00CH2 試験）において、M11 が血漿中総放射能の 10%超を占める唯一の代謝物であることが確認された。以上のことから、2015 年以降に開始されたすべての臨床薬理試験では M11 を分析及び PK 解析の対象とした。In vitro における M11 の血管成長因子受容体（VEGFR）-2 に対する作用はフルキンチニブの約 1/10 であり（2.6.2.2.2.4）、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。

本項には、フルキンチニブに加え血漿中の主要な代謝物である M11 の PK パラメータについて記載している。さらに、安全性に関する E-R 解析においても M11 濃度と安全性との関連を評価した。M1+M7、M2 及び M9 の PK パラメータは個々の試験報告書に記載している。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果は 2.6.4.3.1、2.6.4.4.1 及び 2.6.4.5.1 に、臨床試験の結果は 2.7.2.2.2～2.7.2.2.5 に要約する。

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 吸収

ヒト結腸癌由来（Caco-2）細胞を用い、フルキンチニブの見かけの透過係数（P_{app}）及び排出比（$P_{app\ B>A}$／$P_{app\ A>B}$）を算出した。0.5～5 μM の濃度で、フルキンチニブの排出比は 1 に近く、$P_{app\ A>B}$ は約 30×10^{-6} cm/s であった（2.6.4.3.1.1）。

2.7.2.2.1.2 分布

平衡透析法を用いて、マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中のフルキンチニブのタンパク結合率を検討した。37°C で 6 時間インキュベーション後、LC-MS/MS 法により濃度を測定した。

1、3 及び 10 μM の濃度におけるタンパク結合率は、マウスでは 91%～93%、ラットでは 95%～97%、イヌでは 87%～89%、ヒト血漿中で 95%であり、ラットで高く、イヌで低かった。フルキンチニブの血漿タンパク結合率は、1～10 μM の濃度範囲で一定であった。

M11 の血漿タンパク結合率はマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトで、それぞれ 96.8%、96.6%、94.8%、95.6%及び 97.7%と同程度であった。タンパク結合率はヒトで最も高く、イヌで最も低かった。

ラット、イヌ及びヒト血液におけるフルキンチニブの血液／血漿中濃度比（R_B）を測定した。ヒト全血における R_B は 10 及び 60 分でそれぞれ 0.458 及び 0.601 であった（2.6.4.4.1.3）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、平衡透析法により、フルキンチニブのタンパク結合率を評価した結果、1 及び 10 μM の濃度ではフルキンチニブは血漿タンパクにほとんど結合しなかった（2.6.4.4.1.4）。

2.7.2.2.1.3 代謝

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームにおけるフルキンチニブ（1 μM）の代謝安定性を検討した。ヒト肝ミクロソームにおける代謝安定性から推定したフルキンチニブの全身クリアランス（CL）は肝血流量よりも低く、フルキンチニブの肝抽出率は低いことが示された。また、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて、in vitro インキュベーション系における M11 の代謝安定性を評価した結果、M11 はいずれの動物種においても肝ミクロソーム中で極めて安定であった。

種々の動物種におけるフルキンチニブの代謝経路を推定するため、フルキンチニブ（10 μM）をラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームとともに最長 120 分間インキュベートし、代謝物を分析した結果、脱メチル化体（M1、M7 及び M11）、水酸化体（M2 及び M10）及びカルボン酸体（M9）の 6 種の主代謝物が認められた。ヒト肝ミクロソームで生成されたフルキンチニブ代謝物は、定性的には他の動物種と類似していたが、各代謝物の相対量には差がみられた。フルキンチニブのヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

CYP 選択的モノクローナル抗体（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）の存在下で、フルキンチニブ（50 μM）をヒト肝ミクロソームとインキュベートし、フルキンチニブの代謝に関与する酵素を評価した結果、フルキンチニブの代謝には複数の代謝酵素が関与すること、及び検討した CYP のうち CYP3A4/5 が主要な代謝酵素であることが示された（2.6.4.5.1.5）。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いて、フルキンチニブ（10 μM）から代謝物 M10 及び M11 への代謝に関与する主な酵素を検討した結果、M10 の生成には CYP3A4 が関与し、M10 は M11 に変換されることから、M11 の産生に CYP3A4 が関与する可能性が示唆された。したがって、フルキンチニブは、複数の代謝酵素により代謝されると考えられた（2.6.4.5.1.6）。

フルキンチニブの代謝における CYP の寄与率を relative activity factor 法により検討した結果、M1+M7、M2 及び M10 が検出され、これらの代謝物の生成には、CYP3A4、3A5、2C8、2C9 及び 2C19 が関与することが示された。フルキンチニブの代謝に関与する主要な分子種は CYP3A4（寄与率 92.5%以上）であり、CYP3A5（寄与率 6.71%以下）もわずかに関与した。CYP2C8、2C9 及び 2C19 の寄与率は、それぞれ約 0.529%、0.241%及び 0.015%と比較的小さかった（2.6.4.5.1.7）。

ヒトに[^{14}C]フルキンチニブを投与したときのマスバランス試験の結果から、O-デキナゾリン体 M205（HM5040878）及びそのグルクロン酸抱合体への変換がフルキンチニブの主代謝経路であった（2.7.2.2.2.2）。ヒト血漿及び肝ミクロソームにおける M205 の生成及び消失に関する検討を行った結果、ヒト肝ミクロソーム又はヒト血漿とのインキュベーションにおいて、少量の M205 が検出された（2.6.4.5.1.8）。ヒト肝ミクロソームにおける M205 の生成は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）に依存しなかったことから、フルキンチニブから M205 への代謝に CYP は関与しないことが示された。また、フルキンチニブをヒト肝ミクロソームとともにインキュベートしたとき、ウリジン二リン酸グルクロン酸（UDPGA）の有無にかかわらずフルキンチニブの残存率が同程度であったことから、フルキンチニブは主に CYP を介して消失することが示された。

2.7.2.2.1.4 CYP 阻害

主要な CYP 分子種（CYP2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）に対するフルキンチニブの可逆的阻害能をプールしたヒト肝ミクロソームを用いて検討した。CYP2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 に対する顕著な阻害作用は認められなかった（IC_{50} > 50 μM）（2.6.4.7.1.2）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2 及び 2B6 に対するフルキンチニブの可逆的な阻害作用を検討した。フルキンチニブは CYP1A2（IC_{50} > 200 μM）及び 2B6（IC_{50} > 12.5 μM）に対して明らかな阻害作用を示さなかった（2.6.4.7.1.2）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 に対する M11 の可逆的阻害能を検討した。その結果、M11 は CYP3A4/5（テストステロン）に対して弱い可逆的阻害作用を示したが（IC_{50}：38.0 μM）、CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 に対して可逆的な阻害作用を示さず（IC_{50} > 50 μM）、CYP 分子種に対する M11 の可逆的阻害作用の可能性は低いと考えられる。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP2B6 に対する M11 の可逆的阻害作用を検討した。CYP2B6 に対する M11 の IC_{50} 値は 182 μM であったことから、M11 は CYP2B6 に対して明らかな阻害作用を示さないと考えられる（2.6.4.7.1.2）。

さらに、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4/5 に対するフルキンチニブの時間依存的阻害能を検討した。その結果、各 CYP 分子種のプローブ基質に対する酵素活性に明らかな低下は認められなかったことから、フルキンチニブは、CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4/5 に対して顕著な阻害作用を示さないと考えられた（2.6.4.7.1.2）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP1A2、2C9、2D6、3A4/5 に対する M9 及び M11 の時間依存的阻害作用を検討した。これらの分子種の酵素活性の低下は 10%未満であったことから、M9 及び M11 は、CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A4/5 に対して顕著な阻害作用を示さないと考えられた（2.6.4.7.1.2）。

2.7.2.2.1.5 CYP 誘導

ヒト凍結肝細胞を用いて、mRNA 発現量及び酵素活性を評価することにより、CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対するフルキンチニブの誘導作用の有無を評価した。フルキンチニブは in vitro において 10 μM までの濃度で CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかったことから、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の誘導剤ではないと考えられた（2.6.4.7.1.1）。

2.7.2.2.1.6 薬物トランスポーター

フルキンチニブの膜透過性及び排出輸送の可能性を検討した。Caco-2 細胞を用いて見かけの透過性を検討し、濃度依存的及び時間依存的な双方向輸送を評価した結果、フルキンチニブは P-gp などの排出トランスポーターの基質ではないと考えられた（2.6.4.3.1.1）。また、フルキンチニブは OATP1B1 又は OATP1B3 トランスポーターの基質ではなかった（2.6.4.7.2.1）。

P-gp を介したジゴキシン輸送に対するフルキンチニブの阻害作用を Caco-2 細胞を用いて評価した結果、フルキンチニブはジゴキシンの輸送を濃度依存的に阻害し（20 μM で最大 81.4%の阻害）、IC_{50} 値は 4.60 μM と算出された（2.6.4.7.2.2）。

P-gp を介したジゴキシン輸送に対する M9 及び M11 の阻害作用を、Caco-2 細胞を用いて評価した。M9 は 5～20 μM の濃度範囲で、Caco-2 細胞におけるジゴキシンの輸送をほとんど又は全く阻害しなかった。M11 は 1～20 μM の濃度範囲で弱い阻害作用を示し、最大阻害率は 50%未満であった（2.6.4.7.2.2）。

BCRP を介したエストロン－3－硫酸（E3S、BCRP 基質）輸送に対するフルキンチニブの阻害作用を、Caco-2 細胞を用いて評価した。フルキンチニブは E3S 輸送を濃度依存的に阻害し（20 μM で最大 97.6%阻害）、IC_{50} 値は 1.29 μM であった。（2.6.4.7.2.2）。

BCRP を介した E3S 輸送に対する M9 又は M11 の阻害作用を、Caco-2 細胞を用いて評価した。M9 及び M11 は E3S 輸送を濃度依存的に阻害し、それぞれ M9 は 60 μM で最大 103%、M11 は 20 μM で最大 95.4%阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 7.6 及び 1.03 μM であった（2.6.4.7.2.2）。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対するフルキンチニブの阻害作用を、各トランスポーターを発現する HEK293 細胞において評価した結果、各トランスポーターに対する IC_{50} 値は 20 μM 以上であったことから、フルキンチニブは

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して意味のある阻害作用を示さないことが示された（2.6.4.7.2.2）。

OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対する M11 の阻害作用を、各トランスポーターを発現する HEK293 細胞を用いて評価した。M11 は、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K に対し阻害作用を示し、10 μM における阻害率は、それぞれ 32.0%、32.3%、28.7%及び 36.7%であり、IC_{50} 値はいずれも 10 μM を上回った。M11 は、検討した濃度範囲 0.01～10 μM において OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用を示さなかった。10 μM における阻害率は、それぞれ 8.83%、11.6%及び 15.8%であった（2.6.4.7.2.2）。

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1 用量漸増及び食事の影響試験（2012-013-00CH2 試験）

：**添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）**

本項では、用量漸増期及び拡大投与期の試験デザイン及び用量漸増期の結果を示す。食事の影響評価は拡大投与期で実施したが、結果の詳細は 2.7.1.2.3.1 に示す。

（1）試験デザイン

本試験は、中国人健康成人男性被験者を対象とした単一施設、無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験である。本試験は用量漸増期と拡大投与期の 2 期に分けて実施された。

用量漸増期では、9 例の被験者（各群 3 例）に空腹時にフルキンチニブを 2、3 又は 4 mg 投与した。拡大投与期では、20 例の被験者を以下に示す 2 群（A 群又は B 群）のいずれかに無作為に割り付け、いずれもフルキンチニブ 4 mg を経口投与した。

・A 群：空腹時／食後：Day 1 の空腹時に経口投与／Day 15 の食後に経口投与。

・B 群：食後／空腹時：Day 1 の食後に経口投与／Day 15 の空腹時に経口投与。

全ての被験者から、投与後 120 時間まで経時的に血液検体を採取し、血漿中のフルキンチニブ、M1 及び M2 の濃度を測定した。さらに、拡大投与期の Day 1 に絶食下でフルキンチニブの投与を受けた被験者 9 例から、投与後 72 時間までに採取した尿及び糞便検体中のフルキンチニブ、M1 及び M2 の濃度を測定した。

（2）結果

中国人健康成人男性被験者計 9 例（各群 3 例）を用量漸増期に登録した。平均年齢〔標準偏差（SD）〕は 27.9（5.3）歳、平均体重（SD）は 62.1（7.5）kg であった。

ノンコンパートメント法により算出した用量漸増ステージにおけるフルキンチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

空腹時に投与したとき、フルキンチニブは速やかに吸収され、投与後約 3.0 時間で最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）に達した。見かけの全身クリアランス（CL/F）の平均値は 17.9 mL/min であった。終末相における見かけの分布容積（V_z/F）の平均値は 36.5 L、消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は約 24.2 時間であった。2～4 mg の用量範囲で用量で補正した投与後 0 時間から無限大時間までの AUC（AUC_∞）及び用量で補正した C_{max} に統計学的に有意な差は認められず、フルキンチニブの曝露量は用量に比例して増加することが示唆された（図 2.7.2.2-1）。

M1+M7（試験報告書では M1 と記載）の血漿中濃度は、ほとんどの検体で定量下限未満であった。M2 の血漿中濃度は測定可能であったが、AUC_{∞}の M2／フルキンチニブの比は 10%未満であった。したがって、M1+M7 及び M2 はフルキンチニブの主要な代謝物ではないことが示唆された。

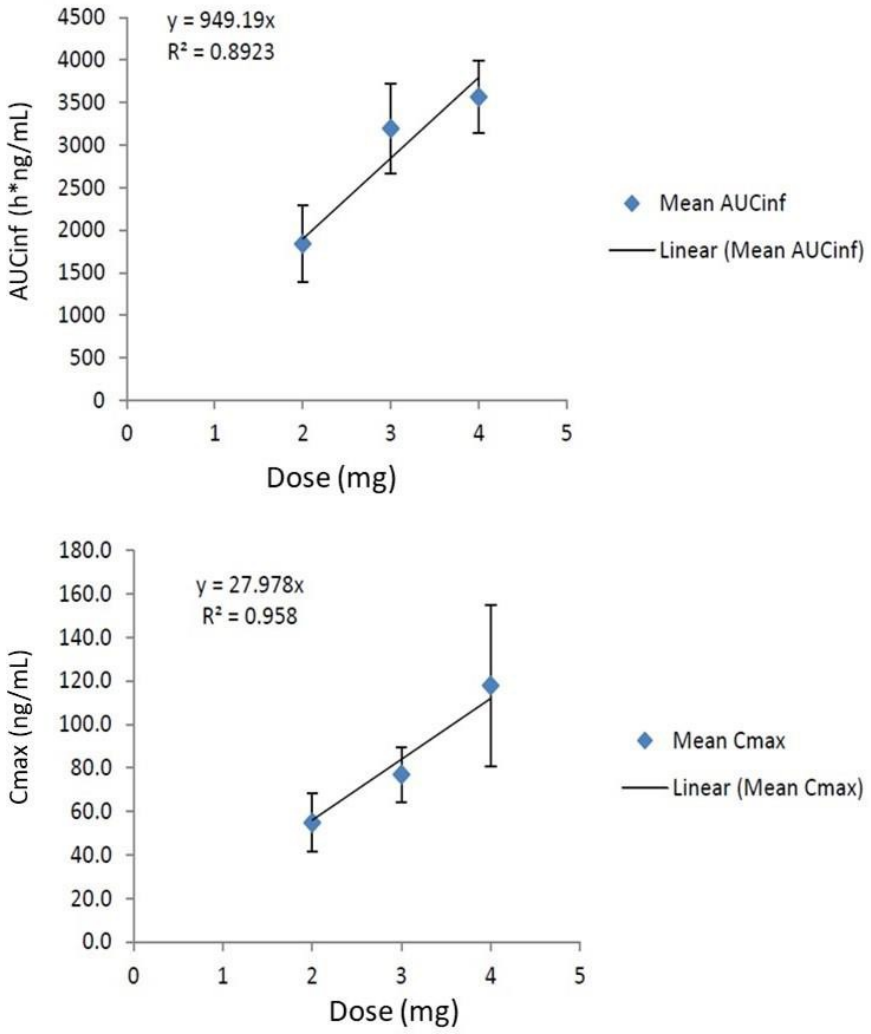
フルキンチニブ及び評価した代謝物の尿及び糞便中への排泄はごくわずかであった。未変化体の累積排泄率は、尿では 0.37%、糞便では 1%未満であった（013-DMPKR20[redacted]0001-01）。ヒト血漿、尿及び糞便中の主代謝物として、M11、M9 及び M8（M9 のグルクロン酸抱合体）が同定された（013-DMPKR20[redacted]0001-E-01）。

表 2.7.2.2-1　健康被験者にフルキンチニブ 2～4 mg を単回投与したときのフルキンチニブの PK パラメータ（2012-013-00CH2 試験、ITT 解析対象集団）

	PK parameter Mean (SD)			
Treatment, N	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/ mL)	AUC_{∞} (h·ng/ mL)
Fruquintinib 2 mg, N = 3	2.8 (1.3)	54.7 (13.4)	836 (177)	1839 (453)
Fruquintinib 3 mg, N = 3	3.0 (1.0)	76.9 (12.7)	1320 (65)	3195 (527)
Fruquintinib 4 mg, N = 3	3.2 (1.4)	117.8 (37.0)	1898 (293)	3565 (422)

AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time 24 hours; C_{max}: maximum plasma concentration; N: total number of subjects; PK: pharmacokinetic; t_{max}: time to maximum plasma concentration.
Source: 2012-013-00CH2 CSR Appendix 9, Statistical Analysis Report on PK, Table 3

図 2.7.2.2-1　健康被験者にフルキンチニブ 4 mg を単回経口投与したときの用量に対するフルキンチニブの血漿中曝露量の線形回帰プロット
（2012-013-00CH2 試験、ITT 解析対象集団）



AUC_{inf}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum plasma concentration; R^2: correlation coefficient
N=9
Source: 2012-013-00CH2 Statistical Analysis Report on PK, Adapted from Figure 11

（3）結論

空腹時に投与したときフルキンチニブは速やかに吸収され、CL/F は低かった。フルキンチニブの血漿中曝露量は用量に比例して増加した。M1 の血漿中濃度はほとんどの検体で定量下限未満であった。M2 の血漿中曝露量は、フルキンチニブの 10%未満であった。尿及び糞便中への未変化体としての排泄は極めて少なかった。

2.7.2.2.2.2 マスバランス試験（2015-013-00CH2）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

（1）試験デザイン

本試験は、健康成人男性被験者を対象とした単一施設、非盲検、単回投与試験である。本試験は 2 つのステージから構成された。ステージ 1 では、2 例の被験者を対象として適切な血液検体の採取時点並びに尿及び糞便の採取時点及び期間を検討し、ステージ 2 では 4 例の被験者を対象としてステージ 1 で決定した採取時点及び期間に従い血漿、尿及び糞便を採取した。いずれのステージでも、一夜絶食後、各被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi の懸濁液を経口投与し、投与後 312 時間まで血液、尿及び糞便を採取した。

（2）結果

中国人健康成人男性被験者 6 例を登録した。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 31.5（1.8）歳及び 64.1（4.4）kg であった。

[^{14}C]フルキンチニブを単回経口投与後 336 時間までの尿中に投与量の 60.31%、糞便中に 29.80%、合計 90.11%の放射能が回収された（図 2.7.2.2-2）。投与後 0.5～120 時間における平均血液－血漿比は 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（図 2.7.2.2-3）。

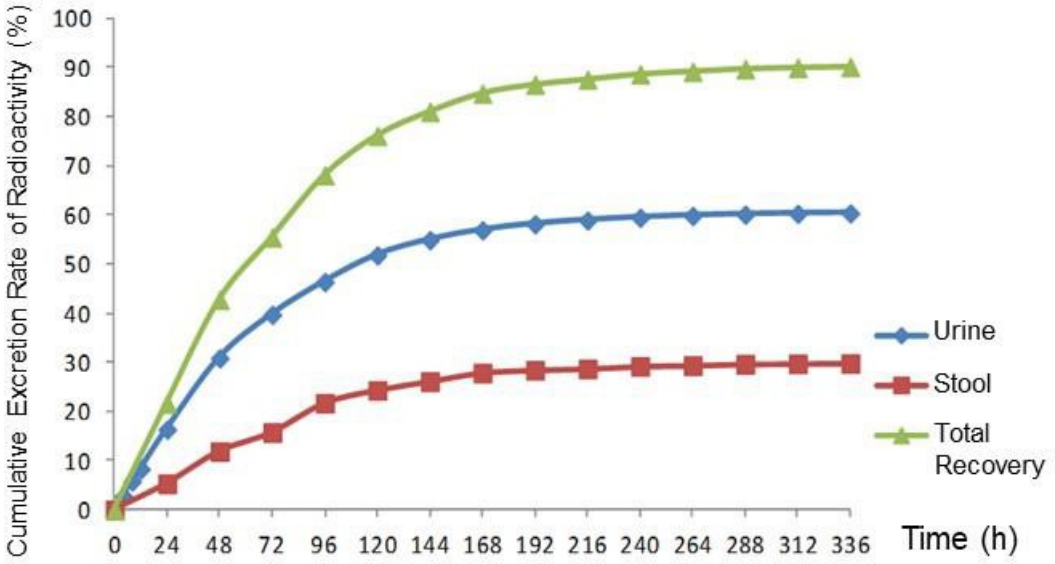
血漿、尿及び糞便中に 22 種類の代謝物が同定された。ヒトにおけるフルキンチニブの主な第一相代謝経路は、1）複数部位における一酸化及び二酸化、2）N-又は O-脱メチル化、3）O-脱キナゾリン化、及び 4）アミド結合加水分解である。グルクロン酸抱合及び硫酸抱合が主な第二相代謝経路であった。ヒトにおけるフルキンチニブの代謝経路を図 2.7.2.2-4 に示す。

血漿中では、未変化体が放射能の 72.48%を占めた。M379-3〔N-脱メチル体（M11、HM5025423）〕が血漿中の主要な代謝物であり、総放射能の AUC の 17.31%を占めた（表 2.7.2.2-2）。その他の代謝物として、M409-4（一酸化体）及び M380〔アミド結合加水分解物（M9、HM5024093）〕が総放射能 AUC の 2%～5%であった。

尿中に排泄されたフルキンチニブは投与量の 0.50%であった。尿中の主代謝物は M381（O-デキナゾリン部分、グルクロン酸抱合）及び M285（O-デキナゾリン部分、硫酸化）であり、それぞれ投与量の 21.16%、10.48%が排泄された。また、投与量の 8.92%が M409-4 として排泄された。その他の代謝物はいずれも 2%以下であった（表 2.7.2.2-3）。

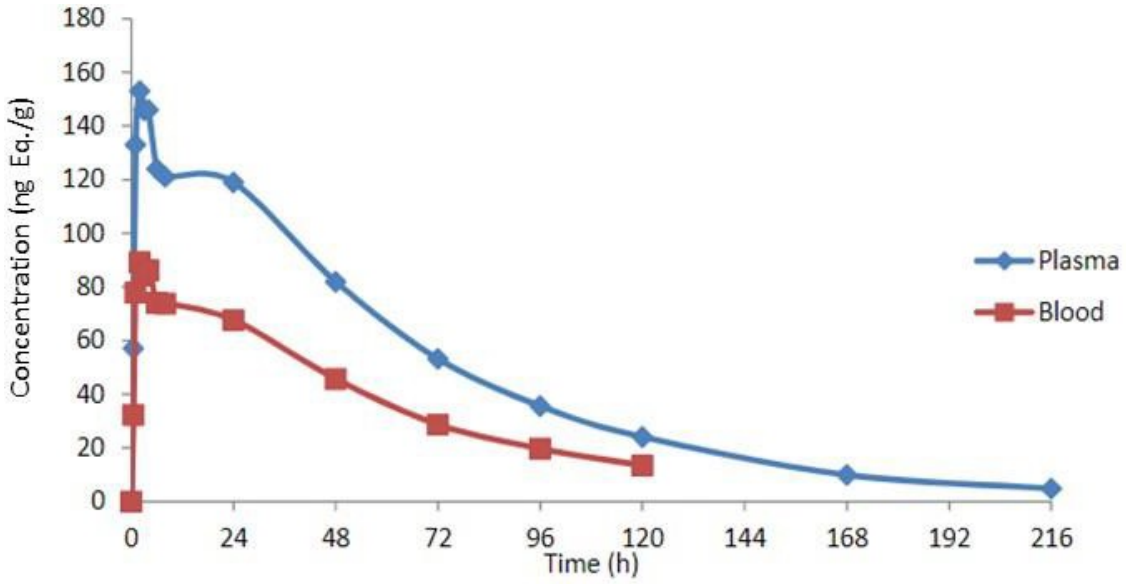
糞便中に排泄されたフルキンチニブは投与量の 5.34%であった。糞便中の主代謝物は、M365-2（O, N-ジデメチル化）、M380（アミド結合加水分解）及び M205（O-デキナゾリン部分）であり、それぞれ投与量の 3.30%、2.59%及び 2.29%が排泄された。その他の代謝物は、いずれも投与量の 2%以下であった。

図 2.7.2.2-2　健康男性被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与したときの尿及び糞便中の平均放射能累積排泄率
（2015-013-00CH2 試験、Pharmacokinetic-Assessable Population）



N=6
Source: 2015-013-00CH2 Figure 15.4-2

図 2.7.2.2-3　健康男性被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与したときの血液及び血漿中の平均放射能濃度推移
（2015-013-00CH2 試験、Pharmacokinetic-Assessable Population）



N=6
Source: 2015-013-00CH2 Figure 15.4-1

表 2.7.2.2-2 健康被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与したときの血漿中フルキンチニブ及び代謝物の平均曝露量及び総血漿中曝露量に対する割合（%）（2015-013-00CH2 試験）

Metabolite Number	Metabolite Code	Type of Metabolites	AUC_{96} (ng Eq.h/g)	%AUC
[^{14}C]Fruquintinib	NA	Parent drug	5032	72.48
M285	NA	Breaking of ether bond, sulfurization	30.7	0.44
M205	NA	Breaking of ether bond	24.0	0.32
M379-2	M1	*O*-desmethyl	87.4	1.32
M409-2	M2	Mono-oxidation		
M409-4	NA	Mono-oxidation	329	4.46
M409-3	M10	Mono-oxidation	28.8	0.51
M379-3	M11	*N*-desmethyl	1178	17.31
M380	M9	Amide bond hydrolysis	184	2.60

AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{96}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 96 hours; NA: not applicable

M205: HM5040878; M409-2: HM5012569; M380: HM5024093; M379-3: HM5025423

Source: 2015-013-00CH2 Table 15.4-4; Module 2.6.4

表 2.7.2.2-3 健康被験者に[^{14}C]フルキンチニブ 5mg/kg/100 μCi を単回経口投与したときの尿及び糞便中の代謝物組成（% of Dose）（2015-013-00CH2 試験）

Metabolite Number (Code)	Structure of Metabolites	Percentage of the Dose (% Dose)		
		Urine	Stool	Urine + Stool
[^{14}C]Fruquintinib	Parent drug	0.50	5.34	5.84
M381	Breaking of ether bond, glucuronidation	21.16	1.32	22.48
M285	Breaking of ether bond, sulfurization	10.48	0.99	11.47
M555-1	*O*-desmethyl, glucuronidation	0.30	0.08	0.38
M205	Breaking of ether bond	0.41	2.29	2.70
M555-2	*O*-desmethyl, glucuronidation	1.72	0.05	1.77
M351	*O*, *O*-bisdesmethyl, *N*-desmethyl	0.14	0.15	0.29
M395-1	*O*-desmethyl, mono-oxidation	< 0.01	1.28	1.28
M585	Mono-oxidization, glucuronidation	MS	0.09	0.09
M365-1	*O*, *O*-bisdesmethyl	< 0.01	0.03	0.03
M365-2	*O*-desmethyl, *N*-desmethyl	0.01	3.30	3.31
M425-2	Double oxidation	0.40	0.10	0.50
M395-2	*N*-desmethyl, mono-oxidation	0.60	0.48	1.08
M365-3	*O*-desmethyl, *N*-desmethyl	0.38	1.33	1.71
M409-1	Mono-oxidation	0.11	0.56	0.67
M379-1 (M7)	*O*-desmethyl	0.02	0.73	0.75
M379-2 (M1) M409-2 (M2)	M379-2: *O*-desmethyl M409-2: Mono-oxidation	0.21	1.89	2.10
M556 (M8)	Amide bond hydrolysis, glucuronidation	0.06	0.06	0.12
M409-4	Mono-oxidation	8.92	0.08	9.00
M409-3 (M10)	Mono-oxidation	0.02	0.16	0.18
M379-3 (M11)	*N*-desmethyl	0.09	1.10	1.19
M380 (M9)	Amide bond hydrolysis	0.11	2.59	2.70
Total		45.64	24.00	69.64

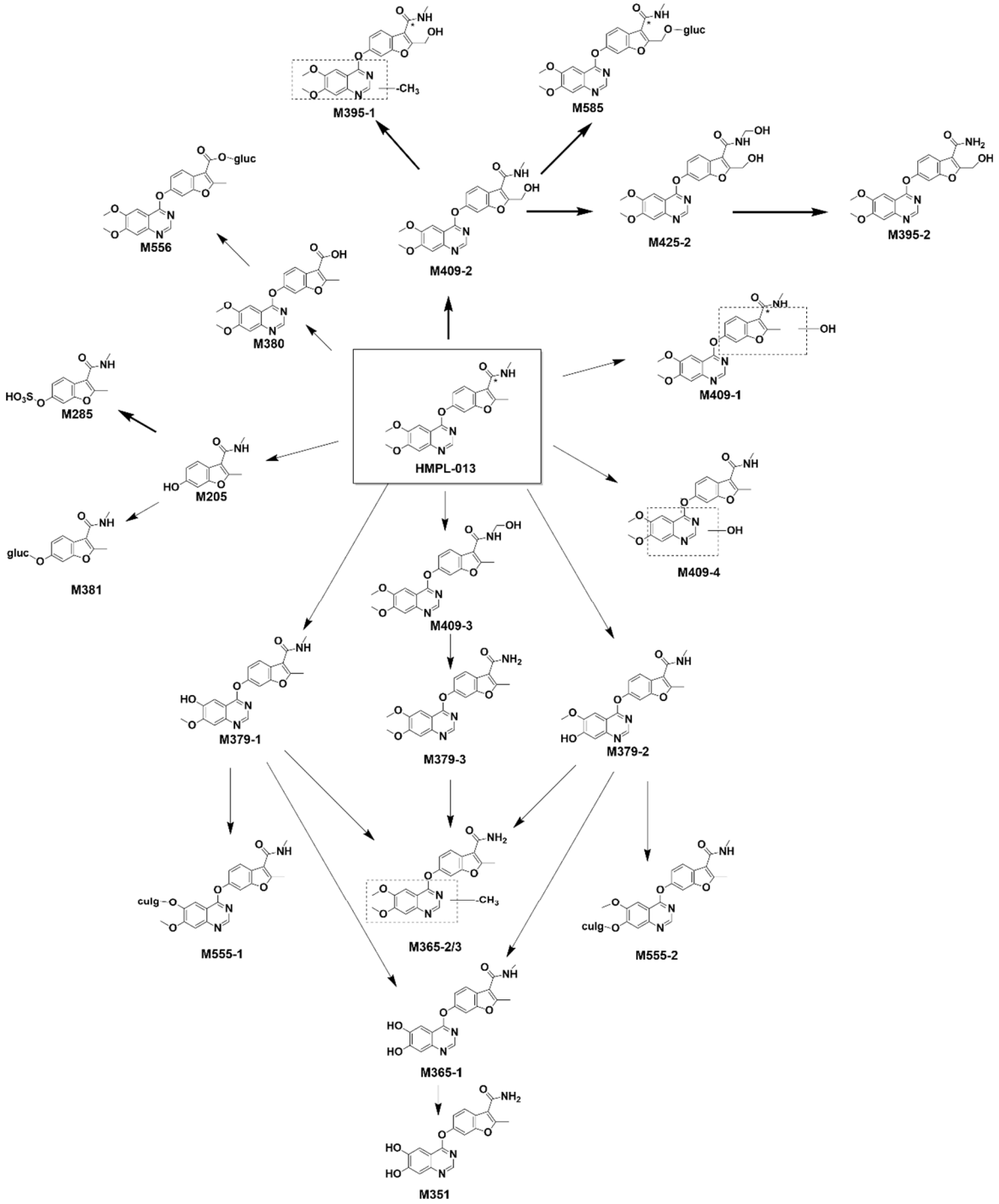
MS: mass spectrometry

MS indicates that metabolite was detected by mass spectrometory only.

M205: HM5040878; M409-2: HM5012569; M380: HM5024093; M379-3: HM5025423.

