目次

略号一覧表 5
2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 臨床試験の概略 7
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 ピボタル試験 11
2.7.3.2.2 有効性を裏付ける試験（参考資料とした試験） 66
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 77
2.7.3.3.1 試験対象集団 78
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 84
2.7.3.3.3 FRESCO-2 試験の日本人部分集団における有効性 88
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 103
2.7.3.4.1 用量探索及び選択 103
2.7.3.4.2 母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析のデータに基づく推奨用量及び投与スケジュールの妥当性 105
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 106
2.7.3.6 結論 106
2.7.3.7 参考文献 108
2.7.3.8 付録 109

表

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に関するフルキンチニブの臨床試験一覧 8
表 2.7.3.2-1 解析対象集団の要約（FRESCO-2 試験） 18
表 2.7.3.2-2 人口統計学的特性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 19
表 2.7.3.2-3 ベースライン時の疾患特性及び病歴（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 20
表 2.7.3.2-4 抗癌療法による前治療歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 21
表 2.7.3.2-5 曝露状況の要約（安全性解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 22
表 2.7.3.2-6 全生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 23
表 2.7.3.2-7 全生存期間の感度分析の要約（FRESCO-2 試験） 26
表 2.7.3.2-8 治験依頼者が定義した薬剤カテゴリー及び薬剤別の抗癌剤による後治療（いずれかの投与群で 1%以上の被験者に投与）（安全性解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 30
表 2.7.3.2-9 無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 31
表 2.7.3.2-10 無増悪生存期間の感度分析の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 33

表 2.7.3.2-11 治験責任医師の評価に基づく最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 37
表 2.7.3.2-12 有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 44
表 2.7.3.2-13 解析対象集団の要約（FRESCO 試験） 47
表 2.7.3.2-14 人口統計学的特性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 48
表 2.7.3.2-15 ベースラインの疾患特性及び病歴（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 49
表 2.7.3.2-16 抗癌療法による前治療歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 50
表 2.7.3.2-17 曝露状況の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 51
表 2.7.3.2-18 全生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 52
表 2.7.3.2-19 全生存期間の感度分析の要約（FRESCO 試験） 53
表 2.7.3.2-20 抗癌療法による後治療（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 58
表 2.7.3.2-21 無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 59
表 2.7.3.2-22 無増悪生存期間の感度分析の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 60
表 2.7.3.2-23 最良総合効果、客観的奏効率及び病勢コントロール率の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 64
表 2.7.3.2-24 FRESCO 試験の有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 66
表 2.7.3.2-25 人口統計学的及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験） 69
表 2.7.3.2-26 ベースラインの癌特性の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験） 70
表 2.7.3.2-27 曝露状況の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験） 71
表 2.7.3.2-28 無増悪生存期間の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験） 72
表 2.7.3.2-29 全生存期間の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験） 73
表 2.7.3.2-30 最良抗腫瘍効果の要約（有効性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験） 74
表 2.7.3.2-31 有効性の要約（2015-013-00US1 試験） 75
表 2.7.3.3-1 転移性結腸・直腸癌試験における被験者背景の要約 79
表 2.7.3.3-2 転移性結腸・直腸癌試験における前治療ラインの要約 82
表 2.7.3.3-3 転移性結腸・直腸癌患者を対象とした試験における有効性の結果の要約 86
表 2.7.3.3-4 被験者の内訳（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 89
表 2.7.3.3-5 解析対象集団（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 90
表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 91
表 2.7.3.3-7 病歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 93
表 2.7.3.3-8 抗癌療法による前治療歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 95
表 2.7.3.3-9 曝露状況の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 96

表 2.7.3.3-10　全生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 97
表 2.7.3.3-11　日本人部分集団と全体集団の有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 98
表 2.7.3.3-12　無増悪生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 99
表 2.7.3.3-13　最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 101

図

図 2.7.3.2-1　被験者の内訳（全登録被験者）（FRESCO-2 試験） 17
図 2.7.3.2-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 24
図 2.7.3.2-3　抗癌治療による後治療の開始日で打切りとしたときの全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 25
図 2.7.3.2-4　サブグループ別の全生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 28
図 2.7.3.2-5　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 32
図 2.7.3.2-6　サブグループ別の無増悪生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 35
図 2.7.3.2-7　標的病変部位の径和のベースラインからの最大減少率（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 38
図 2.7.3.2-8　最小二乗平均値のベースラインからの変化量：QLQ-C30 Global Health Status 及び EQ-5D-5L VAS（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 39
図 2.7.3.2-9　QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L に関するフルキンチニブ群とプラセボ群の最小二乗平均の差の forest plot（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 40
図 2.7.3.2-10　QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L の悪化までの期間のハザード比（フルキンチニブ群対プラセボ群）の forest plot（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 41
図 2.7.3.2-11　ECOG performance status が初めて 2 以上に悪化するまでの期間又は最終投与日後 37 日以内の死亡までの期間（月）の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験） 42
図 2.7.3.2-12　被験者の内訳（全登録被験者）（FRESCO 試験） 47
図 2.7.3.2-13　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 53
図 2.7.3.2-14　標的療法（抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法）による前治療を有する又は標的療法による前治療を有しないサブグループの全生存期間（FRESCO 試験） 55
図 2.7.3.2-15　全生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 56

図 2.7.3.2-16　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 60
図 2.7.3.2-17　無増悪生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験） 62
図 2.7.3.2-18　被験者の内訳（2015-013-00US1 試験） 68
図 2.7.3.2-19　コホート B 及びコホート C の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験） 73
図 2.7.3.3-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 98
図 2.7.3.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 100
図 2.7.3.3-3　腫瘍サイズの最良変化率（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団） 102

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
BRAF	B-Raf proto-oncogene	―
CI	Confidence interval	信頼区間
$C_{min,ss}$	Steady-state minimum concentration	定常状態における最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	Complete response	完全奏効
CRF	Case report form	症例報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	Deficient mismatch repair	ミスマッチ修復機能欠損
DOR	Duration of response	奏効期間
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	―
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	―
EQ-5D-5L	EuroQol Group 5-dimension 5-level	―
E-R	Exposure-response	曝露ー反応
EU	European Union	欧州連合
HR	Hazard ratio	ハザード比
HRQOL	Health-related quality of life	健康関連 QOL
ITT	Intent-to-treat	―
IWRS	Interactive Web Response System;	―
K-RAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue	―
LSM	Least squares mean	最小二乗平均
MID	Minimally important difference	最小重要差
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MSI-H	Microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	Per protocol	―
PR	Partial response	部分奏効
QLQ-C30	Quality of Life Core Questionnaire	―
QOL	Quality of life	生活の質
RAS	Rat sarcoma	―
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第 2 相試験推奨用量
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
SD	Stable disease	安定
TAS-102	Trifluridine/tipiracil	トリフルリジン／チピラシル塩酸塩
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログスケール
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床試験の概略

フルキンチニブ（HMPL-013/TAK-113）は、HUTCHMED Limited（旧 Hutchison MediPharma Limited）が創製した低分子の抗腫瘍キナゾリンクラスのチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）であり、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）-1、-2 及び-3 に対して高い選択性を有する強力な阻害剤である。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ており、抗癌治療として VEGF シグナル伝達経路を標的とすることは広く認められている戦略である。

フルキンチニブは現在、結腸・直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌、乳癌、子宮内膜癌など、多くの固形癌を対象として臨床開発中である。

これまで、結腸・直腸癌を対象としたフルキンチニブ単剤療法の臨床開発プログラムは、2019-013-GLOB1（以下、FRESCO-2）試験、2013-013-00CH1（以下、FRESCO）試験、2015-013-00US1 試験、2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験、2012-013-00CH1 試験の 6 つの臨床試験から構成されている。このうち 5 試験では、転移性結腸・直腸癌を対象に、28 日間を 1 サイクルとし、フルキンチニブの推奨用量である 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬のスケジュールで経口投与したときの有効性を評価した。

2009-013-00CH1 試験は first-in-human 用量設定試験として実施されたが、転移性結腸・直腸癌を有する患者集団は 12 例と少数であり、いずれの患者においてもフルキンチニブの推奨用量を投与されなかったため、有効性評価に含めなかった。

日本人転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの有効性は、FRESCO-2 試験の部分集団解析として評価した。

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に関するフルキンチニブの臨床試験一覧

試験番号 添付資料番号 開発相／区分 実施地域 完了／実施中	試験デザイン 対象集団	試験の目的	有効性評価項目	用法・用量	症例数
2019-013-GLOB1 （FRESCO-2 試験）5.3.5.1-1 第 3 相／評価 米国、欧州、日本、オーストラリア 実施中	安全性導入期： 非盲検（日本人患者を対象） 主要パート： ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（フルキンチニブ+最良の支持療法併用とプラセボ+最良の支持療法併用を比較） 標準的な化学療法、生物学的製剤の前治療歴があり、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを投与後に疾患進行又は不耐であった転移性結腸・直腸癌患者	安全性導入期： 安全性、忍容性 主要パート： 有効性、安全性、PK	主要評価項目： OS 副次評価項目： PFS、ORR、DCR、DOR	安全性導入期： フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬 主要パート： フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	安全性導入期： 日本人 6 例 主要パート： 計 691 例 フルキンチニブ群：461 例 プラセボ群：230 例
2013-013-00CH1 （FRESCO 試験） 5.3.5.1-2 第 3 相／評価 中国 完了	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（フルキンチニブ+最良の支持療法併用とプラセボ+最良の支持療法併用を比較） 二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した転移性結腸・直腸癌患者	有効性、安全性	主要評価項目： OS 副次評価項目： PFS、ORR、DCR、DOR、SD の期間	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、QD、3 週間投与／1 週間休薬	計 416 例 フルキンチニブ群：278 例 プラセボ群：138 例

8

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に関するフルキンチニブの臨床試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号 開発相／区分 実施地域 完了／実施中	試験デザイン 対象集団	試験の目的	有効性評価項目	用法・用量	症例数
2015-013-00US1 5.3.5.2-2 第 1/1b 相／参考 米国 実施中	非盲検、2 期（用量漸増期、拡大投与期） 用量漸増期：進行固形癌患者 拡大投与期：転移性結腸・直腸癌患者、転移性乳癌患者	用量漸増期 安全性、忍容性 拡大投与期 安全性、PK、抗腫瘍効果	用量漸増期 副次評価項目： OS、PFS、ORR、DCR、 DOR、腫瘍サイズのベースラインからの変化率 拡大投与期 主要評価項目： PFS 率 副次評価項目： ORR、DCR、DOR、OS、腫瘍サイズのベースラインからの変化率	用量漸増期： フルキンチニブ 3 mg QD 又は 5 mg QD、 3 週間投与／1 週間休薬 拡大投与期： フルキンチニブ 5 mg QD、3 週間投与／1 週間休薬	計 138 例 拡大投与期 81[a] 例

9

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に関するフルキンチニブの臨床試験一覧（続き）

試験番号 添付資料番号 開発相／区分 実施地域 完了／実施中	試験デザイン 対象集団	試験の目的	有効性評価項目	用法・用量	症例数
2012-013-00CH3 5.3.5.1-4 第 1b 相／参考 中国 完了	ランダム化、非盲検、2 期（ランダム化比較期、拡大期） 2 ライン以上の標準治療が無効であった進行結腸・直腸癌患者	安全性、忍容性、PK、有効性	ランダム化比較期 主要評価項目： PFS 副次評価項目： ORR、CBR、DOR、PFS、OS 拡大期 主要評価項目： 16 週時点の PFS 率 副次評価項目 DCR、ORR、OS	ランダム化比較期 A 群：フルキンチニブ 4 mg、PO、QD、連日投与 B 群：フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬 拡大期 フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	計 62 例 ランダム化比較期：40 例、 拡大期：22 例
2012-013-00CH1 5.3.5.1-3 第 2 相／参考 中国 完了	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照（フルキンチニブ+最良の支持療法併用とプラセボ+最良の支持療法併用を比較） 二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった進行結腸・直腸癌患者	有効性、安全性	主要評価項目： PFS 副次評価項目： ORR、DCR、OS	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	計 71 例 フルキンチニブ群: 47 例 プラセボ群：24 例

CBR：臨床的ベネフィット率、DCR：病勢コントロール率、DOR：奏効期間、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PK：薬物動態、PO：経口、QD：1 日 1 回、SD：安定、TAS-102：トリフルリジン／チピラシル。

[a] コホート B 及び C のみ転移性結腸・直腸癌患者を含む。

10

FRESCO-2 試験、FRESCO 試験及び 2012-013-00CH1 試験は、最良の支持療法とともに、フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボを 28 日間の投与サイクルで 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬のスケジュールで経口投与するプラセボ対照試験であった。以下、フルキンチニブ 5 mg 3 週間投与／1 週間休薬+最良の支持療法又はプラセボ+最良の支持療法の投与群をそれぞれ、フルキンチニブ群又はプラセボ群と表示する。

2012-013-00CH3 試験及び 2015-013-00US1 試験は、異なる投与レジメンのフルキンチニブを投与した用量検証試験である。2012-013-00CH3 試験は、中国人進行転移性結腸・直腸癌患者を対象とし第 2/3 相試験の用量を決定するために実施した第 1b 相試験であった。2015-013-00US1 試験は、米国人固形癌患者を対象とし、フルキンチニブの第 2 相試験推奨用量（RP2D）（中国で承認された用量）を確認するとともに、転移性結腸・直腸癌患者集団を対象としてフルキンチニブの有効性及び安全性を評価するために実施した、第 1/1b 相、非盲検、用量漸増／拡大投与試験であった。

FRESCO-2 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2015-013-00US1 試験のデータは曝露－反応（E-R）解析に含めた。E-R 解析の方法及び結果の詳細な説明については 2.7.3.4.2 に示す。

本概要では、標準治療で進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者の治療におけるフルキンチニブ単剤療法の有効性評価を要約する。評価資料とした試験は、2 つのピボタル試験 FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験であり、更に 3 試験の裏付けデータを有効性評価に含めた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 ピボタル試験

本項では、2 つの第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）のデザイン及びデータ解析法の概要を、転移性結腸・直腸癌を対象とした他の試験からの裏付けデータとともに示す。

FRESCO-2 試験は、転移性結腸・直腸癌患者を対象としてフルキンチニブ＋最良の支持療法の有効性及び安全性をプラセボ＋最良の支持療法と比較評価する第 3 相、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であり、FRESCO 試験は、転移性結腸・直腸癌患者を対象にフルキンチニブ＋最良の支持療法の有効性及び安全性をプラセボ＋最良の支持療法と比較評価するために中国で実施されたランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった。

2015-013-00US1 試験、2012-013-00CH1 試験及び 2012-013-00CH3 試験においても転移性結腸・直腸癌患者が組入れられており、フルキンチニブの有効性が支持されている（表 2.7.3.1-1）。

有効性の主要な根拠は、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の主要評価項目である全生存期間（OS）と 2015-013-00US1 試験の OS の結果から得られた。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験では前治療歴などの点で試験デザインが異なるため、試験結果の併合は行わなかった。

日本人におけるフルキンチニブの有効性は FRESCO-2 試験の部分集団として評価した。

2.7.3.2.1.1 FRESCO-2 試験：第 3 相国際共同ピボタル試験

（1）治験デザイン

FRESCO-2 試験は、転移性結腸・直腸癌の成人患者を対象としてフルキンチニブをプラセボと比較した、第 3 相、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

米国、欧州、日本、オーストラリアの 124 施設で合計 691 例の患者をランダム化し、フルキンチニブ群又はプラセボ群に 2：1 の割合で割り付けた。1 サイクルを 28 日間として、フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬の投与スケジュールで、経口投与（最良の支持療法を併用）した。

ランダム化は以下の因子により層別化した。

- 前治療歴〔トリフルリジン／チピラシル塩酸塩（TAS-102）／レゴラフェニブ／TAS-102 及びレゴラフェニブ）〕
- Rat sarcoma（*RAS*）の状態（野生型／変異型）
- 転移後の罹患期間（18 ヵ月以下／18 ヵ月超）

疾患進行、死亡、忍容不能な毒性の発現、同意の撤回、治験手順不遵守、医師及び／又は治験依頼者による中止、他の抗癌治療の使用、妊娠又は追跡不能まで投与を継続した。腫瘍評価はコンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）により、疾患進行、死亡、新規の抗癌治療の開始、治験薬投与中止又は治験終了のいずれか早い時点まで 8 週間（± 1 週間）ごとに実施した。医学的に禁忌である場合を除き、各被験者においてベースライン時に測定可能病変を評価した画像検査手順を治験期間を通じて従うことを、治験実施計画書に明記した。治験期間は 22 ヵ月（2020 年 8 月 [redacted] 日に最初の患者を登録してから 2022 年 6 月 24 日のデータカットオフ日まで）であった。

適格患者は、18 歳以上で、組織学的及び／又は細胞学的に転移性結腸・直腸癌と診断され、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 であり、固形がんの治療効果判定規準（RECIST）第 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者とした。ECOG performance status が 2 の患者は、治験治療との関連性が不明の理由で早期に治験を中止する可能性が高かったため、治験に登録しなかった。この方法は、他の第 3 相試験と同じである。主な患者の組入れ基準は、承認されている標準治療、すなわち、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）療法、並びに TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる治療中に進行が認められた、又はこれらの治療に不耐であった患者とした。高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機能欠損（dMMR）腫瘍を有する患者は免疫チェックポイント阻害剤による治療歴があることとし、B-Raf proto-oncogene（*BRAF*）V600E 変異腫瘍を有する患者はそれぞれの国／地域で承認され、利用可能であれば、*BRAF* 阻害剤による治療歴があることとした。FRESCO-2 試験開始時、変異腫瘍に対する標的薬が承認されていなかったため、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 又は神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体の状態に関するデータは収集されなかった。転移性疾患であることを考慮し、維持療法は新規治療ラインとして収集されなかった。すべての患者の組入れ基準は FRESCO-2 試験の治験総括報告書 9.3 項に示した。

主要目的は、フルキンチニブ投与患者とプラセボ投与患者の OS（主要評価項目）を比較評価することであった。副次目的は、治験責任医師の判定による無増悪生存期間（PFS：重