Source: 2015-013-00CH2 Table 15.4-5; Module 2.6.4; 013-DMPKR20[redacted]0001-E-01

図 2.7.2.2-4　フルキンチニブのヒトにおける推定代謝経路（2015-013-00CH2 試験）



Source: 2015-013-00CH2 Figure 15.4-3

（3）結論

[^{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 日までに投与放射能の約 60%が尿中に、約 30%が糞便中に排泄され、未変化体は尿中に 0.5%、糞便中に 5.34%認められた。血漿中の放射能の大部分が未変化体（フルキンチニブ）であり、N-脱メチル体（M11）が主要な代謝物であった。フルキンチニブの主な第一相代謝経路は、複数部位の酸化、O-脱メチ

ル化、N-脱メチル化、O-脱キナゾリン化及びアミド結合の加水分解であり、主な第二相代謝経路はグルクロン酸抱合及び硫酸抱合であった。

2.7.2.2.3 患者を対象とした試験

2.7.2.2.3.1 進行性固形癌患者における単回及び連日投与試験（2009-013-00CH1 試験）

：**添付資料番号**：5.3.3.2-1（参考）

（1）試験デザイン

本試験は、単一施設、非盲検、用量漸増試験である。被験者は、同意説明文書への署名後に試験に組み入れられ、スクリーニング時に適格性を判断した。本試験は、用量漸増期及び拡大投与期の 2 つのパートで構成された。用量漸増期では最大耐量（MTD）を決定し、拡大投与期では MTD 群に 8 例以上の被験者を追加して、フルキンチニブの PK を検討した。各投与期の投与群には計 14 例以上の被験者が含まれ、進行性胃癌、肝癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌及び乳癌を有する被験者を可能な限り登録し、異なる癌種に対するフルキンチニブの客観的奏効率を事前に評価した。併せて、異なる投与方法を検討した。

各投与群の最初の 3 例で、単回投与時の安全性及び PK を評価した。その後、4 週間の継続投与パートに移行し、28 日間連日経口投与の安全性及び PK を評価した。用量制限毒性（DLT）発現後に追加された用量群及び本試験の拡大投与期の被験者は、単回投与を受けずにそのまま 4 週間の継続投与パートに移行し、28 日間連日経口投与時の安全性及び PK を評価した。

フルキンチニブの投与を継続することで被験者にベネフィットが得られると治験責任医師が判断し、動物を用いた 3 ヵ月間の毒性試験のデータが裏付けられている場合は、疾患進行又は中止基準のいずれかに該当するまで、次のサイクルの 4 週間投与を継続することとした。投与中止 30 日後に毒性の追跡調査来院を実施した。

継続投与の投与方法は、単回投与時の PK パラメータにより決定した。

（2）結果

40 例の中国人進行性固形癌患者が登録された。年齢及び体重の平均値（SD）はそれぞれ 55.0（11.2）歳及び 61.0（12.0）kg であった。以下の 3 つの評価を完了した。

1）16 例を登録し、5 用量（1、2、4、5 及び 6 mg）で用量漸増期を完了した。2）拡大投与期に移行する前に 4 mg 投与群に 10 例を追加登録し 28 日間連日投与した。3）DLT が主に 4 週目に発現したため、拡大投与期では 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬（QD 3/1）レジメンに 14 例を登録し、5 又は 6 mg を投与した。

1、2 及び 4 mg 投与群で単回経口投与及び 28 日間連日経口投与の安全性及び PK 評価が完了した後に DLT を発現した患者はいなかった。DLT は、5 mg 連日投与群（Day 24 に出血傾向を伴う Grade 3 の血小板減少が 1 例、Day 28 に Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群が 1 例）及び 6 mg 連日投与群（Day 14 及び 28 に Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群）で各 3 例中 2 例、6 mg 3/1 投与群で 6 例中 1 例に認められた。したがって、フルキンチニブの MTD は QD 連日投与レジメンでは 4 mg、QD 3/1 レジメンでは 6 mg と判断された。

単回経口投与後、フルキンチニブは速やかに吸収され、投与後 0.5 時間で血漿中に薬物濃度が認められ、投与後 2.5 時間で t_{max} に到達した。フルキンチニブの曝露量は、検討した 1～6 mg の用量範囲で用量の増加に伴い用量比例的な増加を示した（図 2.7.2.2-5）。フルキン

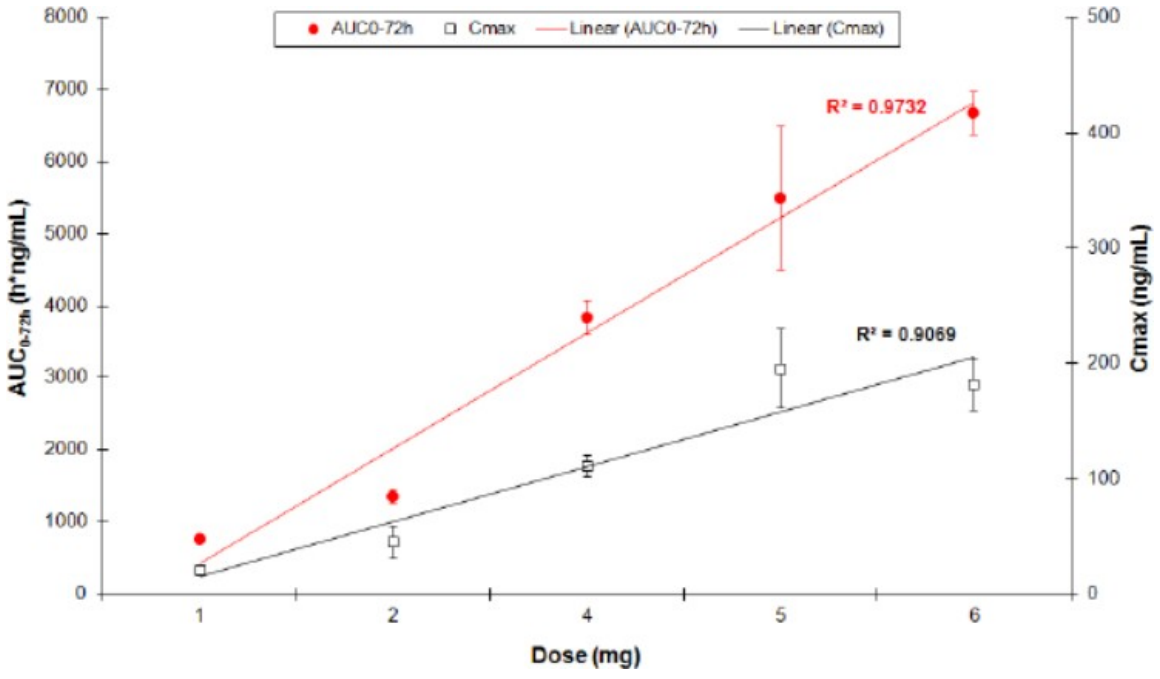
チニブの CL/F の平均値は 12.9 mL/min（0.774 L/h）、V_z/F の平均値は 46 L であった。$t_{1/2}$ の平均値は 42.2 時間であり、1 日 1 回投与を裏付けるものであった。

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

フルキンチニブを QD 3/1 レジメンで投与したときの PK 特性は、QD 投与したときと同様であった。1 週間の休薬後の 5 mg 群及び 6 mg 群におけるフルキンチニブの血漿中濃度の平均値は、休薬前にみられた最終投与後の最高濃度の 6%であった。フルキンチニブ 5 mg を QD 又は QD 3/1 レジメンで投与したときのフルキンチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-4 に要約する。

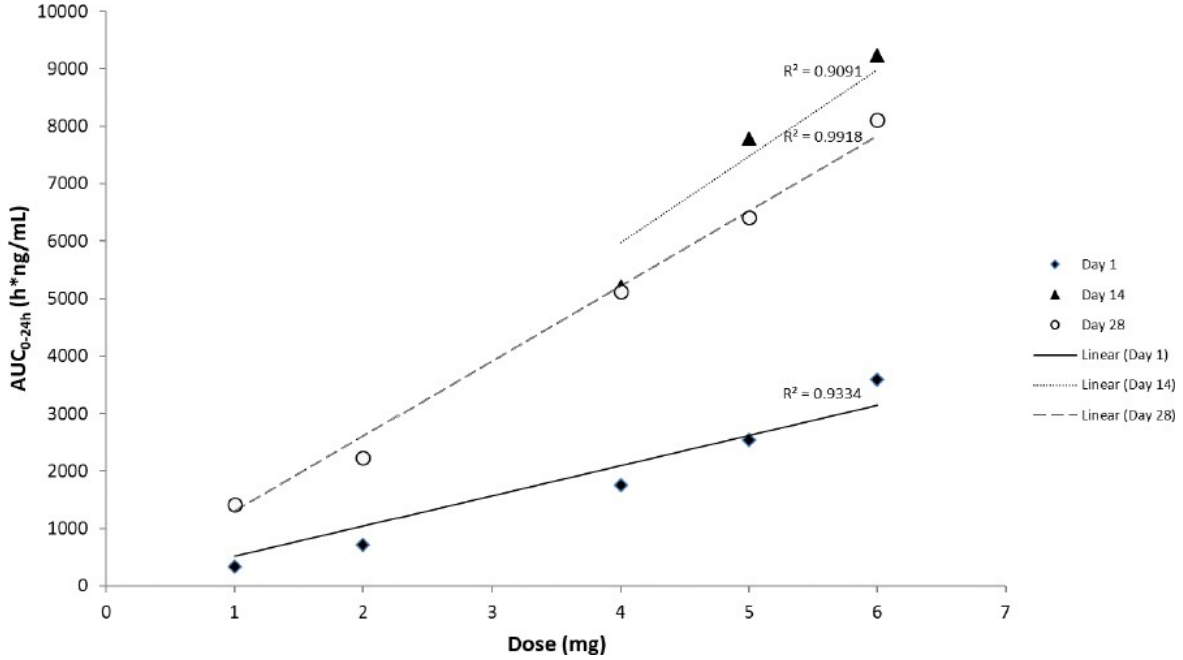
代謝物 M1+M7（試験報告書では M1 と表記）の濃度はほとんどの血漿検体で定量下限未満であった。すべての患者における代謝物 M2 の曝露量は、用法・用量にかかわらず、フルキンチニブの曝露量の 3%～5%であった。M1+M7 及び M2 はいずれもヒト血漿中における主要な代謝物ではなかった。

図 2.7.2.2-5　進行固形癌患者にフルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg を単回経口投与したときの用量に対するフルキンチニブ曝露量の線形回帰プロット（2009-013-00CH1 試験）



$AUC_{0\text{-}72}$: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 72 hours; C_{max}: maximum plasma concentration; R^2: correlation coefficient
N=13
Source: 2009-013-00CH1 PK Report Figure 14

図 2.7.2.2-6　進行固形癌患者にフルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg を 1 日 1 回連日経口投与したときの用量に対するフルキンチニブ曝露量の線形回帰プロット
（2009-013-00CH1 試験）



$AUC_{0\text{-}24h}$: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; R^2: correlation coefficient
N=26
Source: 2009-013-00CH1 PK Report Addendum 3 Figure 15 (attached in original report).

表 2.7.2.2-4　フルキンチニブ 5 mg を QD 又は QD 3/1 レジメンで投与したときのフルキンチニブの PK パラメータ（2009-013-00CH1 試験）

Treatment N		Median (Min, Max)	GM (GCV%)		Arithmetic Mean (SD)	
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)	AR AUC
Fruquintinib 5 mg QD (continuous dosing) N = 3	Day 1	4.00 (1.00, 4.00) [n = 3]	149 (20.9) [n = 3]	2520 (11.5) [n = 3]	NC	NC
	Day 14	1.00 (1.00, 1.00) [n = 3]	396 (10.7) [n = 3]	7680 (20.5) [n = 3]	11.0 (2.258) [n = 3]	3.06 (0.4044) [n = 3]
	Day 28	2.50 (1.00, 4.00) [n = 2]	346 (35.8) [n = 2]	6260 (32.0) [n = 2]	13.6 (4.186) [n = 2]	2.41 (0.4265) [n = 2]
Fruquintinib 5 mg QD (3 weeks on/ 1 week off) N = 8	Day 1	2.00 (1.00, 4.00) [n = 7]	120 (22.6) [n = 7]	2300 (19.4) [n = 7]	NC	NC
	Day 21	2.00 (1.00, 12.0) [n = 7]	380 (13.9) [n = 7]	7050 (9.0) [n = 7]	11.9 (1.05) [n = 7]	3.10 (0.568) [n = 7]
	Day 29	2.00 (1.00, 24.0) [n = 7]	153 (13.3) [n = 7]	2750 (19.9) [n = 7]	30.8 (5.77) [n = 7]	NC

AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum plasma concentration; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; max: maximum; min: minimum; N: total number of subjects; n: number of subjects with available information; NC: not calculated; PK: pharmacokinetic; QD: once daily; SD: standard deviation; t_{max}: time to maximum plasma concentration.
Source: PK Memo for Module 2.7.2, Table 16 and Table 17.

（3）結論

フルキンチニブは経口投与後速やかに吸収された。フルキンチニブのクリアランスは低く（CL/F = 12.9 mL/min）、分布容積は中程度であった（V_z/F = 46 L）。フルキンチニブの血漿中曝露量は、1～6 mg の用量範囲で用量の増加に伴い用量比例的な増加を示した。フルキンチニブの消失半減期（$t_{1/2}$）は 42.2 時間であった。14 日間の QD 投与後までにフルキンチニブの血漿中濃度は定常状態に達し、曝露量は単回経口投与時の 3～4 倍であった。M1+M7 及び M2 は血漿中の主要な代謝物ではなかった。

2.7.2.2.3.2 転移性結腸・直腸癌患者における連日投与試験（2012-013-00CH3 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

（1）試験デザイン

本試験は 2 施設共同、非盲検、第 1b 相試験である。標準治療が無効であった進行結腸・直腸癌（CRC）患者を対象とした。すべての被験者がフルキンチニブの単剤療法を受けた。

本試験は、ランダム化比較パート及び拡大パートで構成された。ランダム化比較パートでは、被験者を「4 mg を 1 日 1 回連日投与群（以下、4 mg QD 群）」又は「5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬群（以下、5 mg QD 3/1 群）」にランダムに割り付けた。

PK 評価用の血液検体は、4 mg QD 群、5 mg QD 3/1 群とも Day 1 及び Day 21 の投与後 24 時間まで採取した。さらに、4 mg QD 群では、14 日間連日投与後の初回追跡調査来院時（Day

28、42、56、70 又は 84 のいずれか）及び用量を 3 mg 又は 2 mg に変更後 24 時間まで血液を採取した。また、5 mg QD 3/1 群では、14 日間連日投与の最終投与後 24 時間まで及び用量を 4 mg 又は 3 mg に変更後 24 時間まで血液を採取した。拡大パートでは、PK 評価用の血液検体は採取しなかった。

（2）結果

40 例の中国人患者を、4 mg QD 群に 20 例、5 mg QD 3/1 群に 20 例ランダムに割り付け、比較した。拡大パートでは、更に 22 例の患者を 5 mg QD 3/1 群に組み入れた。

4 mg QD 群（n=20）の年齢及び体重の平均値（SD）は、それぞれ 53.5（14.5）歳及び 63.2（15.3）kg であった。ランダム化比較パート（20 例）及びランダム化比較パート+拡大パート（42 例）における 5 mg QD 3/1 群の年齢の平均値（SD）はそれぞれ 54.8（10.6）及び 53.9（10.3）歳、体重の平均値（SD）はそれぞれ 68.7（10.0）及び 64.4（10.7）kg であった。

ランダム化比較パートの結果から、拡大パート及びその後の第 2/3 相臨床試験の推奨用法・用量として「5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬」が選択された。

フルキンチニブ 4 mg を QD レジメン又は 5 mg を QD 3/1 レジメンで投与したときのフルキンチニブの PK パラメータを表 2.7.2.2-5 に要約する。

4 mg QD で連日経口投与したとき、フルキンチニブの血漿中濃度は投与後 14 日までに定常状態に達し、曝露量は単回経口投与時の 2～4 倍となった。フルキンチニブの PK プロファイルは 4 mgQD 群と 5 mg QD 3/1 群で類似していた。定常状態における AUC_{24} の平均値は、5 mgQD 3/1 群（5889 h·ng/mL）の方が 4 mg QD 群（5584 h·ng/mL）よりもわずかに高かった。5 mg QD 3/1 群の血漿中フルキンチニブ濃度は、1 週間休薬後の次の投与サイクル再開前までにほぼ完全に消失していた。投与再開前の血漿中フルキンチニブ濃度の平均値は約 17 ng/mL（休薬前の C_{max} の約 5%）であった。

M1+M7 は血漿中でほとんど検出されず、M2 の曝露量はいずれの投与群でもフルキンチニブの曝露量の約 1%～8%であり、M1+M7 及び M2 とも主要な代謝物ではなかった。

表 2.7.2.2-5 転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブ 4 mg を QD レジメン又は 5 mg を QD 3/1 レジメンで投与したときのフルキンチニブの PK パラメータ（2012-013-00CH3 試験）

Treatment N		Median (Min, Max)	GM (GCV%)			Arithmetic Mean (SD)	
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/ mL)	AUC_{24} (ng·h/ mL)	AUC_{last} (ng·h/ mL)	CL/F (mL/ min)	AR AUC
Group A: Fruquintinib 4 mg QD (continuous dosing) N = 20	Day 1	2 (1, 24) [n = 20]	111 (32.2) [n = 20]	1951 (30.5) [n = 20]	1951 (30.5) [n = 20]	35.6 (10.5)	NC
	Day 21	2 (1, 8) [n = 16]	311 (20.6) [n = 16]	5584 (22.3) [n = 16]	5584 (22.3) [n = 16]	12.2 (2.81)	2.82 (0.683) [n = 16]
Group B: Fruquintinib 5 mg QD (3 weeks on/1 week off) N = 20	Day 1	2 (1, 24) [n = 20]	108 (29.5) [n = 20]	2000 (24.9) [n = 20]	2000 (24.9) [n = 20]	42.9 (11.0)	NC
	Day 21	2 (1, 4) [n = 12]	320 (20.5) [n = 12]	5889 (17.0) [n = 12]	11564 (85.4) [n = 12]	14.3 (2.31)	3.46 (1.33) [n = 12]

AR: accumulation ratio; AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum plasma concentration; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; max: maximum; min: minimum; N: total number of subjects; n: number of subjects with available information; NC: not calculated; PK: pharmacokinetic; QD: once daily; SD: standard deviation; t_{max}: time to maximum plasma concentration.
One subject's data on day 19 was used as the data on day 21 (steady-state) for descriptive statistics.
AR of exposure at the steady state was obtained by calculating ratio between AUC in a dosing interval (24 hours) at steady state and AUC in the same dose interval after first dosing.
Source: 2012-013-00CH3 CSR Appendix 10 (PK report), Table 3 and Table 8.

（3）結論

定常状態における PK プロファイルは「4 mg を 1 日 1 回連日経口投与」と「5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬」の 2 つの投与レジメン間で類似していた。フルキンチニブ 5 mg QD 3/1 群では、1 週間休薬後、投与再開までに血漿中のフルキンチニブはほぼ完全に消失していた。

2.7.2.2.3.3 進行固形癌患者及び転移性結腸・直腸癌患者における連日投与試験（米国）（2015-013-00US1 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（参考）

（1）試験デザイン

本試験は、癌種を問わない進行固形癌患者における用量漸増期、及び癌種を問わない進行固形癌患者（コホート A）、TAS-102 又はレゴラフェニブを含む標準治療による治療歴のある転移性結腸・直腸癌患者（コホート B）、標準治療による治療歴があるが TAS-102 又はレゴラフェニブの投与を受けていない転移性結腸・直腸癌患者（コホート C）及び転移性乳癌患者（コホート D 及び E）を登録した拡大投与期で構成される、フルキンチニブの非盲検第 1/1b 相試験である。標準治療とは、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍、オキサリプラチン及びイリノテカンの化学療法、抗血管内皮増殖因子（VEGF）生物学的製剤による治療、rat sarcoma（RAS）遺伝子が野生型の場合は抗上皮成長因子受容体（EGFR）療法とした。本試験は、固

形癌患者を対象にフルキンチニブの第 2 相推奨用量（RP2D）を決定するためにデザインされた。

フルキンチニブ 3 mg（用量漸増期）又は 5 mg（用量漸増期及び拡大投与期）を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬の 28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行、死亡、許容できない毒性のいずれかが認められるまで、又は用量漸増期では治験薬の治療効果が得られないと治験責任医師が判断するまで継続した。用量漸増期終了後、拡大投与期に RP2D を選択した。

PK 評価用の血液検体の採取は全コホートで、28 日サイクルの 1 日目（C1D1、以下同様に記載）及び C1D14 の投与後 24 時間まで採取した。また、用量漸増期及び拡大投与期のコホート A では、C1D21 の投与後 24 時間まで血液検体を採取した。

（2）結果

2022 年 1 月 14 日のカットオフ日時点で、101 例が 1 回以上の治験薬投与を受けた。用量漸増＋コホート A、コホート B 及びコホート C における年齢の平均値（SD）は、それぞれ 62.9（12.1）、58.5（10.2）及び 56.9（9.9）歳、体重の平均値（SD）はそれぞれ 72.7（17.5）、88.6（20.8）及び 83.3（22.9）kg であった。

用量漸増期では、3 mg コホートの 1 例にサイクル 2 で DLT（Grade 4 の高血圧）が発現し、3 日以内に回復した。5 mg コホートでは DLT は認められなかった。これまでに得られた安全性データに基づき、RP2D は 28 日間サイクルで 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬と決定され、拡大投与期で更に評価された。試験全体を通して報告された DLT は 3 mg コホートの 1 件のみであり、MTD に達しなかった。

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

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の用量補正したフルキンチニブ及び M11 の C_{max} 及び AUC_{24} を表 2.7.2.2-6 に示す。用量漸増期において、フルキンチニブ及び M11 の Day 21 における C_{max} 及び AUC_{24} は Day 14 と同程度であったことから、フルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度は QD 連日投与後 14 日までに定常状態に達したと考えられた。

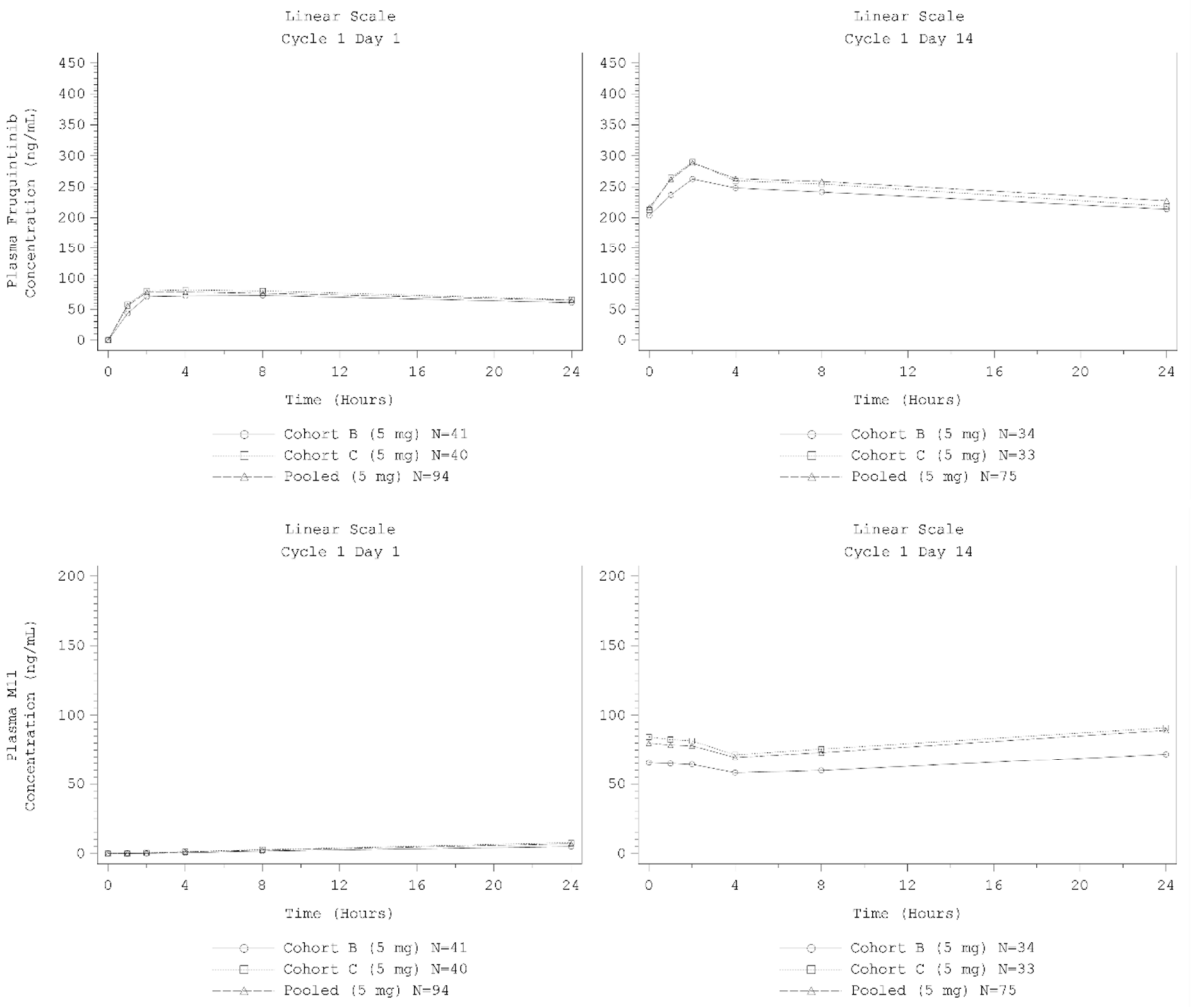
コホート B 及び C 並びに併合した 5 mg 群におけるフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示す。フルキンチニブ 5 mg を投与されたすべての患者を併合した結果では、t_{max} の中央値は約 2 時間であった。フルキンチニブを 1 日 1 回連日経口投与したときの定常状態における血漿中フルキンチニブの曝露量の平均蓄積係数は AUC_{24} で約 4.1 倍、C_{max} で 3.4 倍であった。フルキンチニブの血漿中濃度推移は比較的平坦であり、ピーク／トラフ濃度比は約 1.5 であった。定常状態におけるフルキンチニブの実効半減期の平均値は約 60 時間であった。

M11 の曝露量（AUC_{24} 及び C_{max}）は Day 1 から Day 14 まで徐々に増加し、平均蓄積係数は AUC_{24} で約 31 倍、C_{max} で 19 倍であった。定常状態における M11 の血漿中濃度推移は平坦であり、ピーク／トラフ濃度比は約 1.3 であった。定常状態における M11 の分子量で補正したフルキンチニブに対する曝露量比（M/P）の平均値は、AUC_{24} 及び C_{max} とも約 0.3 であった。

フルキンチニブ及び M11 の血漿中曝露量の用量比例性について予備的に検討した結果、用量を補正した曝露量パラメータはいずれの投与群でも同程度であり、C_{max} 及び AUC_{24} とも幾

何平均値の比の 90%信頼区間（CI）は 1 を含んでいたことから、3 mg 群と 5 mg 群の曝露量の用量比例性が示唆された（表 2.7.2.2-6）。

図 2.7.2.2-7　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のフルキンチニブの血漿中濃度推移
（2015-013-00US1 試験、PK Evaluable Population）



N: number of subjects
Mean plasma concentration
Source: 2015-013-00US1 PK Report Figure 2, Figure 4

表 2.7.2.2-6　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のフルキンチニブ及び M11 の C_{max} 及び AUC_{24} の用量比例性に関する統計解析（用量補正：5mg）（2015-013-00US1 試験、PK Evaluable Population）

Analyte	Day	Parameter	Unit	Cohort GeoLSM				GeoLSM Ratio	90% CI
				3 mg Dose Normalized to 5 mg	(n)	5 mg	(n)		
Fruquintinib	1	AUC_{24}	ng·h/mL	1519.84	6	1502.80	76	1.01	0.77, 1.33
		C_{max}	ng/mL	86.99	7	89.36	94	0.97	0.77, 1.22
	14	AUC_{24}	ng·h/mL	6156.68	5	5777.41	75	1.07	0.85, 1.34
		C_{max}	ng/mL	330.08	5	290.95	75	1.13	0.91, 1.41
M11	1	AUC_{24}	ng·h/mL	49.44	6	64.54	75	0.77	0.45, 1.29
		C_{max}	ng/mL	4.94	7	4.93	90	1.00	0.62, 1.62
	14	AUC_{24}	ng·h/mL	1473.18	5	1668.23	75	0.88	0.60, 1.31
		C_{max}	ng/mL	71.03	5	77.39	75	0.92	0.62, 1.36

ANOVA: analysis of variance; AU_{C24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; GeoLSM: geometric least-squares mean; n: number of subjects with nonmissing PK parameters; PK: pharmacokinetic
The ANOVA model includes dose group as a fixed effect. Test includes the escalation cohort at 3 mg.
Reference includes the escalation cohort at 5 mg, Cohort A, Cohort B, and Cohort C.
Source: 2015-013-00US1 PK report Table 6, Table 9

（3）結論

フルキンチニブは経口投与後速やかに吸収され、フルキンチニブを単回又は連日投与後の t_{max} の中央値は 2 時間であった。フルキンチニブを 1 日 1 回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平均蓄積係数は AUC_{24} で約 4.1 倍、C_{max} で 3.4 倍であった。代謝物 M11 の平均蓄積係数は、AUC_{24} で約 31 倍、C_{max} で約 19 倍であった。定常状態における M11 の M/P は約 0.3 であった。3 mg と 5 mg の用量間でフルキンチニブ及び M11 の曝露量はほぼ用量に比例した。

2.7.2.2.3.4 転移性結腸・直腸癌患者における第 3 相国際共同ピボタル試験（FRESCO-2 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

（1）試験デザイン

本試験は、転移性結腸・直腸癌を対象とした、フルキンチニブ＋BSC とプラセボ＋BSC の有効性及び安全性を比較する、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第 3 相臨床試験である。患者をフルキンチニブ 5 mg＋BSC 投与群又はプラセボ＋BSC 投与群のいずれかに 2：1 の割合でランダムに割り付けた。1 サイクル 4 週間（28 日間）のうち、最初の 3 週間はフルキンチニブ又はプラセボを 1 日 1 回経口投与し、次の 1 週間は休薬した。

本試験は第 3 相国際共同ピボタル試験として開始されたが、日本人転移性結腸・直腸癌患者の登録に際しては、主要パートの登録開始前に日本人転移性結腸・直腸癌患者を対象とした安全性導入期を設定し、主要パートにおける用量（フルキンチニブ 5 mg）を投与したときの日本人転移性結腸・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、並びに RP2D を確認した後、主要パートに参加することとした。安全性導入期における PK 評価用の血液検体は、C1D1、C1D14 及び C1D21 の投与後 24 時間まで採取し、フルキンチニブと M11

の血漿中濃度を測定した。また、投与直前のトラフ濃度はC2D1、C3D1及びその後2サイクルごとに測定した。

PK評価用検体の採取及びホルター心電図の評価が可能な患者約120例を対象に、C1D1及びC1D21の投与前、投与1、2、3及び4時間後にPK解析用の血液検体を採取した。さらに、C2D21及びC3D21において投与前及び投与後2時間の血液検体、並びにC2D1、C3D1、C5D1及びその後2サイクルごとに投与前の血液検体をPK評価用に採取した。C1D1及びC1D21のPK用検体採取と同じ時点で、QTc評価のための3回連続ECG（ホルター心電図）測定を実施した。

その他の被験者では、C1D1、C1D21、C2D21及びC3D21に投与前及び投与後2時間の血液検体、並びにC2D1、C3D1、C5D1及びその後2サイクルごとに投与前の血液検体をPK評価用に採取した。

（2）結果

安全性導入期に計6例の日本人転移性結腸・直腸癌患者が登録され、フルキンチニブの投与を受けた。日本人転移性結腸・直腸癌患者6例における年齢及び体格指数（BMI）の平均値はそれぞれ57.3歳、23.20 kg/m^2であり、男性4例女性2例が含まれた。

日本人転移性結腸・直腸癌患者6例にフルキンチニブ5 mgを1日1回、21日間経口投与したとき、フルキンチニブのt_{max}の中央値は、初回投与後では3時間及び連日投与後では5時間であった。C_{max}及びAUC_{24}における連日投与後のフルキンチニブの蓄積係数はそれぞれ2.5倍及び3.2倍であり、サイクル1の1日目（C1D14。以下同様）とC1D21との間で類似していた。フルキンチニブの実効半減期の平均値は、約45時間であった。

M11の曝露量は連日投与後徐々に増加し、C1D1に対するC1D14のC_{max}及びAUC_{24}における蓄積係数はそれぞれ12～13倍及び19～20倍でフルキンチニブより高かった。定常状態におけるM11の血漿中濃度推移は平坦であり、ピーク／トラフ濃度比は約1.4であった。定常状態におけるM11のM/Pの平均値は、C_{max}では0.309（C1D14）～0.404（C1D21）、AUC_{24}では0.331（C1D14）～0.432（C1D21）であった。

ノンコンパートメント法により算出したフルキンチニブ及びM11のPKパラメータの要約を表2.7.2.2-7に、血漿中濃度推移を図2.7.2.2-8に示す。

表 2.7.2.2-7 日本人転移性結腸・直腸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の PK パラメータの概要（FRESCO-2 試験安全性導入期、PK Parameter Set）

		Japanese, N=6 Fruquintinib 5 mg QD, 3 Weeks On/1 Week Off	
Study Day	Parameters	Fruqintinib	M11
C1D1	N	6	6
	AUC_{24} (h･ng/mL)	2109 (21.8)	106 (74.9)
	C_{max} (ng/mL)	140 (18.1)	8.01 (74.2)
	t_{max} (h)	3.04 (2.83-3.97)	23.9 (23.9-24.0)
	M/P AUC_{24}	NA	0.0585 (0.0294)
	M/P C_{max}	NA	0.0668 (0.0323)
C1D14	N	6	6
	AUC_{24} (h･ng/mL)	6581 (32.8)	1906 (66.7)
	C_{max} (ng/mL)	333 (30.2)	92.5 (60.9)
	C_{min} (ng/mL)	230 (32.8)	69.2 (64.6)
	t_{max} (h)	4.80 (3.00-7.55)	0.00 (0.00-24.0)
	$t_{1/2,eff}$	44.5 (13.6)	302 (87.3)
	M/P AUC_{24}	NA	0.331 (0.152)
	M/P C_{max}	NA	0.309 (0.122)
	R_{Cmax}	2.44 (0.543)	12.0 (3.70)
	R_{AUC24}	3.21 (0.805)	18.7 (5.25)
C1D21	N	4	4
	AUC_{24} (h･ng/mL)	6789 (35.4)	2634 (65.4)
	C_{max} (ng/mL)	355 (24.7)	131 (60.8)
	C_{min} (ng/mL)	245 (38.2)	96.1 (55.8)
	t_{max} (h)	4.93 (3.80-7.63)	0.00 (0.00-7.63)
	$t_{1/2,eff}$	44.8 (13.8)	320 (105)
	M/P AUC_{24}	NA	0.432 (0.176)
	M/P C_{max}	NA	0.404 (0.155)
	R_{Cmax}	2.56 (0.395)	12.9 (3.66)
	R_{AUC24}	3.22 (0.819)	19.8 (5.85)

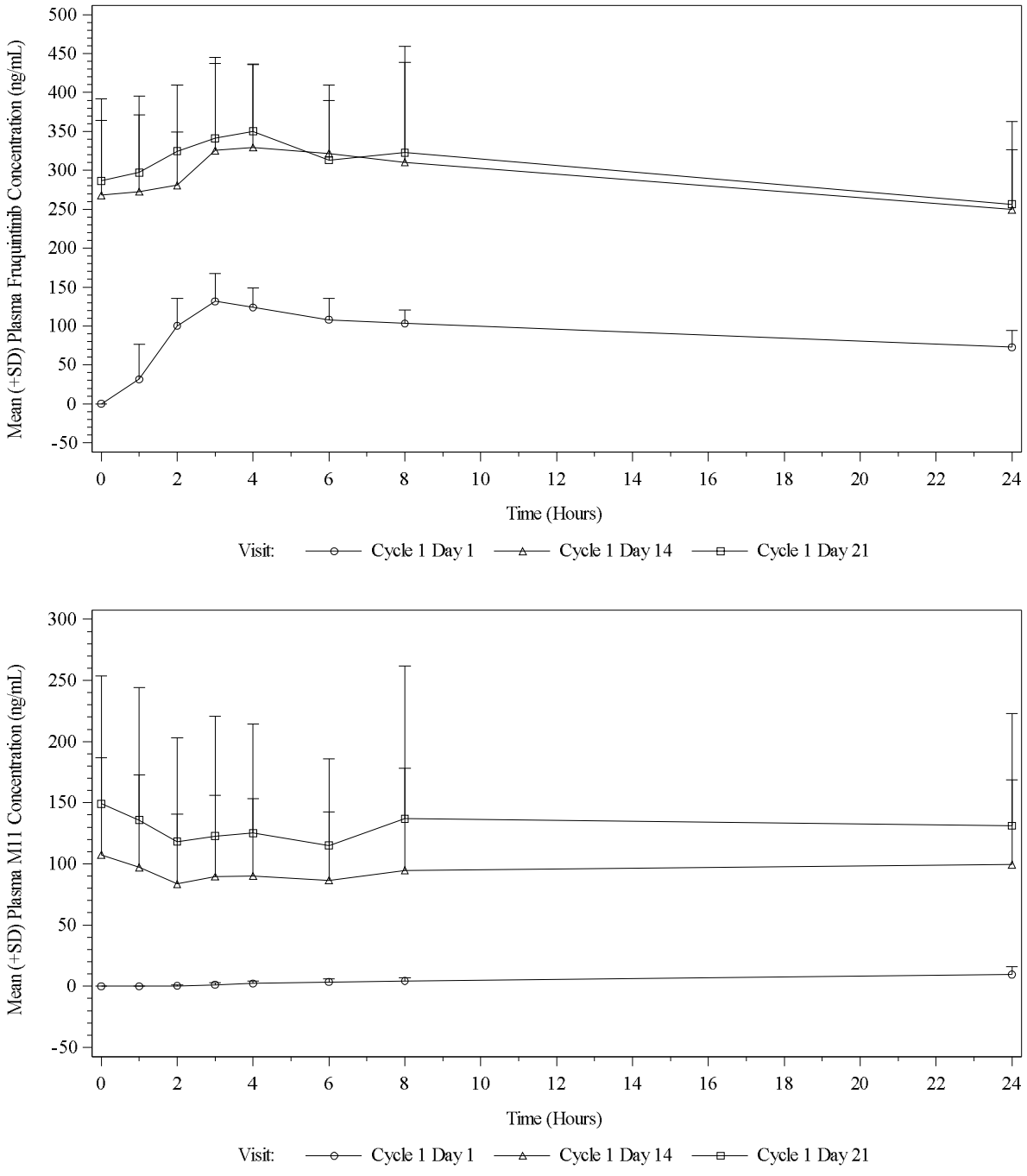
AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C:cycle; C_{max}: maximum observed concentration; C_{min}: minimum observed concentration; CV: coefficient of variation; D: day; max: maximum; min: minimum; M/P: metabolite-to-parent ratio; N: number of patients; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic; Q: once daily; R_{AUC24}: accumulation ratio based on AUC_{24}; R_{Cmax}: accumulation ratio based on C_{max}; Std Dev: standard deviation; $t_{1/2,eff}$: effective half-life; t_{max}: time to maximum concentration.

AUC, C_{max} and C_{min} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min, max); other parameters are presented as mean (SD).

Two patients had no reportable PK parameters due to dose interruption on Day 21.

Source: 2019-013-GLOB1 (Safety Lead-In for Japan) PK report, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6.1, Table 14.2.1.7, Table 14.2.2.5, Table 14.2.2.6.1 and Table 14.2.2.7.

図 2.7.2.2-8　日本人転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回又は 1 日 1 回連日経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移
（FRESCO-2 試験安全性導入期、PK Concentration Set）



PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation.
N=6
Source: 2019-013-GLOB1 (Safety Lead-In for Japan) PK report, Figure 2 and Figure 4.

主要パートの PK データを用いた PopPK 解析結果は 2.7.2.3.3.2、有効性及び安全性評価項目との関連性を評価した E-R 解析結果は 2.7.2.3.3.3 に、QTc データ及び曝露－QTc（C-QTc）解析の結果は 2.7.2.3.3.4 に要約する。

（3）結論

日本人転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 21 日間経口投与したとき、フルキンチニブは速やかに吸収された。フルキンチニブ血漿中濃度は 14 日目までに定常状態に達し、平均蓄積係数は単回経口投与時の 3～4 倍であった。M11 の曝露量（AUC_{24} 及び C_{max}）は Day 1 から Day 14 まで徐々に増加し、平均蓄積係数は AUC_{24} で約 19～20 倍、C_{max} で 12～13 倍であった。定常状態における M11 の M/P の平均値は、AUC_{24} 及び C_{max} とも約 0.3～0.4 であった。

2.7.2.2.4 内因性要因を検討した試験

2.7.2.2.4.1 肝機能障害（2021-013-00US1 試験）

：**添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）**

（1）試験デザイン

本試験は、非癌患者を対象とした多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次デザイン試験である。最初に、中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例（コホート 2）を組み入れた。中等度の肝機能障害を有する被験者 6 例以上が試験を完了した後、軽度の肝機能障害を有する被験者（コホート 3）を組み入れる必要性を評価するため、PK の中間解析を実施した。肝機能が正常な被験者（コホート 1）は、他のすべての被験者〔中等度及び軽度（組み入れられた場合）の肝機能障害を有する被験者〕が試験を完了した後に組み入れるものとし、中等度及び軽度（組み入れられた場合）のコホートの平均値と性別、年齢（約±10 歳以内）及び BMI（約±20%以内）を対応させることとした。

肝機能障害を有する被験者は、Child-Pugh スコアによる肝機能分類に基づき、Child-Pugh クラス B をコホート 2（中等度の肝機能障害を有する被験者コホート）に、Child-Pugh クラス A をコホート 3（軽度の肝機能障害を有する被験者コホート、組み入れられた場合）に組み入れることとした。

中等度の肝機能障害を有する被験者（コホート 2）には、フルキンチニブの曝露量が増加する可能性を考慮して、フルキンチニブ 2 mg（1 mg カプセル×2）を単回経口投与した。軽度の肝機能障害を有する被験者（コホート 3、組み入れられた場合）又は肝機能が正常な被験者（コホート 1）には、フルキンチニブ 5 mg（5 mg カプセル×1）を単回経口投与した。

PK 評価用の血液検体を投与後 240 時間まで採取した。また、フルキンチニブ及び M11 の血漿タンパク結合率を評価するための血液検体を投与後 4 時間に採取した。

（2）結果

中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例（コホート 2）のデータを用いた中間解析の結果、中等度の肝機能障害を有する被験者の曝露量の増加は肝機能正常被験者の過去の試験データと比較して 2 倍以下であることが示されたことから、軽度の肝機能障害を有する被験者は組み入れられなかった。

中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例の平均年齢は 63.0 歳、半数は男性、BMI の平均値は 28.9 kg/m^2 であった。一方、年齢、性別及び BMI を対応させて組み入れた正常な肝機能を有する被験者 8 例の平均年齢は 59.5 歳、半数は男性、BMI の平均値は 27.8 kg/m^2 であった。

フルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-9 に示す。

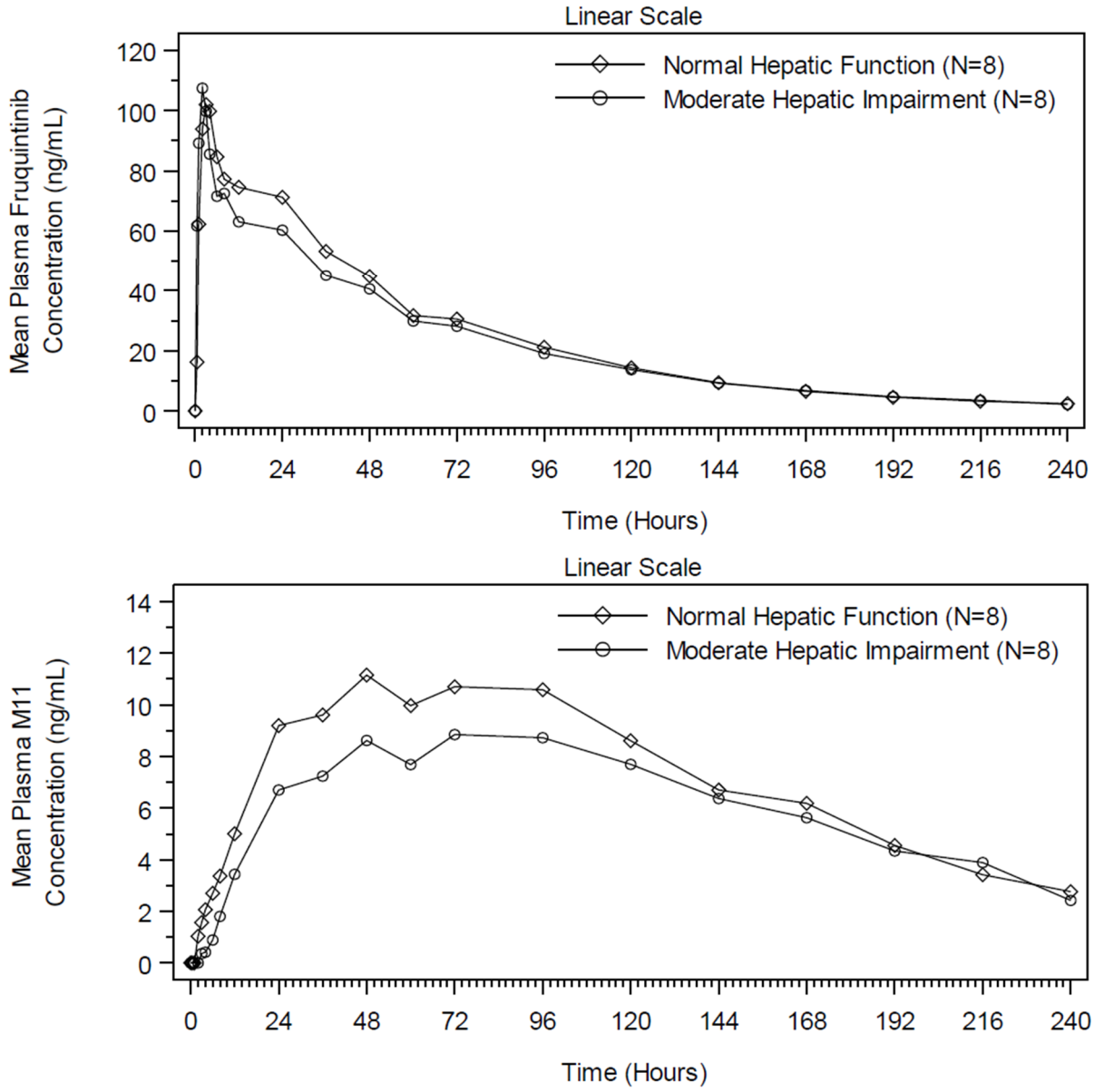
中等度の肝機能障害被験者における用量補正後のフルキンチニブの C_{max}、投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）及び AUC_{∞}は、肝機能が正常な被験者と同程度であった（表 2.7.2.2-8）。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（中等度の肝機能障害被験者／肝機能正常被験者）は、それぞれ 1.04、0.89 及び 0.91 であった。90% CI は、C_{max}（[0.87, 1.24]）、AUC_{last}（[0.64, 1.23]）及び AUC_{∞}（[0.66, 1.26]）であり、いずれも 1 を含んでいた。

中等度の肝機能障害被験者における用量補正後の M11 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}を肝機能が正常な被験者と比較したときの幾何平均値の比（中等度の肝機能障害被験者／肝機能正常被験者）は、それぞれ 0.83、0.76 及び 0.99 であった（表 2.7.2.2-8）。90% CI は、C_{max}（[0.61, 1.14]）、AUC_{last}（[0.46, 1.27]）及び AUC_{∞}（[0.59, 1.65]）であり、いずれも 1 を含んでいた。

さらに、中等度の肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者におけるフルキンチニブの非結合型分率の平均値は、それぞれ 6.36%及び 5.91%であった。中等度の肝機能障害被験者における、用量及びフルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの PK パラメータは、肝機能が正常な被験者と同程度であった。フルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（中等度の肝機能障害被験者／肝機能正常被験者）は、それぞれ 1.12、0.96 及び 0.98 であった。90% CI は、C_{max}（[0.87, 1.43]）、AUC_{last}（[0.67, 1.36]）及び AUC_{∞}（[0.70, 1.38]）であり、いずれも 1 を含んでいた。

Child-Pugh スコアによる肝機能分類に基づく中等度の肝機能障害被験者と肝機能正常被験者を比較した場合、フルキンチニブの PK パラメータとアルブミン、プロトロンビン時間及びその国際標準比、並びにビリルビンで評価した肝機能との間に明らかな関係は認められなかった。

図 2.7.2.2-9　肝機能障害被験者（中等度）及び肝機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（中等度肝機能障害被験者）又は 5 mg（肝機能正常被験者）を単回経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移（用量補正：5 mg）
（2021-013-00US1 試験、PK Evaluable Population）



N: number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Source: 2021-013-00US1 CSR, Figure 2 and Figure 5

表 2.7.2.2-8 肝機能障害被験者（中等度）及び肝機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（中等度肝機能障害被験者）又は 5 mg（肝機能正常被験者）を単回経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析
（2021-013-00US1 試験、PK Evaluable Population）

Analyte	Parameter	Reference GeoLSM (N)	Test GeoLSM (N)	Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper
Fruquintinib	AUC_{∞} (ng·h/mL)	5712.25 (8)	5207.28 (8)	0.91	0.66	1.26
	AUC_{last} (ng·h/mL)	5540.14 (8)	4919.43 (8)	0.89	0.64	1.23
	C_{max} (ng/mL)	118.46 (8)	122.90 (8)	1.04	0.87	1.24
M11	AUC_{∞} (ng·h/mL)	1934.11 (8)	1911.21 (8)	0.99	0.59	1.65
	AUC_{last} (ng·h/mL)	1623.07 (8)	1232.99 (8)	0.76	0.46	1.27
	C_{max} (ng/mL)	11.58 (8)	9.64 (8)	0.83	0.61	1.14

ANOVA: analysis of variance; AUC_{∞}: Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; GeoLSM: geometric least-squares mean; HI: hepatic impairment; N: number of subjects with nonmissing PK parameters; PK: pharmacokinetic
The ANOVA model includes cohort as a fixed effect and subject as a random effect.
Test Group: Moderate HI, Reference Group: Normal Hepatic Function (data from Studies 2020-013-00US1 and 2020-013-00US2)
Source: 2021-013-00US1 CSR, Table 8 and Table 11

（3）結論

中等度の肝機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの C_{max} 及び AUC_{∞}の肝機能正常被験者に対する比はそれぞれ 1.04 及び 0.91 であり、中等度の肝機能障害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いと考えられた。

2.7.2.2.4.2 腎機能障害（2021-013-00US2 試験）

：**添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）**

（1）試験デザイン

本試験は、非癌患者を対象とした第 1 相、多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次デザイン試験であった。重度の腎機能障害を有する被験者（コホート 2）及び中等度の腎機能障害を有する被験者（コホート 3）を組み入れた。腎機能が正常な被験者（コホート 1）8 例は、他のすべての被験者（重度及び中等度の腎機能障害を有する被験者）が試験を完了した後に組み入れるものとし、重度及び中等度のコホートの平均値と性別、年齢（約±10 歳以内）及び BMI（約±20%以内）を対応させることとした。

腎障害を有する被験者は、Cockcroft-Gault 式による腎機能分類に基づき、クレアチニンクリアランス（CLCr）が 15～29 mL/min の被験者をコホート 2（重度の腎機能障害を有する被験者コホート）に、30～59 mL/min の被験者をコホート 3（中等度の腎機能障害を有する被験者コホート）に、CLCr が 90 mL/min 以上の被験者をコホート 1（腎機能が正常な被験者コホート）に組み入れることとした。

重度の腎機能障害を有する被験者（コホート 2）には、フルキンチニブの曝露量が増加する可能性を考慮して、フルキンチニブ 2 mg（1 mg カプセル×2）を単回経口投与した。中等度の腎機能障害を有する被験者（コホート 3）又は腎機能が正常な被験者（コホート 1）には、フルキンチニブ 5 mg（5 mg カプセル×1）を単回経口投与した。

PK 評価用の血液検体を投与後 240 時間まで採取した。また、フルキンチニブ及び M11 の血漿タンパク結合率を評価するための血液検体を投与後 4 時間に採取した。

（2）結果

平均年齢は、腎機能が正常な被験者で 62.4 歳、中等度の腎機能障害を有する被験者で 71.8 歳、及び重度の腎機能障害を有する被験者で 63.6 歳であった。各コホートに含まれた女性は、腎機能が正常な被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 8 例中 2 例、並びに中等度の腎機能障害を有する被験者で 8 例中 1 例であった。BMI の平均値は、腎機能が正常な被験者で 29.60 kg/m^2、中等度の腎機能障害を有する被験者で 28.90 kg/m^2、及び重度の腎機能障害を有する被験者で 31.65 kg/m^2 であった。

フルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-10 に示す。

中等度の腎機能障害被験者におけるフルキンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}は、腎機能が正常な被験者と同程度であった（表 2.7.2.2-9）。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（中等度の腎機能障害被験者／腎機能正常被験者）は、それぞれ 0.95、1.06 及び 1.07 であった。90% CI は、C_{max}（[0.78, 1.15]）、AUC_{last}（[0.89, 1.26]）及び AUC_{∞}（[0.89, 1.28]）であり、90% CI はいずれも 1 を含んでいた。

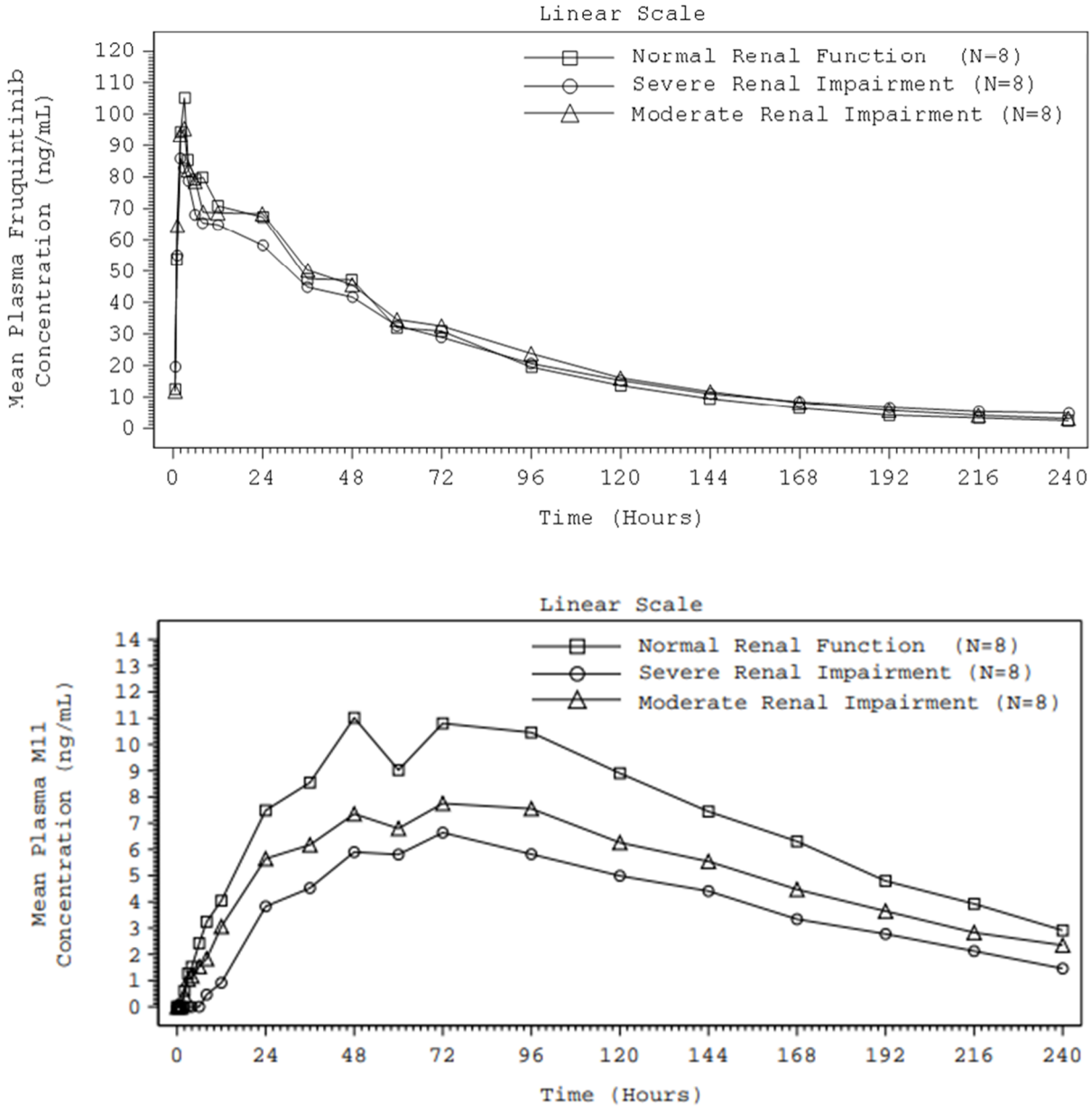
中等度の腎機能障害被験者における M11 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}を腎機能が正常な被験者と比較したときの幾何平均値の比（中等度の腎障害被験者／腎機能正常被験者）は、それぞれ 0.68、0.72 及び 0.75 であり、90% CI はいずれも 1 を含まなかった（表 2.7.2.2-9）。

重度の腎機能障害被験者における用量補正後のフルキンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}は、腎機能が正常な被験者とほぼ同程度であった（表 2.7.2.2-9）。C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（重度の腎機能障害被験者／腎機能正常被験者）は、それぞれ 0.89、0.97 及び 1.01 であった。90% CI は、C_{max}（[0.78, 1.03]）、AUC_{last}（[0.83, 1.14]）及び AUC_{∞}（[0.85, 1.19]）であり、90% CI はいずれも 1 を含んでいた。

重度の腎障害被験者における用量補正後の M11 の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}は、腎機能が正常な被験者に比べて低く、90% CI はいずれも 1 を含まなかった（表 2.7.2.2-9）。

さらに、腎機能が正常な被験者並びに中等度及び重度の腎機能障害被験者におけるフルキンチニブの非結合型分率の平均値は、それぞれ 7.24%、7.19%及び 7.36%であった。α1 酸性糖タンパク質濃度、アルブミン濃度及び総タンパク質濃度は、腎機能が正常な被験者、中等度及び重度の腎機能障害被験者で同程度であった。中等度及び重度の腎機能障害被験者における用量及びフルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの PK パラメータは、腎機能が正常な被験者と同程度であった。フルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の幾何平均値の比（中等度の腎機能障害被験者／腎機能正常被験者、又は重度の腎機能障害被験者／腎機能正常被験者）の範囲は 0.90～1.04 であった。90% CI は、中等度の腎機能障害被験者において C_{max}（[0.72, 1.18]）、AUC_{last}（[0.86, 1.24]）及び AUC_{∞}（[0.87, 1.25]）、重度の腎機能障害被験者において C_{max}（[0.75, 1.08]）、AUC_{last}（[0.84, 1.16]）及び AUC_{∞}（[0.87, 1.20]）であり、90% CI はいずれも 1 を含んでいた。

図 2.7.2.2-10　腎機能障害被験者（中等度及び重度）及び腎機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（重度腎機能障害被験者）又は 5 mg（中等度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者）を単回経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移（用量補正：5 mg）（2021-013-00US2 試験、PK Evaluable Population）



N: number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Source: 2021-013-00US2 CSR, Figure 2 and Figure 5

表 2.7.2.2-9　腎機能障害被験者（中等度及び重度）及び腎機能正常被験者にフルキンチニブ 2 mg（重度腎機能障害被験者）又は 5 mg（中等度腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者）を単回経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析（2021-013-00US2 試験、PK Evaluable Population）

Test	Analyte		Reference GeoLSM (N)	Test GeoLSM (N)	Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper
Moderate	Fruquintinib	AUC_{∞} (ng·h/mL)	5625.51 (8)	6014.23 (8)	1.07	0.89	1.28
		AUC_{last} (ng·h/mL)	5482.99 (8)	5797.82 (8)	1.06	0.89	1.26
		C_{max} (ng/mL)	111.25 (8)	105.37 (8)	0.95	0.78	1.15
	M11	AUC_{∞} (ng·h/mL)	1958.52 (8)	1464.78 (8)	0.75	0.59	0.95
		AUC_{last} (ng·h/mL)	1669.70 (8)	1195.16 (8)	0.72	0.56	0.91
		C_{max} (ng/mL)	11.42 (8)	7.79 (8)	0.68	0.54	0.86
Severe	Fruquintinib	AUC_{∞} (ng·h/mL)	5625.51 (8)	5666.71 (8)	1.01	0.85	1.19
		AUC_{last} (ng·h/mL)	5482.99 (8)	5338.77 (8)	0.97	0.83	1.14
		C_{max} (ng/mL)	111.25 (8)	99.31 (8)	0.89	0.78	1.03
	M11	AUC_{∞} (ng·h/mL)	1958.52 (8)	1530.02 (7)	0.78	0.62	0.98
		AUC_{last} (ng·h/mL)	1669.70 (8)	753.15 (8)	0.45	0.27	0.76
		C_{max} (ng/mL)	11.42 (8)	6.07 (8)	0.53	0.38	0.74

ANOVA: analysis of variance; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; GeoLSM: geometric least-squares mean; N: number of subjects with nonmissing PK parameters; PK: pharmacokinetic; RI: renal impairment
The ANOVA model includes cohort as a fixed effect and subject as a random effect.
Test Group: Moderate or Severe RI, Reference Group: Normal Renal Function
Source: 2021-013-00US2 CSR, Table 9 and Table 12

（3）結論

中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの総曝露量及び非結合型分率で補正した C_{max} 及び AUC_{∞}は腎機能が正常な被験者と同程度であり、中等度及び重度の腎機能障害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いと考えられた。

2.7.2.2.5 外因性要因を検討した試験

2.7.2.2.5.1 併用薬がフルキンチニブの PK に及ぼす影響

（1）プロトンポンプ阻害薬との DDI（2020-013-00US1 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）

1）試験デザイン

本試験は、健康な男女被験者 14 例を対象とした単一施設、非盲検、3 期、無作為化、2 投与順序試験である。本試験はスクリーニング期、治療期（第 1、2 及び 3 期）及び試験終了（EOS）期から構成された。第 1 期及び第 2 期では、被験者を 2 投与順序のいずれかにランダム化し、第 3 期ではすべての被験者を同じ投与に移行させた。

第 1 期及び第 2 期：被験者 14 例を 2 つの投与順序のうちの 1 つにランダムに割り付けた。

- 食後／空腹時：Day 1 にフルキンチニブ 5 mg を食後に投与、Day 15 にフルキンチニブ 5 mg を空腹時に投与した。
- 空腹時／食後：Day 1 にフルキンチニブ 5 mg を空腹時に投与、Day 15 にフルキンチニブ 5 mg を食後に投与した。

高脂肪食は約 800～1000 kcal で、食事の総カロリーの 50%を脂肪が占めていた。

第 3 期：Day 23～28 の朝、すべての被験者にラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 29 の朝、すべての被験者にラベプラゾール 40 mg を空腹時に経口投与し、その 1 時間後にフルキンチニブ 5 mg を経口投与し、昼食まで絶食を継続した。

各投与後 168 時間まで PK 評価用の血液検体を採取した。

2）結果

本項にはフルキンチニブ及びラベプラゾールの DDI の結果を示す。なお、食事の影響を評価した結果は 2.7.1.2.3.2 に示す。

健康被験者 14 例をランダムに割り付け、12 例が試験を完了した。登録した 14 例全例を PK 解析対象集団に含めた。被験者の年齢及び体重の平均値（SD）は、それぞれ 40.9（8.0）歳及び 76.7（8.8）kg であった。

ノンコンパートメント法により算出したフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータを表 2.7.2.2-10 に要約する。

フルキンチニブ 5 mg をラベプラゾールと併用投与したときの t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は、フルキンチニブを単剤投与時の値と同程度であった。フルキンチニブ及び M11 の AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} について、単剤投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比を算出した。その結果、フルキンチニブ及び M11 の血漿中曝露量はラベプラゾールの併用投与による影響を受けず、AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値の比は 1 に近く、90% CI は 80%～125%の範囲内であった。

表 2.7.2.2-10 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はラベプラゾール 40 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータ
（2020-013-00US1 試験、PK Evaluable Population）

Treatment N	Analyte	PK Parameters						
		Median (Min, Max)		GM (GCV%)			Arithmetic Mean (SD)	
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/ mL)	AUC_{last} (ng·h/ mL)	AUC_{∞} (ng·h/ mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Reference: Fruquintinib 5 mg (fasted) N = 13	Fruquintinib	4.00 (1.50, 8.00)	117 (22.2)	4860 (26.2)	5058 (27.6)	1.03 (0.313)	47.0 (9.71)	33.6 (9.46)
Test: Fruquintinib 5 mg (fasted) + rabeprazole 40 mg QD (Days 23 to 29) N = 12	Fruquintinib	3.50 (2.00, 12.0)	121 (15.8)	5275 (24.4)	5523 (26.6)	0.936 (0.275)	46.1 (8.10)	36.3 (10.7)
Reference: Fruquintinib 5 mg (fasted) N = 12	M11	48.0 (36.0, 72.0)	12.2 (30.1)	1336 (31.4)	1729 (36.6)	NC	NC	65.2 (37.3)
Test: Fruquintinib 5 mg (fasted) + rabeprazole 40 mg QD (Days 23 to 29) N = 10	M11	48.0 (48.0, 72.0)	12.9 (26.4)	1431 (26.4)	1882 (31.4)	NC	NC	68.2 (28.1)

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum plasma concentration; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; max: maximum; min: minimum; N: total number of subjects; NC: not calculated; PK: pharmacokinetic; QD: once daily; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; V_z/F: apparent volume of distribution; y: year
Source: 2020-013-00US1 CSR, Table 14.2.1.2 and Table 14.2.2.2.

表 2.7.2.2-11 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はラベプラゾール 40 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析
（2020-013-00US1 試験、PK Evaluable Population）

Parameter	GeoLSM				GMR (90% CI)
	n	Fruquintinib + Rabeprazole (Test)	n	Fruquintinib Alone (Reference)	
Fruquintinib					
AUC_{last} (ng·h/mL)	12	5223.28	13	4860.32	1.07 (1.01, 1.14)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	12	5452.24	13	5055.15	1.08 (1.01, 1.15)
C_{max} (ng/mL)	12	121.03	13	117.17	1.03 (0.94, 1.14)
M11					
AUC_{last} (ng·h/mL)	10	1413.08	12	1364.42	1.04 (0.96, 1.11)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	10	1876.13	12	1742.04	1.08 (0.99, 1.17)
C_{max} (ng/mL)	10	12.78	12	12.45	1.03 (0.95, 1.10)

ANOVA: analysis of variance; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum plasma concentration; CV%: percent coefficient of variation; GMR: geometric mean ratio; GeoLSM: geometric least-squares mean; MSE: mean square error; n: number of subjects
The ANOVA model includes treatment period as a fixed effect and subject as a random effect. Intrasubject CV% = 100 × (square root (exp[MSE]-1)), E = Residual variance from ANOVA.
Source: 2020-013-00US1 Table 14.2.1.4, Table 14.2.2.4

3）結論

PPI であるラベプラゾールとの併用投与は、フルキンチニブ及び M11 の曝露量に影響を及ぼさなかった。

（2）CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との DDI（2020-013-00US2 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

1）試験デザイン

本試験は、健康成人男女被験者 28 例を対象とした単一施設、非盲検、2 パート、2 期、投与順序固定、クロスオーバー試験である。パート別の被験者数はそれぞれ 14 例であった。本試験は 2 期で構成され、各投与期の間に 14 日間以上の休薬期間を設けた。

① パート A

1 期ではフルキンチニブを単剤投与し、2 期ではフルキンチニブとイトラコナゾールを併用投与した。Day 1 を 1 期の開始日とし、Day 15 を 2 期の開始日とした。Day 1 に空腹下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与し、投与後 168 時間（Day 8）まで PK 評価用の血液検体を採取した。

イトラコナゾール 200 mg を Day 15 に 1 日 2 回経口投与し、Day 16～25 に 1 日 1 回経口投与した。Day 15～18 及び Day 20～25 では、朝食開始 30 分後にイトラコナゾールを投与した。Day 19 では、フルキンチニブ 5 mg 単回経口投与の 1 時間前にイトラコナゾールを投与し、空腹時に両剤の投与を受けた。投与後 168 時間（Day 26）まで PK 評価用の血液検体を採取した。

② パート B

1 期ではフルキンチニブを単剤投与し、2 期はフルキンチニブとリファンピシンを併用投与した。Day 1 を 1 期の開始日とし、Day 8 を 2 期の開始日とした。Day 1 に空腹下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与し、投与後 168 時間（Day 8）まで PK 評価用の血液検体を採取した。

Day 8～21 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 8～14 及び Day 16～21 では、リファンピシン投与の 1 時間以上後に朝食を摂取した。Day 15 ではフルキンチニブ 5 mg 単回経口投与の 1 時間前にリファンピシンを投与し、被験者は空腹時に両剤の投与を受けた。投与後 168 時間（Day 22）まで PK 評価用の血液検体を採取した。

2）結果

健康被験者 28 例（パート A 及びパート B に各 14 例）を登録した。パート A のすべての被験者が試験を完了した。パート B では、14 例中 13 例が試験を完了し、1 例が試験を中止した。年齢及び体重の平均値（SD）は、パート A でそれぞれ 42.9（11.7）歳及び 74.5（12.9）kg、パート B でそれぞれ 35.6（7.7）歳及び 78.1（8.5）kg であった。

ノンコンパートメント法により算出したフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータを表 2.7.2.2-12 に要約する。

強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールによる CYP3A4 活性の阻害は、フルキンチニブの AUC_{last}、AUC_{∞}及び C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。フルキンチニブ+イトラコナゾール併用投与群のフルキンチニブ単剤投与群に対する幾何平均値の比は 0.94～1.10 であり、90% CI は 80%～125%の範囲内であった。一方で、M11 の曝露量はイトラコナゾールの併用により統計学的に有意な減少（約 44%～55%の減少）を示した（表 2.7.2.2-13）。

強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンは、フルキンチニブの C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが、フルキンチニブの AUC を 65%減少させ、M11 の曝露量を増加させた（AUC_{last}：1.36 倍、C_{max}：2.3 倍）（表 2.7.2.2-14）。

表 2.7.2.2-12 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はイトラコナゾール 400/200 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータ
（2020-013-00US2 試験、PK Evaluable Population）

Treatment N	Analyte	PK Parameters						
		Median (Min, Max)	GM (GCV%)			Arithmetic Mean (SD)		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/ mL)	AUC_{last} (ng·h/ mL)	AUC_{∞} (ng·h/ mL)	CL/F (mL/ min)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Fruquintinib 5 mg (fasted) N = 14	Fruquintinib	2.00 [1.50, 6.08]	128 (27.5)	5560 (25.8)	5780 (26.8)	14.9 (4.14)	43.2 (13.2)	33.9 (6.96)
Fruquintinib 5 mg + itraconazole 200 mg (fed) N = 14	Fruquintinib	4.00 [1.50, 4.20]	120 (19.8)	5950 (18.0)	6350 (19.6)	13.3 (2.59)	47.0 (6.67)	41.4 (5.96)
Fruquintinib 5 mg (fasted) N = 14	M11	72.0 (48.0, 96.0)	14.4 (33.0)	1510 (30.3)	1920 (30.0) [n = 12]	NC	NC	58.6 (16.6) [n = 12]
Fruquintinib 5 mg + itraconazole 200 mg (fed) N = 14	M11	47.9 (36.0, 120)	6.51 (25.6)	792 (25.9)	1060 (29.0) [n = 13]	NC	NC	70.5 (14.0) [n = 13]
Fruquintinib 5 mg (fasted) N = 14	Fruquintinib	3.33 (1.50, 6.02)	121 (21.4)	5590 (14.1) [n = 13]	5820 (15.5) [n = 13]	14.5 (2.22) [n = 13]	41.8 (8.59) [n = 13]	33.9 (7.76) [n = 13]
Fruquintinib 5 mg + rifampicin 600 mg QD N = 13	Fruquintinib	3.00 (1.00, 6.00)	105 (27.0)	1980 (20.6)	2030 (20.1)	41.9 (7.46)	49.6 (9.07)	14.0 (3.06)
Fruquintinib 5 mg (fasted) N = 14	M11	48.0 (24.0, 72.0)	12.5 (46.2)	1520 (35.6) [n = 13]	2060 (32.8) [n = 13]	NC	NC	71.8 (17.8) [n = 13]
Fruquintinib 5 mg + rifampicin 600 mg QD N = 13	M11	22.9 (22.9, 46.9)	30.2 (25.5)	2070 (26.3)	2140 (26.2)	NC	NC	25.1 (5.98)

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} : area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum plasma concentration; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; max: maximum; min: minimum; N: total number of subjects; n: number of subjects with available information; NC: not calculated; PK: pharmacokinetic; QD: once daily; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; V_z/F: apparent volume of distribution.
Source: 2020-013-00US2 CSR, Table 14.2.1.2, Table 14.2.2.2, Table 14.2.3.2, and Table 14.2.4.2.