要な副次評価項目）、客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）の評価、安全性及び忍容性の評価、フルキンチニブの薬物動態（PK）の評価、心再分極に対するフルキンチニブの影響の評価、治療が生活の質（QOL）に及ぼす影響を評価することであった。

本試験は当初、統計学的検出力 80%で 522 例を登録する予定であった。試験実施中に治験実施計画書の改訂（第 2 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発行）が行われ、治療効果の検出力を高めるために検出力を 80%から 90%に強化したことから、予定被験者数を 687 例に増加した。なお、検出力の強化を除き、プラセボ群の OS の中央値、目標ハザード比（HR）及び有意水準など他のすべての試験デザイン項目は変更しなかった。さらに、被験者数の増加は試験実施の初期段階で決定され（例：2020 年 8 月 [redacted] 日に最初の患者を登録）、治験依頼者は盲検化され、非盲検データ又は他の進行中の試験のデータの評価を行うことなく盲検が維持された。したがって、医薬品規制調和国際会議（ICH）E9 R1 ガイドラインに沿ったものであり、試験全体の完全性は適切に維持された。

160 件の OS イベント（計画した OS イベントの 1/3）が発現した後、計画どおりに制約のない（non-binding）無益性の中間解析を実施した。主要評価項目の最終解析は、480 件の OS イベントが観察された後に実施することとした。主要解析のためのデータベースロック日は 2022 年 7 月 29 日、データカットオフ日は 2022 年 6 月 24 日であった。データカットオフ時点で、合計 490 件の OS イベントが認められた。

主要解析の詳細は FRESCO-2 試験の総括報告書に示した。

フルキンチニブ投与群の患者から得られた PK データを用いて探索的な有効性の E-R 解析を実施し、転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブ曝露量と有効性評価項目の OS 及び PFS との関係を評価した。本解析の要約を 2.7.3.4.2 に示す。E-R 解析の方法及び結果の詳細な説明は、2.7.2.3.3.3 に示す。

（2）統計学的考察

統計解析計画書（SAP）はデータベースロック前に最終化した（第 1.4 版、2022 年 7 月 21 日作成）。SAP は 5.3.5.1-1-29 に示した。

解析対象集団

有効性の主要解析では、以下の 3 つの解析対象集団を定義した。

- Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：ITT 解析対象集団にはランダム化されたすべての被験者を含めた。被験者はランダム化された投与群に基づいて解析した。ITT 解析対象集団は、割り付けられた投与群に従って、すべての有効性評価項目及びベースライン時の被験者特性の評価に対する主要解析対象集団であった。
- Per protocol（PP）解析対象集団：PP 解析対象集団には、割り付けられた治療を受け、有効性及び／又はデータの完全性の評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書の逸脱のない、ITT 解析対象集団の被験者のみを含めた。治験中のいずれかの時点で誤った治療を受けた被験者は PP 解析対象集団から除外した。OS 及び PFS の感度分析には PP 解析対象集団を用いた。PP 解析対象集団への症例採否に関する基準は、治験の盲検解除前に最終化し、文書化した。

・安全性解析対象集団：安全性解析対象集団には、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者は、受けた治療群別に解析された。当該集団をすべての安全性解析に用いた。

統計手法

OS 及び治験責任医師判定に基づく PFS について、Kaplan-Meier プロットを作成し、Kaplan-Meier 法を用いてイベント発現までの期間の中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルを算出し、95%信頼区間（CI）は、二重対数変換の Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した[1]。さらに、選択したランドマークにおける生存確率の推定値を求め、その 95% CI は線形変換の Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出した。

治療効果を検討するため、層別割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて、両側 p 値を算出した。また、層別割付因子を層、投与群のみを共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより、投与群間の HR 及びその 95% CI を算出した。HR が 1 未満の場合、プラセボよりもフルキンチニブの方が良好な臨床的ベネフィットが得られることを示す。

本試験では、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目について、フルキンチニブ群とプラセボ群を比較した。全体の第一種の過誤確率を 0.05 に制御するために固定順序（階層的）検定手順を用いた。主要評価項目の OS の解析で得られた両側 p 値が 0.05 以下の場合、両側有意水準 0.05 で PFS の優越性の検定を実施することとした。

その他の抗腫瘍効果の評価項目は ORR、DCR 及び DOR であり、ITT 解析対象集団を対象に解析を実施した。最良総合効果（BOR）、ORR 及び DCR について、被験者数及び割合を算出した。各投与群の ORR 及び DCR を算出し、Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側 95% CI を算出した。

2 つの投与群（フルキンチニブ群及びプラセボ群）における ORR 及び DCR の二値評価項目は、層別因子を考慮した層別調整法を用いて解析した。調整済み割合の差（フルキンチニブ群対プラセボ群）を求め、Wald 法を用いて 95% CI を算出した。両側 p 値は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。

Kaplan-Meier 法を用いて DOR の中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルを算出し、Brookmeyer and Crowley の方法[1]を用いて 95% CI を算出した。

QOL データは European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life Core Questionnaire（QLQ-C30）及び EuroQol Group 5-dimension 5-level（EQ-5D-5L）質問票を用いて収集した。ベースラインから各サイクルまでの各患者報告アウトカムスコアの経時的変化を制限付き最尤法に基づいた反復測定混合効果モデルを用いて解析した。

QLQ-C30 及び EQ-5D-5L の各サブスケールについて、事前に規定した最小重要差（MID）に基づく被験者の奏効状態（すなわち、試験のベースラインから各サイクルまでに改善、安定又は悪化した）の割合を投与群別に要約した。各被験者の奏効状態（改善、安定又は悪化）は、変化スコアと公表されている閾値との比較に基づいて判定した。

Kaplan-Meier 法を用いて、QLQ-C30 及び EQ-5D-5L の各サブスケールについて、悪化までの期間を投与群別に示した。また、層別割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて、両側 p 値を算出した。投与群及び評価尺度のベースライン値を固定効果、層別割付因子を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間の HR 及びその 95% CI を算出した。

ECOG performance status について事後解析を行った。ECOG performance status は、ベースライン時、各サイクルの Day 1、サイクル 1～サイクル 3 の Day 21、投与終了時及び安全性追跡調査時に評価した。本治験に登録されたすべての被験者のベースライン時の ECOG performance status は 0 又は 1 であった。この事後解析では、ECOG performance status の悪化（例：ECOG performance status が初めて 2 以上に悪化する又は最終投与日後 37 日以内の死亡）までの期間について、ITT 解析対象集団を対象として、OS 及び PFS の主要解析と同様の方法で解析した。

事前に規定した OS 及び PFS の感度分析

OS 及び PFS の両方について実施した感度分析：

- ITT 解析対象集団：層別割付因子及び投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- ITT 解析対象集団：症例報告書（CRF）で収集した層別因子を用いた、層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- ITT 解析対象集団：CRF で収集した層別因子及び投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- ITT 解析対象集団：主な死因が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に起因する被験者は、死亡日の前日（すなわち、死亡日-1 日）で打切りとした解析。PFS の主要な打切りルールに従い、死亡日より前のデータを用いた。
- PP 解析対象集団：主要解析と同じ方法を用いた解析
- PP 解析対象集団：層別割付因子及び投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- PP 解析対象集団：CRF で収集した層別因子を用いた、層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- ITT 解析対象集団：投与群及び層別割付因子（すなわち、前治療、*RAS* の状態及び転移後の罹患期間）を共変量としてモデルに含め、変数の採用・除外基準を有意水準 0.15 とし、ステップワイズ変数選択法により選択された、主な予後因子を調整した多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析

OS についてのみ実施した追加の感度分析：

- ITT 解析対象集団：最初の 480 例の死亡に基づく。480 例目の被験者の死亡日より後の死亡例は、死亡日の前日（すなわち、死亡日–1 日）で打切りとした解析
- ITT 解析対象集団：抗癌治療による後治療を受け、生存していた被験者は、OS について抗癌治療による後治療の開始日で打切りとした解析

PFS のみを対象とした追加の感度分析：

- 抗癌治療による後治療を受けた被験者は疾患進行として取り扱い、抗癌治療による後治療を開始した日を疾患進行日とした解析。ただし、2 回以上連続して腫瘍評価が実施されなかった／評価不能であった後に新たな抗癌治療を開始した場合、実施されなかった評価の前の最後の放射線学的評価日で打切りとした。その他は、主要解析と同じ取り扱い方法を用いた。

・腫瘍評価欠測を無視した解析：2 回以上連続して腫瘍評価が実施されなかった／評価不能であった後に進行又は死亡が認められた被験者は、疾患進行日又は死亡日に PFS イベント発現として取り扱う解析。その他は、主要解析と同じ取り扱い方法を用いた。
・抗癌治療としての後治療を無視した解析：抗癌治療としての後治療後にイベントが発現した被験者も PFS イベント発現として取り扱う解析。その他は、主要解析と同じ取り扱い方法を用いた。

事前に規定した OS 及び PFS のサブグループ解析

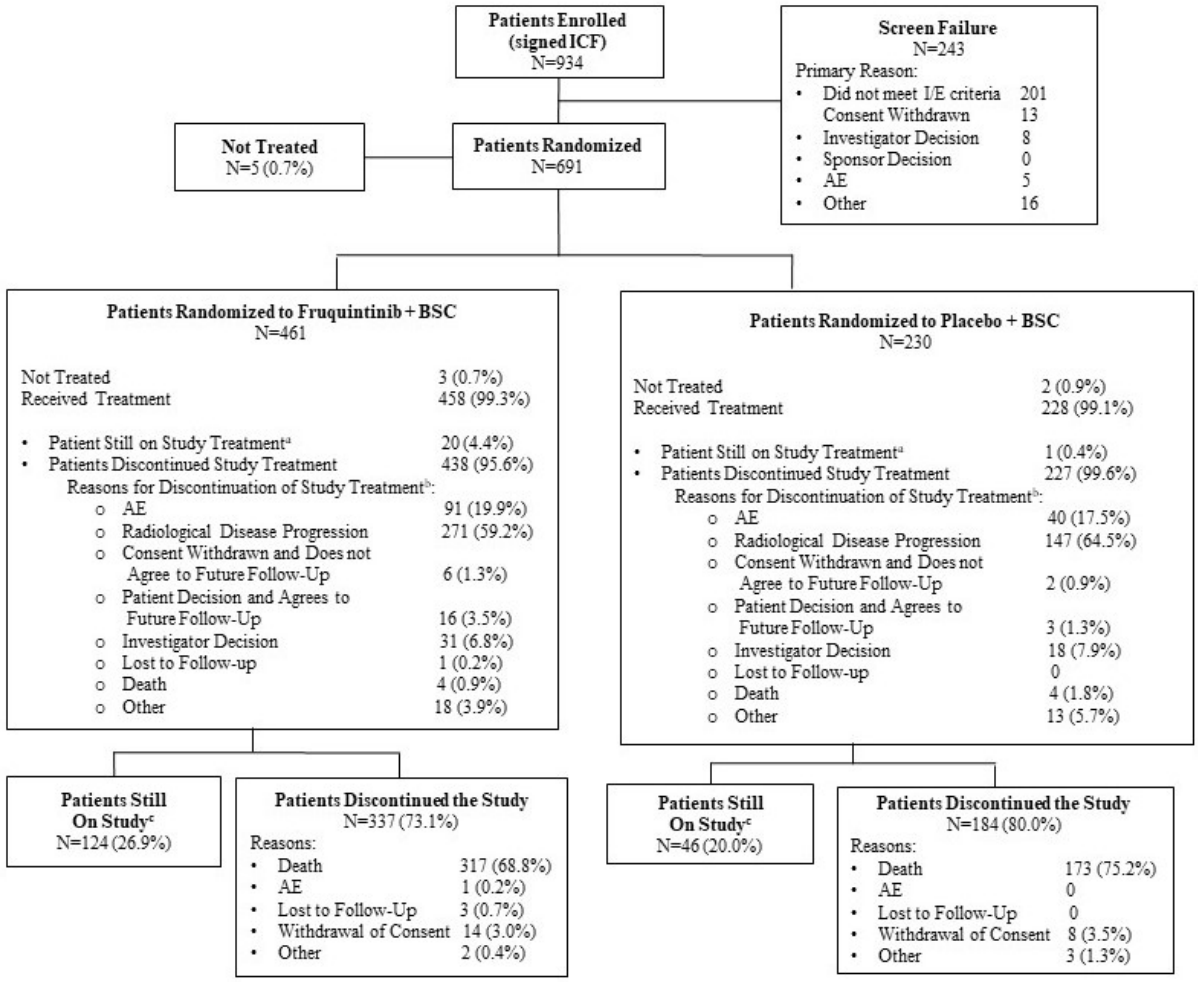
事前に規定したサブグループ解析を実施し、主要なサブグループ間の結果の一貫性を評価した。OS 及び PFS の主要解析と同じイベント／打切りの規定を適用した。層別割付因子及び投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づきサブグループ解析を実施した。なお、本試験では、サブグループ内における治療効果の差を、高い統計学的検出力で検出するようにはデザインされていない。

（3）被験者の内訳

2022 年 6 月 24 日のデータカットオフ時点の被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示した。

米国、欧州、日本、オーストラリアの 124 の治験実施施設において、合計 691 例の患者を 2：1 の割合でフルキンチニブ群（N=461）又はプラセボ群（N=230）にランダムに割り付けた。

図 2.7.3.2-1　被験者の内訳（全登録被験者）（FRESCO-2 試験）



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

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

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

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 2.

（4）解析対象集団

解析対象集団の要約を表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2-1　解析対象集団の要約（FRESCO-2 試験）

Category	Number of Patients, n (%)		
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Total (N = 691)
ITT Population	461	230	691
PK Population[a]	329	2[b]	331
PP Population	444	225	669
Safety Population[a, b]	456	230	686

Abbreviations: CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; PK = pharmacokinetic; PP = per protocol.

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

[a] Two patients who were assigned to the fruquintinib group received placebo during the study. Refer to the FRESCO-2 CSR, Section 10.2.

[b] Of the 5 patients assigned to the fruquintinib group not included in the safety population, 3 patients did not receive fruquintinib treatment, and 2 patients received placebo instead. Two patients assigned to the placebo group did not receive treatment (Refer to FRESCO-2 CSR, Table 14.1.1.3).

Source: FRESCO-2 CSR, Table 13.

（5）人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.2-2 に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、フルキンチニブ群及びプラセボ群で概ね均衡していた。全体の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：25～86 歳）であり、325 例（47.0%）が 65 歳以上であった。被験者の大半は男性（55.7%）及び白人（80.9%）であり、ECOG performance status が 0 の被験者が 298 例（43.1%）、ECOG performance status が 1 の被験者が 393 例（56.9%）であった。

表 2.7.3.2-2 人口統計学的特性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Category	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Total (N = 691)
Age, years[a]			
Median (Q1, Q3)	64.0 (56.0, 70.0)	64.0 (56.0, 69.0)	64.0 (56.0, 70.0)
Min, Max	25, 82	30, 86	25, 86
Age Categories, n (%)			
< 65 years	247 (53.6)	119 (51.7)	366 (53.0)
≥ 65 years	214 (46.4)	111 (48.3)	325 (47.0)
Sex, n (%)			
Female	216 (46.9)	90 (39.1)	306 (44.3)
Male	245 (53.1)	140 (60.9)	385 (55.7)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	1 (0.1)
Asian	43 (9.3)	18 (7.8)	61 (8.8)
Black or African American	13 (2.8)	7 (3.0)	20 (2.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.7)	2 (0.9)	5 (0.7)
White	367 (79.6)	192 (83.5)	559 (80.9)
Other	5 (1.1)	2 (0.9)	7 (1.0)
Multiple races[b]	2 (0.4)	0	2 (0.3)
Not reported/unknown	28 (6.1)	8 (3.5)	36 (5.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	20 (4.3)	14 (6.1)	34 (4.9)
Not Hispanic or Latino	405 (87.9)	202 (87.8)	607 (87.8)
Not reported/unknown	36 (7.8)	14 (6.1)	50 (7.2)
Region and Country, n (%)			
North America	82 (17.8)	42 (18.3)	124 (17.9)
Europe	329 (71.4)	166 (72.2)	495 (71.6)
Asia Pacific (Japan and Australia)	50 (10.8)	22 (9.6)	72 (10.4)
BMI (kg/m^2)[c], n (%)			
< 18.5 kg/m^2	21 (4.6)	13 (5.7)	34 (4.9)
≥ 18.5 and < 24 kg/m^2	143 (31.0)	76 (33.0)	219 (31.7)
≥ 24 kg/m^2	286 (62.0)	136 (59.1)	422 (61.1)
Missing	11 (2.4)	5 (2.2)	16 (2.3)
ECOG PS, n (%)			
0	196 (42.5)	102 (44.3)	298 (43.1)
1	265 (57.5)	128 (55.7)	393 (56.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile.

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

[b] A patient with multiple races was summarized in the multiple race category.

[c] Baseline BMI was calculated as baseline weight (kg)/baseline height $(m)^2$.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 14 and Table 14.1.3.1.

ベースライン時の疾患特性及び病歴の要約を表 2.7.3.2-3 に示した。

ベースラインの疾患特性も、フルキンチニブ群とプラセボ群で概ね均衡していた。全体として、結腸・直腸癌の初回診断から登録までの期間の中央値は 47.93 ヵ月（範囲：6.0～242.4 ヵ月）であり、転移後の罹患期間の中央値は 39.03 ヵ月（範囲：6.0～192.8 ヵ月）であった。合計 383 例（55.4%）が初回診断時にステージ IV であった。初回診断時に、60.2%の被験者が原発性結腸癌、30.8%が原発性直腸癌、9.0%が原発性結腸癌及び原発性直腸癌の両方を有していた。合計 691 例のうち、436 例（63.1%）が *RAS* 遺伝子変異、17 例（2.5%）が

BRAF V600E 遺伝子変異、9 例（1.3%）が MSI-H/dMMR 腫瘍を有していた。642 例（92.9%）が MSS/pMMR 腫瘍を有していた。

表 2.7.3.2-3 ベースライン時の疾患特性及び病歴（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Category	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Total (N = 691)
Time Since First Diagnosis of CRC, months[a]			
Median (Q1, Q3)	47.18 (30.62, 67.38)	49.38 (33.35, 74.81)	47.93 (31.51, 70.01)
Min, Max	6.0, 242.4	7.1, 154.4	6.0, 242.4
Stage of CRC at First Diagnosis, n (%)			
Stage I	20 (4.3)	6 (2.6)	26 (3.8)
Stage II	32 (6.9)	17 (7.4)	49 (7.1)
Stage III	139 (30.2)	84 (36.5)	223 (32.3)
Stage IV	264 (57.3)	119 (51.7)	383 (55.4)
Missing	6 (1.3)	4 (1.7)	10 (1.4)
Primary Tumor Location at First Diagnosis, n (%)			
Colon	279 (60.5)	137 (59.6)	416 (60.2)
Right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	92 (20.0)	46 (20.0)	138 (20.0)
Left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	162 (35.1)	79 (34.3)	241 (34.9)
Right and left	3 (0.7)	2 (0.9)	5 (0.7)
Unknown	22 (4.8)	10 (4.3)	32 (4.6)
Rectum	143 (31.0)	70 (30.4)	213 (30.8)
Colon and Rectum	39 (8.5)	23 (10.0)	62 (9.0)
Colon−right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	5 (1.1)	7 (3.0)	12 (1.7)
Colon−left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	30 (6.5)	13 (5.7)	43 (6.2)
Colon−right and left	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Colon−unknown	3 (0.7)	3 (1.3)	6 (0.9)
Duration of Metastatic Disease, months[b]			
Median (Q1, Q3)	37.88 (26.12, 56.84)	40.97 (28.02, 59.86)	39.03 (27.01, 58.25)
Min, Max	6.0, 192.8	7.1, 147.1	6.0, 192.8
Categories			
≤ 18 months	37 (8.0)	13 (5.7)	50 (7.2)
> 18 months	424 (92.0)	217 (94.3)	641 (92.8)
Number of Metastatic Sites, n (%)			
Single	61 (13.2)	41 (17.8)	102 (14.8)
Multiple	400 (86.8)	189 (82.2)	589 (85.2)
Liver Metastases at Baseline, n (%)			
Yes	339 (73.5)	156 (67.8)	495 (71.6)
No	122 (26.5)	74 (32.2)	196 (28.4)
***RAS* Status, n (%)**			
Wild type	170 (36.9)	85 (37.0)	255 (36.9)
Mutant	291 (63.1)	145 (63.0)	436 (63.1)
***BRAF* Status, n (%)**			
Wild type	401 (87.0)	198 (86.1)	599 (86.7)
V600E mutation	7 (1.5)	10 (4.3)	17 (2.5)
Other	53 (11.5)	22 (9.6)	75 (10.9)
Microsatellite/Mismatch Repair Status, n (%)			
MSS and/or pMMR	427 (92.6)	215 (93.5)	642 (92.9)
MSI-H and/or dMMR	5 (1.1)	4 (1.7)	9 (1.3)
Unknown	29 (6.3)	11 (4.8)	40 (5.8)

Abbreviations: *BRAF* = B-Raf proto-oncogene; CRC = colorectal cancer; CSR = clinical study report; dMMR = deficient mismatch repair; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; MSI-H = microsatellite instability-high; MSS = microsatellite stable; pMMR = proficient mismatch repair; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; *RAS* = rat sarcoma.

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

[a] Time since first diagnosis of CRC: (date of randomization – date of first diagnosis of CRC)/30.4375.

[b] Duration of metastatic disease: (date of randomization – date of diagnosis of metastasis disease)/30.4375.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 15 and Table 14.1.3.2.

（6）抗癌療法による前治療歴

抗癌療法による前治療歴の要約を表 2.7.3.2-4 に示した。

抗癌治療による前治療歴（治療ライン数の中央値、使用した薬剤；抗 VEGF 療法、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む）は、投与群間（フルキンチニブ群対プラセボ群）で概ね均衡していた。ITT 解析対象集団における全身療法による前治療歴の中央値は 4.0（範囲：2～16 ライン）であった。全体で、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療のうち、TAS-102 のみによる前治療を受けた被験者は 52.2%（361 例）、レゴラフェニブのみによる前治療を受けた被験者は 8.4%（58 例）、TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療を受けた被験者は 39.4%（272 例）であった。

表 2.7.3.2-4 抗癌療法による前治療歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Category	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Total (N = 691)
Prior Oncology Treatments, n (%) [a]			
Prior anticancer medication	461 (100.0)	230 (100.0)	691 (100.0)
Prior anticancer radiotherapy	150 (32.5)	73 (31.7)	223 (32.3)
Prior anticancer procedures	373 (80.9)	193 (83.9)	566 (81.9)
Patients with at Least 1 Prior Anticancer Medication, n (%) [d]	461 (100.0)	230 (100.0)	691 (100.0)
Prior Treatment Lines for Metastatic Disease [b,]			
n	461	230	691
Median (Q1, Q3) [d]	4.0 (3.0, 6.0)	4.0 (3.0, 6.0)	4.0 (3.0, 6.0)
Min, Max	2, 16	2, 12	2, 16
Number of Prior Treatment Lines for Metastatic Disease, n (%)			
≤ 3	125 (27.1)	64 (27.8)	189 (27.4)
> 3	336 (72.9)	166 (72.2)	502 (72.6)
Prior Anticancer Therapy with Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan, n (%)			
Fluoropyrimidine	460 (99.8)	230 (100.0)	690 (99.9)
Oxaliplatin	460 (99.8)	228 (99.1)	688 (99.6)
Irinotecan	459 (99.6)	229 (99.6)	688 (99.6)
Prior Therapy with TAS-102 and/or Regorafenib, n (%)			
TAS-102	240 (52.1)	121 (52.6)	361 (52.2)
Regorafenib	40 (8.7)	18 (7.8)	58 (8.4)
TAS-102 and regorafenib	181 (39.3)	91 (39.6)	272 (39.4)
Prior Treatment with VEGF Inhibitors, n (%) [c]			
Yes	445 (96.5)	221 (96.1)	666 (96.4)
No	16 (3.5)	9 (3.9)	25 (3.6)
Prior Treatment with EGFR Inhibitors, n (%)			
Yes	88 (38.3)	180 (39.0)	268 (38.8)
No	142 (61.7)	281 (61.0)	423 (61.2)
Prior Treatment with EGFR/VEGF Inhibitors, n (%)			
No anti-VEGF and no anti-EGFR	4 (0.9)	5 (2.2)	9 (1.3)
Anti-VEGF, or anti-EGFR, or both	457 (99.1)	225 (97.8)	682 (98.7)
Anti-VEGF and no anti-EGFR	277 (60.1)	137 (59.6)	414 (59.9)
No anti-VEGF and anti-EGFR	12 (2.6)	4 (1.7)	16 (2.3)
Both anti-VEGF and anti-EGFR	168 (36.4)	84 (36.5)	252 (36.5)

Abbreviations: CSR = clinical study report; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; TAS-102 = trifluridine/tipiracil; VEGF = vascular endothelial growth factor.
Note: The majority of patients received 3 prior lines of treatment, while only 3 patients in the fruquintinib group and 3 patients in the placebo group received only 2 lines prior to treatment.
[a] Patients with multiple prior oncology treatments in the same category were summarized only once within the particular category.
[b] Prior treatment lines were the distinct number of regimens started prior to the first administration of study drug.
[c] Vascular endothelial growth factor inhibitors included bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept.
[d] The data were corrected in ad hoc Table 14.1.4.2.2.2.
Sources: FRESCO-2 CSR, Table 16 and Ad hoc Table 14.1.4.2.2 2.

（7）曝露状況

曝露状況の要約を表 2.7.3.2-5 に示した。

合計 456 例がフルキンチニブの投与を 1 回以上受け、230 例がプラセボの投与を受けた。曝露期間の中央値は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で長く、フルキンチニブ群で 3.06 ヵ月（範囲：0.3～19.1 ヵ月）、プラセボ群で 1.84 ヵ月（範囲：0.3～12.0 ヵ月）であった。投与サイクル数の中央値は、フルキンチニブ群で 3.00 サイクル（範囲：1～20 サイクル）、プラセボ群で 2.00 サイクル（範囲：1～13 サイクル）であった。フルキンチニブの予定用量が投与された被験者の割合の中央値は 72%であり（目標値は 75%）、相対用量強度の中央値は 91.625%（範囲：9.19%～114.29%）であった。これは、大部分の被験者が治療スケジュールを遵守し、予定用量強度に達したことを示唆している。

表 2.7.3.2-5　曝露状況の要約（安全性解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

	Fruquintinib (N = 456)	**Placebo (N = 230)**
Total Duration of Exposure, months [a]		
n	456	230
Median (Q1, Q3)	3.06 (1.84, 5.55)	1.84 (0.95, 2.27)
Min, max	0.3, 19.1	0.3, 12.0
Number of Treatment Cycles Received [b]		
n	456	230
Median (Q1, Q3)	3.00 (2.00, 6.00)	2.00 (1.00, 3.00)
Min, max	1, 20	1, 13
Relative Dose Intensity (%) [c]		
n	436	205
Median (Q1, Q3)	91.625 (74.131, 99.524)	97.619 (86.667, 100.000)
Min, max	9.19, 114.29	29.79, 107.69
Percentage Intended Dose (%) [d]		
n	456	230
Median (Q1, Q3)	72.000 (66.667, 75.000)	74.074 (69.444, 75.000)
Min, max	12.50, 78.79	12.50, 80.77

Abbreviations: CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile.

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

[a] Total duration of exposure was derived as (last dose date of study drug or death, whichever came earlier) – first dose date of study drug + 8/30.4375.

[b] The number of cycles in which at least 1 dose of study drug was taken.

[c] Relative dose intensity was defined as 100% times the actual dose intensity divided by (5 × 21/28 [mg/day]).

[d] Percentage intended dose was calculated as 100% times (number of days with any recorded doses) / duration of exposure. The target value is 75%.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 29 and Table 14.1.5.2.

（8）主要評価項目：全生存期間

OS の要約を表 2.7.3.2-6 に示した。

本試験では、主要評価項目である OS が達成され、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長が認められた。OS の中央値はフルキンチニブ群で 7.4 ヵ月（95% CI: [6.7, 8.2]）、プラセボ群で 4.8 ヵ月（95% CI: [4.0, 5.8]）であり、フルキンチニブ群で 2.6 ヵ月の延長が認められた。層別 HR は 0.66（95% CI: [0.55,

0.80]、層別ログランク検定 p<0.001）であり、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で死亡のリスクが 34%低下した。

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

追跡調査期間の中央値は投与群間で同様であった〔フルキンチニブ群：11.3 ヵ月（95% CI: [10.6, 12.4]）、プラセボ群：11.2 ヵ月（95% CI: [9.9, 12.0]）、以下同順）。追跡不能例は少なく（フルキンチニブ群：3 例（2.1%）、プラセボ群：0 例）、22 例が主要解析である OS の追跡調査への同意を撤回した〔フルキンチニブ群：14 例（9.7%）、プラセボ群：8 例（14.0%）〕。

表 2.7.3.2-6　全生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Statistics	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
Number of Patients Who Died, n (%)	317 (68.8)	173 (75.2)
Number of Patients Censored, n (%)	144 (31.2)	57 (24.8)
Censoring Reasons, n (%)		
Alive [a]	127 (88.2)	49 (86.0)
Lost to follow-up [a]	3 (2.1)	0
Withdrawal of consent [a]	14 (9.7)	8 (14.0)
OS (months) [b], median 95% CI	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
Stratified HR (95% CI) [c]	0.662 (0.549, 0.800)	
Log-rank *P* value (2-sided) [d]	<0.001	
Probability (%) of Being Alive (95% CI) [e]		
3 months	88.1 (85.1, 91.1)	68.8 (62.8, 74.9)
6 months	60.4 (55.9, 64.9)	41.5 (35.0, 48.0)
9 months	41.1 (36.4, 45.8)	28.2 (22.1, 34.3)
12 months	27.8 (23.0, 32.6)	23.2 (17.1, 29.2)
18 months	8.3 (2.3, 14.2)	10.3 (3.9, 16.8)
Duration (months) of Follow-up[b, f], median (95% CI)	11.3 (10.6, 12.4)	11.2 (9.9, 12.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; OS = overall survival.

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

OS was defined as the time (months) from date of randomization to death from any cause and calculated as (date of death or last known alive – date of randomization + 1)/30.4375.

[a] Percentage was based on the number of censored patients.

[b] The median, 25%, and 75% percentiles were calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs were calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.

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

[d] *P* value to test the treatment effect was calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.

[e] The survival probabilities and corresponding 95% CIs were calculated using a linear transformation based on the Brookmeyer-Crowley method at the selected landmarks.

[f] Duration (months) to follow-up refers to the time interval between date of randomization and last date known to be alive for patients who had not yet been reported to have died by the time of analysis. Patients who were reported to have died would be censored at death date.

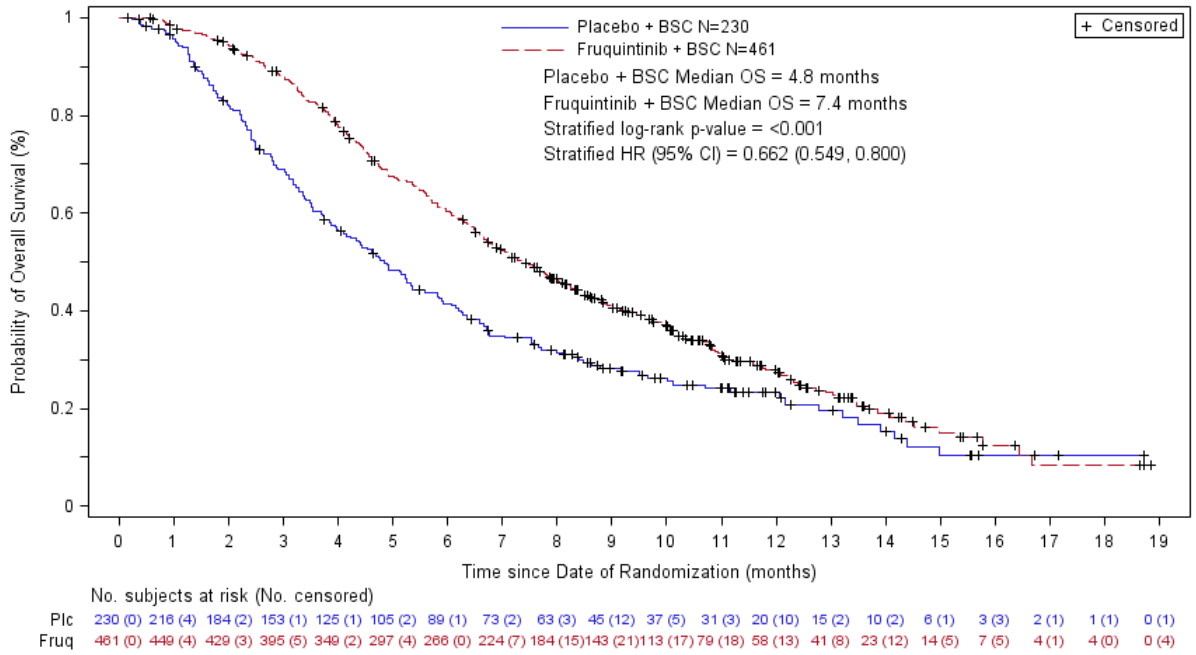
Source: FRESCO-2 CSR, Table 19.

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-2 に示す。

OS の Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な結果が早期に認められ、治験期間を通して維持された。Kaplan-Meier 曲線の差は試験後期で小さくな

るが、これはリスクのある被験者数が限られていることと、以下に記載のとおり抗癌治療による後治療の影響による可能性がある。

図 2.7.3.2-2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

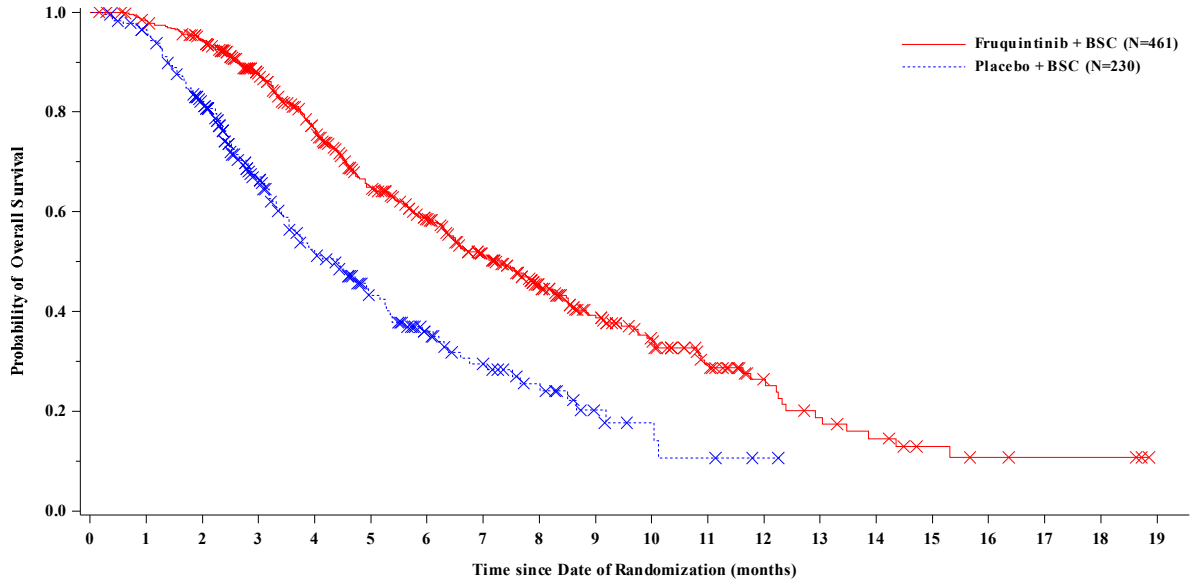


Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; No. = number; OS = overall survival; Plc = placebo.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 3.

抗癌剤治療による後治療を受けた被験者の割合は、フルキンチニブ群が 29.4%、プラセボ群が 34.3%であった。詳細は 2.7.3.2.1.1（9）に示した。

後治療が OS に及ぼす影響を評価するため、抗癌療法（全身療法）による後治療を受けた両投与群の被験者を後治療の開始時点で打切りとする、追加の感度分析を実施した。この解析の結果、HR は 0.49（95% CI: [0.39, 0.61]）であった（FRESCO-2 試験　Ad hoc 解析　表 14.2.1.2.32.1）。Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群が良好であることが早期に認められ、治験期間を通して維持された（図 2.7.3.2-3）。

図 2.7.3.2-3　抗癌治療による後治療の開始日で打切りとしたときの全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; N = number of patients.
Source: FRESCO-2 CSR, ad hoc Figure 14.2.1 1.2.3.