表 2.7.2.2-13 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はイトラコナゾール 400/200 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析
（2020-013-00US2 試験、PK Evaluable Population）

Parameter	GeoLSM				Fruquintinib + Itraconazole/ Fruquintinib LS GMR [90% CI]
	n	Fruquintinib (5 mg) + Itraconazole (200 mg)	n	Fruquintinib (5 mg)	
Fruquintinib					
AUC_{last} (ng·h/mL)	14	5950.20	14	5563.54	1.07 (1.01, 1.13)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	14	6352.09	14	5780.99	1.10 (1.04, 1.16)
C_{max} (ng/mL)	14	120.12	14	128.10	0.94 (0.86, 1.03)
M11					
AUC_{last} (ng·h/mL)	14	791.75	14	1512.76	0.52 (0.49, 0.56)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	13	1060.58	12	1879.69	0.56 (0.52, 0.62)
C_{max} (ng/mL)	14	6.51	14	14.44	0.45 (0.41, 0.49)

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum plasma concentration; GMR: geometric mean ratio; LS: least-squares; GeoLSM: geometric least-squares mean; n: number of subjects
PK Evaluable Population
Itraconazole were administrated orally at 200 mg twice a day on Day 15 and at 200 mg once a day on Days 16 to 25.
Source: 2020-013-00US2 Table 14.2.1.3, Table 14.2.2.3

表 2.7.2.2-14 健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単剤又はリファンピシン 600 mg と併用投与したときのフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータに関する比較解析
（2020-013-00US2 試験、PK Evaluable Population）

Parameter	GeoLSM				Fruquintinib + Rifampin/ Fruquintinib LS GMR [90% CI]
	n	Fruquintinib (5 mg) + Rifampin (600 mg)	n	Fruquintinib Alone (5 mg)	
Fruquintinib					
AUC_{last} (ng·h/mL)	13	1976.11	13	5585.52	0.35 [0.32, 0.40]
AUC_{∞} (ng·h/mL)	13	2025.28	13	5824.28	0.35 [0.31, 0.39]
C_{max} (ng/mL)	13	106.18	14	120.66	0.88 [0.82, 0.94]
M11					
AUC_{last} (ng·h/mL)	13	2067.10	13	1523.44	1.36 [1.17, 1.57]
AUC_{∞} (ng·h/mL)	13	2138.05	13	2061.46	1.04 [0.92, 1.17]
C_{max} (ng/mL)	13	28.89	14	12.55	2.30 [2.02, 2.62]

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum plasma concentration; GMR: geometric mean ratio; LS: least- squares; GeoLSM: geometric least-squares mean; n: number of subjects
PK Evaluable Population
Source: 2020-013-00US2 Table 14.2.3.3, Table 14.2.4.3

3）結論

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り、フルキンチニブの C_{max} 及び AUC は影響を受けなかったが、M11 の AUC はフルキンチニブ 5 mg の単剤投与時と比較して約 50%減少した。

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与により、フルキンチニブの C_{max} は臨床的に意味のある影響を受けなかったが、フルキンチニブの AUC はフルキンチニブ 5 mg の単剤投与時と比較して 65%減少した。また、代謝物 M11 の AUC に対する影響はわずかであったが、C_{max} は単剤投与時の 2.3 倍に上昇した。

2.7.2.2.5.2 フルキンチニブが併用薬の PK に及ぼす影響

（1）P-gp 及び BCRP 基質との DDI（2021-013-00US3 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

1）試験デザイン

本試験は、健康成人男女被験者を対象とした単一施設、非盲検、2 パート、2 期、投与順序固定試験である。各投与の間には少なくとも 96 時間の休薬期間を設けた。投与後 192 時間まで PK 評価用の血液検体を採取した。

① パート A（ダビガトランエテキシラート）

Day 1 を 1 期の開始日とし、Day 5 を 2 期の開始日とした。Day 1 にダビガトランエテキシラート 150 mg を空腹時に単回経口投与し、投与前及び投与後 72 時間までダビガトランの PK 評価用の血液検体を採取した。Day 5 にダビガトランエテキシラート 150 mg 及びフルキンチニブ 5 mg を空腹時に単回経口投与し、ダビガトランについては投与前及び投与後 96 時間まで、フルキンチニブ及び M11 については投与前及び投与後 192 時間まで PK 評価用の血液検体を採取した。

② パート B（ロスバスタチン）

Day 1 を 1 期の開始日とし、Day 5 を 2 期の開始日とした。Day 1 にロスバスタチン 10 mg を空腹時に単回経口投与し、投与前及び投与後 84 時間までロスバスタチンの PK 評価用の血液検体を採取した。Day 5 にロスバスタチン 10 mg 及びフルキンチニブ 5 mg を空腹時に単回経口投与し、ロスバスタチンについては投与前及び投与後 96 時間まで、フルキンチニブ及び M11 については投与前及び投与後 192 時間まで PK 評価用の血液検体を採取した。

2）結果

被験者 32 例（パート A：20 例、パート B：12 例）を登録し、治験実施計画書に従って治験薬を投与した。全被験者が予定されたすべての治験薬投与を受け、すべての試験手順を完了した。年齢及び体重の平均値（SD）は、パート A でそれぞれ 35.2（9.41）歳及び 78.6（10.3）kg、パート B でそれぞれ 36.4（8.0）歳及び 76.1（10.2）kg であった。

ノンコンパートメント法により算出したフルキンチニブ、M11 及びダビガトランの PK パラメータを表 2.7.2.2-15 に要約する。

ダビガトランエテキシラートをフルキンチニブと併用投与したとき、ダビガトランの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} は単剤投与時と比較して約 10%低下し、幾何平均値の比はそれぞれ 0.90、0.90 及び 0.91 であり、90% CI は、それぞれ C_{max}（[0.66. 1.23]）、AUC_{last}（[0.66, 1.24]）及び AUC_{∞}（[0.68, 1.23]）であった。この結果より、フルキンチニブは in vivo において P-gp を阻害しないことが示された（表 2.7.2.2-16）。

ロスバスタチンをフルキンチニブと併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は単剤投与時と比較して臨床的に意味のある変化は認められなかった（表 2.7.2.2-17）。しかし、ロスバスタチンの t_{max} は単剤投与時の 3 時間から併用投与時には 4 時間に増加した。フルキンチニブとの併用投与により、ロスバスタチンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} は約 14%～19%減少し、幾何平均値の比はそれぞれ 0.84、0.86 及び 0.81 であった。90% CI は C_{max}（[0.65, 1.10]）、

AUC_{last}（[0.67, 1.09]）及び AUC_{∞}（[0.65, 1.02]）であり、いずれも 1 を含んだ。この結果より、フルキンチニブは in vivo において BCRP を阻害しないことが示された。

本試験のフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータは、過去に実施した試験におけるフルキンチニブ及び M11 の単剤投与時の PK パラメータと一致するものであった。

表 2.7.2.2-15 健康被験者にダビガトランエテキシレート 150 mg 又はロスバスタチン 10 mg を単剤又はフルキンチニブ 5 mg と併用投与したときのダビガトランエテキシレート、ロスバスタチン、フルキンチニブ及び M11 の PK パラメータ

（2021-013-00US3 試験、PK Evaluable Population）

Treatment N	Analyte	PK Parameters						
		Median (Min, Max)		GM (GCV%)			Arithmetic Mean (SD)	
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/ mL)	AUC_{last} (ng·h/ mL)	AUC_{∞} (ng·h/ mL)	CL/F (mL/ min)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
Part A: Dabigatran etexilate N = 20	Dabigatran Day 1	2.00 (1.00, 3.00)	123 (55.8)	970 (62.0)	1014 (58.1)	2852 (1684)	1910 (988)	8.14 (1.66)
	Dabigatran Day 5	2.00 (1.50, 4.00)	111 (72.2)	876 (67.2)	924 (62.8)	3219 (2279)	2553 (2013)	9.44 (4.42)
	Fruquintinib	3.00 (2.00, 8.00)	137 (20.2)	5137 (16.5)	5241 (16.6)	16.1 (2.67)	43.4 (10.1)	31.4 (6.35)
	M11	48.0 (36.0, 96.0)	14.4 (34.3)	1665 (33.0)	1935 (32.4)	NA	NA	58.0 (12.0)
Part B: Rosuvastatin N = 12	Rosuvastatin Day 1	3.01 (2.00, 5.10)	4.00 (39.9)	33.4 (36.4)	36.1 (30.9) [n = 11]	4856 (1989) [n = 11]	5918 (2324) [n = 11]	14.7 (5.95) [n = 11]
	Rosuvastatin Day 5	4.50 (2.00, 6.00)	3.38 (38.9)	28.6 (34.8)	29.3 (33.9)	6001 (2172)	7905 (4851)	14.5 (4.25)
Part B: Rosuvastatin 10 mg (fasted) on Day 1 N = 12	Fruquintinib	3.00 (1.13, 12.0)	130 (19.4)	5325 (21.8)	5479 (23.3)	15.6 (3.60)	45.1 (8.92)	34.6 (8.58)
	M11	48.0 (36.0, 84.0)	14.9 (21.9)	1679 (25.6)	2073 (34.3)	NA	NA	63.3 (24.6)

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last} : area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration; CI: confidence interval; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum plasma concentration; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; GMR: geometric mean ratio; max: maximum; min: minimum; N: total number of subjects; n: number of subjects with available information; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; V_z/F: apparent volume of distribution.

Source: 2020-013-00US3 Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.5.1, and Table 14.2.5.2.

表 2.7.2.2-16 健康被験者にダビガトランエテキシレート 150 mg を単剤又はフルキンチニブ 5 mg と併用投与したときのダビガトランの PK パラメータに関する比較解析（2021-013-00US3 試験、PK Evaluable Population）

Parameter	GeoLSM				Dabigatran + Fruquintinib/ Dabigatran LS GMR [90% CI]
	n	Dabigatran + Fruquintinib	n	Dabigatran Alone	
AUC_{last} (ng·h/mL)	20	876	20	970	0.90 [0.66, 1.24]
AUC_{∞} (ng·h/mL)	20	924	20	1014	0.91 [0.68, 1.23]
C_{max} (ng/mL)	20	111	20	123	0.90 [0.66, 1.23]

ANOVA: analysis of variance; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; GeoLSM: geometric least-squares mean; GMR: geometric mean ratio; LS: least-squares; n=number of subjects under the category; PK: pharmacokinetic

PK parameters for total dabigatran (nonconjugated plus conjugated dabigatran) are reported. The ANOVA model includes treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Test group: dabigatran + fruquintinib; Reference group: dabigatran alone

Source: 2021-013-00US3 Table 13

表 2.7.2.2-17 健康被験者にロスバスタチン 10 mg を単剤又はフルキンチニブ 5 mg と併用投与したときのロスバスタチンの PK パラメータに関する比較解析（2021-013-00US3 試験、PK Evaluable Population）

Parameter	GeoLSM				Rosuvastain + Fruquintinib/ Rosuvastatin LS GMR [90% CI]
	n	Rosuvastatin + Fruquintinib	n	Rosuvastatin Alone	
AUC_{last} (ng·h/mL)	12	28.6	12	33.4	0.86 [0.67, 1.09]
AUC_{∞} (ng·h/mL)	12	29.3	11	36.1	0.81 [0.65, 1.02]
C_{max} (ng/mL)	12	3.38	12	4.00	0.84 [0.65, 1.10]

ANOVA: analysis of variance; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_{last}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI: confidence interval; C_{max}: maximum observed plasma concentration; GeoLSM: geometric least-squares mean; GMR: geometric mean ratio; LS: least-squares; n: number of subjects under the category; PK: pharmacokinetic

The ANOVA model includes treatment as a fixed effect and subject as a random effect. Test group: rosuvastatin + fruquintinib; Reference group: rosuvastatin alone

Source: 2021-013-00US3 Table 14

3）結論

ダビガトランエテキシラート 150 mg（P-gp 基質）をフルキンチニブ 5 mg と併用投与したとき、ダビガトランの曝露量（C_{max}、AUC_{last} 又は AUC_{∞}）は約 10%低下した。ロスバスタチン（BCRP 基質）をフルキンチニブ 5 mg と併用投与したとき、ロスバスタチンの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 16%、14%及び 19%減少した。単剤投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比の 90%CI はいずれも 1 を含んでおり、ダビガトラン及びロスバスタチンの 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。

本試験のフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータは、過去に実施した試験におけるフルキンチニブ及び M11 の単剤投与時の PK パラメータと一致するものであった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 フルキンチニブの PK

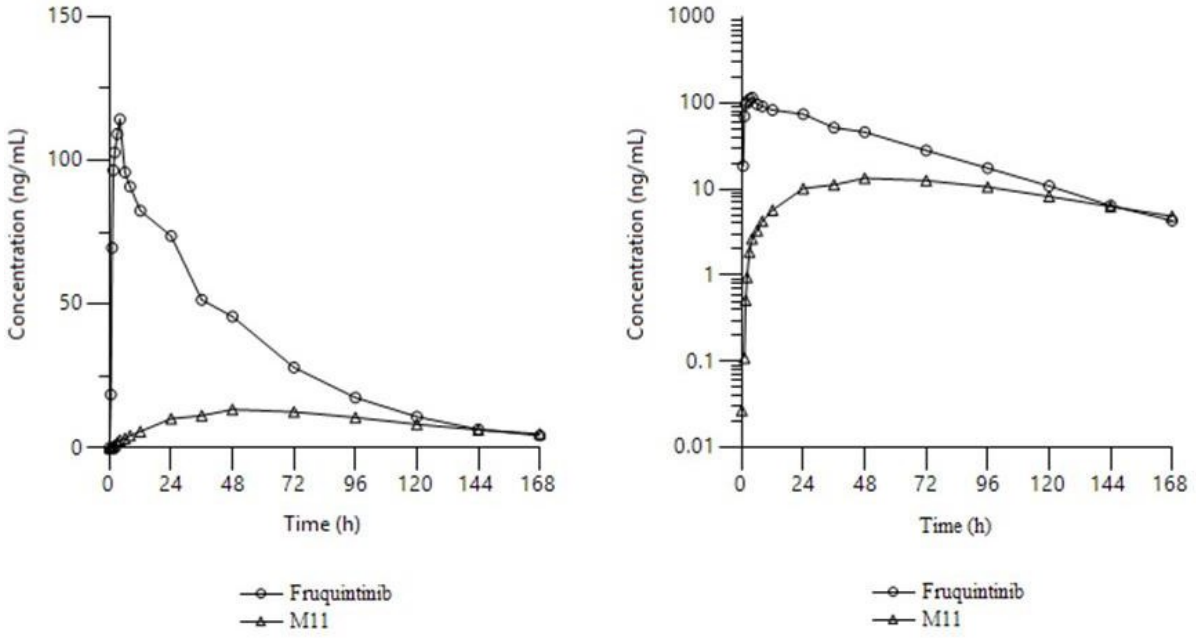
2.7.2.3.1.1 単回及び連日投与時の PK

（1）健康被験者における単回投与時の PK

健康被験者を対象とした 2020-013-00US1 試験（空腹時投与）及び 2020-013-00US2 試験（単剤投与）の PK データを比較評価した（PK Memo for Module 2.7.2）。フルキンチニブ及び M11 の平均濃度－時間プロファイルを図 2.7.2.3-1 に示す。健康被験者におけるフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータの要約を、それぞれ表 2.7.2.3-1 及び表 2.7.2.3-2 に示す。健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単回投与したとき、フルキンチニブは比較的速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 3 時間（範囲 : 1.5～8.0 時間）であった。フルキンチニブの $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 33.8（7.89）時間であったことから、1 日 1 回投与の妥当性が裏付けられた。健康被験者を対象とした単回投与試験全体を通して、フルキンチニブ 5 mg を投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）は同程度であった。C_{max} 及び AUC_{∞}の幾何平均値〔変動係数%（CV%）〕は、それぞれ 122 ng/mL（23.6%）及び 5550 ng·h/mL（24.3%）であった。

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、M11 の生成は遅く、t_{max} の中央値は 48 時間であった（範囲 : 24～96 時間）。M11 の C_{max} 及び AUC は健康被験者を対象とした単回投与試験全体で同程度であった。M11 の M/P 平均値は約 0.12、AUC_{∞}の M/P 平均値は約 0.36 であった。M11 の $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 65.4（25.4）時間であり、フルキンチニブの約 2 倍であった。

図 2.7.2.3-1　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及び M11 の血漿中濃度推移



PK: pharmacokinetic
Left panel: linear scale; right panel: semilogarithmic scale. Mean plasma concentration.
Data were from studies 2020-013-00US1 and 2020-013-00US2.
Source: PK Memo for Module 2.7.2 Figure 1

表 2.7.2.3-1　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 PK パラメータの要約

Study	Fruquintinib						
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)	CL/F (mL/min)	V_z/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
2020-013-00US1	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13	N = 13
	4.00	117	5060	1860	17.1	47.0	33.6
	(1.50, 8.00)	(22.2)	(27.6)	(18.6)	(5.22)	(9.71)	(9.46)
2020-013-00US2	N = 28	N = 28	N = 27	N = 28	N = 27	N = 27	N = 27
	2.33	124	5800	2040	14.7	42.5	33.9
	(1.50, 6.08)	(24.4)	(21.6)	(17.9)	(3.30)	(11.0)	(7.21)
All Studies	N = 41	N = 41	N = 40	N = 41	N = 40	N = 40	N = 40
	3.08	122	5550	1980	15.5	44.0	33.8
	(1.50, 8.00)	(23.6)	(24.3)	(18.4)	(4.12)	(10.7)	(7.89)

AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum plasma concentration; CL/F: apparent clearance; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration; V_z/F: apparent volume of distribution
Median (minimum, maximum) is presented for t_{max}. GM (GCV%) is presented for C_{max}, AUC_{∞}, and AUC_{24}. Arithmetic mean (SD) is present for CL/F, V_z/F, and $t_{1/2}$.
Source: PK Memo for Module 2.7.2 Table 3

表 2.7.2.3-2　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 M11 の PK パラメータの要約

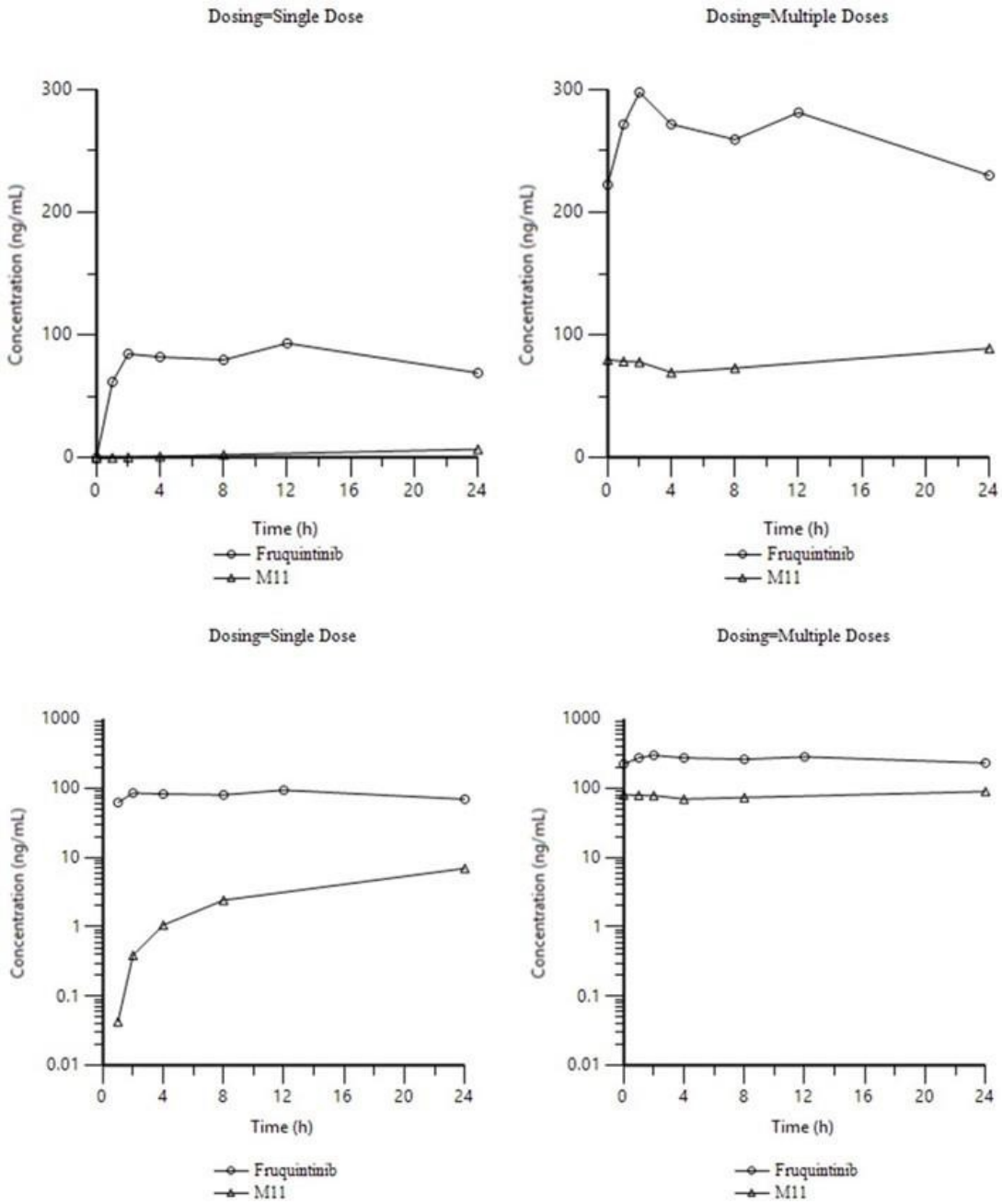
Study	Metabolite M11						
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/m L)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	AUC_{24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	M/P C_{max}	M/P AUC_{∞}
2020-013-00US1	N = 12	N = 12	N = 12	N = 12	N = 12	N = 12	N = 12
	48.01	12.2	1730	129	65.2	0.111	0.370
	(36.00, 72.00)	(30.1)	(36.6)	(35.2)	(37.3)	(0.0355)	(0.0811)
2020-013-00US2	N = 28	N = 28	N = 25	N = 28	N = 25	N = 28	N = 25
	48.00	13.5	1990	124	65.4	0.119	0.358
	(24.00, 96.00)	(40.0)	(31.0)	(37.1)	(18.2)	(0.0406)	(0.0874)
All Studies	N = 40	N = 40	N = 37	N = 40	N = 37	N = 40	N = 37
	48.00	13.1	1900	125	65.4	0.117	0.362
	(24.00, 96.00)	(37.1)	(33.1)	(36.1)	(25.4)	(0.0389)	(0.0844)

AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum plasma concentration; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; M/P: metabolite-to-parent ratio; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; $t_{1/2}$: elimination half-life; t_{max}: time to maximum plasma concentration
Median (minimum, maximum) is presented for t_{max}. GM (GCV%) is presented for C_{max}, AUC_{∞}, and AUC_{24}. Arithmetic mean (SD) is present for M/P.
Source: PK Memo for Module 2.7.2 Table 4

（2）癌患者における単回及び連日経口投与時の PK

外国人癌患者を対象とした 2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2015-013-00US1 試験の PK データを比較評価した。フルキンチニブ及び M11 の平均濃度－時間曲線を図 2.7.2.3-2 に示す。また、癌患者（外国人及び日本人）に単回及び連日経口投与したときのフルキンチニブの PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2.3-3 及び表 2.7.2.3-4 に要約し、M11 の PK パラメータを表 2.7.2.3-5 に要約した。PK パラメータは試験間で類似していた。

図 2.7.2.3-2　癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回又は 1 日 1 回連日経口投与したときのフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度推移



C: Cycle; D: Day; PK: pharmacokinetic; QD: once daily
Upper panel: linear scale; Lower panel: semilogarithmic scale. Mean plasma concentration.
Fruquintinib concentrations are from all studies. M11 concentrations are from Study 2015-013-00US1.
Single dose: C1D1 from Studies 2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3, and 2015-013-00US1
Multiple doses: C1D21 for Studies 2009-013-00CH1 and 2012-013-00CH3 and C1D14 for Study 2015-013- 00US1
Source: PK Memo for Module 2.7.2 Figure 2

癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、t_{max} の中央値は 2～3 時間（範囲：0.9～25 時間）であった。C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値（CV%）は、外国人ではそれぞれ 93.8 ng/mL（36.2%）及び 1640 ng·h/mL（40.6%）、日本人ではそれぞれ 140 ng/mL（18.1%）及び 2109 ng·h/mL（21.8%）であった（表 2.7.2.3-3）。また、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、フルキンチニブの曝露量の蓄積

係数は外国人では 3.88、日本人では 3.21 であった。C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値（CV%）は、外国人ではそれぞれ 300 ng/mL（28.4%）及び 5880 ng·h/mL（28.8%）、日本人ではそれぞれ 333 ng/mL（30.2%）及び 6581 ng·h/mL（32.8%）であった（表 2.7.2.3-4）。

フルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したときの M11 の血漿中濃度は投与後 24 時間まで緩やかに増加し、t_{max} の中央値は 23～24 時間（範囲：4～26 時間）であった（表 2.7.2.3-5）。単回経口投与後の AUC_{24} と比較すると、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 AUC_{24} は 19～31 倍高かった。定常状態における M11 の M/P の平均値は約 0.3 であり、M11 の阻害活性及び曝露量の割合に基づくと、M11 はフルキンチニブの薬理活性に対して臨床的に意味のある寄与はないと予想された。

表 2.7.2.3-3　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フルキンチニブの PK パラメータの要約

Study	Fruquintinib		
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)
2009-013-00CH1	N = 7 2.00 (1.00, 4.00)	N = 7 120 (22.6)	N = 7 2300 (19.4)
2012-013-00CH3	N = 20 2.00 (1.00, 24.0)	N = 20 108 (29.5)	N = 20 2000 (24.9)
2015-013-00US1	N = 94 2.03 (0.917, 25.0)	N = 94 89.4 (36.8)	N = 76 1500 (41.7)
All studies（外国人）	N = 121 2.00 (0.917, 25.0)	N = 121 93.8 (36.2)	N = 103 1640 (40.6)
FRESCO-2 試験安全性導入期（日本人）	N = 6 3.04 (2.83, 3.97)	N = 6 140 (18.1)	N = 6 2109 (21.8)

3/1: 3 weeks on/1 week off; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C: Cycle; C_{max}: maximum plasma concentration; D: Day; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; N: number of patients; PK: pharmacokinetic; t_{max}: time to maximum plasma concentration

Single dose: C1D1 of dosing regimen 3/1

Median (minimum, maximum) is presented for t_{max}. GM (GCV%) is presented for C_{max} and AUC_{24}.

Source: PK Memo for Module 2.7.2 Table 5, 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) Safety Lead-in part PK report Table 4.

表 2.7.2.3-4 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の定常状態におけるフルキンチニブの PK パラメータの要約

Study	Fruquintinib				
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)	$AR_{AUC(24)}$ (h·ng/mL)	CL/F (mL/min)
2009-013-00CH1	N = 7	N = 7	N = 7	N = 7	N = 7
	2.00	380	7050	3.10	11.9
	(1.00, 12.0)	(13.9)	(9.0)	(0.5676)	(1.054)
2012-013-00CH3	N = 12	N = 12	N = 12	N = 12	N = 12
	2.00	320	5890	3.01	14.3
	(1.00, 4.00)	(20.5)	(17.0)	(0.6069)	(2.307)
2015-013-00US1	N = 75	N = 75	N = 75	N = 63	N = 75
	2.00	291	5780	4.13	15.1
	(0.00, 26.1)	(29.4)	(31.0)	(2.229)	(4.740)
All studies（外国人）	N = 94	N = 94	N = 94	N = 82	N = 94
	2.00	300	5880	3.88	14.8
	(0.00, 26.1)	(28.4)	(28.8)	(2.021)	(4.395)
FRESCO-2 試験	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
安全性導入期	4.80	333	6581	3.21	13.2
（日本人）	(3.00, 7.55)	(30.2)	(32.8)	(0.805)	(3.99)

AR: accumulation ratio; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C: Cycle; CL/F: apparent clearance; C_{max}: maximum plasma concentration; D: Day; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; N: number of patients; PK: pharmacokinetic; QD: once daily; SD: standard deviation; t_{max}: time to maximum plasma concentration

Multiple doses: C1D21 for Studies 2009-013-00CH1 and 2012-013-00CH3 and C1D14 for Study 2015-013-00US1 and Study 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) Safety Lead-in part.

Median (minimum, maximum) is presented for t_{max}. GM (GCV%) is presented for C_{max} and AUC_{24}. Arithmetic mean (SD) is presented for $AR_{AUC(24)}$ and CL_{ss}/F.

Source: PK Memo for Module 2.7.2 Table 6, 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) Safety Lead-in part PK report Table 4.

表 2.7.2.3-5　癌患者にフルキンチニブ 5 mg を単回又は 1 日 1 回連日経口投与したときの M11 の PK パラメータの要約（2015-013-00US1 試験、PK Evaluable Population）

Dosing	Metabolite M11						
	Study	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (ng·h/mL)	M/P C_{max}	M/P AUC_{24}	AR_{AUC24}
Single Dose	2015-013-00US1（外国人）	N = 90 23.4 (4.00, 26.4)	N = 90 4.93 (86.8)	N = 75 64.5 (87.3)	N = 90 0.0671 (0.0382)	N = 75 0.0498 (0.0259)	NA
	FRESCO-2 試験 安全性導入期（日本人）	N = 6 23.9 (23.9, 24.0)	N = 6 8.01 (74.2)	N = 6 106 (74.9)	N = 6 0.0668 (0.0323)	N = 6 0.0585 (0.0294)	NA
Multiple Doses	2015-013-00US1（外国人）	N = 75 4.00 (0.00, 28.6)	N = 75 77.4 (55.7)	N = 75 1668 (55.4)	N = 75 0.298 (0.122)	N = 75 0.322 (0.129)	N = 63 31.3 (21.6)
	FRESCO-2 試験 安全性導入期（日本人）	N = 6 0.00 (0.00, 24.0)	N = 6 92.5 (60.9)	N = 6 1906 (66.7)	N = 6 0.309 (0.122)	N = 6 0.331 (0.152)	N = 6 18.7 (5.25)

AR: accumulation ratio; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{tau}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval; C: Cycle; C_{max}: maximum plasma concentration; D: Day; GCV%: geometric percent coefficient of variation; GM: geometric mean; M/P: metabolite-to-parent ratio; N: number of patients; NA: not applicable; PK: pharmacokinetic; SD: standard deviation; t_{max}: time to maximum plasma concentration
Single-dose: C1D1; Multiple-dose: C1D14 for Study 2015-013-00US1 and for Study 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) Safety Lead-in part.
Pooled data are presented. Median (minimum, maximum) presented for t_{max}. GM (GCV%) presented for C_{max}, AUC_{24}. Mean (SD) presented for AR and M/P.
Source: 2015-013-00US1 PK report, Table 7, Table 8; 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) Safety Lead-in part, PK report, Table 5.

2.7.2.3.1.2 健康被験者と対象患者集団の PK の比較

健康被験者と癌患者との間で、フルキンチニブ 5 mg 単回投与後のフルキンチニブの C_{max} 及び AUC_{24} を比較した。健康被験者の PK データは 2020-013-00US1 試験及び 2020-013-00US2 試験のデータを、癌患者の PK データは 2015-013-00US1 試験（5 mg 投与）のデータを用いた。健康被験者に単回投与したときの AUC_{∞} と癌患者に単回投与したときの定常状態における AUC_{24} を比較した結果、フルキンチニブ及び M11 の曝露量は健康被験者と癌患者で同程度であった（表 2.7.2.3-6、図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4）。PopPK 解析でも同様の結果が認められ、疾患の状態（健康被験者又は癌患者）はフルキンチニブ及び M11 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.2）。

表 2.7.2.3-6 健康被験者及び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フルキンチニブ及び M11 の曝露量パラメータの比較

Analyte	Parameter	GeoLSM		Ratio (%) (Patient: Healthy)	90% CI of Ratio (%) (Patient: Healthy)
		Healthy Subjects (N)	Patients (N)		
Fruquintinib	C_{max} (ng/mL)	122 (41)	89.4 (94)	73.27	66.26, 81.02
	AUC_{24} (ng·h/mL)	1980 (41)	1500 (76)	75.81	67.95, 84.58
	AUC (ng·h/mL)	5550 (40)	5780 (75)	104.12	94.99, 114.12
M11	C_{24} (ng/mL)	9.55 (41)	5.72 (76)	59.89	49.86, 71.90
	AUC_{24} (h·ng/mL)	125 (40)	64.5 (75)	51.47	41.77, 63.42
	AUC (ng·h/mL)	1900 (37)	1670 (75)	87.65	75.13, 102.27

AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C: Cycle; CI: confidence interval; C_{24}: concentration at 24 hours postdose; C_{max}: maximum plasma concentration; D: Day; GeoLSM: geometric least-squares mean; N: number of subjects

C_{max}: C_{max} after a single dose for healthy subjects or on C1D1 for patients

C_{24}: C_{24} after a single dose for healthy subjects or on C1D1 for patients

AUC_{24}: AUC_{24} after a single dose for healthy subjects or on C1D1 for patients

AUC: AUC_{∞} after a single dose for healthy subjects or AUC_{24} at steady state on C1D14 for patients

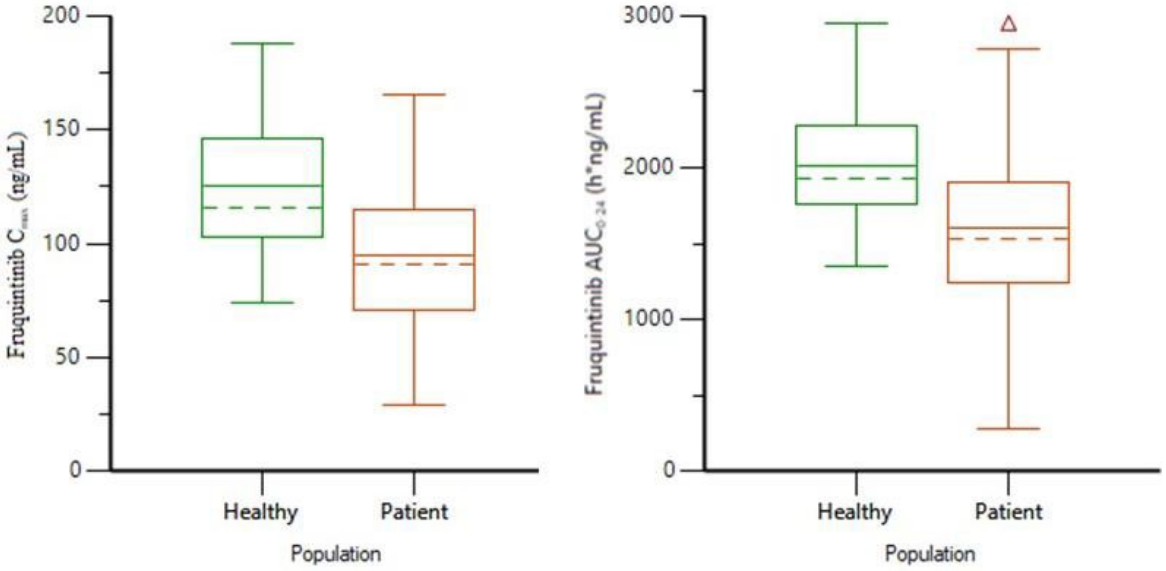
Healthy: Studies 2020-013-00US1 and 2020-013-00US2

Patient: Study 2015-013-00US1

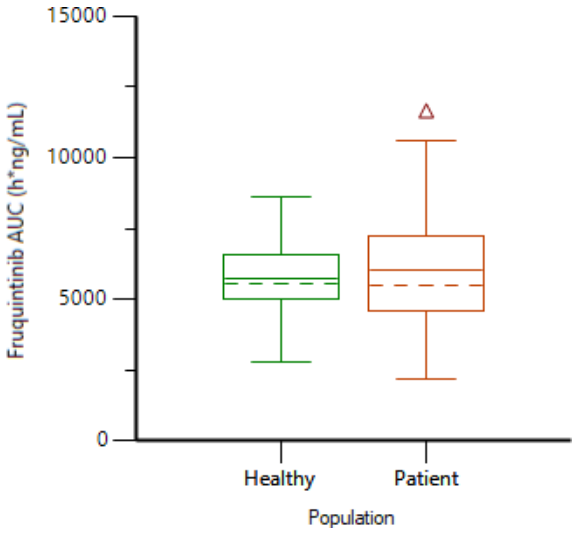
Source: PK Memo for Module 2.7.2 Table 7

図 2.7.2.3-3　健康被験者及び癌患者にフルキンチニブ 5 mg を投与したときのフルキンチニブの曝露量パラメータ

Healthy subjects versus patients (based on C_{max} and AUC_{24} after single dose)



Healthy subjects (AUC_{∞} after single dose) versus patients (AUC_{24} at steady state)



AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C: Cycle; C_{max}: maximum plasma concentration; D: Day; IQR: interquartile range; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic

The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the “box” are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5×IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5×IQR of the upper quartile. The open circles or triangles are outliers.