1）全生存期間の感度分析

OS の感度分析の要約を表 2.7.3.2-7 に示した。

事前に規定した一連の感度分析を実施し、様々な解析要素（例：非層別 Cox モデル、CRF で収集した層別因子、COVID-19 に起因する死亡、PP 解析対象集団、モデルの重要な予後因子、観察された 480 件の死亡、抗癌療法による後治療を考慮した打切りルールの変更）の影響を評価した。

これらの解析から、OS に対するベネフィットの大きさ及び主要解析の頑健性が裏付けられ、HR の範囲は 0.56～0.69 であり、95% CI の上限はすべての解析で 1 未満であった。

表 2.7.3.2-7　全生存期間の感度分析の要約（FRESCO-2 試験）

Type of Data Summary	HR (95% CI) (Fruquintinib vs Placebo)	*P* value[a]
OS: sensitivity analysis—unstratified Cox model (ITT Population)	0.672 (0.558, 0.810)	<.001
OS: sensitivity analysis using CRF-collected stratification (ITT Population)	0.657 (0.544, 0.794)	<.001
OS: sensitivity analysis—unstratified Cox model using CRF-collected stratification (ITT Population)	0.664 (0.550, 0.801)	<.001
OS: sensitivity analysis for patients with non-COVID-19-related deaths (ITT Population)	0.666 (0.552, 0.804)	<.001
OS: sensitivity analysis for PP Population	0.682 (0.563, 0.825)	<.001
OS: sensitivity analysis for PP Population with updates[b]	0.685 (0.566, 0.829)	<.001
OS: sensitivity analysis—unstratified Cox model for PP Population	0.692 (0.573, 0.837)	<.001
OS: sensitivity analysis using CRF-collected stratification for PP Population	0.675 (0.558, 0.817)	<.001
OS: sensitivity analysis—adjusted for key prognostic factors (ITT Population)	0.562 (0.463, 0.682)	<.001
OS: sensitivity analysis for first exact 480 deaths reported (ITT Population)	0.672 (0.555, 0.812)	<.001
OS: sensitivity analysis for subsequent anticancer therapy (including medications, radiotherapy, and surgery) (ITT Population)	0.627 (0.501, 0.786)	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CRF = case report form; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; PP = per protocol; VEGF = vascular endothelial growth factor; vs = versus.

Note: Overall survival was defined as the time (months) from date of randomization to death from any cause and calculated as (date of death or last known alive – date of randomization + 1)/30.4375.

[a] *P* value was calculated using the stratified log-rank test.

[b] After database lock, it was noticed that 1 patient did not take prior anti-VEGF therapy, meaning the patient would not have been eligible for this study; hence, the patient was excluded from the analysis.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 21.

2）全生存期間に対するサブグループ解析

事前に規定した一連のサブグループ別における OS の HR の forest plot を図 2.7.3.2-4 に示した。

事前に規定したサブグループ解析の結果は、OS の主要解析の結果と概ね一致しており、サブグループの大部分の HR は 1.0 未満であり、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群が優れていた。一部のサブグループでは被験者数が少なく、95% CI の幅が広かった。HR が 1 を超えるサブグループは 2 つ（人種「その他」、及び抗 EGFR 療法による治療歴があり、抗 VEGF 療法による治療歴がない被験者の部分集団）あったが、いずれのサブグループも被験者数が少なかった。

65 歳未満の被験者〔HR: 0.69（95% CI: [0.53, 0.90]）〕及び 65 歳以上の被験者〔HR: 0.65（95% CI: [0.49, 0.85]）〕のいずれにおいても、OS はフルキンチニブ群において延長することが認められた。また、FRESCO-2 試験でランダム化された被験者の地域にかかわらず、フルキンチニブ群で OS の延長が認められた〔北米 HR: 0.62（95% CI: [0.39, 1.00]）、欧州 HR: 0.69（95% CI: [0.55, 0.86]）、アジア太平洋地域 HR: 0.63（95% CI: [0.32, 1.24]）〕。

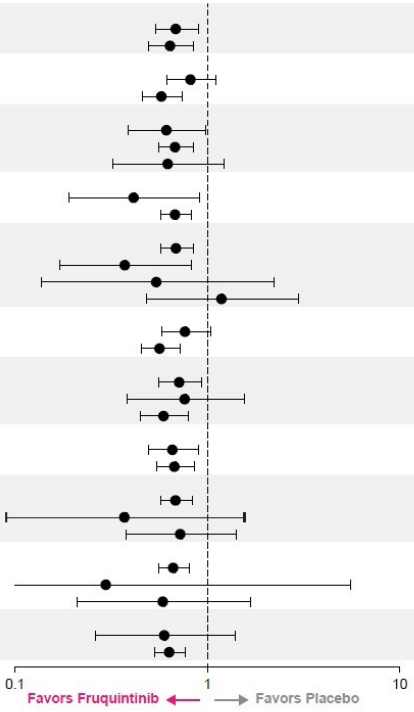
転移性疾患に対する化学療法の前治療ライン数〔3 ライン以下 HR: 0.71（95% CI: [0.49, 1.04]）、3 ライン超 HR: 0.65（95% CI: [0.52, 0.80]）〕、抗 VEGF 療法の前治療歴〔有 HR: 0.68（95% CI: [0.57, 0.83])、無 HR: 0.19（95% CI: [0.02, 1.56]）〕（FRESCO-2 試験　総括報告書　表 14.2.1.2.13）、TAS-102、レゴラフェニブ、又は TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療歴の有無〔TAS-102 のみ HR: 0.72（95% CI: [0.56, 0.94]）、レゴラフェニブのみ HR: 0.77（95% CI: [0.38, 1.57]）、又は TAS-102 及びレゴラフェニブの両方 HR: 0.60（95% CI: [0.45, 0.81]）〕にかかわらず、一貫してフルキンチニブ群において OS の延長が認められた。前治療ライン数に関する追加解析においても同様に OS の延長が認められた〔4 ライン HR: 0.66（95% CI: [0.45, 0.96]）、5 ライン HR: 0.31（95% CI: [0.20, 0.48]）、6 ライン以上 HR: 0.82（95% CI: [0.57, 1.18]）〕（ad hoc 解析　表 14.2.1.2.11.2）。

フルキンチニブ群では *RAS* の状態〔*RAS* 野生型 HR: 0.67（95% CI: [0.49, 0.91]）、*RAS* 変異型 HR: 0.68（95% CI: [0.54, 0.87]）〕、初回診断時の原発腫瘍部位〔結腸 HR: 0.67（95% CI: [0.53, 0.86]）、直腸 HR: 0.63（95% CI: [0.45, 0.90]）、又は結腸及び直腸 HR: 0.69（95% CI: [0.34, 1.39]）〕、ベースライン時の肝転移〔有 HR: 0.58（95% CI: [0.47, 0.71]）、無 HR: 0.77（95% CI: [0.51, 1.16]）〕、及び転移腫瘍部位数〔単一部位 HR: 0.56（95% CI: [0.30, 1.03]）、複数部位 HR: 0.65（95% CI: [0.53, 0.80]）〕にかかわらず、OS に対するベネフィットが示された。

以上より、OS のサブグループ解析の結果は OS の主要解析と一致しており、患者の年齢、ECOG performance status、腫瘍特性、転移性腫瘍量、腫瘍部位、前治療ライン数並びに TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療歴にかかわらず、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団におけるフルキンチニブのベネフィットを裏付けるものであった。

図 2.7.3.2-4　サブグループ別の全生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

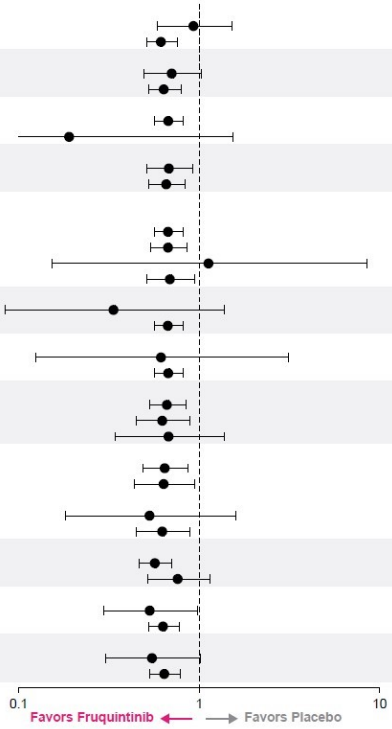
	Fruquintinib + BSC (N=461) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Placebo + BSC (N=230) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Median Months Fruq	Median Months Plc	Hazard Ratio [a] (95% CI)
Age (years)					
< 65	171/247 (69.2)	89/119 (74.8)	7.3	5.2	0.694 (0.534, 0.903)
≥ 65	146/214 (68.2)	84/111 (75.7)	7.6	4.6	0.648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



28

図 2.7.3.2-4　サブグループ別の全生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）（続き）

	Fruquintinib + BSC (N=461) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Placebo + BSC (N=230) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Median Months Fruq	Median Months Plc	Hazard Ratio [a] (95% CI)
Number of Prior Chemotherapy Treatment Lines					
≤ 3	54/77 (70.1)	30/44 (68.2)	7.3	6.6	0.943 (0.582, 1.528)
> 3	263/384 (68.5)	143/186 (76.9)	7.4	4.6	0.622 (0.507, 0.764)
Number of Prior Chemotherpay Treatment Lines for Metastatic Disease					
≤ 3	80/125 (64.0)	45/64 (70.3)	7.6	5.2	0.714 (0.488, 1.043)
> 3	237/336 (70.5)	128/166 (77.1)	7.1	4.6	0.645 (0.519, 0.802)
Prior Treatment with Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors					
Yes	306/445 (68.8)	167/221 (75.6)	7.4	4.9	0.683 (0.565, 0.827)
No	11/16 (68.8)	6/9 (66.7)	10.0	3.5	0.193 (0.024, 1.557)
Prior Treatment with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors					
Yes	127/180 (70.6)	64/88 (72.7)	7.4	4.4	0.689 (0.507, 0.936)
No	190/281 (67.6)	109/142 (76.8)	7.5	5.1	0.666 (0.524, 0.846)
Prior Target Treatment					
No anti-VEGF and no anti-EGFR	3/4 (75.0)	3/5 (60.0)	10.7	2.3	<0.001 (<0.001, -)
Anti-VEGF or anti-EGFR, or both	314/457 (68.7)	170/225 (75.6)	7.4	4.9	0.682 (0.565, 0.823)
Anti-VEGF and no anti-EGFR	187/277 (67.5)	106/137 (77.4)	7.5	5.2	0.681 (0.535, 0.868)
Anti-EGFR and no anti-VEGF	8/12 (66.7)	3/4 (75.0)	10.5	6.2	1.142 (0.152, 8.600)
Both anti-VEGF and anti-EGFR	119/168 (70.8)	61/84 (72.6)	7.3	4.4	0.698 (0.510, 0.955)
Prior Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors for MSI-H/dMMR					
Yes	14/21 (66.7)	8/11 (72.7)	8.3	3.1	0.340 (0.083, 1.388)
No	303/440 (68.9)	165/219 (75.3)	7.4	4.9	0.679 (0.561, 0.823)
Prior Treatment with BRAF Inhibitors for BRAF V600E Mutation					
Yes	5/9 (55.6)	5/7 (71.4)	8.5	3.5	0.623 (0.123, 3.156)
No	312/452 (69.0)	168/223 (75.3)	7.3	4.9	0.683 (0.565, 0.826)
Primary Tumor Location at First Diagnosis					
Colon	195/279 (69.9)	109/137 (79.6)	7.0	4.6	0.672 (0.528, 0.855)
Rectum	99/143 (69.2)	49/70 (70.0)	7.8	5.2	0.633 (0.446, 0.900)
Colon and Rectum	23/39 (59.0)	15/23 (65.2)	9.9	6.6	0.686 (0.339, 1.388)
Primary Tumor Site at First Diagnosis					
Colon Left	134/192 (69.8)	69/92 (75.0)	7.5	4.9	0.653 (0.485, 0.880)
Colon Right	66/97 (68.0)	46/53 (86.8)	6.4	4.1	0.644 (0.437, 0.951)
Colon Left and Right	4/4 (100.0)	2/2 (100.0)	4.5	3.7	>999 (<0.001, -)
Colon Unknown	14/25 (56.0)	7/13 (53.8)	8.6	8.1	0.538 (0.180, 1.608)
Rectum Only	99/143 (69.2)	49/70 (70.0)	7.8	5.2	0.633 (0.446, 0.900)
Liver Metastases at Baseline					
Yes	255/339 (75.2)	132/156 (84.6)	6.4	3.7	0.576 (0.465, 0.713)
No	62/122 (50.8)	41/74 (55.4)	12.1	8.4	0.771 (0.513, 1.158)
Number of Metastatic Tumor Sites Other than Colon or Rectum					
Single	34/61 (55.7)	27/44 (61.4)	10.2	6.3	0.539 (0.295, 0.958)
Multiple	283/400 (70.8)	146/185 (78.9)	7.1	4.3	0.639 (0.522, 0.783)
Number of Metastatic Tumor Sites					
Single	34/61 (55.7)	25/41 (61.0)	10.2	6.3	0.556 (0.300, 1.029)
Multiple	283/400 (70.8)	148/189 (78.3)	7.1	4.4	0.650 (0.532, 0.795)



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

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 4.

29

（9）全身抗癌治療による後治療

FRESCO-2 試験の安全性解析対象集団で、いずれかの投与群で 1%以上の被験者に投与された抗癌剤による後治療を、治験依頼者が定義した薬剤カテゴリー及び薬剤別に表 2.7.3.2-8 に示した。

抗癌剤による後治療を受けた被験者は、フルキンチニブ群で 29.4%、プラセボ群で 34.3%であり、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、カペシタビン、フォリン酸、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン及びベバシズマブの使用が最も多かった（いずれかの投与群で 5%超）。

表 2.7.3.2-8　治験依頼者が定義した薬剤カテゴリー及び薬剤別の抗癌剤による後治療（いずれかの投与群で 1%以上の被験者に投与）（安全性解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Medication Category[a] Medication Agent[b]	Number of Patients (%) Fruquintinib (N = 456)	 Placebo (N = 230)
Patients With at Least 1 Medication	**134 (29.4)**	**79 (34.3)**
Fluoropyrimidine	68 (14.9)	45 (19.6)
Fluorouracil	44 (9.6)	33 (14.3)
Capecitabine	27 (5.9)	12 (5.2)
All Other Therapeutic Products	39 (8.6)	30 (13.0)
Folinic acid	22 (4.8)	19 (8.3)
Calcium folinate	12 (2.6)	9 (3.9)
Calcium levofolinate	5 (1.1)	1 (0.4)
Oxaliplatin	35 (7.7)	25 (10.9)
Oxaliplatin	35 (7.7)	25 (10.9)
Regorafenib	34 (7.5)	18 (7.8)
Regorafenib	34 (7.5)	18 (7.8)
Irinotecan	31 (6.8)	16 (7.0)
Irinotecan	28 (6.1)	14 (6.1)
Anti-VEGF Biologic Therapy	25 (5.5)	20 (8.7)
Bevacizumab	23 (5.0)	19 (8.3)
Antineoplastic Agents	13 (5.7)	19 (4.2)
Raltitrexed	3 (1.3)	2 (0.4)
Anti-EGFR Inhibitor	17 (3.7)	8 (3.5)
Cetuximab	9 (2.0)	4 (1.7)
Panitumumab	8 (1.8)	4 (1.7)
Tipiracil; Trifluridine	15 (3.3)	6 (2.6)
Tipiracil; trifluridine	14 (3.1)	6 (2.6)
Investigational Antineoplastic Drugs	5 (1.1)	3 (1.3)
Investigational antineoplastic drugs	5 (1.1)	3 (1.3)

Abbreviations: ATC = Anatomical Therapeutic Classification; CSR = clinical study report; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; N = number of patients; PT = preferred term; VEGF = vascular endothelial growth factor; WHODD = World Health Organization Drug Dictionary.

Note: Medications were coded using WHODD version March 2022. Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified. A patient with multiple medication entries in the Sponsor-defined medication category (medication agent) was only counted once within a particular Sponsor-defined medication category (medication agent). Results were sorted by Sponsor-defined medication category followed by medication agent in decreasing order of frequency (by total). If the frequencies were tied, alphabetic order was applied.

[a] It was a mixed use of Sponsor-defined medication category or ATC therapeutic group.

[b] It was a mixed use of medication agent or a PT.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 45.

（10）重要な副次評価項目：無増悪生存期間（治験責任医師判定）

PFS の要約を表 2.7.3.2-9 に示した。

本試験では重要な副次評価項目である PFS も達成し、治験責任医師判定による PFS で統計学的に有意な延長が認められた。PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 3.7 ヵ月（95% CI: [3.5, 3.8]）、プラセボ群で 1.8 ヵ月（95% CI: [1.8, 1.9]）であった。層別 HR は 0.32（95% CI: [0.27, 0.39]、層別ログランク検定 p<0.001）であり、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で疾患進行又は死亡のリスクが約 68%低下した。

さらに、フルキンチニブ群とプラセボ群を比較した場合、3 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 59.6%及び 17.9%、6 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 23.8%及び 1.1%であった。この結果は、フルキンチニブ群で示された OS の延長を更に裏付けるものである。

表 2.7.3.2-9　無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Statistics	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
Number of Patients Who Died or Had PD, n (%)	392 (85.0)	213 (92.6)
Number of patients who had PD, n (%)	301 (65.3)	167 (72.6)
Number of patients who died, n (%)	91 (19.7)	46 (20.0)
Number of Patients Censored, n (%)	69 (15.0)	17 (7.4)
Censoring Reasons, n (%)		
No baseline or postbaseline assessment [a]	17 (24.6)	7 (41.2)
Lost to follow-up without death or PD[a]	1 (1.4)	0
Withdrawal of consent without death or PD[a]	4 (5.8)	1 (5.9)
New antitumor therapy started prior to death or PD[a]	10 (14.5)	3 (17.6)
Death or PD occurred after ≥ 2 consecutive missed assessments[a]	0	0
No death or PD by the time of data cutoff for final analysis[a]	37 (53.6)	6 (35.3)
PFS (months)[b], median (95% CI)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
Stratified HR (95% CI) [c]	0.321 (0.267, 0.386)	
Log-rank *P* value (2-sided) [d]	<0.001	
Probability (%) of PFS (95% CI) [e]		
3 months	59.6 (55.0, 64.2)	17.9 (12.7, 23.0)
6 months	23.8 (19.7, 28.0)	1.1 (0.0, 2.6)
9 months	11.3 (8.1, 14.6)	0.5 (0.0, 1.6)
12 months	3.8 (1.6, 5.9)	0
18 months	2.1 (0.4, 3.8)	0

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

Notes: PFS was defined as the time (months) from randomization until the first PD or death from any cause and calculated as (date of death or PD or last assessment – date of randomization + 1)/30.4375. Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.

[a] Percentage was based on the number of censored patients.

[b] The median and 25th and 75th percentiles were calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs were calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.

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

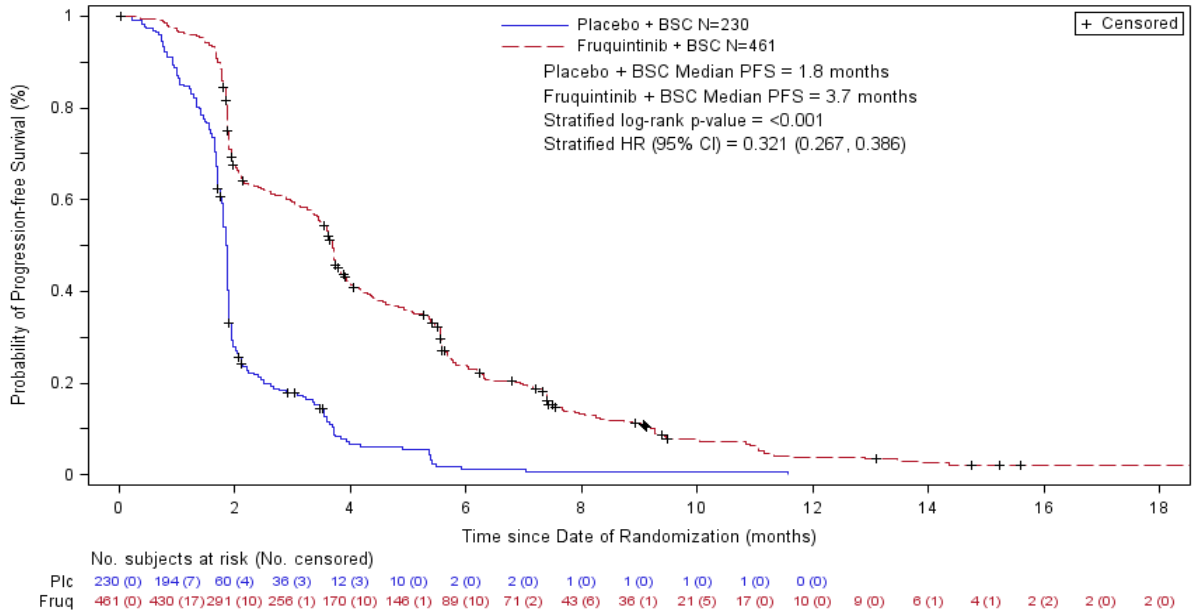
[d] *P* value was calculated using the stratified log-rank test.

[e] The survival probabilities and corresponding 95% CIs were calculated using a linear transformation based on the Brookmeyer-Crowley method at the selected landmarks.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 22.

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-5 に示す。Kaplan-Meier 曲線では、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な結果が早期に認められ、治験期間を通して維持された。

図 2.7.3.2-5　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）



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

1）無増悪生存期間の感度分析

事前に規定した感度分析の結果の要約を表 2.7.3.2-10 に示した。

事前に規定した感度分析を実施し、様々な解析要素（例：非層別 Cox モデル、CRF で収集した層別因子、COVID-19 に起因する死亡、PP 解析対象集団、モデルの重要な予後因子及び打切りルールの変更）の影響を評価した。

これらの解析から、PFS に対するベネフィットの大きさ及び PFS に対する解析の頑健性が裏付けられ、HR の範囲は 0.28～0.36 であり、すべての解析で 95% CI の上限は 1 未満であった。

表 2.7.3.2-10　無増悪生存期間の感度分析の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Type of Data Summary	HR (95% CI) (Fruquintinib vs Placebo)	*P* valuea
PFS: sensitivity analysis—unstratified Cox model (ITT Population)	0.322 (0.268, 0.386)	<.001
PFS: sensitivity analysis using CRF-collected stratification (ITT Population)	0.312 (0.259, 0.375)	<.001
PFS: sensitivity analysis—unstratified Cox model using CRF-collected stratification (ITT Population)	0.311 (0.260, 0.374)	<.001
PFS: sensitivity analysis for patients with non-COVID-19–related deaths (ITT Population)	0.322 (0.268, 0.388)	<.001
PFS: sensitivity analysis for PP Population	0.333 (0.277, 0.401)	<.001
PFS: sensitivity analysis for PP Population with updates[b]	0.334 (0.277, 0.402)	<.001
PFS: sensitivity analysis—unstratified Cox model for PP Population	0.333 (0.277, 0.400)	<.001
PFS: sensitivity analysis using CRF-collected stratification for PP Population	0.322 (0.268, 0.388)	<.001
PFS: sensitivity analysis—adjusted for key prognostic factors (ITT Population)	0.283 (0.234, 0.342)	<.001
PFS: sensitivity analysis—changing censoring information for patients with new anticancer therapy (ITT Population)	0.333 (0.279, 0.398)	<.001
PFS: sensitivity analysis—changing censoring information for missed assessments (ITT Population)	0.321 (0.267, 0.386)	<.001
PFS: sensitivity analysis—ignoring the subsequent anticancer therapy (ITT Population) [c]	0.359 (0.300, 0.429)	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CRF = case report form; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PP = per protocol; VEGF = vascular endothelial growth factor; vs = versus.

Note: PFS was defined as the time (months) from randomization until the first PD or death from any cause and calculated as (date of death or PD or last assessment – date of randomization + 1)/30.4375.

[a] *P* value was calculated using the stratified log-rank test.

[b] After database lock, it was noticed that 1 patient did not take prior anti-VEGF therapy, meaning the patient would not have been eligible for this study; hence, the patient was excluded from the analysis.

[c] This was a post hoc analysis. The PFS was derived by ignoring the subsequent anticancer therapy; that is, the events observed after taking subsequent anticancer therapy were also considered to be valid PFS events. The primary analysis methods used for PFS were used.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 24.

2）無増悪生存期間に対するサブグループ解析

FRESCO-2 試験において事前に規定したサブグループ別における PFS の HR の forest plot を図 2.7.3.2-6 に示した。

事前に規定したサブグループ解析の結果は、PFS に対する主要解析と一致しており、プラセボ群よりもフルキンチニブ群において良好な結果が示された。一部のサブグループでは被験者数が少なく、95% CI の幅が広かった。

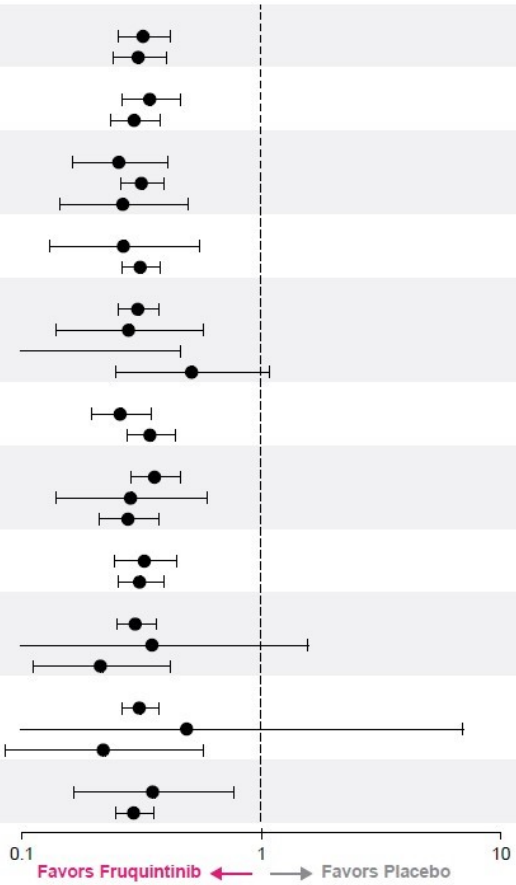
前治療ライン数別の PFS の追加解析を実施したところ（ad hoc 解析　表 14.2.2.2.11.2）、前治療を多く受けた被験者で一貫した PFS のベネフィットが認められた〔（3 ライン以下 HR: 0.28（95% CI: [0.19, 0.41]）、4 ライン HR: 0.32（95% CI: [0.23, 0.42]）、5 ライン HR: 0.25（95% CI: [0.16, 0.38]）、6 ライン以上 HR: 0.33（95% CI: [0.23, 0.47]）〕。

33

以上より、PFS サブグループ解析の結果は PFS に対する主要解析と一致しており、患者の年齢、転移性腫瘍量又は転移部位、腫瘍特性及び治療歴にかかわらず、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団におけるフルキンチニブのベネフィットが更に裏付けられた。

図 2.7.3.2-6　サブグループ別の無増悪生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

	Fruquintinib + BSC (N=461) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Placebo + BSC (N=230) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Median Months Fruq	Median Months Plc	Hazard Ratio [a] (95% CI)
Age (years)					
< 65	214/247 (86.6)	111/119 (93.3)	3.7	1.9	0.329 (0.255, 0.424)
≥ 65	178/214 (83.2)	102/111 (91.9)	3.7	1.8	0.314 (0.241, 0.410)
Sex					
Female	190/216 (88.0)	81/90 (90.0)	3.7	1.8	0.351 (0.263, 0.468)
Male	202/245 (82.4)	132/140 (94.3)	3.7	1.9	0.302 (0.237, 0.385)
Region					
North America	64/82 (78.0)	36/42 (85.7)	3.7	1.7	0.261 (0.163, 0.417)
Europe	283/329 (86.0)	158/166 (95.2)	3.7	1.9	0.324 (0.261, 0.401)
Asia Pacific	45/50 (90.0)	19/22 (86.4)	3.6	1.7	0.271 (0.144, 0.509)
Region Category 1					
Japan	35/40 (87.5)	15/16 (93.8)	3.6	1.8	0.272 (0.132, 0.562)
Non-Japan	357/421 (84.8)	198/214 (92.5)	3.7	1.9	0.320 (0.264, 0.388)
Race					
White	312/367 (85.0)	176/192 (91.7)	3.7	1.9	0.313 (0.255, 0.383)
Asian	37/43 (86.0)	17/18 (94.4)	3.6	1.7	0.286 (0.140, 0.584)
Black or African American	9/13 (69.2)	7/7 (100.0)	2.5	1.7	0.081 (0.014, 0.468)
Other	34/38 (89.5)	13/13 (100.0)	3.4	1.9	0.525 (0.248, 1.110)
Baseline ECOG Performance Status					
0	169/196 (86.2)	90/102 (88.2)	3.8	1.9	0.264 (0.197, 0.354)
1	223/265 (84.2)	123/128 (96.1)	3.4	1.8	0.351 (0.277, 0.446)
Prior Therapy with Trifluridine/Tipiracil and/or Regorafenib					
Trifluridine/Tipiracil (TAS-102)	210/240 (87.5)	111/121 (91.7)	3.6	1.9	0.367 (0.287, 0.470)
Regorafenib	29/40 (72.5)	16/18 (88.9)	3.6	1.9	0.292 (0.139, 0.611)
Both Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib	153/181 (84.5)	86/91 (94.5)	3.7	1.8	0.285 (0.212, 0.382)
RAS Gene Status					
Wild Type	145/170 (85.3)	76/85 (89.4)	3.7	1.9	0.333 (0.245, 0.454)
Mutant	247/291 (84.9)	137/145 (94.5)	3.6	1.8	0.318 (0.254, 0.399)
BRAF Status					
Wild Type	343/401 (85.5)	184/198 (92.9)	3.7	1.8	0.305 (0.250, 0.372)
V600 E Mutation	6/7 (85.7)	10/10 (100.0)	3.4	1.9	0.358 (0.080, 1.603)
Other	43/53 (81.1)	19/22 (86.4)	3.7	1.8	0.218 (0.112, 0.426)
Microsatellite/Mismatch Repair Status					
MSS and/or pMMR	365/427 (85.5)	199/215 (92.6)	3.7	1.8	0.317 (0.263, 0.383)
MSI-H and/or dMMR	3/5 (60.0)	4/4 (100.0)	3.2	3.8	0.500 (0.035, 7.093)
Other	24/29 (82.8)	10/11 (90.9)	3.7	1.8	0.224 (0.086, 1.584)
Duration of metastatic disease (time from 1st Metastatic Diagnosis to Randomization)					
≤ 18 months	35/37 (94.6)	11/13 (84.6)	1.9	1.8	0.361 (0.166, 0.787)
> 18 months	357/424 (84.2)	202/217 (93.1)	3.7	1.8	0.300 (0.249, 0.363)



35

図 2.7.3.2-6　サブグループ別の無増悪生存期間のハザード比及び 95% CI（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）（続き）

	Fruquintinib + BSC (N=461) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Placebo + BSC (N=230) no. deaths/ no. subjects (%) [b]	Median Months Fruq	Median Months Plc	Hazard Ratio [a] (95% CI)
Number of Prior Chemotherapy Treatment Lines					
≤ 3	66/77 (85.7)	38/44 (86.4)	3.3	1.9	0.304 (0.187, 0.495)
> 3	326/384 (84.9)	175/186 (94.1)	3.7	1.8	0.327 (0.268, 0.400)
Number of Prior Chemotherpay Treatment Lines for Metastatic Disease					
≤ 3	108/125 (86.4)	57/64 (89.1)	3.5	1.9	0.280 (0.192, 0.409)
> 3	284/336 (84.5)	156/166 (94.0)	3.7	1.8	0.334 (0.270, 0.412)
Prior Treatment with Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors					
Yes	377/445 (84.7)	206/221 (93.2)	3.7	1.9	0.335 (0.278, 0.402)
No	15/16 (93.8)	7/9 (77.8)	5.9	1.6	0.020 (0.001, 0.385)
Prior Treatment with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors					
Yes	154/180 (85.6)	79/88 (89.8)	3.7	1.9	0.325 (0.239, 0.440)
No	238/281 (84.7)	134/142 (94.4)	3.7	1.8	0.310 (0.247, 0.391)
Prior Target Treatment					
No anti-VEGF and no anti-EGFR	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	6.1	1.2	<0.001 (<0.001, -)
Anti-VEGF or anti-EGFR, or both	388/457 (84.9)	208/225 (92.4)	3.7	1.9	0.330 (0.275, 0.396)
Anti-VEGF and no anti-EGFR	234/277 (84.5)	129/137 (94.2)	3.6	1.8	0.322 (0.255, 0.406)
Anti-EGFR and no anti-VEGF	11/12 (91.7)	2/4 (50.0)	5.4	3.5	0.707 (0.042, 11.786)
Both anti-VEGF and anti-EGFR	143/168 (85.1)	77/84 (91.7)	3.7	1.9	0.342 (0.251, 0.466)
Prior Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors for MSI-H/dMMR					
Yes	19/21 (90.5)	11/11 (100.0)	3.6	1.7	0.194 (0.063, 0.599)
No	373/440 (84.8)	202/219 (92.2)	3.7	1.9	0.325 (0.270, 0.392)
Prior Treatment with BRAF Inhibitors for BRAF V600E Mutation					
Yes	8/9 (88.9)	7/7 (100.0)	5.6	1.8	0.167 (0.023, 1.190)
No	384/452 (85.0)	206/223 (92.4)	3.7	1.9	0.327 (0.272, 0.392)
Primary Tumor Location at First Diagnosis					
Colon	241/279 (86.4)	127/137 (92.7)	3.6	1.8	0.294 (0.231, 0.375)
Rectum	118/143 (82.5)	64/70 (91.4)	3.9	1.9	0.315 (0.225, 0.441)
Colon and Rectum	33/39 (84.6)	22/23 (95.7)	3.5	1.9	0.386 (0.202, 0.739)
Primary Tumor Site at First Diagnosis					
Colon Left	164/192 (85.4)	86/92 (93.5)	3.7	1.8	0.263 (0.195, 0.355)
Colon Right	84/97 (86.6)	51/53 (96.2)	2.6	1.9	0.413 (0.281, 0.606)
Colon Left and Right	4/4 (100.0)	2/2 (100.0)	4.5	1.6	<0.001 (<0.001, -)
Colon Unknown	22/25 (88.0)	10/13 (76.9)	3.8	1.8	0.156 (0.056, 0.437)
Rectum Only	118/143 (82.5)	64/70 (91.4)	3.9	1.9	0.315 (0.225, 0.441)
Liver Metastases at Baseline					
Yes	297/339 (87.6)	149/156 (95.5)	3.6	1.8	0.291 (0.234, 0.362)
No	95/122 (77.9)	64/74 (86.5)	4.5	1.9	0.334 (0.235, 0.476)
Number of Metastatic Tumor Sites Other than Colon or Rectum					
Single	45/61 (73.8)	38/44 (86.4)	3.9	1.9	0.257 (0.151, 0.438)
Multiple	347/400 (86.8)	174/185 (94.1)	3.6	1.8	0.311 (0.254, 0.380)
Number of Metastatic Tumor Sites					
Single	45/61 (73.8)	36/41 (87.8)	3.9	1.9	0.279 (0.165, 0.472)
Multiple	347/400 (86.8)	177/189 (93.7)	3.6	1.8	0.312 (0.256, 0.381)



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

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 6.