C_{max}: C_{max} after a single dose for healthy subjects or on C1D1 for patients

AUC_{24}: AUC_{24} after a single dose for healthy subjects or on C1D1 for patients AUC: AUC_{∞} after a single dose for healthy subjects or AUC_{24} on C1D14 for patients

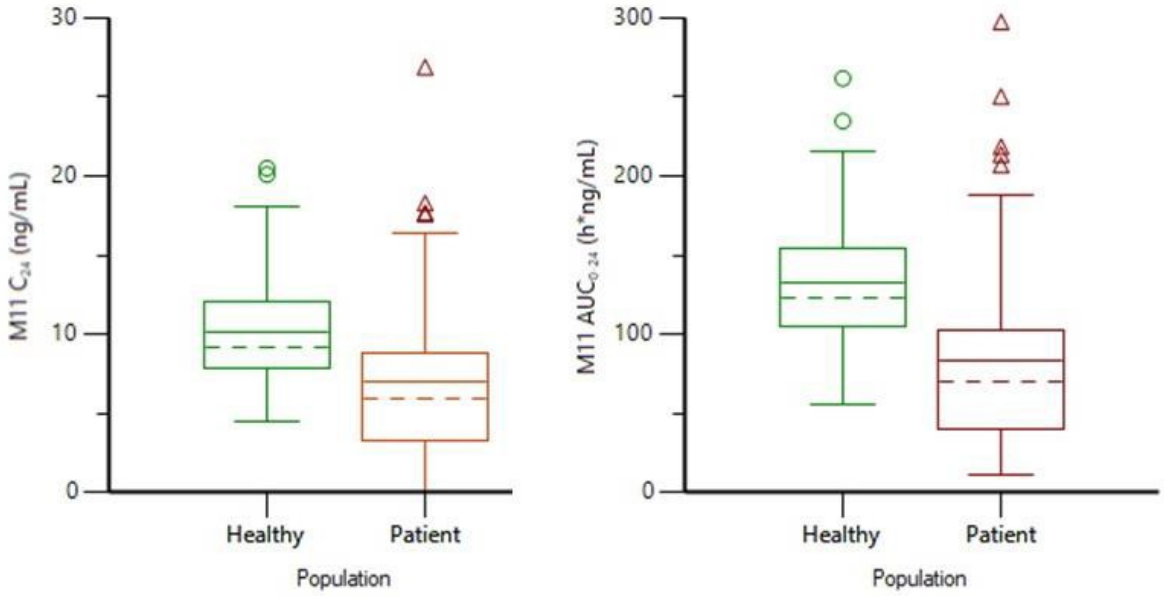
N = 41 (fruquintinib C_{max}), 41 (fruquintinib AUC_{24}), 40 (fruquintinib AUC_{∞}) for healthy population (Studies 2020-013-00US1 and 2020-013-00US2)

N = 94 (fruquintinib C_{max} [C1D1]), 76 (fruquintinib AUC_{24} [C1D1]), 75 (fruquintinib AUC_{24} [C1D14]) for patient population (Study 2015-013-00US1)

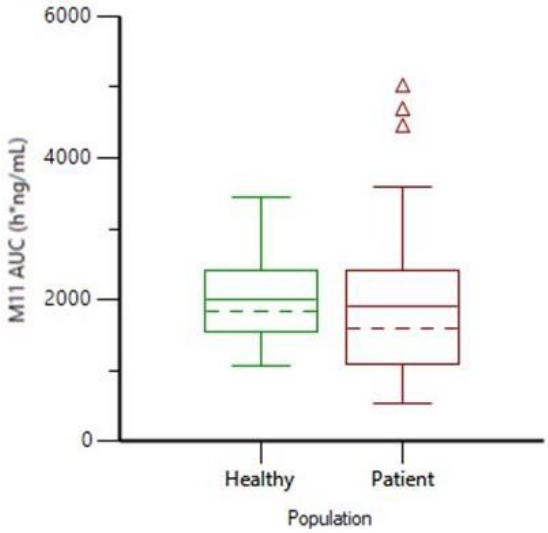
Source: PK Memo for Module 2.7.2 Figure 4

図 2.7.2.3-4　健康被験者及び癌患者にフルキンチニブ 5 mg を投与したときの M11 の曝露量パラメータ

Healthy subjects versus patients (based on C_{24} and AUC_{24} after single dose)



Healthy subjects (AUC_{∞} after single dose) versus patients (AUC_{24} at steady state)



AUC: area under the plasma concentration-time curve; AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C: Cycle; C_{24}: concentration at 24 hours postdose; D: Day; IQR: interquartile range; N: number of subjects; PK: pharmacokinetic

The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5×IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5× IQR of the upper quartile. The open circles or triangles are outliers.

C_{24}: Plasma concentration of M11 at 24hr after a single dose for healthy subjects or on C1D1 for patients

AUC_{24}: AUC_{24} after a single dose for healthy subjects or on C1D1 for patients

AUC: AUC_{∞} after a single dose for healthy subjects or AUC_{24} on C1D1 for patients

N = 41 (M11 C_{24}), 40 (M11 AUC_{24}), 37 (M11 AUC_{∞}) for healthy population (Studies 2020-013-00US1 and 2020-013-00US2)

N = 76 (M11 C_{24} [C1D1]), 75 (M11 AUC_{24} [C1D1]), and 75 (M11 AUC_{24} [C1D14]) for patient population (Study 2015-013-00US1)

Source: PK Memo for Module 2.7.2 Figure 5

2.7.2.3.2 薬物動態特性

2.7.2.3.2.1 吸収

フルキンチニブの pH 6.8 における溶解度が低いこと、ヒトにおける PK の線形性及び in vitro 膜透過性が高いことから、フルキンチニブは biopharmaceutical classification system（BCS）クラス II（低溶解性、高透過性）の化合物に分類される。

フルキンチニブの物性データより、臨床用量 5 mg における原薬の溶解性は高くないと判断された（3.2.P.2.2）。フルキンチニブの水溶解度は pH に依存し、pH 6.8 での溶解度は 0.9 µg/mL（又は 0.225 mg/250 mL）であったが、酸性条件下（pH 1.1）では 129.9 µg/mL に上昇した。フルキンチニブとラベプラゾール（PPI）の臨床 DDI を評価した結果、フルキンチニブとラベプラゾールを併用投与したときの曝露量は、単剤投与時と同程度であった〔2020-013-00US1 試験、2.7.2.2.5.1（1）〕。

Caco-2 細胞を用いた試験においてフルキンチニブの見かけの透過係数（$P_{app[A→B]}$）は $30×10^{-6}$ cm/s であり、高い透過性を示した（2.7.2.2.1.1）。フルキンチニブの排出比は 1 に近かった。フルキンチニブは P-gp などの排出トランスポーターの基質ではなかった（2.7.2.2.1.6）。

臨床試験において即放性の硬ゼラチンカプセルでフルキンチニブを投与したとき、経口吸収は速やかで、フルキンチニブは経口投与後 30 分で定量可能であった。また、フルキンチニブ 5 mg を投与後、フルキンチニブの血漿中濃度は約 2 時間で最高濃度に到達した（表 2.7.2.3-4）。

食事（高脂肪食）の摂取は空腹時と比べフルキンチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.1.2.2.1 及び 2.7.1.2.2.2）。

ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティは評価されていない。[^{14}C]フルキンチニブを投与後の放射能の尿中排泄率より、経口バイオアベイラビリティは 60%以上と推定された。

2.7.2.3.2.2 分布

In vitro におけるフルキンチニブのヒト血漿タンパク結合率は約 95%であり、濃度に依存しなかった（2.7.2.2.1.2）。In vitro における M11 のヒト血漿タンパク結合率は 97.7%であった（2.7.2.2.1.2）。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（2.7.2.2.2.2）。

健康被験者におけるフルキンチニブの V_z/F は 44.0 L であった（表 2.7.2.3-1）。PopPK モデルから推定された体重 70 kg の癌患者の見かけの分布容積（V/F）は 48.5 L であった（2.7.2.3.3.2）。

フルキンチニブは P-gp、MDR1、OATP1B1 又は OATP1B3 の基質ではなかった（2.7.2.2.1.6）。

2.7.2.3.2.3 代謝

マスバランス試験において血漿、尿及び糞便試料中に 22 種類の代謝物が同定された。フルキンチニブは、一及び二酸化、N 又は O-脱メチル化、O-デキナゾリン化、アミド結合加水分解、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合を含む複数の経路により代謝される。[^{14}C]フルキンチニブが血漿中の主要な放射性成分であり、投与後 24 時間までプールした血漿中総放射能の 72.5%を占めた。循環血中の主要な代謝物は M11（N-脱メチル体）であり、血漿中総放射能の 17.3%を占めた。尿中の主要な代謝物は、M205（O-脱キナゾリン体）の硫酸抱合体（M285）

又はグルクロン酸抱合体（M381）であり、それぞれ投与放射能の 10.48%及び 21.16%であった。ヒト肝ミクロソームにおける M205 の生成に CYP は関与しなかった（2.7.2.2.1.3）。以上の結果から、CYP を介さない代謝経路もフルキンチニブの代謝に重要な役割を果たしていることが示唆された。ヒトに特有の代謝物は認められなかった（2.7.2.2.2.2）。

ヒト肝ミクロソームとのインキュベーションにより、6 種類の主代謝物（M1、M2、M7、M9、M0 及び M11）が認められた（2.7.2.2.1.3）。これらの代謝物は O-脱メチル化、水酸化及びカルボン酸生成物であった。M1+M7（O-脱メチル化）、M2（水酸化）及び M9（カルボン酸生成）の混合物について、臨床試験で更に評価した〔2012-013-00CH2 試験（2.7.1.2.2.1）2014-013-00CH5 試験（2.7.2.2.3.3）〕。これらの代謝物の未変化体に対する曝露量比は 10%未満であり、主要な代謝物ではなかった。以上の in vitro 試験で得られた結果は、マスバランス試験（2.7.2.2.2.2）の結果と一致した。

In vitro 試験の結果から、フルキンチニブは複数の代謝酵素により代謝されることが示された。フルキンチニブの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、CYP2C8、2C9 及び 2C19 にもわずかな関与が認められた（2.7.2.2.1.3）。In vitro 試験、ヒトマスバランス試験、臨床 DDI 試験及び PBPK 解析の結果を総合的に評価した結果、フルキンチニブの代謝における CYP3A4 及び 2C9 の寄与率はそれぞれ約 20%及び 10%と推定され、CYP 以外の別の代謝経路の寄与率は 30%を超えると推定される。

M11 は VEGFR-2 キナーゼ活性を用量依存的に阻害し、M11 の IC_{50} の平均値は 0.028±0.002 μM であった。フルキンチニブの IC_{50} の平均値は 0.015±0.003 μM であり、M11 はフルキンチニブよりも阻害作用が低いことが示唆された〔2.6.2.2.2.4 (1)〕。フルキンチニブ及び M11 は HEK293-KDR 細胞における VEGF 誘発 VEGFR-2 リン酸化を用量依存的に阻害し、IC_{50} はフルキンチニブが 0.002 μM に対し M11 は 0.033 μM であり、M11 の阻害作用はフルキンチニブの約 1/10 であった〔2.6.2.2.2.4 (2)〕。M11 の M/P の平均値が 0.32 であることから、阻害作用を M/P で補正した M11 の薬理活性は、総薬理活性の 5%未満と推定される。以上より、臨床推奨用量におけるフルキンチニブの総薬理活性に対して M11 は臨床的に意味のある寄与をしないと考えられた。

2.7.2.3.2.4 排泄

フルキンチニブの CL/F は健康被験者と癌患者で同程度であった。健康被験者に単回投与したときのフルキンチニブの CL/F は 15.5 mL/min であった（表 2.7.2.3-1）。癌患者に QD 3/1 レジメンで投与したときの CL/F は外国人で 14.8 mL/min、日本人で 13.2 mL/min であった（表 2.7.2.3-4）。PopPK モデルより体重 70 kg の癌患者における CL/F は 13.2 mL/min と推定された（2.7.2.3.3.2）。

フルキンチニブ 5 mg を単回投与したときの $t_{1/2}$ は、健康被験者で 33.8 時間（表 2.7.2.3-1）、癌患者で 42.2 時間（2.7.2.2.3.1）であった。癌患者の定常状態における実効半減期（$t_{1/2eff}$）の平均値は外国人で 59.9 時間、日本人で約 45 時間であった（2.7.2.2.3.3、2.7.2.2.3.4）。

[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したとき、投与 14 日後までに投与量の約 60%が尿中に、30%が糞便中に排泄された。未変化体の排泄率は、尿中では投与量の 0.50%、糞便中では投与量の 5.34%であった（2.7.2.2.2.2）。

また、2014-013-00CH5 試験においてフルキンチニブ及び M11 の排泄を検討した結果、フルキンチニブ、M9 及び M11 を合計した排泄率は、尿中で 0.5%±0.2%、糞便中で 3.5%±2.3%であり、マスバランス試験の結果と一致した。

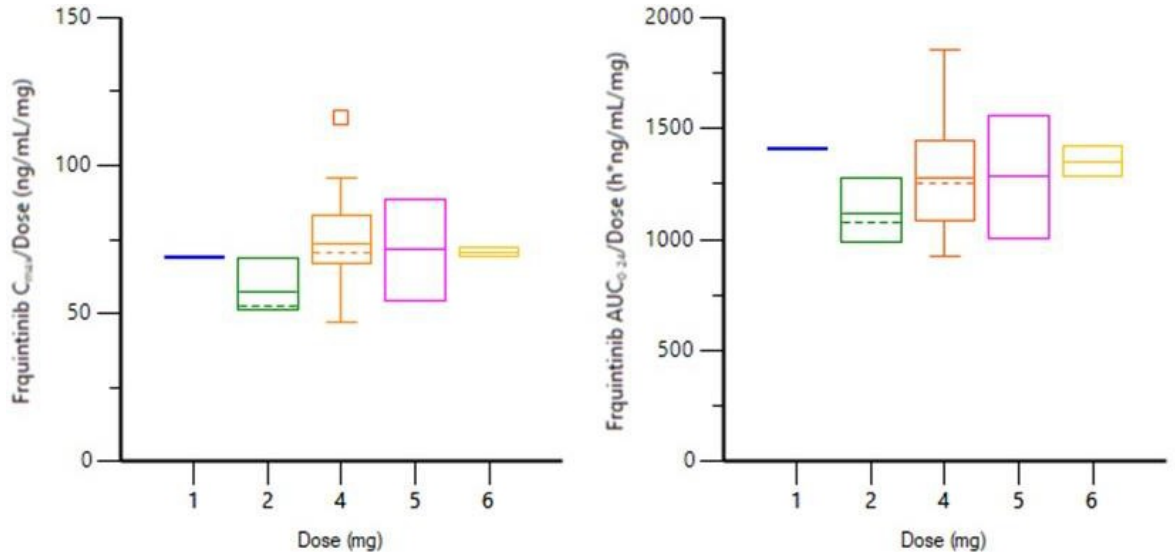
フルキンチニブの肝抽出率は低いと考えられる。2015-013-00CH2 試験では、[^{14}C]フルキンチニブを投与したときの放射能の累積尿中排泄率より、吸収率（F_a）は約 60%であることが示された。消化管におけるバイオアベイラビリティ（F_g）及び肝臓におけるバイオアベイラビリティ（F_h）をそれぞれ 1 と仮定すると、フルキンチニブの絶対バイオアベイラビリティ（F）は 0.60 と推定され、CL は約 9 mL/min〔0.60×15 mL/min（CL/F : 2015-013-00US1 試験）〕と推定された。フルキンチニブの消失に腎クリアランスが果たす役割は小さいことから、CL は肝クリアランス（CL_H）と等しいと仮定し、Well Stired モデル式を用いて、CL_H:$CL_H=Q_h \times E_H$ とし、Q_h を肝血流（97 L/h/70 kg）[2]、E_H を肝抽出率とすると、フルキンチニブの E_H は 0.006 と推定された。一般に、E_H が 0.3 未満の薬物は肝抽出率が低いと考えられている。

2.7.2.3.2.5 用量比例性及び時間依存性

フルキンチニブの曝露量は、健康被験者及び癌患者のいずれにおいても検討した投与量範囲で用量の増加に伴い用量比例的な増加を示した。また、PopPK 解析（2.7.2.3.3.2）の結果から、フルキンチニブ及び M11 の PK は、フルキンチニブではラグタイムのある一次吸収及び一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルにより、M11 では一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルにより良好に記述された。フルキンチニブ及び M11 の PK は用量比例性を示した。

フルキンチニブ 4 mg を単回投与したときの CL/F は 12.8 mL/min（2009-013-00CH1 試験　PK 報告書　Table 3）、連日投与したときの定常状態における CL/F は 13.4 mL/min（C1D14）及び 13.5 mL/min（C1D28）（PK Memo for Module 2.7.2　Table 16）と同程度であったことから、フルキンチニブの PK は時間に依存しないことが示された。

図 2.7.2.3-5　癌患者にフルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg を 1 日 1 回 28 日間連日経口投与したときの用量で層別化した定常状態におけるフルキンチニブの用量補正後の曝露量パラメータ（2009-013-00CH1 試験）



AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C_{max}: maximum plasma concentration; IQR: interquartile range; N: number of subjects; QD: once daily
The dashed line is the median; the solid line is the arithmetic mean. The ends of the "box" are the 25th and 75th percentiles. The whiskers show the lowest data value still within 1.5× IQR of the lower quartile and the highest value still within 1.5× IQR of the upper quartile. The open circles or triangles are outliers.
Fruquintinib C_{max} – N = 1 (1 mg), 3 (2 mg), 16 (4 mg), 2 (5 mg), 2 (6 mg)
Fruquintinib AUC_{24} – N = 1 (1 mg), 3 (2 mg), 16 (4 mg), 2 (5 mg), 2 (6 mg)
Source: PK Memo for Module 2.7.2 Figure 7

2.7.2.3.2.6 定常状態における薬物動態

フルキンチニブを QD 投与 14 日後にフルキンチニブの薬物動態は定常状態に到達した〔FRESCO-2 試験安全性導入期（2.7.2.2.3.4）、2009-013-00CH1 試験（2.7.2.2.3.1）及び 2015-013-00US1 試験（2.7.2.2.3.3）〕。フルキンチニブの曝露量（C_{min}、C_{max} 及び AUC_{24}）は、Day 14 と Day 21 で同程度であった〔2015-013-00US1 試験（図 2.7.2.2-7）、FRESCO-2 試験安全性導入期（図 2.7.2.2-8）〕。QD 投与後のフルキンチニブの AUC_{24} の蓄積係数は約 3～4 倍であった（表 2.7.2.3-4、2.7.2.2.3.3）。代謝物 M11 の濃度は緩徐に増加し、Day 14 における AUC_{24} の平均蓄積係数は外国人で約 31 倍、日本人で約 19 倍であった（表 2.7.2.3-5）。

2.7.2.3.3 ファーマコメトリクス解析

2.7.2.3.3.1 生理学的薬物動態モデルの構築（HUMP/2/B 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）

（1）目的

・フルキンチニブ及び M11 の PBPK モデルを構築する。
・米国及び中国の健康被験者に単回投与した後、並びに進行固形癌患者に単回及び連日経口投与した後のフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度－時間プロファイルをシミュレーションする。

・PBPK モデルを適用し、強い、中程度又は弱い CYP3A4 阻害剤及び強い、中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤がフルキンチニブ及び M11 の PK に及ぼす影響を評価する。
・PBPK モデルを適用し、フルキンチニブ及び M11 が P-gp 又は BCRP を阻害することにより DDI が生じる可能性を評価する。

（2）方法

フルキンチニブ及び M11 の代謝及び PK に関する in vitro 及び in vivo 評価結果に基づき、PBPK モデルを構築した。中国人健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したときの in vitro データ及び臨床 PK データ（2014-013-00CH5 試験 : 試験製剤コホート）を組み合わせて PBPK モデルを構築した。イトラコナゾール併用による DDI 試験結果（2020-013-00US2 試験）を用い、フルキンチニブ及び M11 の代謝に占める CYP3A4 の寄与率（fm）を推定した。また、CYP 特異抗体を用いたヒト肝ミクロソームにおける in vitro 代謝物生成試験の結果より、フルキンチニブの代謝に対する CYP2C9 の寄与率を推定した。さらに、マスバランスを検討した 2015-013-00CH2 試験で得られた結果を用いて M11 の代謝に対する CYP2C9 の寄与率を推定した。

In vitro において、フルキンチニブは P-gp 及び BCRP を阻害し、M11 は BCRP を阻害した。フルキンチニブ及び M11 の IC_{50} 値から算出した非結合型薬物の in vitro における P-gp 及び BCRP の競合阻害定数（$K_{i,u}$）を PBPK モデルに組み込んだ。ダビガトラン及びロスバスタチンの臨床 DDI 試験（2021-013-00US3 試験）のデータを用いて、PBPK モデルに組み込んだ in vitro での $K_{i,u}$ 値を検証した。

（3）結果

CYP3A の特異的阻害剤であるイトラコナゾールの臨床 DDI データを用いた感度分析の結果より、CYP3A4 のフルキンチニブ代謝の寄与率（fm_{CYP3A4}）は 20%と推定された。CYP2C9 の寄与率（fm_{CYP2C9}）は in vitro における相対的代謝物生成に基づき 10%と推定された。CYP 分子種特異的抗体を用いた in vitro 代謝阻害試験の結果から、M11 は、CYP3A4 及び 2C9 を介したフルキンチニブの代謝により生成されると考えられた。In vitro 試験結果から、M11 は CYP3A4 及び 2C9 により同程度に代謝されることが推定され、その寄与率は、リファンピシンの臨床 DDI データを用いた感度分析（リファンピシンは CYP3A4 及び 2C9 を誘導する）の結果からそれぞれ 20%（fm_{CYP3A4}=20%、fm_{CYP2C9}=20%）と推定された。

癌患者にフルキンチニブ（5 mg 単回投与）とイトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害剤）、フルコナゾール及びエリスロマイシン（中程度の CYP3A4 阻害剤）、シメチジン（弱い CYP3A4 阻害剤）、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）、エファビレンツ（中程度の CYP3A4 誘導剤）、及びデキサメタゾン（弱い CYP3A4 誘導剤）を併用したときの相互作用を構築した PBPK モデルにより予測した結果、フルキンチニブ及び M11 の曝露量の変化が示唆された（表 2.7.2.3-7 及び表 2.7.2.3-8）。

In vitro 試験から求めた $K_{i,u}$ の値を用いて、ロスバスタチン及びダビガトランとの臨床 DDI 試験（2021-013-00US3 試験）の結果が再現できることを検証した後、フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における、高感度 P-gp プローブ基質であるジゴキシン及び高感度 BCRP プローブ基質であるロスバスタチンとの DDI を PBPK モデルにより予測し

た。表 2.7.2.3-9 に示すとおり、フルキンチニブは P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量を C_{max}、AUC_{∞}ともに 6%増加させ、ロスバスタチンの曝露量を C_{max} で 25%、AUC_{∞}で 17%増加させると予測されたが、これらの曝露量の変動は臨床的に意味がある変化ではないと考えられた。

表 2.7.2.3-7　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
フルキンチニブの曝露量に及ぼす CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響
AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値の比の予測結果

Perpetrator	Fruquintinib	Fruquintinib AUC_{∞} GMR	Fruquintinib C_{max} GMR
Itraconazole 200 mg QD	5 mg SD	1.18 (1.17, 1.19)	1.01 (1.01, 1.01)
Fluconazole 200 mg QD	5 mg SD	1.19 (1.17, 1.20)	1.01 (1.01, 1.01)
Erythromycin 500 mg QID	5 mg SD	1.14 (1.13, 1.15)	1.01 (1.01, 1.01)
Cimetidine 400 mg TID	5 mg SD	1.03 (1.02, 1.03)	1.00 (1.00, 1.00)
Rifampin 600 mg QD	5 mg SD	0.35 (0.33, 0.37)	0.90 (0.89, 0.91)
Efavirenz 600 mg QD	5 mg SD	0.69 (0.67, 0.72)	0.97 (0.97, 0.97)
Dexamethasone 8 mg BID	5 mg SD	0.90 (0.89, 0.90)	0.99 (0.99, 0.99)

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; BID: 2 times daily; C_{max}: maximum plasma concentration; CYP3A4: cytochrome P450 3A4; GMR: geometric mean ratio; QD: once daily; QID: 4 times daily; SD: single dose; TID: 3 times daily
GMR (90% confidence interval) is presented from 10 virtual studies, n = 10 subjects each study.
Source: HUMP/2/B addendum 1 Table 1

表 2.7.2.3-8　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
M11 の曝露量に及ぼす CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響
AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値の比の予測結果

Perpetrator	Fruquintinib	M11 AUC_{∞} GMR	M11 C_{max} GMR
Itraconazole 200 mg QD	5 mg SD	0.54 (0.51, 0.57)	0.41 (0.39, 0.44)
Fluconazole 200 mg QD	5 mg SD	0.65 (0.63, 0.67)	0.48 (0.46, 0.49)
Erythromycin 500 mg QID	5 mg SD	0.69 (0.66, 0.72)	0.57 (0.54, 0.60)
Cimetidine 400 mg TID	5 mg SD	0.96 (0.95, 0.96)	0.93 (0.92, 0.93)
Rifampin 600 mg QD	5 mg SD	0.80 (0.75, 0.85)	2.68 (2.58, 2.77)
Efavirenz 600 mg QD	5 mg SD	1.15 (1.11, 1.17)	1.80 (1.74, 1.87)
Dexamethasone 8 mg BID	5 mg SD	1.13 (1.11, 1.14)	1.30 (1.27, 1.32)

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; BID: 2 times daily; C_{max}: maximum plasma concentration; CYP3A4: cytochrome P450 3A4; GMR: geometric mean ratio; QD: once daily; QID: 4 times daily; SD: single dose; TID: 3 times daily
GMR (90% confidence interval) is presented from 10 virtual studies, n = 10 subjects each study.
Source: HUMP/2/B addendum 1 Table 2

表 2.7.2.3-9　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のジゴキシン及びロスバスタチンの曝露量に及ぼす影響

ジゴキシン及びロスバスタチンの AUC_{∞} 及び C_{max} の幾何平均値の比の予測結果

Substrate	Fruquintinib $K_{i,u}$ Input (μM)	M11 $K_{i,u}$ Input (μM)	GMR	
			AUC_{∞}	C_{max}
Digoxin 0.5 mg SD	3.1	NA	1.06 (1.05, 1.07)	1.06 (1.05, 1.06)
Rosuvastatin 20 mg SD	1.23	0.98	1.17 (1.16, 1.19)	1.25 (1.23, 1.27)

AUC_{∞}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; C_{max}: maximum plasma concentration; GMR: geometric mean ratio; Ki,u: competitive inhibition constant for unbound drug; NA: not applicable; SD: single dose
GMR (90% confidence interval) is presented.
Source: HUMP/2/B addendum 1 Table 3

（4）結論

CYP3A4 の強い、中程度又は弱い阻害剤を投与したときの血漿中曝露量に対する影響は無視できる程度であると考えられた（AUC の幾何平均値の比：1.25 以下）。PBPK モデル解析に基づくと、リファンピシン（強い CYP3A4 及び中等度の CYP2C9 誘導剤）と併用投与したときのフルキンチニブの血漿中曝露量に対する影響は、中程度（AUC の幾何平均値の比：0.20 超、0.50 以下）であった。

また、中程度又は弱い CYP3A4 誘導剤を投与したときの血漿中曝露量に対する影響は、それぞれ弱い（AUC の幾何平均値の比：0.50 超、0.80 以下）又はごくわずか（AUC の幾何平均値の比：0.80 超、1.00 以下）であった。

In vitro でのフルキンチニブ及び M11 の $K_{i,u}$ の推定値から、ジゴキシン（高感度 P-gp プローブ基質）又はロスバスタチン（高感度 BCRP プローブ基質）とフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回連日経口投与の併用投与では臨床的に意味のある DDI は予測されなかった。

2.7.2.3.3.2 母集団薬物動態解析（HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER）

：添付資料番号 5.3.3.5-1（参考）

（1）目的

・フルキンチニブ及び M11 の PopPK モデルを構築する。
・PK の変動要因を評価する。

（2）方法

フルキンチニブ及び M11 の PopPK モデルの構築は、4 つの臨床試験（FRESCO-2 試験、2015-013-00US1 試験、2020-013-00US1 試験及び 2020-013-00US2 試験）から得られたフルキンチニブ及び M11 濃度、並びに 2 つの臨床試験（2009-013-00CH1 試験及び 2012-013-00CH3 試験）から得られたフルキンチニブの濃度データを用いて、非線形混合効果モデルを用いて実施した。557 例の被験者から得た計 6668 点のフルキンチニブ濃度及び 460 例の被験者から得た計 4136 点の M11 濃度を解析に含めた。基本モデルを構築した後、共変量解析を実施し、段階的な変数増加法〔統計学的有意水準（α）=0.01〕及び変数減少法（α=0.001）を用いて、フルキンチニブ及び M11 の PK の変動要因を評価した。

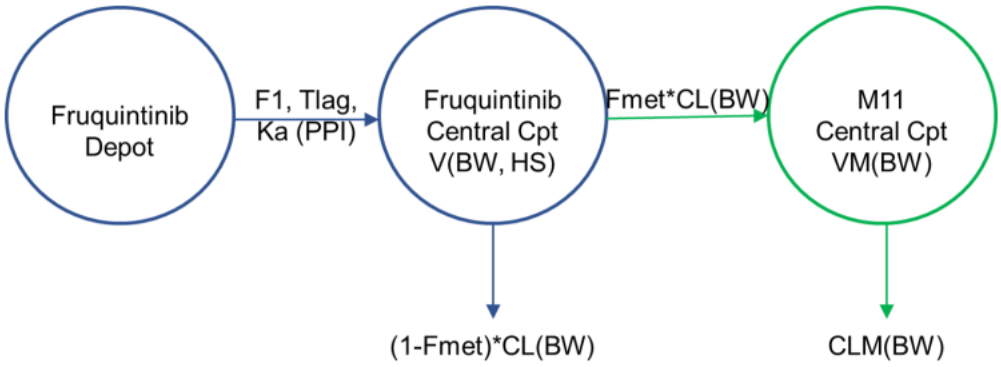
共変量候補として、体重、年齢、性別、人種、民族、国、疾患状態、がん種、腎機能（CLCr）、肝機能、アルブミン、Eastern Oncology Cooperative Group（ECOG）performance status スコア、

PPI 又は H_2 受容体拮抗薬との併用投与を含めた。共変量をモデルに組み込む際には、共変量が連続変数の場合にはべき乗モデルを用いた。一方で、カテゴリカル変数の場合には対照群に対する割合変化としてモデルに組み込んだ。

（3）結果

フルキンチニブの PK をラグタイムありの一次吸収及び一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルを用いて記述した。M11 の PK は一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルを用い、フルキンチニブの中央コンパートメントに結合した代謝物コンパートメントとして記述した。構築したフルキンチニブ及び M11 の PopPK モデルの概念図を図 2.7.2.3-6 に示す。

図 2.7.2.3-6　フルキンチニブ及び M11 の PopPK モデルの概念図



BW: body weight; CL: fruquintinib clearance; CLM: M11 clearance; Cpt: compartment; F1: fruquintinib bioavailability; Fmet: fraction of fruquintinib metabolized to M11; HS: health status; Ka: fruquintinib first-order absorption rate constant; PPI: proton pump inhibitor; Tlag: absorption lag time; V: fruquintinib volume of distribution; VM: M11 volume of distribution
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 8

個体間変動（BSV）は、フルキンチニブの一次吸収速度定数（Ka）、並びにフルキンチニブと M11 の見かけの全身クリアランス及び V/F に適用した。ヒトマスバランス試験（2015-013-00CH2 試験）の結果から、フルキンチニブの 7.25%が M11 に代謝されると仮定した。フルキンチニブと M11 について、比例誤差モデル及び絶対誤差モデルを含む混合誤差モデルを用いた。

最終モデルでは、体重 70 kg の被験者におけるフルキンチニブの CL/F、V/F、Ka 及び吸収に関するラグタイムの母集団平均値は、それぞれ 0.808 L/h（13.2 mL/min）、50.4 L、2.52 h^{-1} 及び 0.463 h と推定された。M11 の見かけの全身クリアランス（CLM/F）及び M11 の中央コンパートメントの見かけの分布容積（VM/F）の母集団平均値は、それぞれ 0.161 L/h 及び 11.7 L であった。共変量解析の結果、体重はフルキンチニブ及び M11 の PK に対する最も影響の大きい共変量であり、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い増加した。フルキンチニブの Ka は PPI との併用投与により 60.7%低下した。健康被験者の V/F の母集団平均値は、癌患者と比較して 9.08%低かった。また、フルキンチニブの 1～6 mg の用量範囲で、フルキンチニブの曝露量は用量に比例することが示された。フルキンチニブの CL/F 及び V/F の BSV は低く〔変動係数（CV）≤26.2%〕、M11 の CLM/F の BSV は中程

度であり（CV：49.3%）、Ka 及び M11 の VM/F の BSV は高かった（CV：それぞれ 247%及び 75.3%）。最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3-10 に示す。

表 2.7.2.3-10 PopPK モデルの最終モデルのパラメータの推定値
（HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER 試験）

Parameter	Estimate	RSE%	95% CI	Shrinkage (%)
Typical Values				
CL/F (L/h)	0.808	1.2	0.789, 0.827	
V/F (L)	50.4	0.9	49.5, 51.3	
Ka (1/h)	2.52	7.6	2.15, 2.90	
Lag time (h)	0.463	1.1	0.453, 0.473	
CLM/F (L/h)	0.161	2.2	0.154, 0.169	
VM/F (L)	11.7	3.3	10.9, 12.4	
Covariate Effects				
CL/F ~ body weight exponent	0.430	12.1	0.328, 0.532	
CLM/F ~ body weight exponent	1.06	9.0	0.873, 1.25	
Ka ~ PPI fractional change	-0.607	11.0	-0.739, -0.476	
V/F ~ body weight exponent	0.924	3.9	0.853, 0.995	
V/F ~ healthy subject fractional change	-0.0908	26.7	-0.138, -0.0434	
VM/F ~ body weight exponent	1.28	11.0	1.00, 1.56	
Residual Variability				
Fruquintinib proportional error CV%	19.9	1.2	19.4, 20.4	8.5
Fruquintinib additive error SD (ng/mL)	4.50	4.1	4.14, 4.86	
M11 proportional error CV%	19.5	1.4	18.9, 20.0	
M11 additive error SD (ng/mL)	0.551	4	0.509, 0.594	
Between-Subject Variability				
BSV CL/F CV%	26.2	3.5	24.3, 28.0	8.3
Corr (CL/F, V/F)	0.295	10.9		
BSV V/F CV%	16.3	4.9	14.6, 17.8	19.4
Corr (CL/F, CLM/F)	0.563	4.9		
Corr (V/F, CLM/F)	0.167	19.7		
BSV CLM/F CV%	49.3	3.5	45.5, 53.0	10.6
Corr (CL/F, VM/F)	0.413	6.8		
Corr (V/F, VM/F)	0.495	6.4		
Corr (CLM/F, VM/F)	0.708	4.4		
BSV VM/F CV%	75.3	3.7	68.4, 82.0	12.5
BSV Ka CV%	247	4.4	201, 299	21.0

CV%: percent coefficient of variation; BSV: between-subject variability; CI: confidence interval; corr: correlation; CL/F: apparent clearance of fruquintinib; CLM/F: apparent clearance of M11; Corr: correlation; Ka: first-order absorption rate constant; PPI: proton pump inhibitor; RSE%: percent relative standard error; SD: standard deviation; VM/F: apparent central volume of distribution of M11; V/F: apparent volume of distribution of fruquintinib

Typical values correspond to a patient with cancer weighing 73 kg and not taking any PPIs. Shrinkage is reported only for residual and BSV parameters. BSV CV% is calculated as sqrt(exp(Ω – 1)), where Ω is the BSV variance.

Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785, Table 12

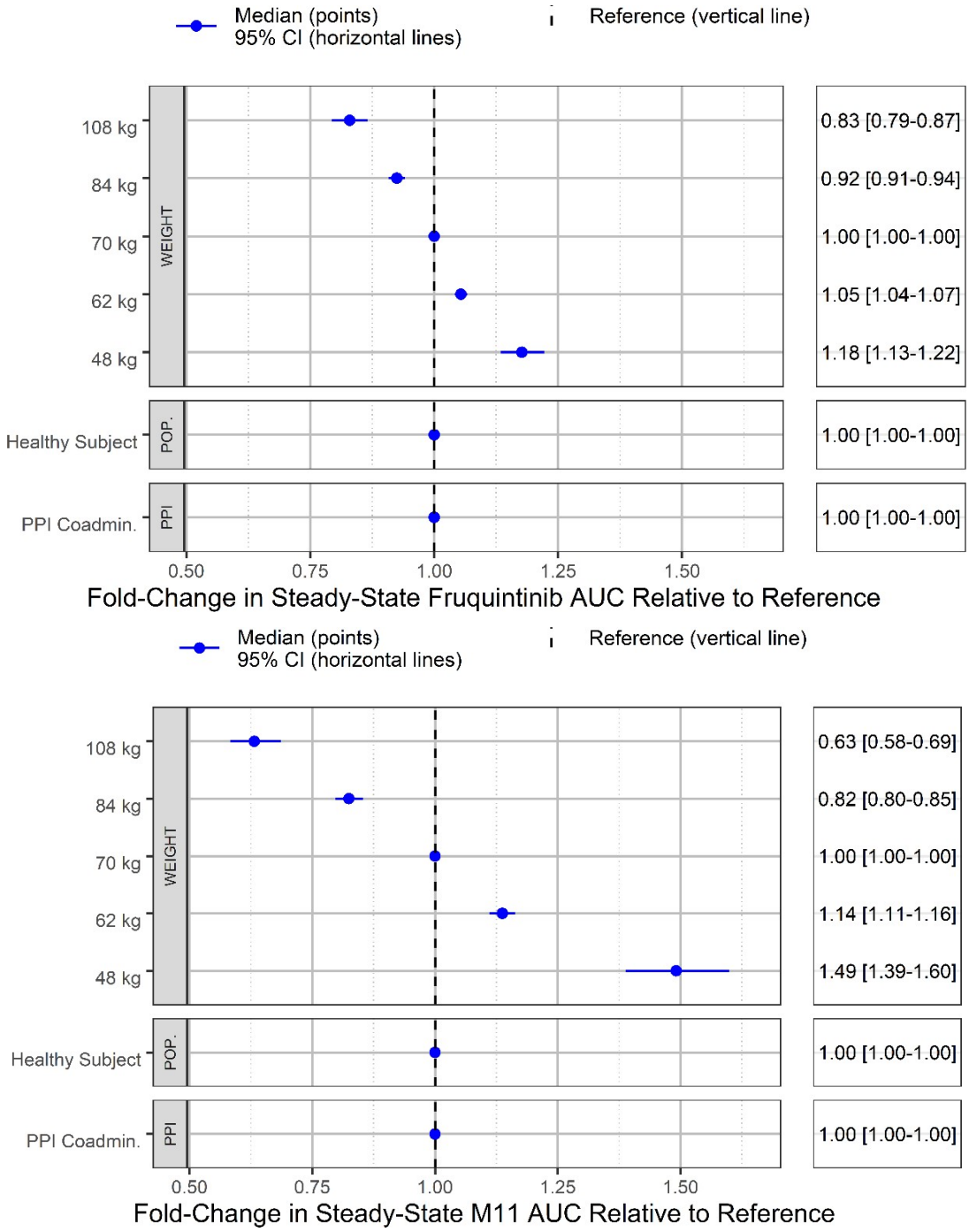
最終モデルでは、解析データセットの体重の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル（それぞれ 48 及び 108 kg）における被験者のフルキンチニブの AUC_{ss} は、70 kg の被験者における AUC_{ss} よりもそれぞれ 18%高値及び 17%低値と推定された。体重がフルキンチニブの $C_{max,ss}$ 及び定常状態における最低血漿中濃度（$C_{min,ss}$）に及ぼす影響は AUC_{ss} と同様であった。M11 については、体重の 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値の被験者の AUC_{ss} は、70 kg の被験者における AUC_{ss} よりもそれぞれ 49%高値及び 37%低値と推定され、M11 の $C_{max,ss}$

及び $C_{min,ss}$ に対する体重の影響と同様であった。疾患の状態（健康被験者又は患者）及び PPI の併用投与が、フルキンチニブ及び M11 の曝露量に及ぼす影響は無視できる程度であった。

共変量探索の過程で、以下の共変量がフルキンチニブ及び M11 の PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された：年齢（18.0 歳～82.0 歳）、性別〔男性（313 例）又は女性（244 例）〕、人種〔アジア人（140 例）、白人（359 例）、黒人（29 例）、ハワイ／太平洋諸島系（1 例）、混血（3 例）又はその他の人種（6 例）。19 例は人種データ欠測〕、民族（ヒスパニック／ラテン系（28 例）又はヒスパニック／ラテン系以外（505 例）。24 例は民族データ欠測〕、国〔日本（45 例）、中国（80 例）又はその他の国（432 例）〕、癌種〔CRC（470 例）、その他の腫瘍型（45 例）又は腫瘍なし（42 例）〕、ベースライン時の CLCr〔32.6 mL/min 以上 90 mL/min 未満：軽度腎機能障害（177 例）又は中等度腎機能障害（42 例）〕、米国国立がん研究所（NCI）の Organ Dysfunction Working Group（ODWG）分類に基づく軽度肝機能障害（133 例）、アルブミン（20.0～52.0 g/L）、ECOG performance status スコア〔0（247 例）又は 1（310 例）〕、H_2 受容体拮抗薬の併用投与（44 例）。中等度肝機能障害を有する被験者は 2 例のみであり、重度の腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者はいなかったため、中等度又は重度の肝機能障害や重度の腎機能障害がフルキンチニブ又は M11 の PK に及ぼす影響を評価するための十分なデータは得られなかった。フルキンチニブ及び M11 の定常状態における曝露量に対する共変量の影響を図 2.7.2.3-7～図 2.7.2.3-9 に示す。

PK 検体採取期間中に中程度又は強い CYP3A4 阻害剤の投与を受けた被験者は 557 例中 12 例（2.2%）のみであり、中程度又は強い CYP3A4 誘導剤の投与を受けた被験者はいなかったため、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響を評価するための十分なデータは得られなかった。

図 2.7.2.3-7　定常状態におけるフルキンチニブ及び M11 の AUC に対する共変量効果

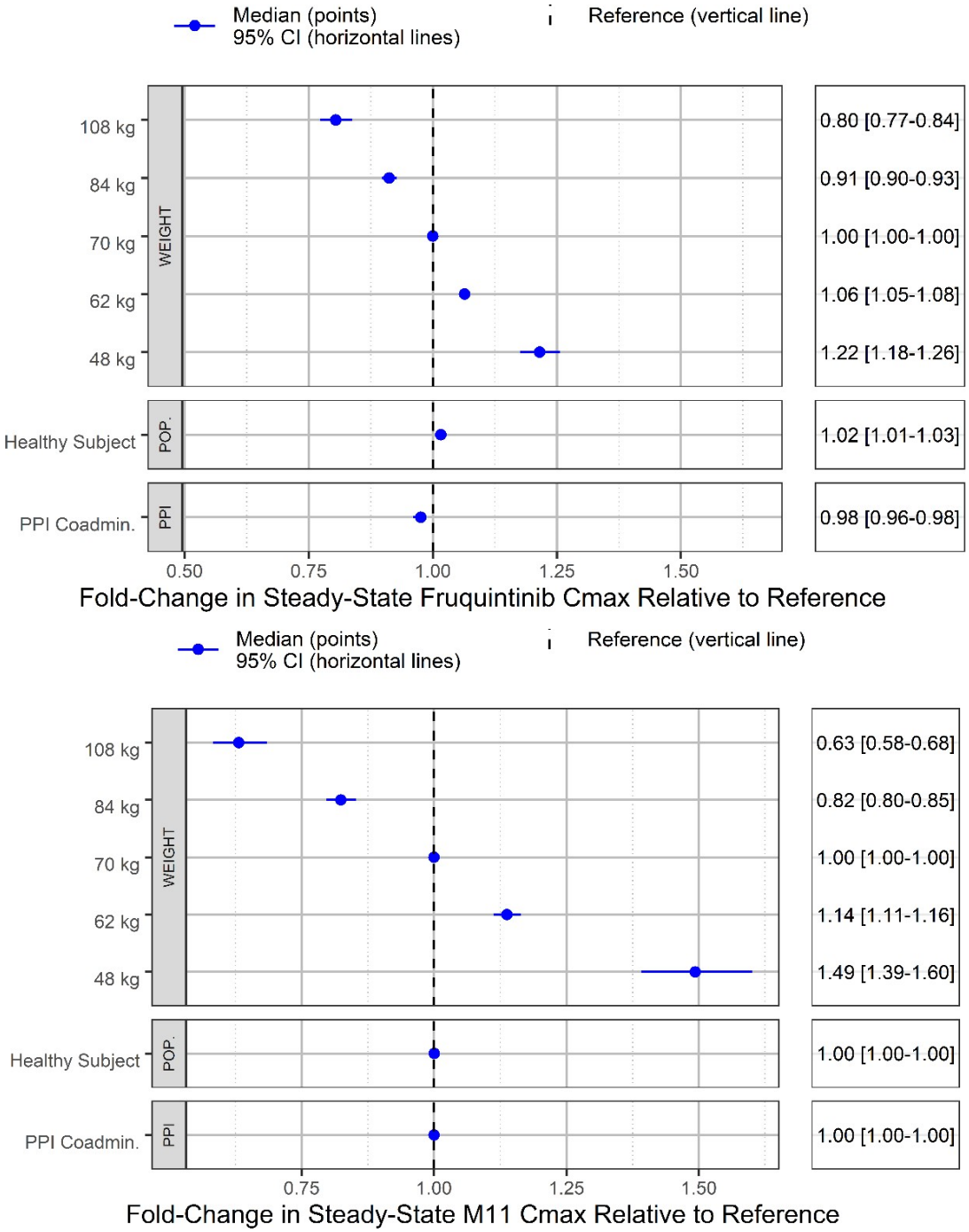


AUC: area under the plasma concentration-time curve; CI: confidence interval; Coadmin.: coadministration; POP: populuation; PPI: proton pump inhibitor

For all covariate scenarios, all other covariates were maintained at values for a 70-kg subject. Numbers in the right-hand panel represent the median (95% CI) ratio.

Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 11

図 2.7.2.3-8　定常状態におけるフルキンチニブ及び M11 の C_{max} に対する共変量効果

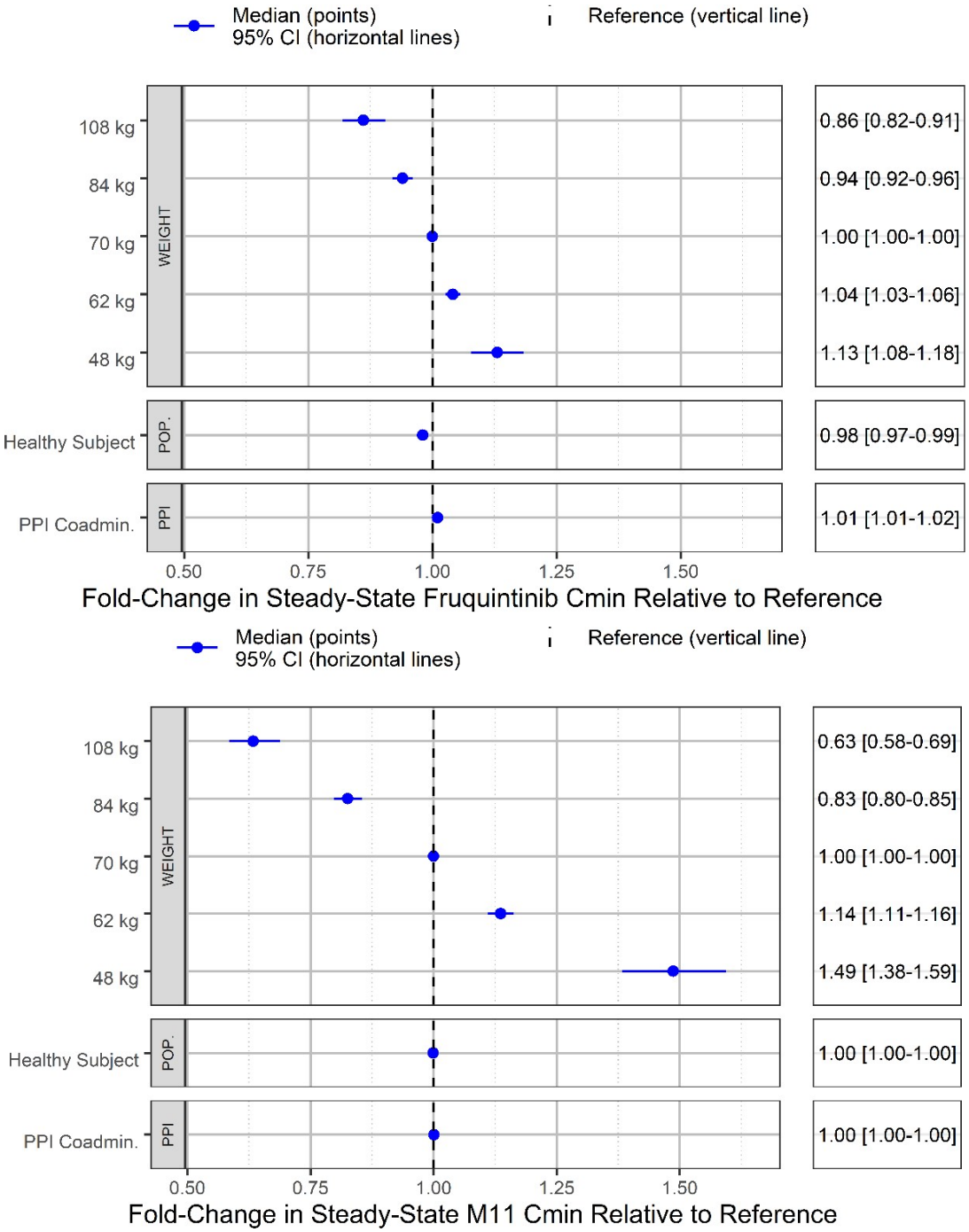


C_{max}: maximum plasma concentration; CI: confidence interval; Coadmin.: coadministration; POP: population; PPI: proton pump inhibitor

For all covariate scenarios, all other covariates were maintained at values for a 70-kg subject. Numbers in the right-hand panel represent the median (95% CI) ratio.

Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 12

図 2.7.2.3-9　定常状態におけるフルキンチニブ及び M11 の C_{min} に対する共変量効果



C_{min}: minimum plasma concentration; CI: confidence interval; Coadmin.: coadministration; POP: population; PPI: proton pump inhibitor

For all covariate scenarios, all other covariates were maintained at values for a 70-kg subject. Numbers in the right-hand panel represent the median (95% CI) ratio.

Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 13

（4）結論

フルキンチニブを経口投与後の PK はラグタイムありの一次吸収及び一次消失を伴う 1 コンパートメントモデルにより良好に記述することができた。また、M11 の PK はフルキンチ

ニブの中央コンパートメントに結合したM11の一次消失を伴う1コンパートメントモデルにより良好に記述することができた。

フルキンチニブからM11への変換率は7.25%と仮定した。PopPK解析の結果、フルキンチニブのPKは用量比例性を示すと考えられた。また、フルキンチニブ及びM11のCL/F及びV/Fは体重の増加に伴い増加した。フルキンチニブのKaはPPIとの併用投与により60.7%低下した。健康被験者のV/Fは癌患者と比較して9.08%低かった。フルキンチニブの曝露量に対する体重、PPIとの併用投与及び疾患の状態の影響は軽微（<22%）であり、臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

以下の共変量については、フルキンチニブ及びM11のPKに対する影響は認められなかった：年齢、性別、人種、民族、国、癌種、軽度又は中等度腎機能障害、軽度肝機能障害、アルブミン、ECOG performance statusスコア、H_2受容体拮抗薬の併用投与。

中等度又は重度の肝機能障害、重度の腎機能障害、並びにCYP3A4誘導剤及び阻害剤の併用投与がフルキンチニブ又はM11のPKに及ぼす影響を評価するにはデータが不十分であり、本解析では評価できなかった。

2.7.2.3.3.3 曝露－反応解析（HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER）

：**添付資料番号** 5.3.3.5-1（参考）

（1）有効性に関する曝露－反応解析

1）目的

・転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの曝露量と有効性〔全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び客観的奏効率（ORR）〕との関係を評価する。

2）方法

OS及びPFSのE-R解析では、曝露量の指標としてフルキンチニブの定常状態における4週間サイクルの平均血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{ave}）及び$C_{min,ss}$を検討した。E-R解析の対象被験者は、PopPK解析に組み込まれ、PopPKモデルから推定されるフルキンチニブの曝露量及びE-R解析に必要な有効性評価項目のデータが得られている患者とした。

有効性に関するE-R解析には、FRESCO-2試験のフルキンチニブ群（328例）及び2015-013-00US1試験のコホートB（40例）の転移性結腸・直腸癌患者368例が含まれた。全患者がフルキンチニブ5 mg QD 3/1の投与を受けた。OS及びPFSについて2つの解析を実施した。1つは開始用量に基づく曝露量を用い、もう1つは相対用量強度（RDI）で調整した曝露量を用いた。有効性に関するE-R解析では、曝露量の指標として$C_{min,ss}$を選択した。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、OS及びPFSと曝露量及び共変量との関係を評価した。解析には以下の共変量を含めた：年齢、性別、人種、体重、ECOG performance statusスコア、TAS-102及び／又はレゴラフェニブによる前治療、RAS発現状況、転移後の罹患期間。

ORRのE-R解析はデータが不十分であったため（客観的奏効を示した患者は368例中2例）、実施しなかった。

3）結果

① OS

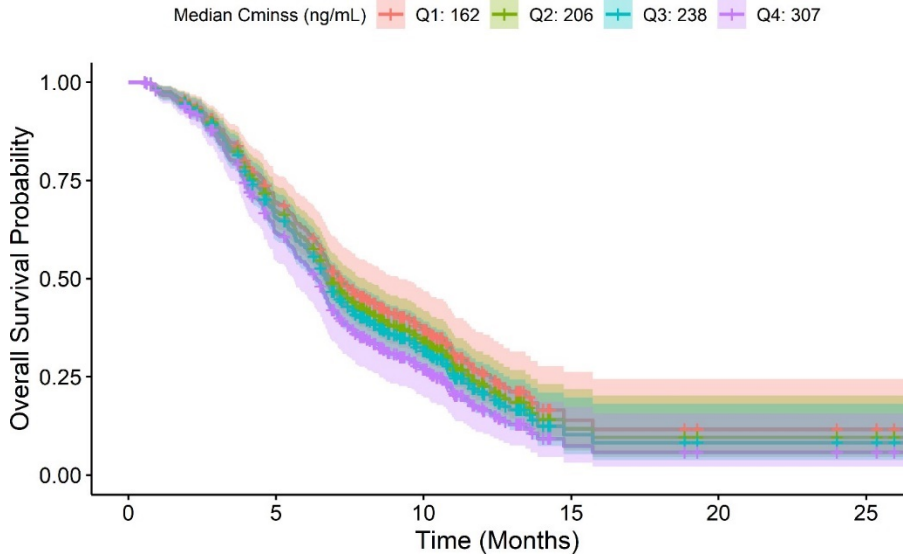
開始用量に基づく曝露量を用いたOSの最終E-Rモデルには、体重、ECOG performance statusスコア、転移後の罹患期間の因子が統計学的に有意な共変量として含まれた（表 2.7.2.3-11）。フルキンチニブの $C_{min,ss}$ と OS との相関関係は統計学的に有意ではなかった（p=0.0600、Wald検定）。$C_{min,ss}$ のハザード比（95% CI）は 1.0019（[0.99992, 1.0039]）であり、95% CI に 1 が含まれたことから、評価した曝露量範囲において $C_{min,ss}$ と OS との間に統計学的に有意な関係がないことが示された。さらに、フルキンチニブの $C_{min,ss}$ の各四分位範囲の中央値においてE-Rモデルにより予測されたOS生存曲線の95% CIは、すべての四分位範囲で重なりが認められ、生存曲線が曝露量に依存していないことが示された（図 2.7.2.3-10）。RDIで調整した $C_{min,ss}$ を用いた解析でも同様に、$C_{min,ss}$ と OS との相関（p=0.8065）は統計学的に有意ではなく、$C_{min,ss}$ のハザード比（95% CI）は 1.0004（[0.99715, 1.0037]）であった。したがって、E-R解析の結果、FRESCO-2試験及び2015-013-00US1試験のコホートBにおいて、フルキンチニブ 5 mg QD 3/1 を投与したときの曝露量範囲では、曝露量とOSとの間に臨床的に意味のある相関関係はないことが示された。

表 2.7.2.3-11　開始用量に基づく曝露量を用いた OS の最終 E-R モデルパラメータの推定値

Parameter	Units	Estimate	RSE%	p-value	Hazard Ratio (95% CI)
Fruquintinib $C_{min,ss}$	1/(ng/mL)	0.00193	53.2	0.0600	1.0019 (0.99992, 1.0039)
Body weight	1/kg	-0.0108	33.9	0.0032	0.98924 (0.98215, 0.99637)
ECOG performance status score = 0	-	-0.477	28.2	0.0004	0.62059 (0.47657, 0.80813)
Dur. of met. ≤18 months	-	0.931	23.1	<0.0001	2.5373 (1.666, 3.8643)

CI: confidence interval; $C_{min,ss}$: steady-state minimum concentration; Dur. of. met.: duration of metastatic disease; E-R: exposure-response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; OS: overall survival; RSE%: percent relative standard error
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Table 25

図 2.7.2.3-10　開始用量に基づく $C_{min,ss}$ の各四分位範囲の中央値における OS の予測値



CI: confidence interval; $C_{min,ss}$: steady-state minimum plasma concentration; OS: overall survival; Qn: nth quartile.
Lines show the model-predicted Kaplan-Meier curves, and shaded areas represent the 95% CI around the curve.
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 44

② PFS

開始用量に基づく曝露量及び RDI で調整した曝露量を用いた PFS の最終 E-R モデルでは、$C_{min,ss}$ と PFS との相関関係は統計学的に有意であり、ハザード比は 1 を超え、95% CI は 1 を含まなかった。ハザード比（95% CI）は、それぞれ 1.0018（[1.0002, 1.0035]）及び 1.0038（[1.0021, 1.0055]）であった。しかしながら、FRESCO-2 試験の主要評価項目である OS では E-R 関係が認められなかったこと、及び PFS でみられたプラセボに対するフルキンチニブの治療上のベネフィット〔PFS の層別ハザード比（95% CI）: 0.32（[0.27, 0.39]、p<0.001）〕、（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　Table 18）を考慮すると、PFS に関する E-R 関係は臨床的に意味がないと考えられた。

（2）安全性に関する曝露－反応解析

1）目的

・フルキンチニブ及び M11 の曝露量と安全性との関係を評価する。

2）方法

安全性に関する E-R 解析に使用する曝露量の指標として、フルキンチニブ、M11 及びフルキンチニブ+M11 の AUC_{ave}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{max,ss}$+レジメン（QD 連日投与レジメン対 QD 3/1 レジメン）を検討した。

2 値変数の評価項目（有害事象の発現割合）の解析にはロジスティック回帰を用いた。

安全性に関する E-R 解析には、4 試験（FRESCO-2 試験、2015-013-00US1 試験、2009-013-00CH1 試験及び 2012-013-00CH3 試験）からの患者 515 例が含まれた。検討した安全性評価項目は、以下の特に注目すべき有害事象として定義したカテゴリの有害事象（全 Grade 及び Grade 3 以上）の発現であった。

・皮膚毒性（特に手掌・足底発赤知覚不全症候群）
・高血圧
・肝機能異常〔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／総ビリルビン増加〕
・蛋白尿
・出血

曝露量の指標として $C_{max,ss}$+レジメンを用いると、QD 連日投与レジメンと QD 3/1 レジメンとの間の潜在的な差を説明できると考えられた。曝露量とこれらの有害事象の発現割合との関係は、AUC_{ave} 及び $C_{max,ss}$ では単変量ロジスティック回帰分析を用いて、$C_{max,ss}$+レジメンでは多変量ロジスティック回帰分析を用いて評価した。多重性の調整は行わなかった。統計学的に有意な E-R 関係（有意水準 0.05 に基づく尤度比検定により評価）を有する各有害事象について、赤池情報量基準（AIC）値が最も低かった曝露量の指標を用いた多変量解析により共変量解析を実施した。共変量候補として、年齢、性別、人種、体重、ECOG performance status スコアを含めた。肝機能異常についての E-R 解析では、ALT 及び AST、並びに総ビリルビンのベースライン値も共変量候補に含めた。

3）結果

以下の安全性評価項目で統計学的に有意な E-R 関係が認められた。

・皮膚毒性（全 Grade 及び Grade 3 以上）：フルキンチニブの AUC_{ave} 及び $C_{max,ss}$+レジメン
・出血（全 Grade）：フルキンチニブの AUC_{ave} 及び $C_{max,ss}$+レジメン
・蛋白尿（全 Grade 及び Grade 3 以上）：フルキンチニブの $C_{max,ss}$+レジメン
・肝機能異常（Grade 3 以上）：M11 の AUC_{ave}

フルキンチニブの AUC_{ave} 及びフルキンチニブ $C_{max,ss}$+レジメンともに統計学的に有意であった有害事象ではいずれも $C_{max,ss}$+レジメンの方が AIC 値が低かったことから、共変量解析は $C_{max,ss}$+レジメンを用いたモデルに基づき実施した。曝露量の指標との間に統計学的に有意な E-R 関係を示す安全性評価項目のロジスティック回帰曲線を図 2.7.2.3-11～図 2.7.2.3-14 に示す。

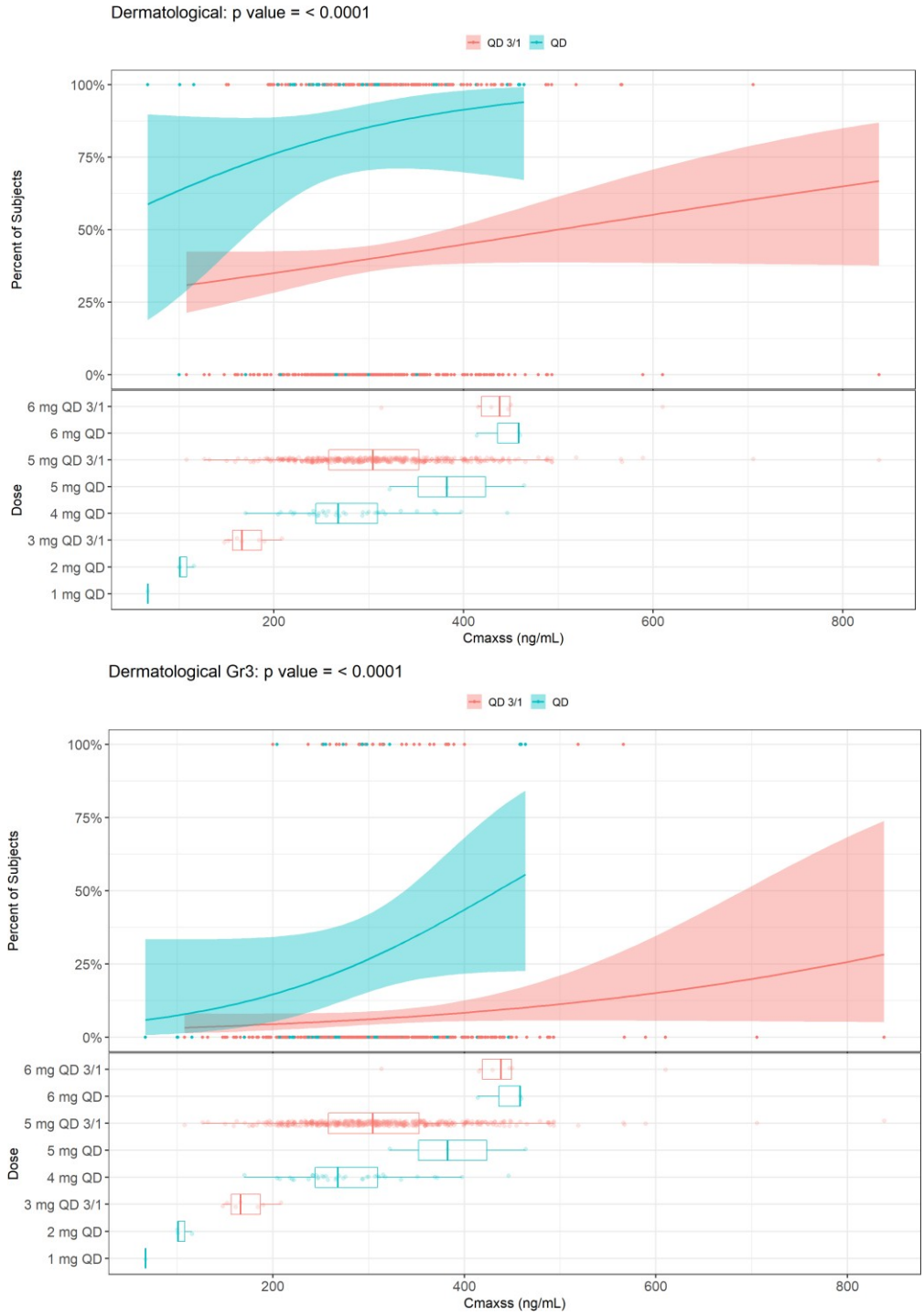
統計学的に有意な E-R 関係を有する安全性評価項目について共変量解析を行った結果、全 Grade の皮膚毒性（共変量：人種及び ECOG performance status スコア）、全 Grade の蛋白尿（共変量：人種、性別及び体重）及び Grade 3 以上の肝機能異常（共変量：AST）に関する E-R 関係では、AUC_{ave}、$C_{max,ss}$ 及びレジメンの曝露量に関するパラメータのオッズ比の 95% CI に 1 が含まれたため、曝露量と安全性評価項目との関連は統計学的に有意とはみなされなかった。

その他の安全性評価項目では、最終的な安全性に関する E-R モデルに共変量は含まれなかった。最終的に曝露量と安全性評価項目との間にみられた統計学的に有意な相関関係（オッズ比及び 95% CI、並びに Wald 検定の p 値）は、以下のとおりであった。

・Grade 3 以上の皮膚毒性：フルキンチニブの $C_{max,ss}$（オッズ比[95% CI]=1.00 [1.00, 1.01]、p=0.0159）及び QD 連日投与レジメン（オッズ比[95% CI]=5.73 [2.58, 12.3]、p<0.0001）
・全 Grade の出血：QD 連日投与レジメン（オッズ比[95% CI]=3.57 [1.86, 6.75]、p=0.0001）
・Grade 3 以上の蛋白尿：QD 連日投与レジメン（オッズ比[95% CI]=6.50 [1.90, 20.1]、p=0.0015）

これらの結果に基づくと、QD 3/1 レジメンと比較した場合、QD 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上昇すると推定された。さらに、フルキンチニブの $C_{max,ss}$ が高いほど、Grade 3 以上の皮膚毒性の発現割合が高いと考えられた。

図 2.7.2.3-11　フルキンチニブ $C_{max,ss}$+レジメンと全 Grade（上図）又は Grade 3 以上（下図）の皮膚毒性の発現割合との関係（モデルに基づく推定値）

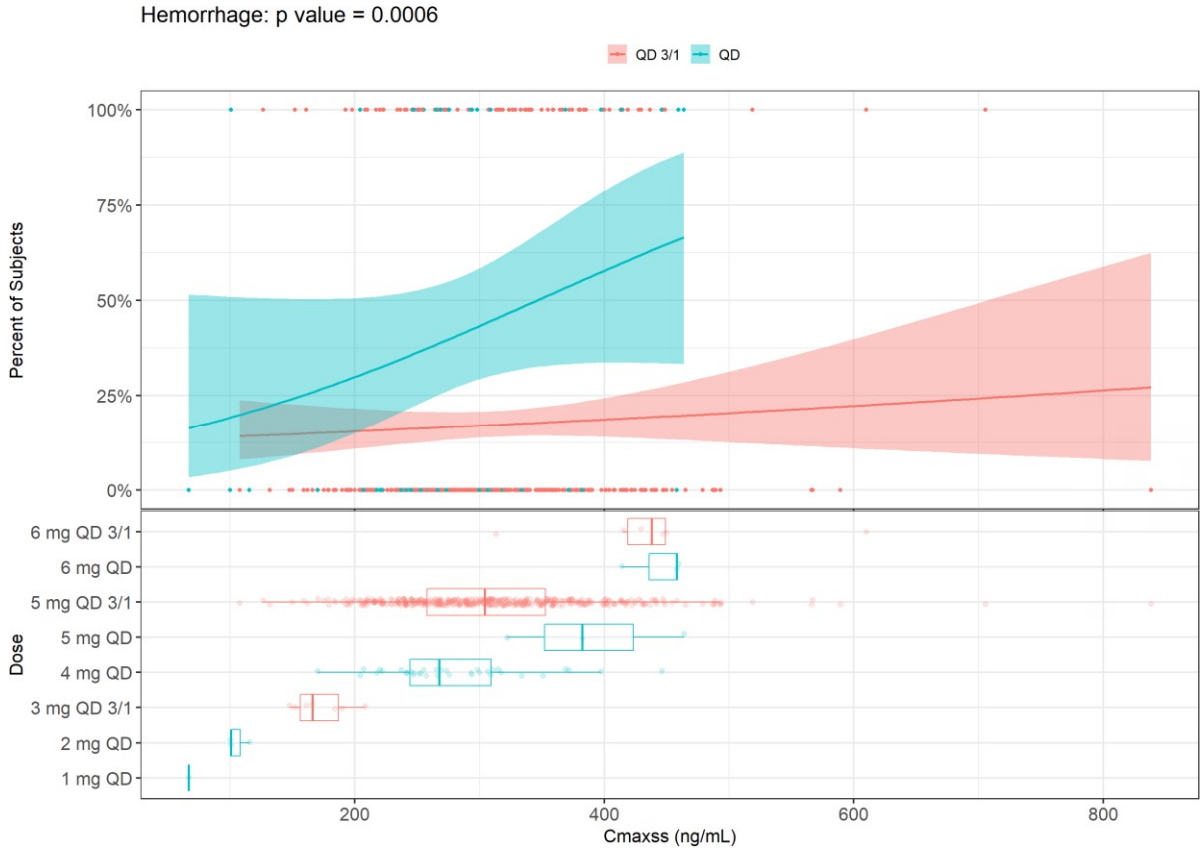


AE: adverse event; CI: confidence interval; $C_{max,ss}$: steady-state maximum plasma concentration; Gr3: Grade 3 or higher; QD: once daily; 3/1: 3 weeks on/1 week off treatmment

Logistic regression plot on top: Closed circles represent model-predicted exposures and are plotted at y = 0% for patients who did not experience the AE and at y = 100% for patients who experienced the AE. The curves represent the prediction of the logistic regression model for each regimen, and the shaded regions represent the respective 95% CIs of the predictions. The displayed p-value is based on the likelihood ratio test with the null model as the reference model.