36

（11）最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率

治験責任医師判定に基づく BOR、ORR 及び DCR の要約を表 2.7.3.2-11 に示した。

フルキンチニブ群では、完全奏効（CR）を達成した被験者はおらず、7 例（1.5%）が部分奏効（PR）を達成した。プラセボ群では CR 又は PR を達成した被験者はいなかった。安定（SD）であった被験者の数は、フルキンチニブ群〔249 例（54.0%）〕でプラセボ群〔37 例（16.1%）〕と比較して多かった。

ORR は、フルキンチニブ群〔7 例（1.5%）、p=0.059〕でプラセボ群（0 例）よりも多かった。DCR は、フルキンチニブ群〔256 例（55.5%）、p<0.001）〕でプラセボ群〔37 例（16.1%）〕と比較して有意に高かった。

プラセボ投与被験者と比較して、フルキンチニブ投与被験者で DCR の改善が認められたことは、PFS 及び OS で認められた臨床的に意義のあるベネフィットを裏付けている。

標的病変部位の径和のベースラインからの最大減少率を図 2.7.3.2-7 に示した。

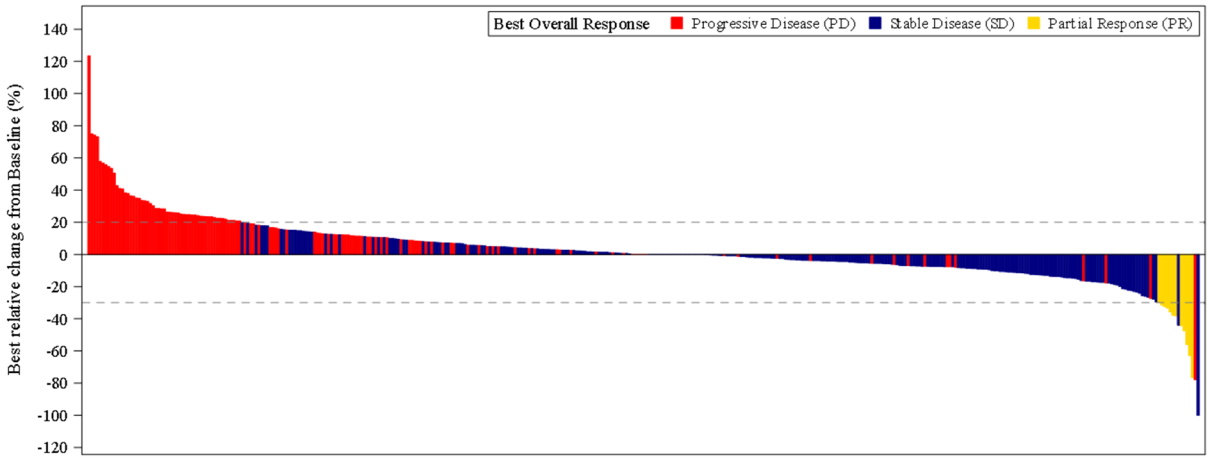
表 2.7.3.2-11　治験責任医師の評価に基づく最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Statistics	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)
BOR		
CR	0	0
PR	7 (1.5)	0
SD	249 (54.0)	37 (16.1)
$CR_{Unconfirmed}$	0	0
$PR_{Unconfirmed}$	5 (1.1)	0
PD	139 (30.2)	143 (62.2)
NE	6 (1.3)	1 (0.4)
NA[a]	60 (13.0)	49 (21.3)
Confirmed ORR: CR + PR, n (%)	7 (1.5)	0
2-sided 95% CI [b]	0.6, 3.1	0.0, 1.6
Adjusted difference (fruquintinib – placebo) (SE)[c]	1.5 (0.006)	
95% CI[c]	0.4, 2.7	
2-sided *P* value [d]	0.059	
DCR: CR + PR + SD for at least 7 weeks, n (%)	256 (55.5)	37 (16.1)
2-sided 95% CI [b]	50.9, 60.1	11.6, 21.5
Adjusted difference (fruquintinib – placebo) (SE)[c]	39.4 (0.034)	
95% CI[c]	32.8, 46.0	
2-sided *P* value [d]	<.001	
ORR (Regardless of Confirmation): ORR: any CR + any PR), n (%)	12 (2.6)	0
2-sided 95% CI [b]	1.4, 4.5	0.0, 1.6
Adjusted difference (fruquintinib – placebo) (SE) [c]	2.6 (0.007)	
95% CI[c]	1.2, 4.1	
2-sided *P* value [d]	.014	

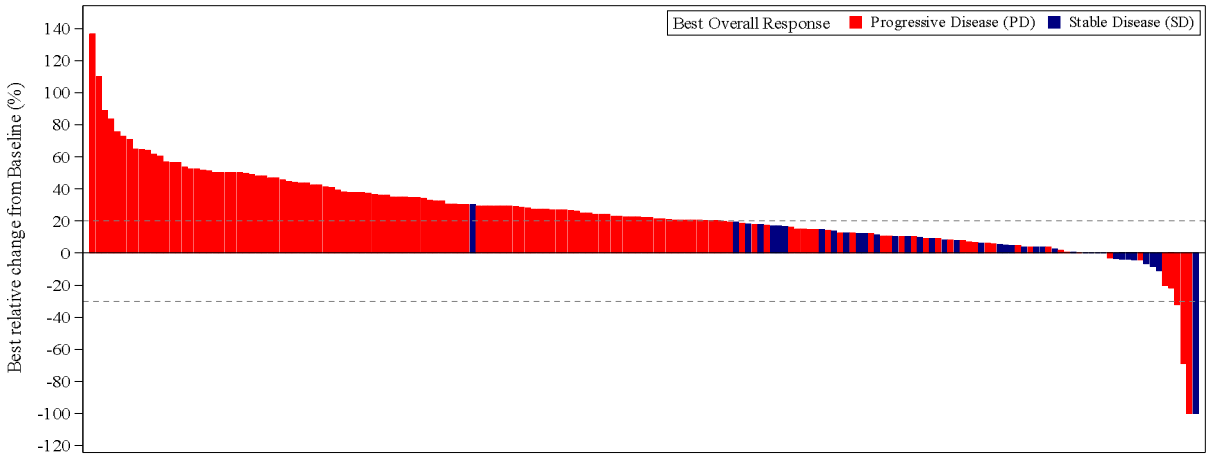
Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; NA = not applicable; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SE = standard error.
Note: Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.
[a] Included patients who did not have baseline tumor assessment or did not have any postbaseline tumor assessment.
[b] 95% CI of ORR or DCR was calculated using the Clopper-Pearson exact method.
[c] The adjusted difference and its 95% CI were calculated using the Wald method to account for the randomization schedule stratification factors.
[d] *P* value was calculated from a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test accounting for the randomization schedule stratification factors.
Source: FRESCO-2 CSR, Table 25.

図 2.7.3.2-7　標的病変部位の径和のベースラインからの最大減少率（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

フルキンチニブ群（n=401）



プラセボ群（n=181）



Abbreviations: CR = complete response; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; n = number of patients; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
Notes: Baseline was defined as the last non-missing value prior to or on the date of randomization and had to be prior to the time of study drug administration. The maximum percent reduction from baseline in sum of lesion diameter for target lesions was used. Includes patients who received study drug and had ≥1 postbaseline scan. Criteria for PR of target lesion: at least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of diameters as long as criteria for PD are not met. Criteria for PD of target lesion: a ≥20% increase in the sum of diameters of target lesions and an absolute increase of ≥5 mm, taking as reference the smallest sum of diameters (i.e., nadir) since treatment started including the baseline sum of diameters. Confirmed PR flagged any patient with a confirmed CR or PR overall objective response based on derived assessments.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 7.

（12）奏効期間

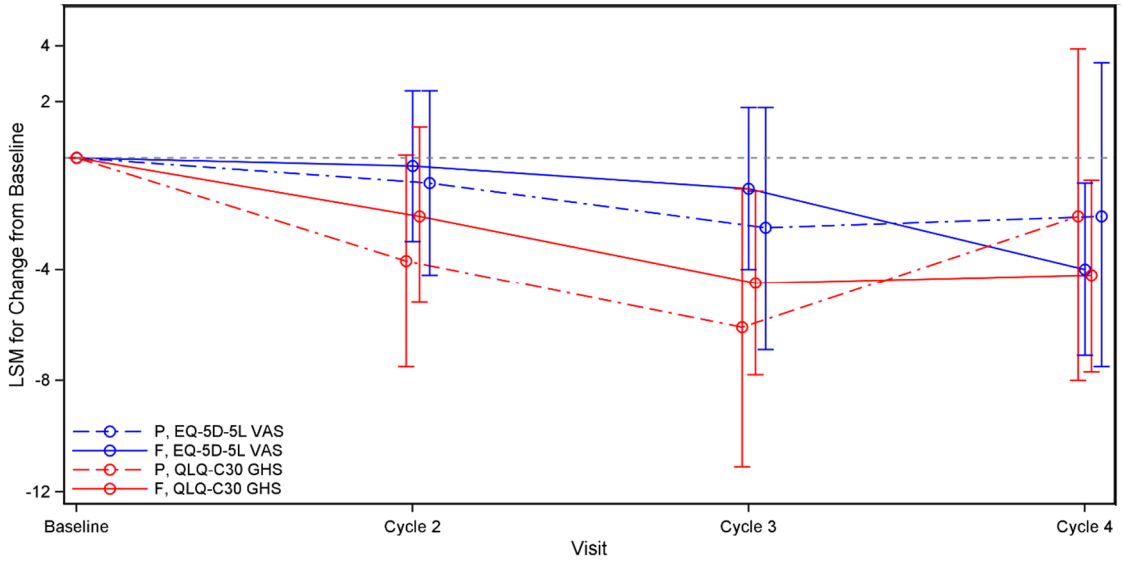
PR が確認された被験者の DOR を算出した。フルキンチニブ群の奏効例 7 例における DOR 中央値は 10.7 ヵ月（95% CI: [3.9, 推定不能]）であった。プラセボ群では奏効例は認められなかった（FRESCO-2 試験　総括報告書　表 14.2.4.1）。

（13）QOL

健康関連 QOL（HRQOL）を EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L 質問票により評価した。主な結果の簡潔な要約を以下に示し、詳細な結果は FRESCO-2 試験の総括報告書に示した。

QLQ-C30 Global Health Status 及び EQ-5D-5L 視覚的アナログ尺度（VAS）のスコアは、被験者の投与期間中の全般的 QOL を反映し、スコアが高いほど被験者の全般的状態が良好であることを示す。QLQ-C30 Global Health Status 及び EQ-5D-5L VAS では、ベースライン時のスコアはフルキンチニブ群とプラセボ群で同様であった。ベースラインスコアからの変化量の最小二乗平均（LSM）において、フルキンチニブ群の被験者はプラセボ群の被験者と比較して、臨床状態の悪化が緩徐である傾向が示された（図 2.7.3.2-8）。また、QLQ-C30 Global Health Status 及び EQ-5D-5L VAS スコアでサイクル 2 及びサイクル 3 の LSM のベースラインからの変化量の群間差において、プラセボ群と比較して、フルキンチニブ群で良好な傾向が認められた（図 2.7.3.2-9）。QLQ-C30 及び EQ-5D-5L インデックススコアのサブスケールにおいても概ね一貫したベネフィットが認められ、スコアが低いほど被験者の状態が良好であることを示した。

図 2.7.3.2-8　最小二乗平均値のベースラインからの変化量：QLQ-C30 Global Health Status 及び EQ-5D-5L VAS（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）



Abbreviations: CSR = clinical study report; EQ-5D-5L = EuroQol Group 5-dimension 5-level; F = fruquintinib; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; GHS = global health status; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; P = placebo; QLQ-C30 = Quality of Life Core Questionnaire; VAS = visual analog scale.

Note: A higher score for each scale indicated a better overall condition for a patient.

To ensure the proper amount of data utilized in the model for each visit, treatment cycles with 19 or fewer subjects with non-missing assessments will be excluded from the analysis.

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 9.

図 2.7.3.2-9　QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L に関するフルキンチニブ群とプラセボ群の最小二乗平均の差の forest plot（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

Cycle 2				Cycle 3		
LSM F	LSM P	LSM Difference (95% CI)	Scale	LSM Difference (95% CI)	LSM F	LSM P
-0.3	-0.9	0.6 (-2.3,3.5)	EQ-5D-5L VAS	1.4 (-2.8,5.6)	-1.1	-2.5
-2.1	-3.7	1.7 (-1.7, 5.0)	Global health status QLQ-C30	1.6 (-3.2, 6.4)	-4.5	-6.1
0	0	0.0 (0.0,0.1)	EQ-5D-5L Index Scores	0.0 (0.0,0.1)	0	0
-4.8	-3.5	-1.3 (-4.2, 1.5)	Physical functioning	-2.9 (-7.2, 1.4)	-7.1	-4.2
-7.0	-4.5	-2.5 (-6.8, 1.7)	Role functioning	-3.9 (-10.4, 2.6)	-9.1	-5.1
1.3	-1.5	2.8 (0.0, 5.7)	Emotional functioning	-0.7 (-5.2, 3.9)	-1.0	-0.3
-3.8	-4.7	0.8 (-2.1, 3.8)	Cognitive functioning	-1.5 (-6.2, 3.1)	-6.8	-5.3
0.2	2.2	-2.0 (-5.9, 1.9)	Social functioning	-2.1 (-7.9, 3.6)	-1.3	0.8
4.7	3.5	1.1 (-2.4, 4.6)	Fatigue	3.9 (-1.6, 9.3)	8.5	4.6
-1.5	1.2	-2.7 (-5.2, -0.2)	Nausea and vomiting	-2.9 (-6.9, 1.2)	0.2	3.1
5.3	5.1	0.2 (-3.8, 4.1)	Pain	-2.3 (-8.2, 3.7)	6.5	8.7
0.9	3.1	-2.2 (-6.0, 1.5)	Dyspnoea	-4.4 (-10.1, 1.2)	2.6	7.1
-0.4	7.2	-7.6 (-11.9, -3.3)	Insomnia	-2.4 (-9.3, 4.4)	4.3	6.7
3.1	4.2	-1.1 (-5.8, 3.5)	Appetite loss	3.1 (-3.8, 10.0)	8.1	5.0
-2.6	-0.8	-1.8 (-6.4, 2.8)	Constipation	-1.0 (-7.2, 5.1)	-1.6	-0.5
2.4	-1.5	3.9 (0.2, 7.5)	Diarrhoea	5.3 (-0.6, 11.2)	3.4	-1.9
0.3	0.9	-0.6 (-4.3, 3.1)	Financial difficulty	-1.1 (-6.9, 4.8)	2.4	3.4

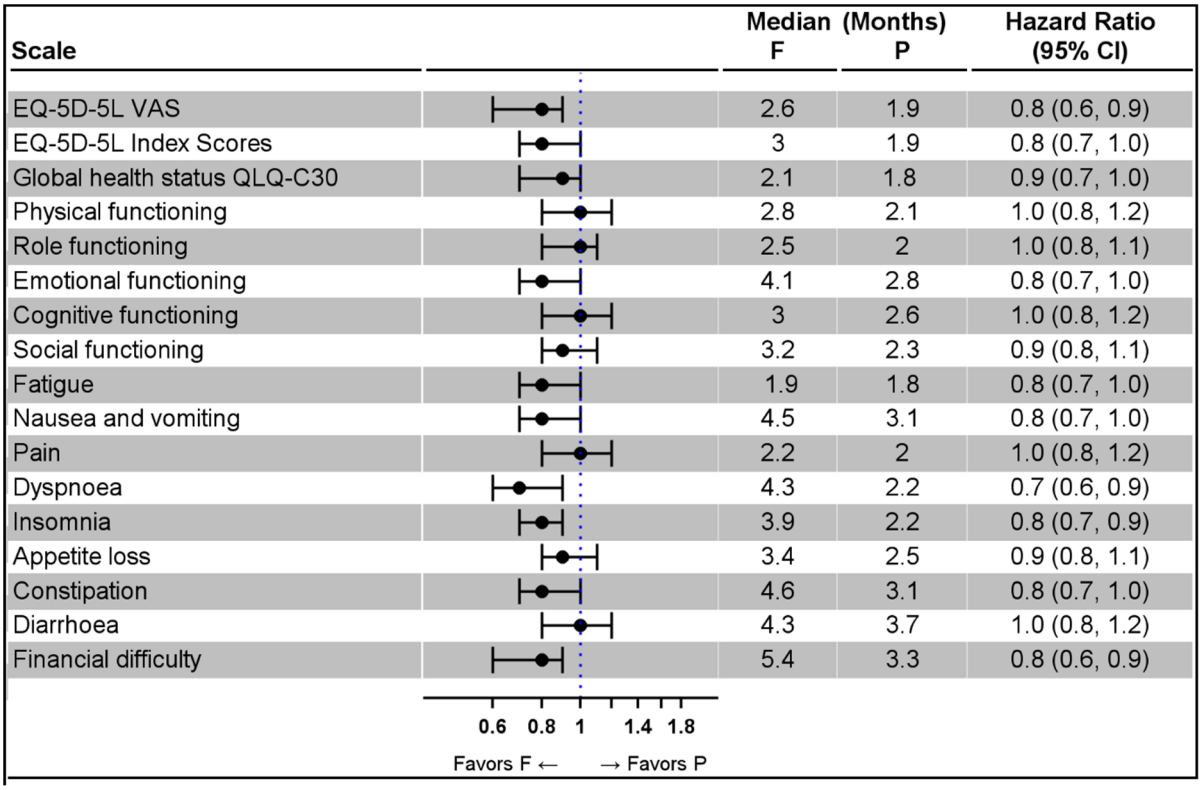


Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; EQ-5D-5L = EuroQol Group 5-dimension 5-level; F = fruquintinib; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; LSM = least squares mean; P = Placebo; QLQ-C30 = Quality of Life Core Questionnaire; VAS = visual analog scale.
Note: A higher global health QLQ-C30 and EQ-5D-5L VAS score indicates a better overall condition for a patient, hence, the LSM difference being positive favored fruquintinib. For the rest of the scales, a lower score indicates a better condition for a patient; therefore, LSM difference being negative favored fruquintinib.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 10.

FRESCO-2 試験の ITT 解析対象集団における QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L の悪化までの期間の HR（フルキンチニブ群対プラセボ群）の forest plot を図 2.7.3.2-10 に示す。

QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L について事前に規定した MID に基づくと、すべてのスケール及びサブスケールの悪化までの期間の中央値及び対応する HR は、フルキンチニブ群で改善する傾向を示し（すなわち、フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して被験者の状態における悪化のリスクを遅延させた）、いくつかのサブスケール（例：EQ-5D-5L VAS、呼吸困難、不眠症及び経済的困難）は、統計学的にフルキンチニブ群において有意であった。

図 2.7.3.2-10　QLQ-C30 Global Health Status、QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L の悪化までの期間のハザード比（フルキンチニブ群対プラセボ群）の forest plot（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

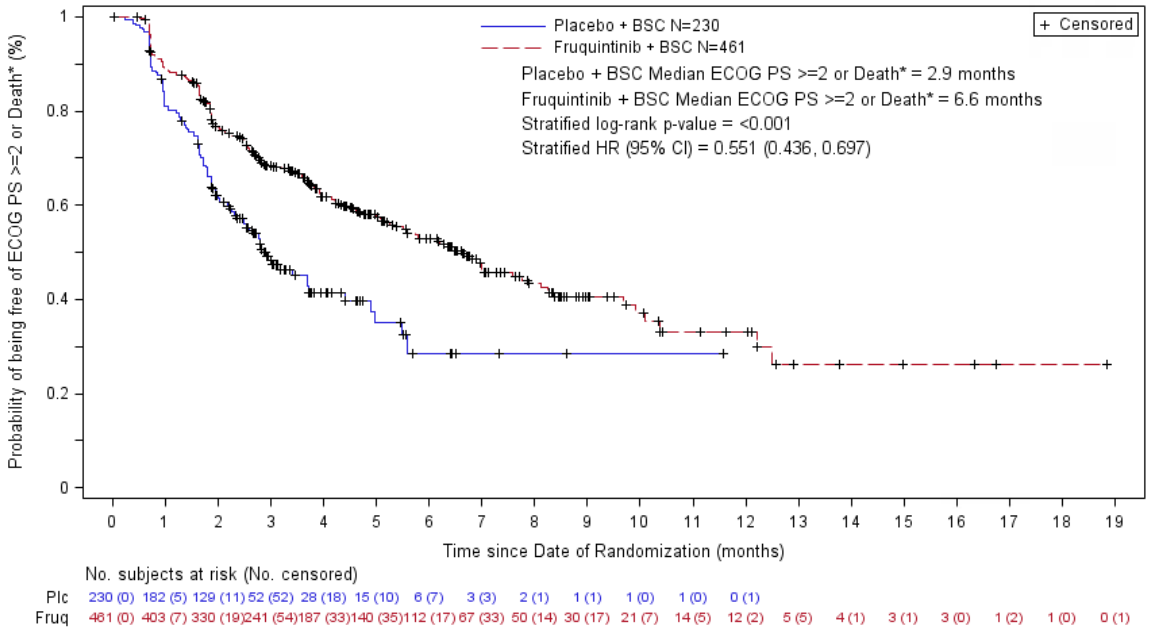


Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; EQ-5D-5L = EuroQol Group 5-dimension 5-level; F= fruquintinib; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; P=Placebo; TTD = time to deterioration; QLQ-C30 = Quality of Life Core Questionnaire; VAS = visual analog scale.
Note: Median TTD (months) was calculated using the Kaplan-Meier method. Stratified HR and its 95% CI were estimated using Cox hazard model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment and baseline value of scale was included as fixed effects.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 13.

ECOG performance status は、ベースライン、各サイクルの Day 1、サイクル 1~3 の Day 21、投与終了時及び安全性追跡調査時に評価した。本試験に登録されたすべての被験者のベースラインの ECOG performance status は 0 又は 1 であり、ITT 解析対象集団を対象に ECOG performance status の悪化までの期間について事後解析を行った。詳細な結果は FRESCO-2 試験の総括報告書に示した。

ECOG performance status が初めて 2 以上に悪化するまでで期間又は最終投与日後 37 日以内の死亡までの期間は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で有意に長かった〔層別 HR: 0.551（95% CI: [0.436, 0.697]）、層別ログランク検定 p<0.001〕。ECOG performance status の悪化までの期間の中央値は、フルキンチニブ群で 6.6 ヵ月（95% CI: [5.5, 7.9]）、プラセボ群 2.9 ヵ月（95% CI: [2.5, 3.7]）であり、フルキンチニブ群で 3.7 ヵ月延長した。Kaplan-Meier 曲線は、一貫して離れており、投与期間を通じて維持された（図 2.7.3.2-11）。ECOG performance status の増悪前に認められた死亡例は、フルキンチニブ群で 39 例（8.5%）であったのに対し、プラセボ群では 39 例（17%）であった。

図 2.7.3.2-11　ECOG performance status が初めて 2 以上に悪化するまでの期間又は最終投与日後 37 日以内の死亡までの期間（月）の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; No. = number; Plc = placebo.
* Within 37 days after last dose date.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 14.

以上より、QLQ-C30 及び EQ-5D-5L で評価した HRQOL から、フルキンチニブ投与はプラセボ投与と比較して被験者の状態が悪化するまでの時間を遅延させることが示され、フルキンチニブ投与によるベネフィットはほとんどのサブスケールで一貫していた。これは、治験薬投与期間中の ECOG performance status の悪化（すなわち、ECOG performance status が 2 以上になる又は死亡）について、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で遅延することが示されたことからも裏付けられた。これらの結果は、OS 及び PFS の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善及び良好な毒性プロファイルとともに、後期治療における転移性結腸・直腸癌患者の新たな治療選択肢としてのフルキンチニブの使用を支持するものである。

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

FRESCO-2 試験で認められた重大な治験実施計画書からの逸脱に関する解析において、有効性に影響した可能性のある逸脱を除外した感度分析の結果、OS 及び PFS を含む全体集団の有効性と一致する結果が得られた。そのため、これらの重大な治験実施計画書からの逸脱は有効性の評価に影響を与えないことが示された。FRESCO-2 試験において認められた重大な治験実施計画書からの逸脱の詳細を報告書に示した（5.3.5.3-8）。

（15）結論

本試験では、主要評価項目であるOSを達成し、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるOSの延長が認められた〔層別HR: 0.66（95% CI: [0.55, 0.80]）、層別ログランク検定 p<0.001〕。OSの中央値は、フルキンチニブ群で7.4ヵ月（95% CI: [6.7, 8.2]）であったのに対し、プラセボ群では4.8ヵ月（95% CI: [4.0, 5.8]）であり、OSの中央値はフルキンチニブ群で2.6ヵ月延長した（表 2.7.3.2-12）。9ヵ月生存率は、フルキンチニブ群で41.1%、プラセボ群で28.2%であった。

OSの延長を裏付けるものとして、主な副次評価項目であるPFSは、統計学的に有意な改善が見られた〔層別HR: 0.32（95% CI: [0.27, 0.39]）、層別ログランク検定 p<0.001）〕。PFSの中央値は、フルキンチニブ群で3.7ヵ月（95% CI: [3.5, 3.8]）であったのに対し、プラセボ群では1.8ヵ月（95% CI: [1.8, 1.9]）であった（表 2.7.3.2-12）。

OS及びPFSの結果から、フルキンチニブを投与した被験者では、死亡のリスクが34%低下し、死亡又は疾患進行のリスク68%低下することが示された。

感度分析及び事前に規定したサブグループ解析の結果は、OS及びPFSの主要解析の結果と一致していた。具体的には、ECOG performance status、年齢、転移性疾患に対する前治療ライン数、VEGF阻害剤の前治療歴、TAS-102の投与歴及び／又はレゴラフェニブの投与歴、*RAS*の状態、原発腫瘍部位、肝転移の有無、並びに転移腫瘍部位数についてのサブグループ解析の結果が主要解析の結果と一致していた。

ORR及びDCRの改善も、プラセボ投与被験者と比較してフルキンチニブ投与被験者で認められた。ORRは、フルキンチニブ群で1.5%（7例）、プラセボ群で0%であった。DCRは、フルキンチニブ群で55.5%（256例）、プラセボ群で16.1%（37例）であった〔調整済み群間差39.4（95% CI: [32.8, 46.0]、p<0.001）〕。

QLQ-C30及びEQ-5D-5Lで測定したHRQOLでは、被験者の状態において、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で状態の悪化までの期間を遅延させる傾向を示し、これはほとんどのサブスケールで一貫していた。さらに、治験薬投与期間中のECOG performance statusの悪化（すなわち、ECOG performance statusが2以上になるまでの期間又は死亡までの期間）は、プラセボ投与時と比較してフルキンチニブ投与時に遅延した。

FRESCO-2試験の成績全体から、被験者の人口統計学的特性、疾患特性、TAS-102及び／又はレゴラフェニブを含む前治療にかかわらず、フルキンチニブによる治療はOS及びPFSに臨床的に意義のある延長をもたらすことが示された。OS及びPFSの良好な結果は、他の有効性評価項目の改善によっても裏付けられた。これらの結果は、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団における後方治療の重要な選択肢としてフルキンチニブを強く支持するだけでなく、高いアンメットメディカルニーズが存在する標準的な化学療法、抗VEGF療法及び抗EGFR療法による前治療を有する患者に対しても潜在的に選択肢を提供するものである。

FRESCO-2試験のITT解析対象集団の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-12 に示す。

表 2.7.3.2-12　有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

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

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

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

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

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

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

2.7.3.2.1.2 FRESCO 試験：第 3 相ピボタル試験

（1）治験デザイン

FRESCO 試験は、2 ライン以上の化学療法が奏効しなかった転移性結腸・直腸癌成人患者を対象に、フルキンチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較評価することを目的として、中国で実施された第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

中国の 28 施設で合計 416 例をフルキンチニブ群：プラセボ群に 2：1 の割合でランダムに割り付けた。疾患進行、死亡、忍容不能な毒性の発現、同意撤回、治療中止が被験者の最善の利益になる、又は治療中止となるその他の基準が満たされていると担当医師により判断されるまで、フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬（1 投与サイクルあたり 28 日間）＋最良の支持療法を経口投与した。

ランダム化は以下の因子により層別化した。

・VEGF 阻害剤前治療歴（有／無）

・Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue（*K-RAS*）遺伝子の状態（野生型／変異型）

腫瘍評価は、疾患進行が認められるまで 8 週間ごとに CT/MRI を用いて実施した。治験期間は 25 ヵ月間〔2014 年 12 月 ▌日に最初の患者を登録してから、2017 年 1 月 17 日（データカットオフ日）まで〕であった。

適格患者は、18 歳以上 75 歳以下で、組織学的及び／又は細胞学的に転移性結腸・直腸癌（ステージ IV）と診断されており、RECIST 第 1.1 版に定義される測定可能病変を有し、左

室駆出率が 50%以上、ECOG performance score が 0 又は 1 の患者とした。また、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、又はイリノテカンを含む標準化学療法が 2 ライン以上奏効しなかったこととした。EGFR 阻害剤（セツキシマブ、パニツムマブ等）又は VEGF 阻害剤などの標的薬と併用する化学療法を含む抗腫瘍療法の前治療歴は許可された。患者は、登録前 4 週間以内の全身化学療法又は放射線療法、免疫療法、生物学的療法若しくはホルモン療法、又は VEGFR 阻害剤による治療を受けていてはならないこととした。すべての患者の組入れ基準は FRESCO 試験の治験総括報告書 6.3 項に示した。

有効性の主要評価項目は OS とした。有効性の副次評価項目は、PFS（治験責任医師判定による）、ORR、DCR、DOR 及び SD 期間とした。安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、心エコー検査及び心電図（ECG）、並びに ECOG performance status とした。

本治験では正式な中間解析は計画しなかったが、定期的な安全性モニタリングは独立データモニタリング委員会が実施した。最終解析は、OS イベントが 280 件に達した時点で実施した。

主要解析のためのデータベースロック日は 2017 年 1 月 17 日、データカットオフ日は 2017 年 1 月 17 日であった。データカットオフ時点で、計 297 件の OS イベントが認められた。

主要解析の詳細は FRESCO 試験の総括報告書に示した。

（2）統計学的考察

SAP はデータベースロック前に最終化した（第 3.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。SAP は 5.3.5.1-2-12 に示した。

解析対象集団

有効性の主要解析では、以下の 2 つの解析対象集団を定義した。

- ITT 解析対象集団：ITT 解析対象集団にはランダム化されたすべての被験者を含めた。被験者はランダム化された投与群に基づいて解析した。ITT 解析対象集団は、割り付けられた投与群に従って、すべての有効性評価項目及びベースライン時の被験者特性の評価に対する主要解析対象集団であった。
- PP 解析対象集団：PP 解析対象集団には、ITT 解析対象集団のうち、OS の解析に影響を及ぼすと判断された治験実施計画書からの重大な逸脱のない、すべての被験者を含めた。

統計手法

OS 及び治験責任医師判定による PFS のいずれについても、Kaplan-Meier プロットを作成し、Kaplan-Meier 法を用いて中央値、イベント発現までの期間の 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルを算出し、その 95% CI を算出した。

治療効果を検討するため、層別割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて両側 p 値を算出した。層別割付因子を層、投与群のみを共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群間の HR を、95% CI とともに算出した。HR が 1 未満の場合、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で良好な臨床的ベネフィットが得られることを示す。

その他の抗腫瘍効果の評価項目は ORR、DCR 及び DOR であった。すべての奏効解析は ITT 解析対象集団を対象に実施した。BOR、ORR 及び DCR の各カテゴリーの被験者数及び割合を要約した。各投与群の ORR 及び DCR を算出し、Clopper-Pearson 法を用いて正確な両側 95% CI を算出した。

2 つの投与群（フルキンチニブ群及びプラセボ群）の ORR 及び DCR の二値の評価項目は、層別因子を考慮した層別調整法を用いて解析した。層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いてオッズ比（フルキンチニブ群対プラセボ群）及びその 95% CI を算出した。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルを算出し、その 95% CI を算出した。

本試験の主要評価項目は 1 つであり、副次評価項目の多重性の調整は行わなかった。提示したすべての p 値は名目上の p 値である。

事前に規定した OS 及び PFS の感度分析

OS について実施した感度分析：

- ITT 解析対象集団：電子症例報告書（eCRF）を通して収集した実際の層レベル及び投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- ITT 解析対象集団：interactive web response system（IWRS）で収集した層別因子を用いた、層別ログランク検定及び層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- PP 解析対象集団：主要解析と同じ方法を用いた解析
- ITT 解析対象集団：治療群及び eCRF を通して収集した層別因子の層レベル（すなわち、VEGF 阻害剤の使用歴及び *K-RAS* 遺伝子の状態）を共変量としてモデルに含め、変数採用・除外基準を有意水準 0.1 とし、ステップワイズ変数選択法により選択された主な予後因子を調整した、多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析

PFS について実施した感度分析：

- ITT 解析対象集団：eCRF を通して収集した層別因子、投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析
- 疾患進行又は死亡が確認される前に抗癌治療による後治療が開始された被験者は、抗癌治療による後治療の開始日前の、抗癌治療による後治療前の最後の評価可能な腫瘍評価日ではなく、新たな抗癌治療の開始日で打切りとした解析。ただし、2 回以上連続して腫瘍評価が未実施／評価不能であった後に抗癌治療による後治療を開始した場合は、最後の評価可能な腫瘍評価日に打切りとして取り扱った。

事前に規定した OS 及び PFS のサブグループ解析

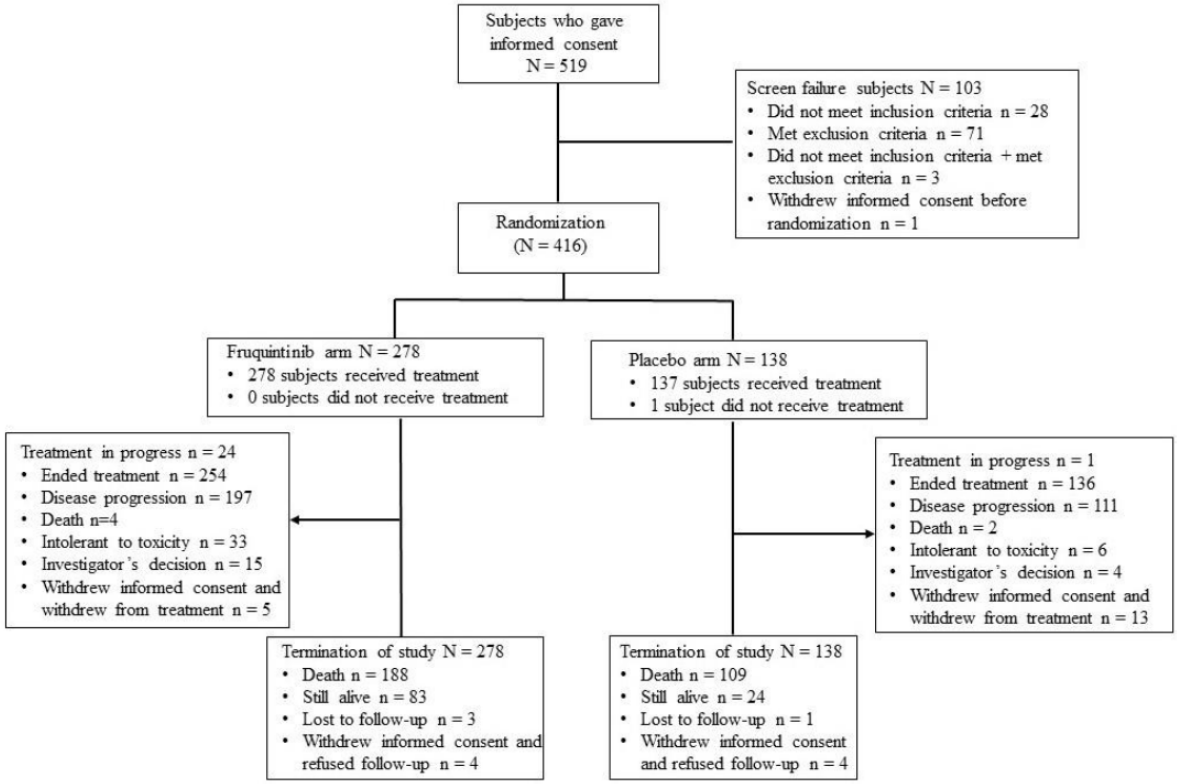
事前に規定したサブグループ解析を実施し、主要なサブグループ間の結果の一貫性を評価した。イベント／打切りの規定は、OS 及び PFS の主要解析と同じとした。投与群を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づきサブグループ解析を実施した。なお、本試験では、サブグループ内における治療の群間差を、高い統計学的検出力で検出するようにはデザインされていなかった。

（3）被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3.2-12 に示した。

最終解析のデータカットオフ（2017 年 1 月 17 日）時点で、計 416 例がランダム割り付けされ、278 例がフルキンチニブ群、138 例がプラセボ群であった。

図 2.7.3.2-12　被験者の内訳（全登録被験者）（FRESCO 試験）



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

（4）解析対象集団

解析対象集団の要約を表 2.7.3.2-13 に示した。

表 2.7.3.2-13　解析対象集団の要約（FRESCO 試験）

Category	Number of Patients, n (%)		
	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138	Total N = 519
ITT Population	278 (100.0)	138 (100.0)	416 (100.0)
PP Population	275 (98.9)	130 (94.2)	405 (97.4)
Safety Population	278 (100.0)	137 (99.3)[a]	415 (99.8)

Abbreviations: CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; PP = per protocol.
Notes: Subjects may have been excluded from the corresponding analysis set due to multiple reasons. The number of patients in each category is a percentage of the total number of patients in the ITT Population.
[a] 1 patient was enrolled but did not receive study treatment.
Source: FRESCO CSR, Table 7.