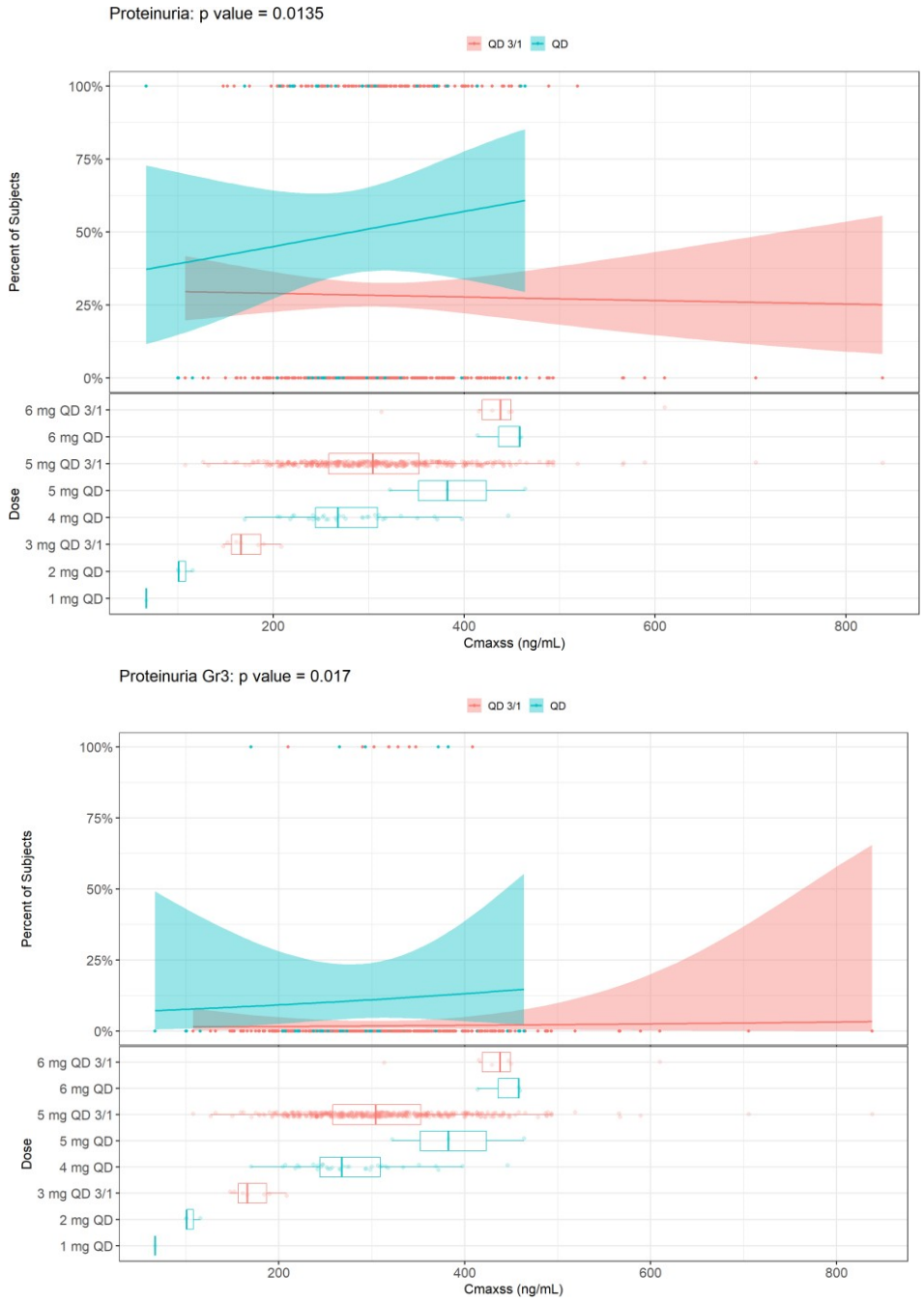
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 24 and Figure 26

図 2.7.2.3-12　フルキンチニブ $C_{max,ss}$+レジメンと全 Grade の出血の発現割合との関係
（モデルに基づく推定値）



Abbreviations: AE: adverse event; CI: confidence interval; C_{maxss}: steady-state maximum plasma concentration; QD: once daily; 3/1: 3 weeks on/1 week off treatment
Logistic regression plot on top: Closed circles represent model-predicted exposures and are plotted at y = 0% for patients who did not experience the AE and at y = 100% for patients who experienced the AE. The curves represent the prediction of the logistic regression model for each regimen, and the shaded regions represent the respective 95% CIs of the predictions. The displayed p-value is based on the likelihood ratio test with the null model as the reference model.
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 39

図 2.7.2.3-13　フルキンチニブ $C_{max,ss}$+レジメンと全 Grade（上図）又は Grade 3 以上（下図）の蛋白尿の発現割合との関係（モデルに基づく推定値）

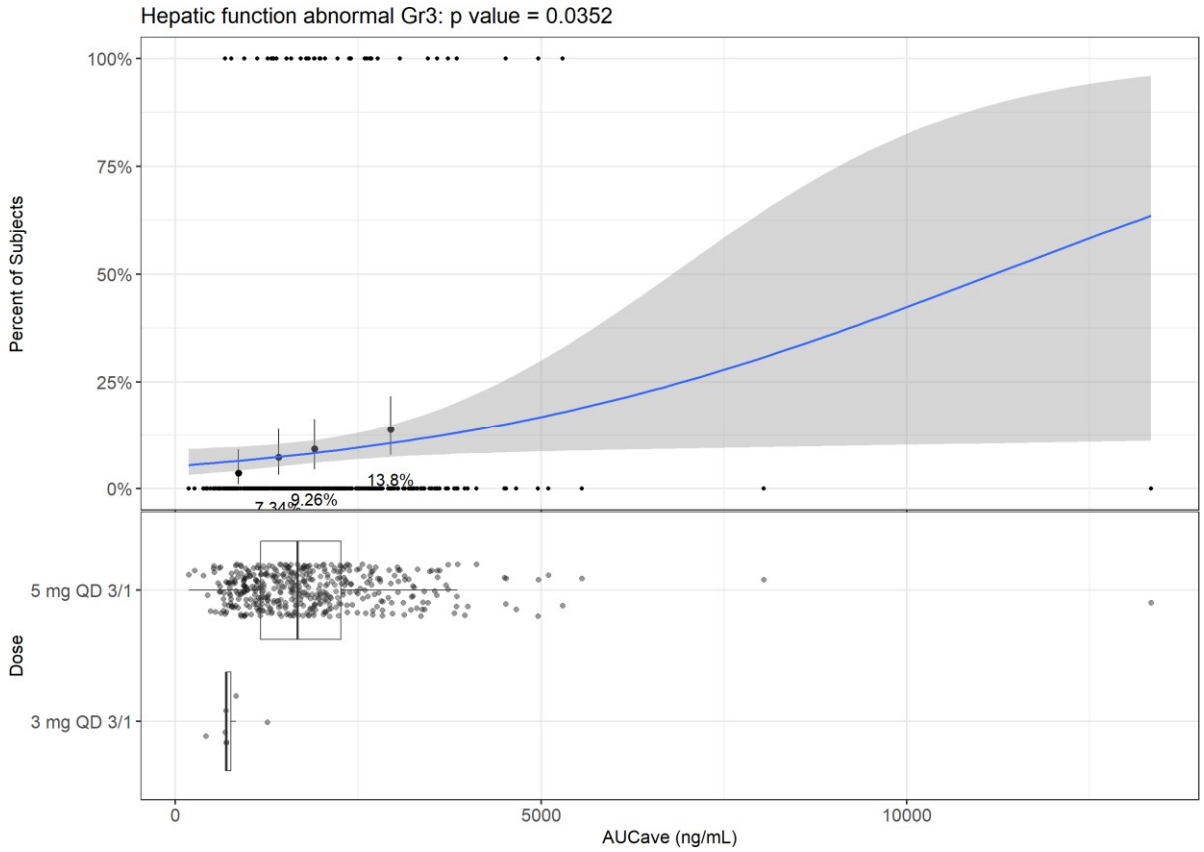


AE: adverse event; CI: confidence interval; C_{maxss}: steady-state maximum plasma concentration; QD: once daily; 3/1: 3 weeks on/1 week off treatment

Logistic regression plot on top: Closed circles represent model-predicted exposures and are plotted at y = 0% for patients who did not experience the AE and at y = 100% for patients who experienced the AE. The curves represent the prediction of the logistic regression model for each regimen, and the shaded regions represent the respective 95% CIs of the predictions. The displayed p-value is based on the likelihood ratio test with the null model as the reference model.

Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PopPK Figure 34 and Figure 36

図 2.7.2.3-14　M11 の AUC_{ave} と Grade 3 以上の肝機能異常の発現割合との関係



AE: adverse event; AUC_{ave}: average daily area under the plasma concentration-time curve over the 4-week cycle at steady state; CI: confidence interval; $C_{max,ss}$: steady-state maximum plasma concentration; QD 3/1: once daily 3 weeks on/1 week off
Logistic regression plot on top: Closed circles represent model-predicted exposures and are plotted at y = 0% for patients who did not experience the AE and at y = 100% for patients who experienced the AE. AUC_{ave} was divided into quartiles, and black points and error bars represent the observed percentages of patients (this number is also shown just below) experiencing the AE and corresponding 95% CIs for each exposure quartile (plotted at the mean exposure within each quartile). The blue curve represents the prediction of the logistic regression model, and the shaded region represents the 95% CIs of the prediction. The displayed p-value is based on the likelihood ratio test with the null model as the reference model.
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PopPK Figure 32

4）結論

フルキンチニブの $C_{max,ss}$ が高いほど、Grade 3 以上の皮膚毒性の発現割合が高かった。QD 3/1 レジメンと比較して、QD 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、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。

2.7.2.3.3.4 曝露－QTc 解析（HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc 試験）

：添付資料番号 5.3.3.5-2（参考）

（1）目的

・転移性結腸･直腸癌患者における心拍数補正 QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTc）とフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度との関係を評価する。

・フルキンチニブ又は M11 の臨床濃度範囲におけるプラセボ補正ΔQTc（ΔΔQTc）を予測する。
・ECG パラメータのカテゴリカル解析及び時点別解析を実施する。

（2）方法

フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の 28 日間サイクルで経口投与した FRESCO-2 試験において、C1D1 及び C1D21 に得られた PK データと評価時間を一致させた 3 回連続の 12 誘導ホルターECG データを用いてフルキンチニブの心血管系安全性解析を実施した。C-QTc 解析の解析対象集団は、1 回以上フルキンチニブ又はプラセボの投与を受け、かつ時間を一致させた有効な濃度－ΔQTc の組み合わせを 1 つ以上有するすべての患者とした。Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔（QTcF）では、QT 間隔の心拍数補正が不十分であったため、対象集団固有のべき係数で補正した QT 間隔（QTcP）を本解析の主要な変数とした。QTcP の計算式は以下のとおりであった。

$$QTcP=QT/RR^{0.430}$$

M11 はフルキンチニブの活性代謝物であり、フルキンチニブとの濃度との相関係数が 0.9 未満（0.75）であったため、フルキンチニブ濃度だけでなく M11 濃度もΔQTc との関係の解析に含めた。解析には線形混合効果モデルを用い、フルキンチニブ濃度及び M11 濃度と QTcP のベースラインからの変化量（ΔQTcP）との関係を評価した。さらに、QTc とΔQTc のベースラインからの最大変化量について、時点別及び投与群別に要約した。

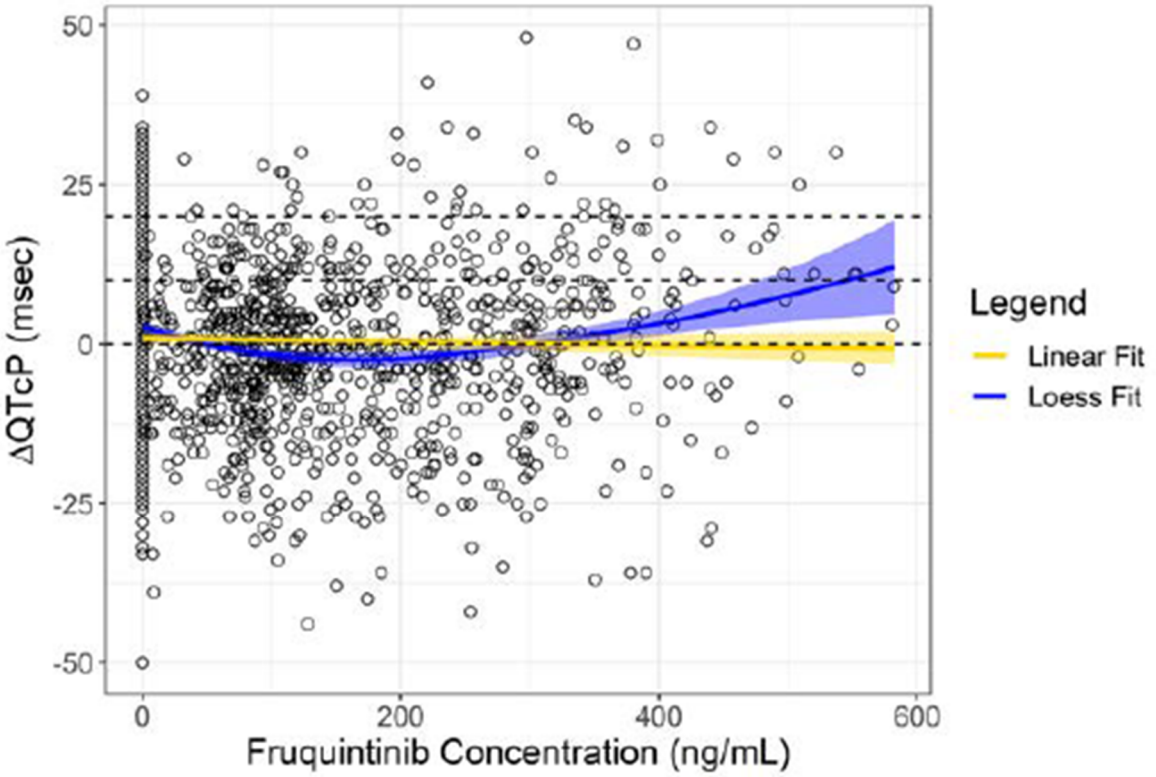
（3）結果

C-QTc 解析は、205 例（患者：137 例、プラセボ群：68 例）から得られた 1456 点の同一時点で評価したフルキンチニブ及び M11 濃度－ΔQTcP データを用いて、下記の 3 種類のモデルを検討した。

・ΔQTcP とフルキンチニブ濃度の関係
・ΔQTcP と M11 濃度の関係
・ΔQTcP とフルキンチニブ及び M11 濃度の関係（それぞれの傾きはフルキンチニブ及び M11 について推定）

フルキンチニブ濃度のみを含むモデルでは、フルキンチニブ濃度とΔQTcP との間に統計学的に有意な関係は認められず、傾き（95% CI）は 0.00778（[-0.00247, 0.018]）msec/ng/mL であった（p=0.1377、図 2.7.2.3-15）。臨床推奨用量であるフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回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} の幾何平均値（約 290 ng/mL：2015-013-00US1 試験の C1D14 のデータに基づく）及びその 2 倍の濃度におけるプラセボ補正したΔQTcP（ΔΔQTcP）の平均値（90% CI）の推定値を表 2.7.2.3-12 に示す。上記の濃度に対応するΔΔQTcP の平均値の 90% CI の上限は、臨床的に意味のある閾値である 10 msec を十分に下回った。

図 2.7.2.3-15　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フルキンチニブ濃度に対するΔQTcP の実測値及びモデルからの推定値



ΔQTcP: change from baseline in population-based corrected QT interval; loess=locally estimated scatterplot smoothing
The regression lines are generated by linear (yellow) and loess (blue) fits, and the shaded regions are the respective 90% confidence intervals. Open circles are observed values. The dashed black reference lines are plotted at ΔQTcP=10 and 20 msec.
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc Figure 8

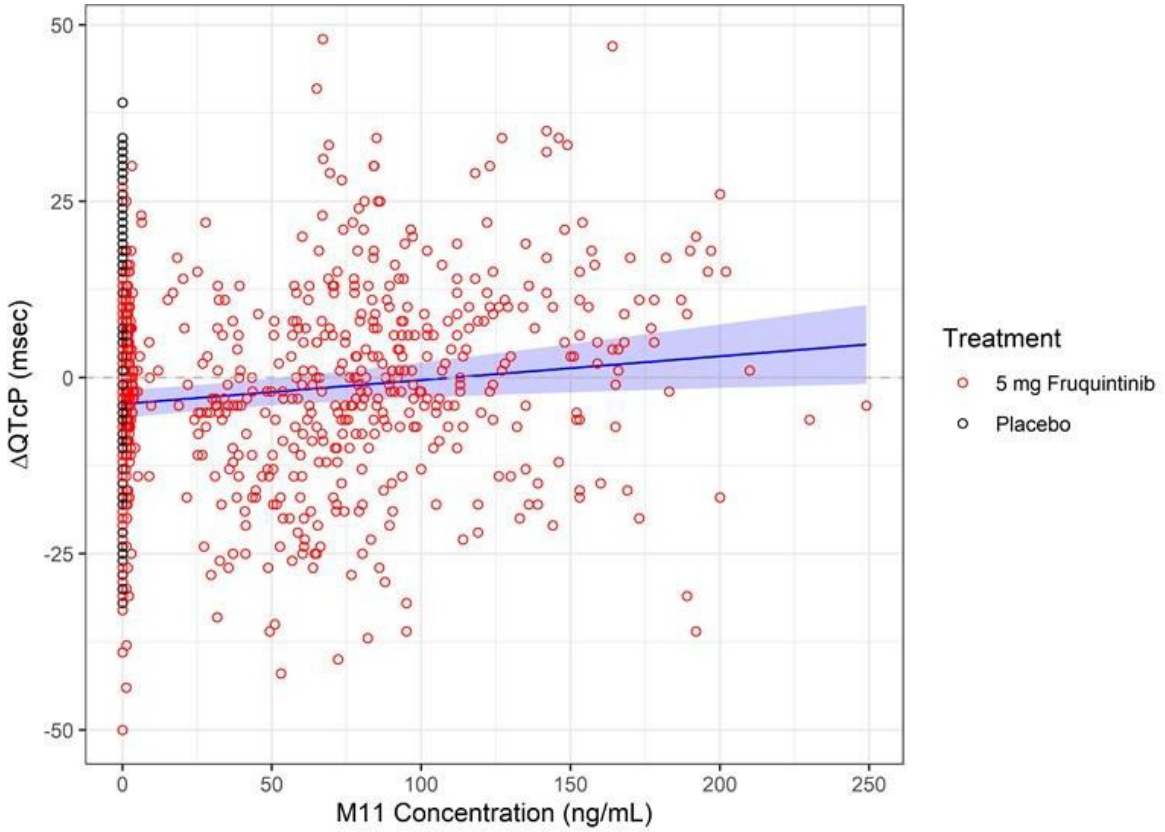
表 2.7.2.3-12　フルキンチニブ濃度のモデルに基づくΔΔQTcP の平均値（90% CI）の推定結果

Scenario	Fruquintinib Concentration (ng/mL)	Mean ΔΔQTcP (msec)	90% CI of Mean ΔΔQTcP (msec)
GM fruquintinib; $C_{max,ss}$	290	-2.99	(-5.76, -0.219)
2 × GM fruquintinib $C_{max,ss}$	580	-0.732	(-5.43, 3.96)

ΔΔQTcP: placebo-corrected change from baseline in population-based corrected QT interval; CI: confidence interval; $C_{max,ss}$: maximum plasma concentration at steady state; GM: geometric mean
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc Table 13

また、M11 濃度のみを含むモデルの AIC が検討した 3 種類のモデルの中で最も低く、データの当てはまりが最も良かった。M11 濃度と対象集団固有のべき係数で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcP）との関係の傾き（95% CI）は 0.0339（[0.00516, 0.0625]）msec/ng/mL と推定され（p=0.0212）、統計学的に有意であった。血漿中 M11 濃度の実測値及び血漿中 M11 濃度と ΔQTcP との関係を図 2.7.2.3-16 に示す。

図 2.7.2.3-16　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 M11 濃度に対する ΔQTcP の実測値及びモデルからの推定値



ΔQTcP: change from baseline in population-based corrected QT interval; C: Cycle; CI: confidence interval; D: Day; M11: major metabolite of fruquintinib
Closed circles represent individual observations on C1D1 and C1D21. The blue line represents the model prediction. The gray-shaded region represents the 90% CI of the model prediction assuming a nominal time of C1D21 predose and a baseline QTcP equal to the mean value in the analysis dataset.
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc Figure 1

臨床推奨用量であるフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における M11 の C_{max} の幾何平均値（77 ng/mL：2015-013-00US1 試験の C1D14 のデータに基づく）及びその 2 倍の濃度における ΔΔQTcP の平均値（90% CI）の推定値を表 2.7.2.3-13 に示す。上記の濃度に対応する ΔΔQTcP の平均値の 90% CI の上限は、臨床的に意味のある閾値である 10 msec を十分に下回った。本モデルに基づくと、ΔΔQTcP の平均値の 90% CI の上限は、M11 濃度が 262 ng/mL（M11 の C_{max} の実測値の 3.4 倍）で 10 msec を超え、M11 濃度が 437 ng/mL（M11 の C_{max} の実測値の 5.7 倍）で抗腫瘍薬における危険域とされる閾値 20 msec[1]を超えると予測される。また、QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）を用いて実施した補助的解析に基づくと、M11 の $C_{max,ss}$ の幾何平均値（実測値）の 2.3 倍（177 ng/mL）までの濃度範囲で、プラセボ補正した ΔQTcF（ΔΔQTcF）の平均値の 90% CI の上限は 10 msec を超えないと予測された。

表 2.7.2.3-13　M11 濃度のモデルに基づくΔΔQTcP の平均値（90% CI）の推定結果

Scenario	M11 Concentration (ng/mL)	Mean ΔΔQTcP (msec)	90% CI of Mean ΔΔQTcP (msec)
GM M11 $C_{max,ss}$	77	-2.58	(-5.22, 0.0537)
2 × GM M11 $C_{max,ss}$	154	0.0251	(-3.95, 4.00)

ΔΔQTcP: placebo-corrected change from baseline in population-based corrected QT interval; CI: confidence interval; $C_{max,ss}$: maximum plasma concentration at steady state; GM: geometric mean; M11: major metabolite of fruquintinib
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc Table 1

心電図の外れ値を示した患者の割合は、プラセボ群とフルキンチニブ群で同程度であったため、カテゴリカル解析では、心電図測定値に対するフルキンチニブ投与の意味のある影響は示されなかった。ΔΔQTcP の時点別解析により、FRESCO-2 試験では、フルキンチニブ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（表 2.7.2.3-14）。

表 2.7.2.3-14　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 C1D21 における QTcP の時点別解析結果

C1D21 Time Point (h)	Fruq QTcP LSM (msec)	Placebo QTcP LSM (msec)	Fruq LSM ΔQTcP (msec)	Placebo LSM ΔQTcP (msec)	LSM ΔΔQTcP (msec)	90% CI for LSM ΔΔQTcP (msec)
0	419.41	423.72	-1.4575	2.8503	-4.3078	-8.598, -0.018
1	421.04	421.74	0.171	0.8741	-0.703	-4.935, 3.529
2	422.49	426.19	1.6199	5.3224	-3.7025	-7.937, 0.532
3	422.24	423.85	1.3777	2.9891	-1.6114	-5.846, 2.623
4	421.19	423.88	0.3231	3.0151	-2.6921	-6.967, 1.583

ΔΔQTcP: placebo-corrected ΔQTcP; ΔQTcP: change from baseline in QTcP; C: Cycle; CI: confidence interval; D: Day; Fruq: fruquintinib; LSM: least-squares mean; QTcP: population-based corrected QT interval
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc Table 2

（4）結論

C-QTc 解析の結果、血漿中フルキンチニブ濃度とΔQTcP との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。血漿中 M11 濃度とΔQTcP の間に統計学的には有意（p=0.0212）であるが、平坦な関係が認められた。推定されたΔΔQTcP の平均値の 90% CI の上限は、臨床推奨用量であるフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態における血漿中フルキンチニブ及び M11 濃度では 10 msec を十分に下回った。カテゴリカル解析及び時点別解析のいずれにおいても、フルキンチニブの臨床推奨用量を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。以上の結果から、フルキンチニブの治療域で予想される血漿中濃度では、フルキンチニブが臨床的に意味のある QT 延長を引き起こす可能性は認められなかった。

2.7.2.3.4 内因性要因

2.7.2.3.4.1 疾患の状態

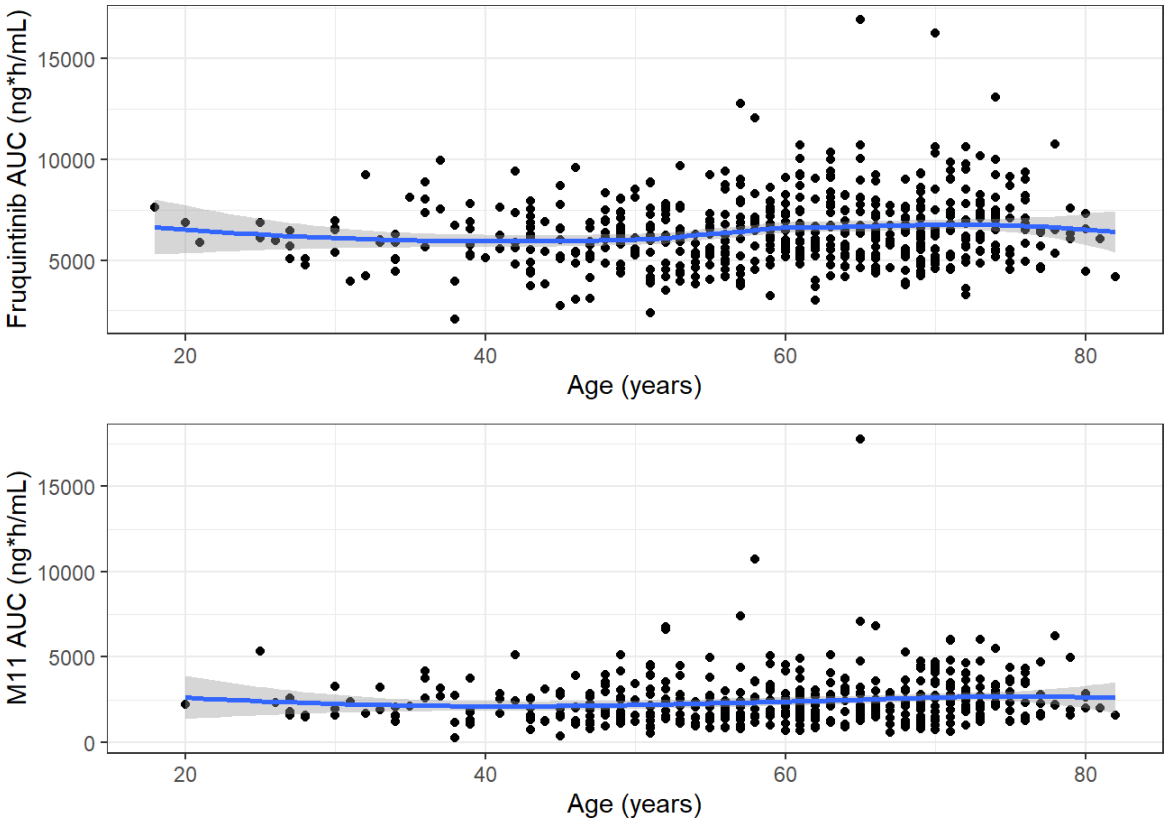
PopPK 解析の結果、健康被験者では癌患者と比較して、フルキンチニブの V/F は 9.08%低いと推定された（2.7.2.3.3.2）。このわずかな V/F の差による定常状態におけるフルキンチニブの曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）の変動幅は 2%以内と推定され（図 2.7.2.3-7～図 2.7.2.3-9）、疾患の状態（健康被験者又は患者）がフルキンチニブの曝露量に及ぼす影響は無視できる程度であった。さらに、フルキンチニブ及び M11 の曝露量は、健康被験者と癌患者で同程度で

あった（図 2.7.2.3-3 及び図 2.7.2.3-4）。以上の結果から、疾患の状態（健康被験者又は癌患者）の違いによりフルキンチニブの曝露量に臨床的に意味のある差が生じる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.4.2 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（2.7.2.3.3.2）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（図 2.7.2.3-17）。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。

図 2.7.2.3-17　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における年齢とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値）



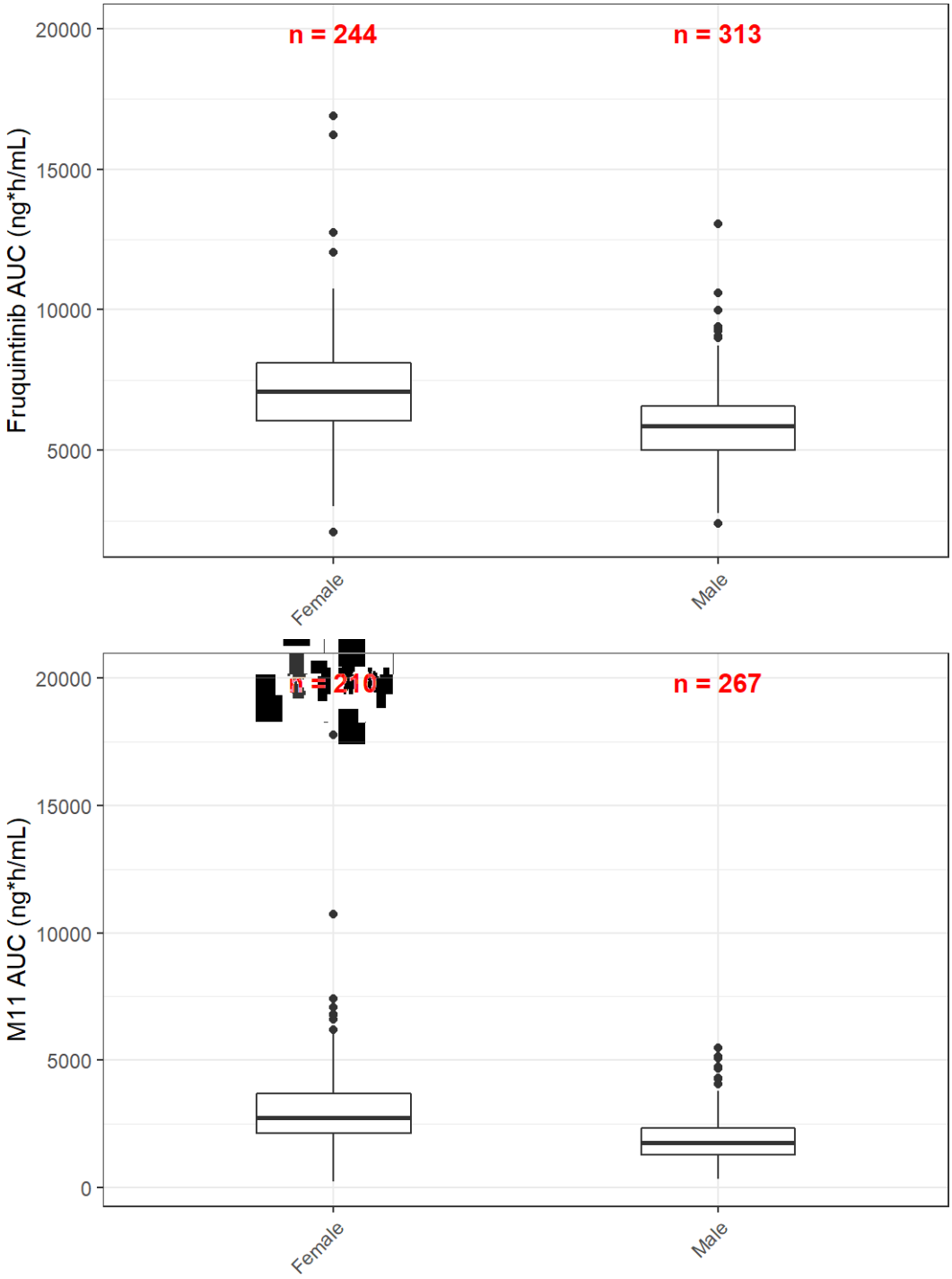
AUC: area under the plasma concentration-time curve; CI: confidence interval; LOESS: locally estimated scatterplot smoothing; M11: major metabolite of fruquintinib
Closed circles represent individual data points, and the blue lines and gray regions represent the LOESS regression lines and corresponding 95% CIs, respectively.
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 14

2.7.2.3.4.3 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（図 2.7.2.3-18）。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。

図 2.7.2.3-18　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における性別とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値）



AUC: area under the plasma concentration-time curve; n: number of subjects; M11: major metabolite of fruquintinib
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 15

2.7.2.3.4.4 体重

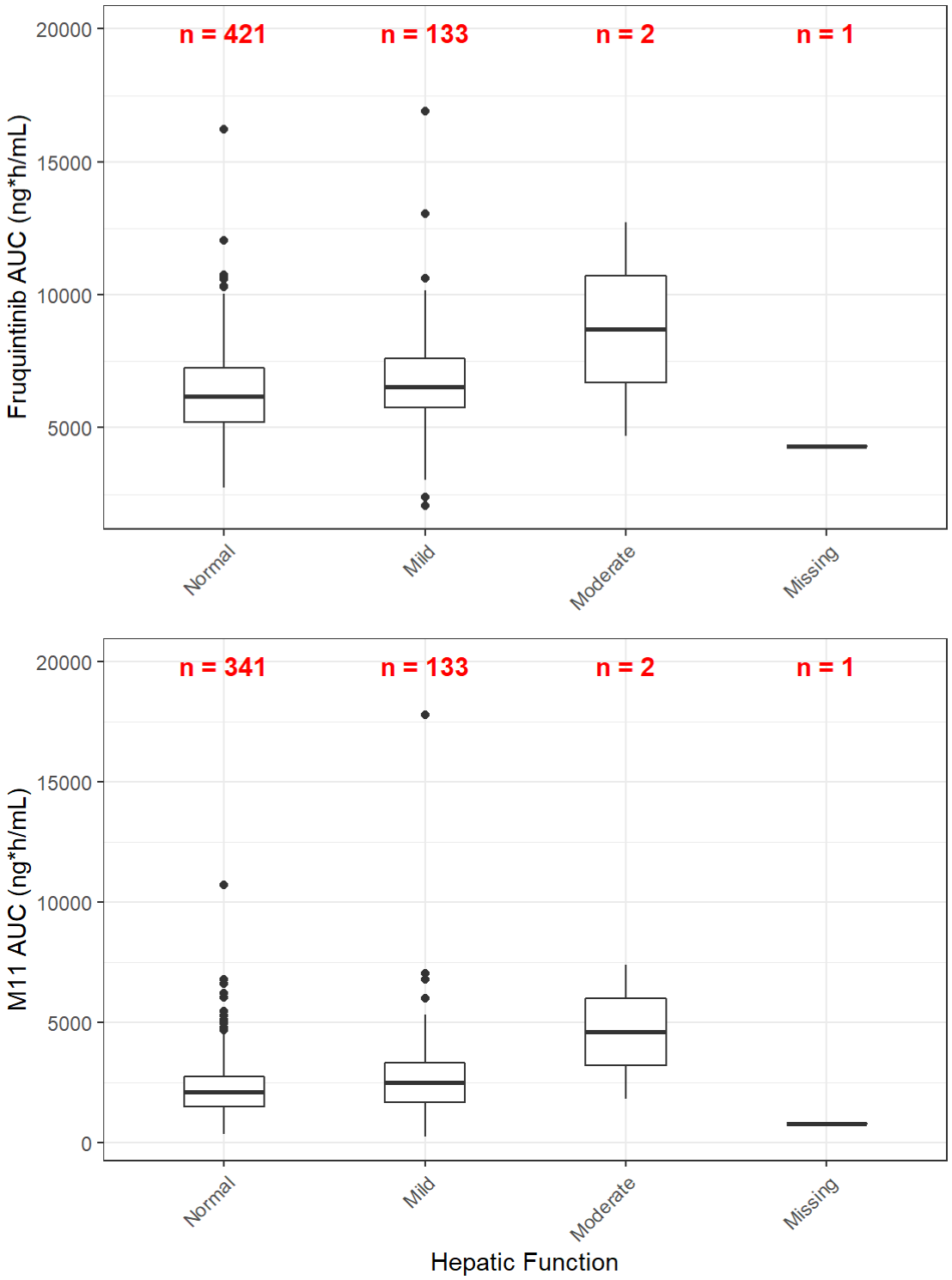
フルキンチニブの PK に及ぼす体重の影響を評価するための臨床試験は実施していない。PopPK 解析の結果から、体重はフルキンチニブ及び M11 の PK に対する統計学的に有意な共変量であり、フルキンチニブ及び M11 のクリアランス及び分布容積は体重の増加に伴って増加することが示された（2.7.2.3.3.2）。しかしながら、体重 48 kg と 70 kg の患者間又は体重 108 kg と 70 kg の患者間の定常状態におけるフルキンチニブの推定曝露量の差は 20%未満であった。また、定常状態における M11 の推定曝露量の差は、体重 48 kg と 70 kg の患者間又は体重 108 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 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。

2.7.2.3.4.5 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（2.7.2.2.2.2）。PopPK 解析の結果、軽度の肝機能障害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（図 2.7.2.3-19）。したがって、軽度の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、肝機能障害を有する非癌患者を対象とした臨床試験（2021-013-00US1 試験、2.7.2.2.4.1）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。

重度の肝機能障害を伴う転移性結腸・直腸癌患者がフルキンチニブの連日経口投与後に発現する肝機能異常の有害事象に耐えられる可能性は低いため（2.7.4.2.1.1）、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。

図 2.7.2.3-19　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における肝機能とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値）

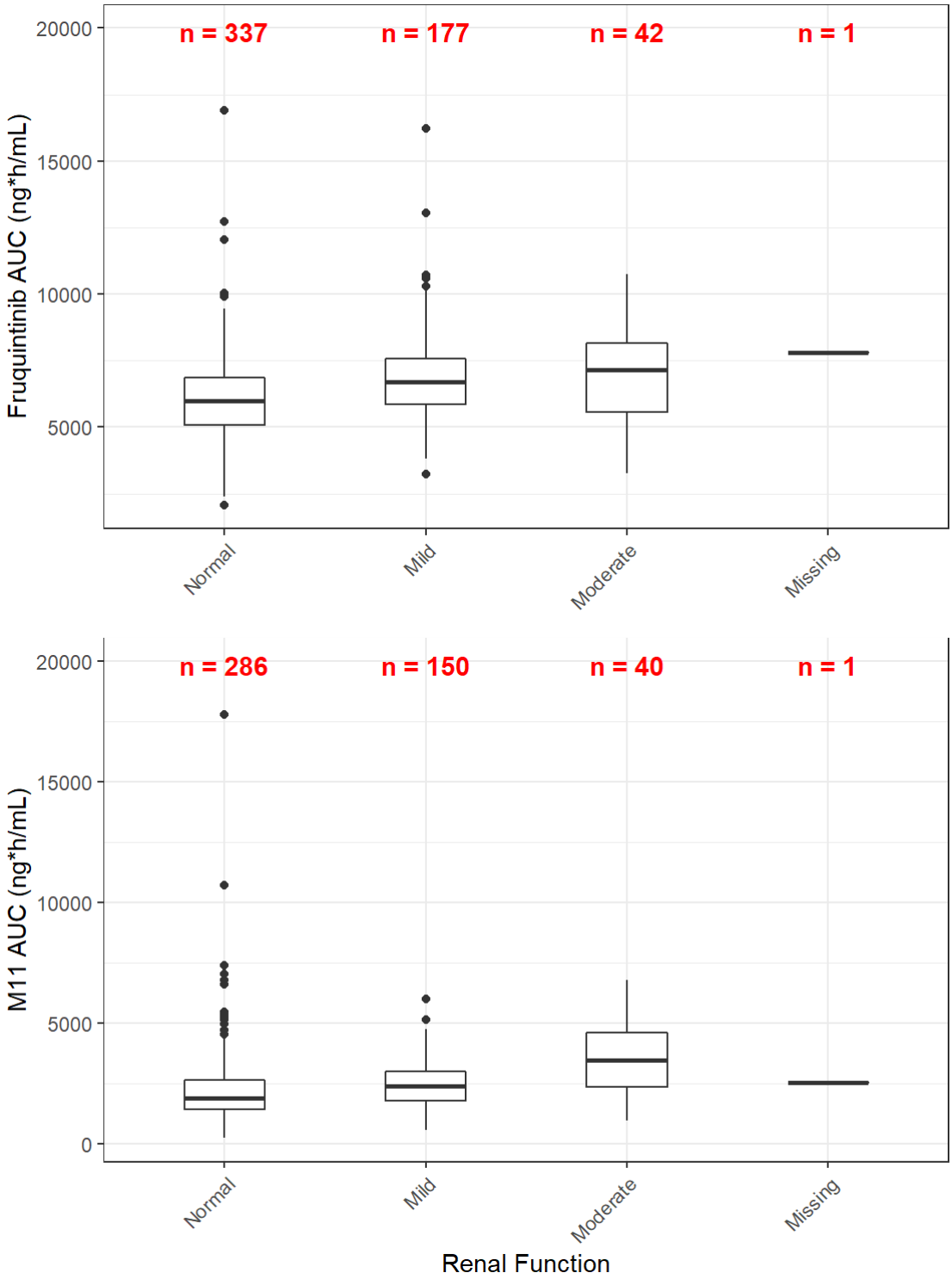


AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the plasma concentration-time curve; n: number of subjects with nonmissing pharmacokinetic parameters; NCI: National Cancer Institute; M11: major metabolite of fruquintinib
Hepatic function is based on the NCI liver dysfunction categorization. There was 1 subject with missing hepatic function category due to missing AST.
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 19

2.7.2.3.4.6 腎機能障害

フルキンチニブは肝臓で複数の代謝酵素により代謝され、主に腎クリアランスにより消失するが、糞便中への胆汁排泄の寄与は少ない。マスバランス試験（2015-013-00CH2 試験、2.7.2.2.2.2）の結果から、投与量の約 60%が代謝物として腎排泄されることが示された。中等度（CLCr：30～59 mL/min）又は重度（CLCr：15～29 mL/min）の腎機能障害患者を対象にフルキンチニブの PK を検討した臨床試験（2021-013-00US2 試験、2.7.2.2.4.2）の結果から、腎機能が正常な被験者と比較して中等度（8 例）又は重度（8 例）の腎機能障害被験者におけるフルキンチニブの曝露量に臨床的に意味のある差はないことが示された。M11 の AUC_{∞}は、中等度の腎機能障害被験者で約 25%、重度の腎機能障害被験者で約 22%減少した。PopPK 解析（2.7.2.3.3.2）において、軽度又は中等度の腎機能障害（CLCr：32.6 mL/min 以上 90 mL/min 未満）は、フルキンチニブ又は M11 の PK に統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-20）。以上より、軽度及び中等度の腎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、重度の腎機能障害患者に対する用量調節の必要が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。

図 2.7.2.3-20　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における腎機能とフルキンチニブ及び M11 の AUC との関係（モデルに基づく推定値）



AUC: area under the plasma concentration-time curve; CLCr: creatinine clearance; n: number of subjects with nonmissing pharmacokinetic parameters; M11: major metabolite of fruquintinib ; RI: renal impairment

Ranges of CLCr (mL/min) were ≥90 for normal renal function, 60 to 89 for mild RI, and 30 to 59 for moderate RI. There was 1 subject with an unrealistically high calculated CLCr of 921.5 mL/min; CLCr for this subject was set to missing.

Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 20

2.7.2.3.4.7 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 PK パラメータを表 2.7.2.3-15 に要約した。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（表 2.7.2.3-15）。

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（図 2.7.2.3-21 及び図 2.7.2.3-22）。同様に、民族（ヒスパニック／ラテン系、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。

表 2.7.2.3-15 日本人、中国人及び欧米人患者にフルキンチニブ 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 PK パラメータ

Study Day	Paramaters	Japanese[a]	Chinese[b]	Western[c]
C1D1	AUC_{24} (h*ng/mL)	2109 (21.8)	2000 (24.9)	1503 (41.7)[d]
	C_{max} (ng/mL)	140 (18.1)	108 (29.5)	89.4 (36.8)
	t_{max} (h)	3.04 (2.83, 3.97)	2.0 (1.0, 24.0)	2.03 (0.917, 25.0)
C1D14 or C1D21 (steady-state)	AUC_{24} (h*ng/mL)	6581 (32.8)	5889 (17.0)	5777 (31.0)
	C_{max} (ng/mL)	333 (30.2)	320 (20.5)	291 (29.4)
	C_{min} (ng/mL)	230 (32.8)	208 (20.7)	207 (68.1)
	t_{max} (h)	4.80 (3.00, 7.55)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (0.00, 26.1)

AUC_{24}: area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C: cycle; C_{max}: maximum observed concentration; C_{min}: minimum observed concentration; CV: coefficient of cariation; D: day; max: maximum; min: minimum; N: number of patients; PK: pharmacokinetic; QD: once daily; Std Dev: standard deviation; t_{max}: Time to maximum concentration.
AUC_{24}, C_{max} and C_{min} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min, max)

[a] Study 2019-013-GLOB1 safety lead-in cohort in Japanese; N=6 for C1D1 and C1 D14.

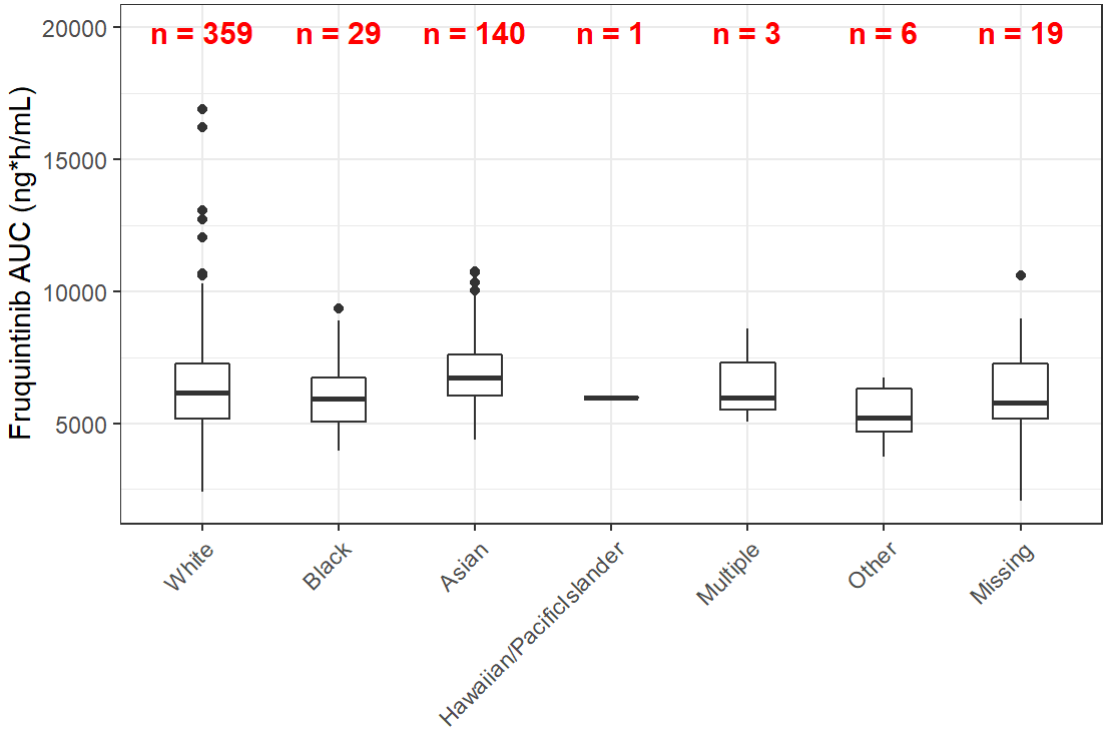
[b] Study 2012-013-00CH3; N=20 for C1D1 and N=12 for C1D21

[c] Study 2015-013-00US1, N=76 (AUC_{24}) and 94 (C_{max} and t_{max}) for C1D1, and N=75 for C1D14.

[d] N=76 for AUC_{24}.

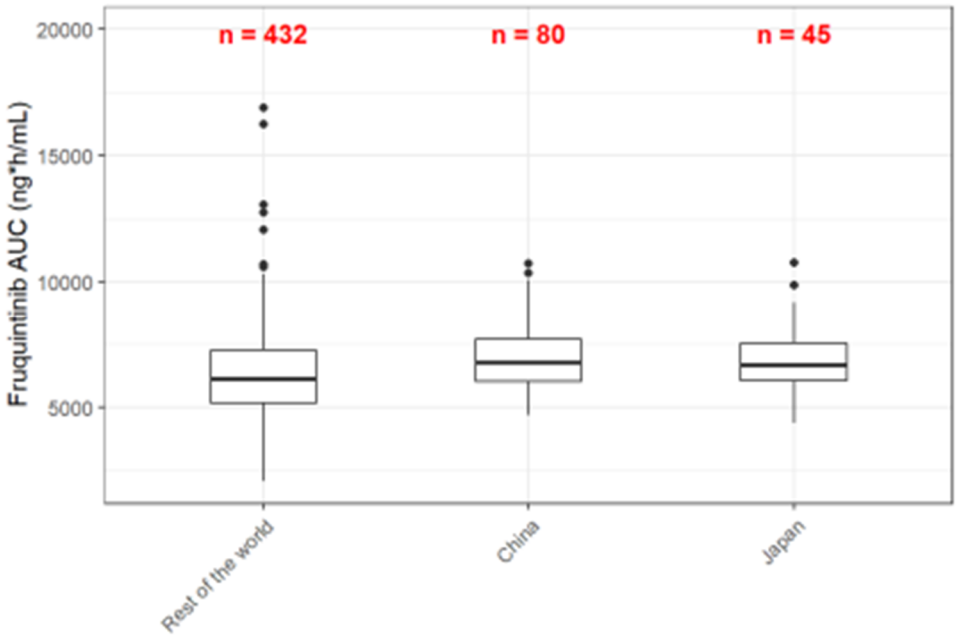
Source: 2012-013-00CH3 PK report, Table 8; 2015-013-00US1 PK report, Table 4 and Table 5; 2019-013-GLOB1 safety lead-in cohort in Japanese PK report, Table 4.

図 2.7.2.3-21　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における人種とフルキンチニブの AUC との関係（モデルに基づく推定値）



AUC: area under the plasma concentration-time curve; n: number of subjects
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 16

図 2.7.2.3-22　フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回連日経口投与後の定常状態における国（日本、中国及びその他の国）とフルキンチニブの AUC との関係（モデルに基づく推定値）



AUC: area under the plasma concentration-time curve; n: number of subjects
Source: HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER Figure 18

2.7.2.3.4.8 遺伝的多型

フルキンチニブの PK に及ぼす遺伝子多型の影響は評価されていない。フルキンチニブの代謝には複数の CYP が関与し、CYP 以外の別の代謝経路も存在することが明らかとなっている。CYP3A4 は主要な代謝物 M11 の生成に関与する主要な CYP である。CYP3A4 変異体に大きな薬理遺伝学的差異は認められていないが、CYP3A4*22 アレルに関連した CYP3A4 タンパクの低発現が報告されていることから、CYP3A4 を介した薬物クリアランスの個体差には CYP3A4*22 アレルが関与している可能性が示唆されている[3]。また、臨床的には CYP3A4*22 変異と CYP3A4 の活性低下との関連が報告されている[4]。しかしながら、CYP3A4*22 変異の頻度は、白人で 5%、アジア人で 0%、全体で 2.1%と低く、CYP3A の変動に対する寄与は小さいと考えられる[4][5]。

以上より、1）フルキンチニブの代謝に対する複数の代謝酵素の関与（2.7.2.2.1.3）、2）強い CYP3A 阻害剤はフルキンチニブの曝露量に影響を及ぼさないこと〔2.7.2.2.5.1（2）〕、3）アジア人とその他の人種間で曝露量に差は認められていないこと（2.7.2.3.4.7）から、遺伝子多型は、フルキンチニブの代謝に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.2.3.5 外因性要因

2.7.2.3.5.1 食事の影響

食事の影響については 2.7.1.2.3.1 で詳細に検討した。健康被験者に空腹時及び高脂肪食摂取後にフルキンチニブを投与する食事の影響試験を 2 試験実施した。中国人健康被験者を対象とした 2012-013-00CH2 試験ではフルキンチニブ 4 mg、米国人健康被験者を対象とした 2020-013-00US1 試験ではフルキンチニブ 5 mg を投与した。両試験において、食事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いことが示された。

2.7.2.3.5.2 DDI

（1）併用薬がフルキンチニブの PK に及ぼす影響

1）酸分泌抑制剤

フルキンチニブは、水溶液中で pH 依存的な溶解性を示す（3.2.P.2.2）。PPI、H_2 受容体拮抗薬又は制酸剤などは、フルキンチニブの溶解性及び吸収に影響を及ぼす可能性があるが、ラベプラゾール（PPI）とフルキンチニブ 5 mg を併用投与したとき、フルキンチニブ及び M11 の曝露量は単剤投与時と同程度であることが示された〔2.7.2.2.5.1（1）〕。また、PopPK 解析の結果、PPI 又は H_2 受容体拮抗薬との併用投与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（2.7.2.3.3.2）。

これらの結果より、酸分泌抑制剤と併用投与する場合、フルキンチニブの用量調節は不要である。

2）CYP3A 阻害剤

In vitro 試験の結果から、フルキンチニブは主に CYP3A4 により代謝され、フルキンチニブの主要な代謝物 M11 は CYP3A4 により生成されると考えられる（2.7.2.2.1.3）。

したがって、強い CYP3A 阻害剤との併用投与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す可能性がある。

臨床試験の結果から、強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用投与は、フルキンチニブ 5 mg 単回投与したときの C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさず、M11 の AUC を約 1/2 に減少させることが示された〔2.7.2.2.5.1（2）〕。イトラコナゾールによる CYP3A4 阻害により、M11 の曝露量は減少したが、フルキンチニブの曝露量に対する影響は限定的であった。イトラコナゾール併用投与による M11 の曝露量の減少は、M11 の生成に CYP3A4 が関与することと一致している（2.7.2.2.1.3）。M11 はフルキンチニブの総薬理活性に対して臨床的に意味のある寄与をしていない（2.7.2.3.2.3）ことから、フルキンチニブとイトラコナゾールの DDI は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。また、本試験の結果から、CYP3A がフルキンチニブの代謝に寄与する唯一の代謝酵素ではないことが示唆された。

これらの結果より、CYP3A 阻害作用を有する薬剤と併用投与する場合、フルキンチニブの用量調節は不要である。

3）CYP3A 誘導剤

フルキンチニブは主に CYP3A により代謝されるため、強い CYP3A 誘導剤との併用投与はフルキンチニブの PK に影響を及ぼす可能性がある。

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与がフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与後の PK に及ぼす影響を検討した結果、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〔2.7.2.2.5.1（2）〕。リファンピシンとの併用投与による M11 の AUC に対する影響はわずかであったが、C_{max} は 2.3 倍に上昇した。リファンピシンがフルキンチニブ及び M11 の PK に影響を及ぼす要因には、いくつかの可能性がある。リファンピシンは強い CYP3A 誘導剤であるとともに中程度の CYP2C9 誘導剤であり、いずれもフルキンチニブの代謝に関与する。したがって、リファンピシンによるこれらの CYP の誘導により、フルキンチニブのクリアランスが上昇したと考えられた。M11 の AUC の変化がごくわずかであったことは、M11 の生成及び消失速度の双方がリファンピシンにより誘導されたことによると考えられる。

強い CYP3A 誘導剤との臨床的に意味のある相互作用が認められたため、PBPK モデルを用いて中程度及び弱い CYP3A 誘導剤の影響を予測した。その結果、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（2.7.2.3.3.1）。

強い CYP3A 誘導剤と併用する場合は、フルキンチニブの用量を 14 mg QD 3/1 に、中程度の CYP3A 誘導剤と併用する場合は 7 mg QD 3/1 に増量することで、フルキンチニブの PK に対する酵素誘導の影響を補正することが理論上可能であるが、臨床試験において評価されたフルキンチニブの最大用量は、中国人患者で 6 mg（QD レジメン及び QD 3/1 レジメン、2009-013-00CH1 試験）、欧米人患者で 5 mg（QD 3/1 レジメン、2015-013-00US1 試験）であり、6 mg QD 3/1 を超える用量での PK、安全性及び有効性は検討されていない。以上のことから、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。

（2）フルキンチニブが併用薬の PK に及ぼす影響

1）P-gp 及び BCRP の基質

フルキンチニブは P-gp 及び BCRP 阻害作用を有し、in vitro における IC_{50} 値はそれぞれ 4.60 及び 1.29 μM であった。5 mg を経口投与したときのフルキンチニブの腸管内濃度（I_{gut}）として 50.8 μM（フルキンチニブの投与量／250 mL として算出）を用いた場合、I_{gut}/IC_{50} 比は P-gp で約 11、BCRP で約 39 であり、FDA ガイダンス[6]に基づくカットオフ値 10 をわずかに上回った。P-gp については、I_{gut}/IC_{50} 比が 45 未満の場合に臨床的に意味のある相互作用（AUC の 25%超の変化）が生じる可能性は低いと考えられ[7][8]、また BCRP 基質についても同様のことが推定されることから、フルキンチニブが P-gp 又は BCRP 基質との臨床的に意味のある相互作用を惹起する可能性は低いと考えられる。

フルキンチニブ 5 mg と P-gp の高感度プローブ基質であるダビガトランエテキシラート又は BCRP の高感度プローブ基質であるロスバスタチンを単回併用投与した結果、ダビガトラン及びロスバスタチンの 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〔2.7.2.2.5.2（1）〕。フルキンチニブ 5 mg を連日経口投与したときの定常状態における P-gp 及び BCRP 基質に対する影響を PBPK モデルにより検討した。その結果、フルキンチニブは P-gp の基質であるジゴキシンの曝露量を C_{max}、AUC_{∞}ともに 6%増加させ、ロスバスタチンの曝露量を C_{max} で 25%、AUC_{∞}で 17%増加させると予測された（2.7.2.3.3.1）が、これらの曝露量の変動は臨床的に意味がある変化ではないと考えられる。

転移性結腸・直腸癌患者を対象としたフルキンチニブの第 3 相国際共同ピボタル臨床試験（FRESCO-2 試験）では、治験実施計画書に P-gp 又は BCRP の高感度基質との併用は可能な限り避けることを規定した。治療上の必要性から併用が避けられない場合、治験責任医師は P-gp 又は BCRP 基質に関連する副作用を頻繁にモニタリングし、P-gp 又は BCRP の基質の減量を検討するよう助言された。FRESCO-2 試験における併用薬の使用を検討した結果、転移性結腸・直腸癌患者における P-gp 又は BCRP の高感度基質薬の使用はごくわずかであった。P-gp 又は BCRP の高感度基質薬とは、P-gp 又は BCRP 阻害剤と併用投与したときに曝露量が 2 倍以上増加する基質を意味する。FRESCO-2 試験では、登録され治療を受けた 691 例中 26 例（約 4%）で、P-gp 又は BCRP の高感度基質が併用投与された（表 2.7.2.3-16）。中国で実施した第 3 相ピボタル臨床試験（FRESCO 試験）では、登録された 415 例のうち、P-gp 又は BCRP の高感度基質の投与を受けた患者はいなかった。FRESCO-2 試験に登録され、P-gp 又は BCRP の高感度基質を併用投与された 26 例では、高感度基質とフルキンチニブ間の PK に関する相互作用を示唆する有害事象や重篤な有害事象は認められなかった。これらの結果より、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。

表 2.7.2.3-16　FRESCO-2 試験で併用された P-gp 及び BCRP の高感度基質

Transporter	Concomitant Medication	No. of Patient	% (out of 691)
P-gp	Colchicine	1	0.1
P-gp	Dabigatran etexilate	4	0.6
P-gp	Digoxin	1	0.1
BCRP	Prazosin	1	0.1
BCRP	Rosuvastatin	19	2.7

BCRP: breast cancer resistance protein; P-gp: P-glycoprotein
Source: FRESCO-2 Table 14.1.4.3.1

2.7.2.3.6 QTc/QTc 間隔に及ぼす影響

Human *ether-à-go-go* 関連遺伝子（hERG）テール電流に対するフルキンチニブの阻害能を測定した（215-0076-EP 試験）。フルキンチニブは hERG チャネルを阻害せず、IC_{50} 値は 13.08 µM 超であった〔2.6.2 4.1.1（1）〕。フルキンチニブの臨床推奨用量である 5 mg の 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬における $C_{max,ss}$（291 ng/mL、2015-013-00US1 試験）及びタンパク結合率（95.3%）より算出した非結合型のフルキンチニブの $C_{max,ss}$（13.7 ng/mL）に比べ、hERG チャネルに対する IC_{50} 値は 370 倍を上回ることから、臨床推奨用量における曝露量ではフルキンチニブは hERG カリウムチャネルに対して阻害作用を示さないと考えられた。

215-0060-EP 試験では、フルキンチニブの hERG アッセイと同様に、主要な代謝物 M11 についても hERG アッセイで評価した。M11 は hERG チャネルを阻害せず、IC_{50} 値は 6.05 µM 超であった〔2.6.2.4.1.1（2）〕。フルキンチニブの臨床推奨用量である 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬における $C_{max,ss}$（77.4 ng/mL、2015-013-00US1 試験）及びタンパク結合率（97.7%）より算出した非結合型の M11 の $C_{max,ss}$（1.8 ng/mL）に比べ、hERG の IC_{50} 値は 1000 倍を上回ることから、臨床推奨用量における曝露量では M11 は hERG カリウムチャネルに対して阻害作用を示さないと考えられた。

麻酔イヌを用いた安全性薬理試験（最大用量：0.34 mg/kg、単回投与）並びにイヌを用いた 4、13 及び 39 週間反復投与毒性試験（最高用量：0.3 mg/kg/日）で評価した心電図では、QTc の用量依存的な変化は認められなかった〔2.6.2.4.2.2（1）〕。さらに、上記イヌ反復投与毒性試験では、フルキンチニブに起因する心電図の変化は認められなかった〔2.6.2.4.2.2（2）、2.6.2.4.2.2（3）及び 2.6.2.4.2.2（4）〕。

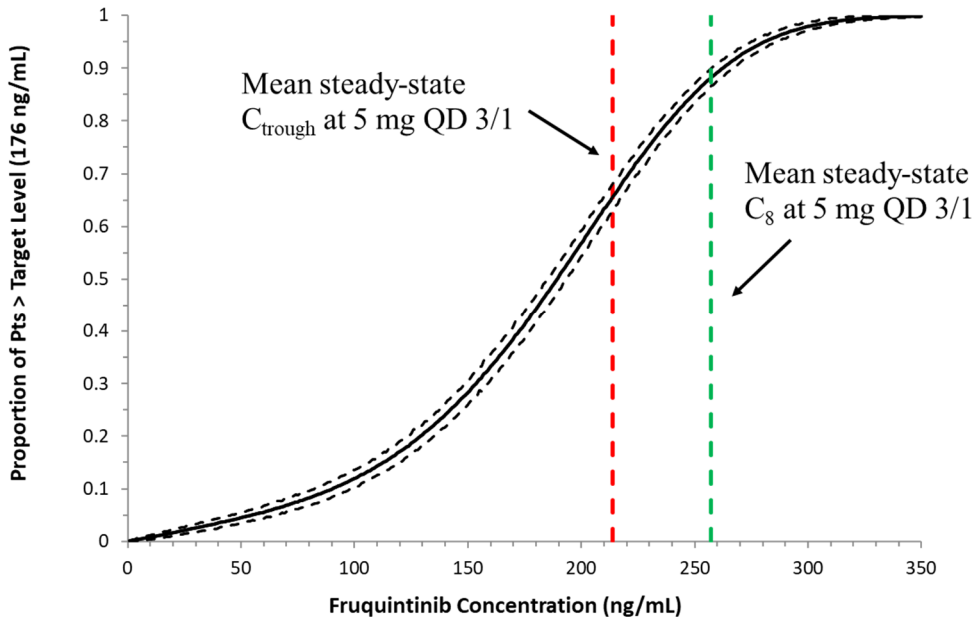
C-QTc 解析（2.7.2.3.3.4）の結果、フルキンチニブ濃度とΔQTcP 間に統計学的に有意な関係は認められなかった。また、M11 濃度とΔQTcP との相関は統計学的に有意であったものの、フルキンチニブの臨床推奨用量を投与時の定常状態における M11 濃度の 2 倍の濃度におけるΔΔQTcP の平均値の 90% CI の上限は 10 msec を十分に下回っていた。さらに、カテゴリカル解析及び時点別解析のいずれにおいても、フルキンチニブの臨床推奨用量を投与後に臨床的に意味のある QT 延長は認められなかった。

DDI、食事の影響及び中等度の肝機能障害又は腎機能障害試験を含む臨床薬理試験の結果、フルキンチニブ又は M11 の曝露量に意味のある増加は認められなかった。一方、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与による M11 の C_{max} の増加（単剤投与時の 2.3 倍）が認められた〔2.7.2.3.5.2（1）3）〕。以上の結果より、臨床上想定される条件下で患者にフルキンチニブを投与したとき、臨床的に意味のある QT 延長は生じないと予想される。

2.7.2.3.7 用量設定の根拠及び妥当性

マウスに 2.5 mg/kg の用量でフルキンチニブを単回経口投与した PK-PD 試験の結果、VEGFR-2 のリン酸化が 80%以上阻害され、この阻害作用は 8 時間を超えて持続した（マウスでは投与 8 時間まで 176 ng/mL を超える血漿中フルキンチニブ濃度が維持された）（2.6.2.2.3.1）。複数の腫瘍異種移植モデルにおいて、フルキンチニブ 2 mg/kg の投与により統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（2.6.2.2.3.2）。これらの結果から、血漿中フルキンチニブ濃度 176 ng/mL を 8 時間以上維持することにより、抗腫瘍効果が得られることが示唆された。米国で実施した第 1/1b 相試験（2015-013-00US1 試験）において、フルキンチニブ 5 mg を QD 3/1 レジメンで投与したときの定常状態における投与後 8 時間における血漿中濃度（C_8）及び投与前〔トラフ濃度（C_{trough}）〕の平均濃度はそれぞれ 257 及び 214 ng/mL であり、いずれも VEGFR-2 阻害の目標濃度を上回った。フルキンチニブ 5 mg を QD 3/1 レジメンで投与したときに目標濃度 176 ng/mL を上回る濃度に到達した患者の割合は、C_8 に基づくと 88%（95% CI [87%, 90%]）、C_{trough} に基づくと 66%（95% CI [63%, 68%]）と予測された。一方、4 mg を QD 3/1 レジメンで投与したときの C_{trough}（171 ng/mL）に基づくと、予測される目標濃度を上回る患者の割合は 40%であった。これらの結果から、5 mg を QD 3/1 レジメンで投与することにより、大部分の患者で投与期間中に腫瘍増殖抑制に十分な曝露量が得られることが裏付けられた（図 2.7.2.3-23）。

図 2.7.2.3-23　癌患者にフルキンチニブ 5 mg を経口投与したときの目標血漿中濃度に到達する患者の割合



3/1: 3 weeks on/1 week off; BSV: between-subject variability; C: Cycle; C_{trough}: trough concentration; Pts: points; QD: once daily
A thousand patients in 500 replicates were simulated using BSV and target concentration of 176 ng/mL.
Green and red vertical dotted lines correspond to the arithmetic mean C_8 and C_{trough}, respectively, at steady state following 5 mg QD 3/1 dose based on Study 2015-013-00US1; black dotted lines represent the upper and lower bound of the 95% prediction interval.

中国で実施した第 1 相試験〔2009-013-00CH1 試験（2.7.2.2.3.1）及び 2012-013-00CH3 試験（2.7.2.2.3.2）〕において、癌患者に対するフルキンチニブの至適用量及び投与スケジュール

が決定された。2009-013-00CH1 試験では、1～6 mg の 1 日 1 回連日経口投与を検討した（QD 連日投与レジメン）。さらに、1 サイクルを 28 日間として、5 mg 及び 6 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬するスケジュール（QD 3/1 レジメン）で検討した。MTD は、QD 連日投与レジメンでは 4 mg、QD 3/1 レジメンでは 6 mg であった。2012-013-00CH3 試験では、転移性結腸･直腸癌患者を対象に 2 つの投与レジメン（4 mg QD 連日投与レジメン及び 5 mg QD 3/1 レジメン）の安全性及び忍容性を比較した。転移性結腸・直腸癌患者において、フルキンチニブ 5 mg QD 3/1 レジメン群の安全性プロファイルは 4 mg QD 連日投与レジメン群よりも良好であり、予備的な有効性が示された。以上より、その後のすべての臨床試験で使用する RP2D として、フルキンチニブ 5 mg QD 3/1 レジメンを採用することとした。

米国で実施した第 1/1b 相試験（2015-013-00US1 試験、2.7.2.2.3.3）では、TAS-102 又はレゴラフェニブの前治療歴のある転移性結腸・直腸癌患者、TAS-102 又はレゴラフェニブの前治療歴のない転移性結腸･直腸癌患者､及び転移性進行固形癌患者にフルキンチニブ 3 mg QD（用量漸増期）又は 5 mg QD（用量漸増期及び拡大投与期）を投与した。フルキンチニブの忍容性はいずれの用量コホートでも良好であった｡フルキンチニブ 3 mg コホートの高血圧の既往歴を有する 1 例に､Grade 4 の高血圧の DLT が 1 件認められたが､3 日以内に回復した。3 mg コホートに追加登録された患者及び 5 mg コホートでは DLT は認められなかった。本試験では MTD には到達しなかった。このように、累積安全性データ及び米国と中国の癌患者集団間で類似した曝露量に基づき、RP2D は 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬と決定された（2.7.2.3.4.7）。

転移性結腸･直腸癌治療におけるフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の用法・用量を裏付ける主要なエビデンスは、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果に基づいている。FRESCO-2 試験では主要パートの登録開始前に日本人転移性結腸・直腸癌患者を対象とした安全性導入期を設定し、RP2D を投与したときの日本人転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの安全性、忍容性及び PK を確認した。その結果、フルキンチニブの RP2D を日本人患者に投与したときの安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイルと一致しており、忍容可能であることを確認した。FRESCO-2 試験の主要パートでは、フルキンチニブ群で OS の統計学的に有意な延長が示され、OS 中央値はフルキンチニブ群で 7.4 ヵ月、プラセボ群で 4.8 ヵ月であり、ハザード比（HR）は 0.66（95% CI: [0.55, 0.80]）であった。FRESCO-2 試験における OS の延長は、FRESCO 試験で認められた延長と同程度であった。FRESCO 試験では、OS の中央値はフルキンチニブ群で 9.3 ヵ月、プラセボ群で 6.6 ヵ月であり、HR は 0.65（95% CI:[0.51, 0.83]）であった。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の安全性及び忍容性データからも、安全性プロファイルはフルキンチニブ単剤療法で確立されたものと一致しており、管理可能／忍容可能な安全性プロファイルが示された。また、FRESCO-2 試験において、日本人部分集団は全体集団と一貫した有効性及び安全性プロファイルを示し、日本人、中国人及び米国人集団の間でフルキンチニブの曝露量に大きな差がないことが示された。米国で実施した 2015-013-00US1 試験においても、他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明らかになった。

転移性結腸・直腸癌患者 368 例を対象に、FRESCO-2 試験及び 2015-013-00US1 試験のコホート B のデータを用いて、OS に基づく有効性に関する E-R 解析を実施した〔2.7.2.3.3.3 (1)〕。本解析の対象となったすべての患者にフルキンチニブ 5 mg を QD 3/1 レジメンで投与した。OS に関する E-R 解析では、転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの $C_{min,ss}$ と OS との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。したがって、5 mg QD 3/1 レジメン投与後のフルキンチニブの曝露量の範囲では、転移性結腸・直腸癌患者における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 RDI の中央値は、FRESCO-2 試験で 92%、FRESCO 試験で 100%であり、ほとんどの患者で治療期間全体で規定された用量のフルキンチニブが投与された（2.7.3、表 2.7.3.2-5 及び表 2.7.3.2-17）。FRESCO-2 試験ではフルキンチニブ群で 328 例（71%）及びプラセボ群で 110 例（48%）に用量調節（減量又は休薬）が報告され、最初の用量調節までの期間の中央値はそれぞれ 5.57 週間及び 4.71 週間であった。FRESCO 試験ではフルキンチニブ群で 194 例（70%）及びプラセボ群で 49 例（36%）に用量調節が報告され、最初の用量調節までの期間の中央値はそれぞれ 4.29 週間及び 4.14 週間であった（2.7.4.1.2.2）。2015-013-00US1 試験では、転移性結腸・直腸癌患者の 26 例（32%）に用量調節が報告され、最初の用量調節までの期間の中央値は 5.64 週間であった（ISS　Table ISS 5.2.4.2）。用量変更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 $C_{max,ss}$ 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、QD 3/1 レジメンと比較して、QD 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、フルキンチニブと M11 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。この結果は、QD 連日投与レジメンと比較して QD 3/1 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。安全性併合解析の ISAS-mCRC 集団（転移性結腸・直腸癌を対象とした 3 つの二重盲検試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた集団）で治験薬の減量に至った有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群（3.8%）と比較してフルキンチニブ 5 mg QD 3/1 群（24.3%）で高かった〔2.7.4.2.1.4 (2) 3)〕。ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ 5 mg QD 3/1 群の皮膚毒性を発現した患者の 6.3%で減量が必要であった〔2.7.4.2.1.4 (4) 3)〕。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 QD 3/1 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、非臨床試験並びに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たところ、フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬は安全かつ有効であり、大部分の患者で非臨床試験で推定された治療濃度を上回る血漿中フルキンチニブ濃度を維持することが可能であり、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。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず

2.7.2.5 参考文献

[1] Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu J, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018 Jun;45(3):383-97.

[2] Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of intestinal first pass drug metabolism. Curr Drug Metab. 2007 Oct;8(7):676-84.

[3] Okubo M, Murayama N, Shimizu M, Shimada T, Guengerich FP, Yamazaki H. The CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes. J Toxicol Sci. 2013;38(3):349-54.

[4] Klein K, Zanger UM. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the "missing heritability" problem. Front Genet. 2013 Feb;4(12):1-12.

[5] Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. Clin Pharmacol Ther. 2017 Oct;102(4):688-700.

[6] FDA guidance. In Vitro Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 enzyme- and transporter-mediated drug interactions (January 2020)（添付なし）
https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions

[7] Agarwal S, Arya V, Zhang L. Review of P-gp inhibition data in recently approved new drug applications: utility of the proposed [I(1)]/IC(50) and [I(2)]/IC(50) criteria in the P-gp decision tree. J Clin Pharmacol. 2013 Feb;53(2):228-33.

[8] Ellens H, Deng S, Coleman J, Bentz J, Taub ME, Ragueneau-Majlessi I, et al. Application of receiver operating characteristic analysis to refine the prediction of potential digoxin drug interactions. Drug Metab Dispos. 2013 Jul;41(7):1367-74.

2.7.2.6 付録

該当せず