（5）人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.2-14 に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、フルキンチニブ群とプラセボ群で概ね均衡していた。年齢の中央値は投与群間で同程度であり、フルキンチニブ群では 55.0 歳（範囲：23～75 歳）、プラセボ群では 57.0 歳（範囲：24～74 歳）であった。65 歳未満の被験者の割合は、フルキンチニブ群で 82.0%、プラセボ群で 79.7%であった。本試験に参加したすべての被験者がアジア人で、被験者の大半が男性であり、フルキンチニブ群で 56.8%、プラセボ群で 70.3%と、プラセボ群で男性の割合が高かった。被験者の大部分はベースラインの ECOG performance status が 1 であった（フルキンチニブ群：72.3%、プラセボ群：73.2%）。

表 2.7.3.2-14　人口統計学的特性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Category	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138
Age, years[a]		
n	278	138
Median	55.0	57.0
Minimum, maximum	23, 75	24, 74
Age Categories, n (%) [b]		
< 65 years old	228 (82.0)	110 (79.7)
≥ 65 years old	50 (18.0)	28 (20.3)
Sex, n (%)		
Male	158 (56.8)	97 (70.3)
Female	120 (43.2)	41 (29.7)
Race, n (%)		
Asian	278 (100.0)	138 (100.0)
Ethnicity, n (%)		
Han Chinese	272 (97.8)	135 (97.8)
Non-Han Chinese	6 (2.2)	3 (2.2)
BMI (kg/m^2) [c], n (%)		
< 18.5	22 (7.9)	9 (6.5)
≥ 18.5 to < 24	156 (56.1)	70 (50.7)
≥ 24	100 (36.0)	59 (42.8)
ECOG PS, n (%)		
0	77 (27.7)	37 (26.8)
1	201 (72.3)	101 (73.2)

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients.

[a] Age at the time of signing the informed consent form.

[b] The number of patients who had evaluation results in each category as a percentage of the total number of patients in the relevant analysis sets.

[c] BMI (kg/m)^2 = weight (kg)/height (m)^2

Source: FRESCO CSR, Table 8.

ベースラインの疾患特性及び病歴を表 2.7.3.2-15 に示した。

初回診断からランダム化までの期間の中央値は投与群間で同程度であった（フルキンチニブ群：1.79 年；プラセボ群：2.04 年）。各投与群の大部分の被験者は、初回診断時にステージ III〔フルキンチニブ群：118 例（42.4%）、プラセボ群：51 例（37.0%）〕及びステージ IV（フルキンチニブ群：117 例（42.1%）、プラセボ群：63 例（45.7%）〕であった。結腸（フルキンチニブ群：52.9%、プラセボ群：50.7%）又は直腸（フルキンチニブ群：45.0%、

プラセボ群：43.5%）のいずれかに原発腫瘍部位が認められた被験者の割合は、各投与群で同程度であった。ITT 解析対象集団のすべての被験者に遠隔転移が認められ、投与群全体のほとんどの被験者で複数の部位に転移が認められた〔フルキンチニブ群：265 例（95.3%）、プラセボ群：134 例（97.1%）〕。肝転移が認められた被験者は、フルキンチニブ群で 185 例（66.5%）、プラセボ群で 102 例（73.9%）であった。

表 2.7.3.2-15 ベースラインの疾患特性及び病歴（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Category	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138
Time Interval Between the First Diagnosis and Randomization (years)		
n	277[a]	138
Median	1.79	2.04
Minimum, maximum	0.1, 9.7	0.3, 9.8
Disease Staging at The Time of First Diagnosis, n (%)		
Stage I	8 (2.9)	4 (2.9)
Stage II	34 (12.2)	18 (13.0)
Stage III	118 (42.4)	51 (37.0)
Stage IV	117 (42.1)	63 (45.7)
Missing	1 (0.4)	2 (1.4)
Primary Tumor Location at First Diagnosis, n (%)		
Colon	147 (52.9)	70 (50.7)
Rectum	125 (45.0)	60 (43.5)
Colon-rectum	6 (2.2)	7 (5.1)
Missing[b]	0	1 (0.7)
Primary Tumor Site During First Diagnosis, n (%)		
Left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon and rectum)	214 (77.0)	115 (83.3)
Right (cecum, ascending colon and hepatic flexure)	56 (20.1)	21 (15.2)
Left and right side	4 (1.4)	0
Unknown	4 (1.4)	1 (0.7)
Missing[b]	0	1 (0.7)
Distant Metastasis, n (%)		
Yes	278 (100.0)	138 (100.0)
No	0	0
Metastatic Sites, n (%)		
Single site	13 (4.7)	4 (2.9)
Multiple sites	265 (95.3)	134 (97.1)
Time Interval Between the First Diagnosis of Metastasis and Randomization, months		
n	278	138
Median	16.03	17.22
Minimum, maximum	0.9, 79.0	1.9, 81.6
Duration Between the First Diagnosis of Metastasis and Randomization		
< 18 months	163 (58.6)	75 (54.3)
≥ 18 months	115 (41.4)	63 (45.7)
Liver Metastasis at Baseline, n (%)		
Yes	185 (66.5)	102 (73.9)
No	93 (33.5)	36 (26.1)

Abbreviations: CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients.

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

[a] The time of first diagnosis was missing for 1 patient.

[b] The first diagnosis of 1 patient was “ileocecal malignant tumor”, so the primary site was not applicable.

Source: FRESCO CSR, Table 9.

（6）抗癌療法による前治療歴

抗癌療法による前治療歴の要約を表 2.7.3.2-16 に示した。

抗癌療法による前治療歴はフルキンチニブ群及びプラセボ群で概ね均衡していた。大部分の被験者は前治療歴が 3 ライン以下であり、フルキンチニブ群で 79.5%、プラセボ群で 77.5%であった。抗 VEGF 療法（フルキンチニブ群：30.2%、プラセボ群：29.7%）及び抗 EGFR 療法（フルキンチニブ群：14.4%、プラセボ群：13.8%）による前治療を受けた被験者の割合は、フルキンチニブ群及びプラセボ群で同程度であった。*K-RAS* 遺伝子が野生型であった被験者の割合はフルキンチニブ群（56.5%）とプラセボ群（53.6%）で同程度であった。

表 2.7.3.2-16 抗癌療法による前治療歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Category	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138
Prior Antitumor Therapy, n (%)		
Chemotherapy and drug therapy	278 (100.0)	138 (100.0)
Radiotherapy	85 (30.6)	39 (28.3)
Surgery	264 (95.0)	125 (90.6)
Prior Lines of Systemic Chemotherapy, n (%)		
≤ 3	190 (68.3)	98 (71.0)
> 3	88 (31.7)	40 (29.0)
Prior Lines of Systemic Treatment After Metastasis, n (%)[a]		
≤ 3	221 (79.5)	107 (77.5)
> 3	57 (20.5)	31 (22.5)
Prior Treatment with Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan, n (%)		
Have used all 3 drugs	278 (100.0)	138 (100.0)
Prior Treatment with VEGF Inhibitors, n (%)		
Yes	84 (30.2)	41 (29.7)
No	194 (69.8)	97 (70.3)
Prior Treatment with EGFR Inhibitors, n (%)		
Yes	40 (14.4)	19 (13.8)
No	238 (85.6)	119 (86.2)
Prior Targeted Therapy (Excluding VEGFR), n (%)		
No anti-VEGF and no anti-EGFR	167 (60.1)	83 (60.1)
Anti-VEGF, anti-EGFR or both	111 (39.9)	55 (39.9)
***K-RAS* Gene Status, n (%)**		
Wild type	157 (56.5)	74 (53.6)
Mutant type	121 (43.5)	64 (46.4)
Time Interval Between the Last Chemotherapy and Drug Therapy and Randomization, months		
n	278	138
Median (min, max)	1.38 (0.9, 24.0)	1.49 (0.4, 8.7)

Abbreviations: CSR = clinical study report; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO = 2013-013-00CH1; ITT = intent-to-treat; *K-RAS* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[a] Prior chemotherapy received upon or after the occurrence of distant metastasis.

Source: FRESCO CSR, Table 9.

（7）曝露状況

曝露状況の要約を表 2.7.3.2-17 に示した。

合計 278 例がフルキンチニブの投与を 1 回以上受け、137 例がプラセボの投与を受けた。曝露期間の中央値は、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で長く、フルキンチニブ群で

3.68 ヵ月、プラセボ群で 1.84 ヵ月であった。投与サイクル数の中央値は、フルキンチニブ群で 4.0 サイクル、プラセボ群で 2.0 サイクルであった。フルキンチニブ群及びプラセボ群の相対用量強度の中央値はそれぞれ 100%であり、大部分の被験者が投与スケジュールを遵守し、予定された用量強度に達したことが示唆された。

表 2.7.3.2-17 曝露状況の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 137)
Total Duration of Exposure, months[a]		
n	278	137
Median (min, max)	3.68 (0.1, 21.9)	1.84 (0.1, 11.1)
Number of Cycles Treatment Received[b]		
n	278	137
Median (min, max)	4.0 (1, 24)	2.0 (1, 12)
Relative Dose Intensity, %[c]		
n	278	137
Median (min, max)	100 (40, 130)	100 (40, 130)

Abbreviations: C = cycle; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; X = cycle number beyond cycle 2.

[a] Total exposure duration (months) = (C 1 end date - C 1 start date) + 1 + (C 2 end date - C 2 start date) + 1 +…+ (C X end date - C X start date) +1)/30.4725.

[b] The number of cycles in which at least 1 dose of study drug was taken.

[c] Relative dose intensity = dose intensity (mg/day) × 100/planned dose intensity (mg/day). According to the protocol, the planned dose intensity is (5 mg × 21)/28 = 3.75 mg/day.

Source: FRESCO CSR, Table 17 and Table 14.1.2.

（8）主要評価項目：全生存期間

OS の要約を表 2.7.3.2-18 に示した。

本試験では、主要評価項目である OS が達成され、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長が認められた。フルキンチニブ群の OS の中央値は 9.3 ヵ月（95% CI: [8.2, 10.5]）、プラセボ群で 6.6 ヵ月（95% CI: [5.9, 8.1]）であり、フルキンチニブ群で 2.7 ヵ月延長した。層別 HR は 0.65（95% CI:[0.51, 0.83]、層別ログランク検定 p<0.001）であり、全体として、多くの前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者において、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で死亡リスクが 35%低下した。

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

追跡調査期間の中央値は投与群間で均衡していた〔フルキンチニブ群：13.3 ヵ月（95% CI: [12.1, 14.7]）、プラセボ群：13.2 ヵ月（95% CI: [10.6, 19.6]）〕。追跡不能例の数は少なく（フルキンチニブ群：3 例、プラセボ群：1 例）、8 例が主要解析である OS の追跡調査への同意を撤回した〔フルキンチニブ群：4 例（1.4%）、プラセボ群：4 例（2.9%）〕。

表 2.7.3.2-18　全生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Characteristics	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)
Number of Patients Who Died, n (%) [a]	188 (67.6)	109 (79.0)
Number of Patients Censored, n (%)	90 (32.4)	29 (21.0)
Censoring Reasons, n (%)		
Patients lost to follow-up	3 (1.1)	1 (0.7)
Patients who withdrew informed consent and refused to provide survival follow-up information	4 (1.4)	4 (2.9)
Still alive at the end of the study	83 (29.9)	24 (17.4)
OS (months), median 95% CI [b]	9.30 (8.18, 10.45)	6.57 (5.88, 8.11)
Stratified HR (95% CI) [c]	0.65 (0.51, 0.83)	
P value[d] of stratified log-rank test	<.001	
Probability (%) of Being Alive (95% CI) [b]		
3 months	90.6 (0.871, 0.940)	80.8 (0.741, 0.874)
6 months	69.5 (0.640, 0.749)	54.1 (0.457, 0.625)
9 months	51.3 (0.454, 0.573)	34.7 (0.265, 0.429)
12 months	34.3 (0.281, 0.404)	18.0 (0.105, 0.254)
18 months	18.3 (0.118, 0.249)	9.0 (0.021, 0.159)
Follow-up Time (months)[e], median (95% CI)	13.31 (12.09, 14.72)	13.24 (10.61, 19.55)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; *K-RAS*= Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; N/n = number of patients; OS = overall survival; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[a] The number of subjects in each category as a percentage of the total number of subjects in the relevant analysis sets.

[b] The median OS and survival rate were estimated based on the Kaplan-Meier method. If the patient was not reported as dead during the final data analysis, the last known survival date was used as the censoring date.

[c] The HR and 95% CI were estimated by the stratified Cox proportional hazard model. Stratification factors were collected through the electronic case report forms, including the prior use of VEGF inhibitors (yes/no) and *K-RAS* gene status (wild type/mutant type).

[d] The *P* value was calculated using the stratified log-rank test (fruquintinib versus placebo).

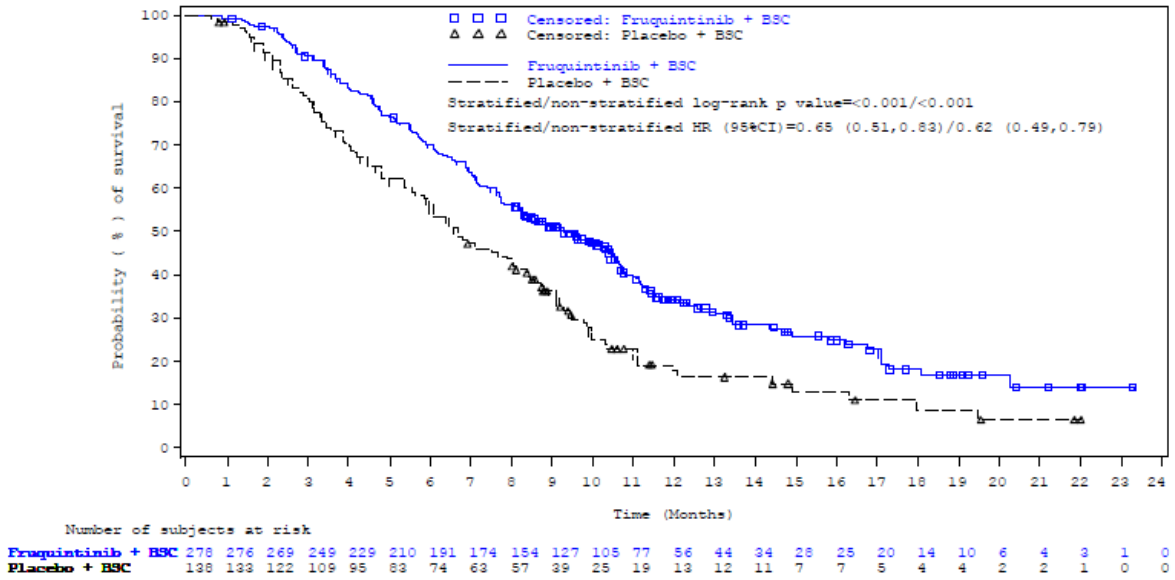
[e] The median and quartile of follow-up time were estimated based on the Kaplan-Meier method. Patients who had died were censored on the date of death.

Source: FRESCO CSR, Table 11.

OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-13 に示した。

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

図 2.7.3.2-13　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）



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

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

Source: FRESCO CSR, Figure 3.

1）全生存期間の感度分析

FRESCO 試験の OS の感度分析の要約を表 2.7.3.2-19 に示した。

事前に規定した一連の感度分析を実施し、様々な解析要素（例：非層別 Cox モデル、IWRS で収集した層別因子、PP 解析対象集団、モデルの重要な予後因子）の影響を評価した。

これらの解析から、OS に対するベネフィットの大きさ及び主要解析の頑健性が裏付けられ、HR の範囲は 0.62～0.66 と、すべての解析においてフルキンチニブ群が優れており、95% CI の上限は 1 未満であった。

表 2.7.3.2-19　全生存期間の感度分析の要約（FRESCO 試験）

Type of Data Summary	HR (95% CI) (Fruquintinib vs Placebo)	*P* value[a]
OS: sensitivity analysis—unstratified Cox model (ITT Population)	0.62 (0.49, 0.79)	<.001
OS: sensitivity analysis using IWRS-collected stratification factors (ITT Population)	0.65 (0.51, 0.82)	<.001
OS: sensitivity analysis for PP Population	0.66 (0.52, 0.85)	<.001
OS: sensitivity analysis—adjusted for key prognostic factors (ITT Population)	0.62 (0.49, 0.79)	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; CRF = case report form; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; IWRS = Interactive Web Response System; OS = overall survival; PP = per protocol; vs = versus.

Note: OS was defined as the time (months) from date of randomization to death from any cause and calculated as (date of death or last known alive – date of randomization + 1)/30.4375.

[a] *P* value was calculated using the stratified log-rank test.

Source: FRESCO CSR; Table 12, Table 14.2.4 3, Table 14.2.4.4, and Table 14.2.4.5.

2）全生存期間に対するサブグループ解析

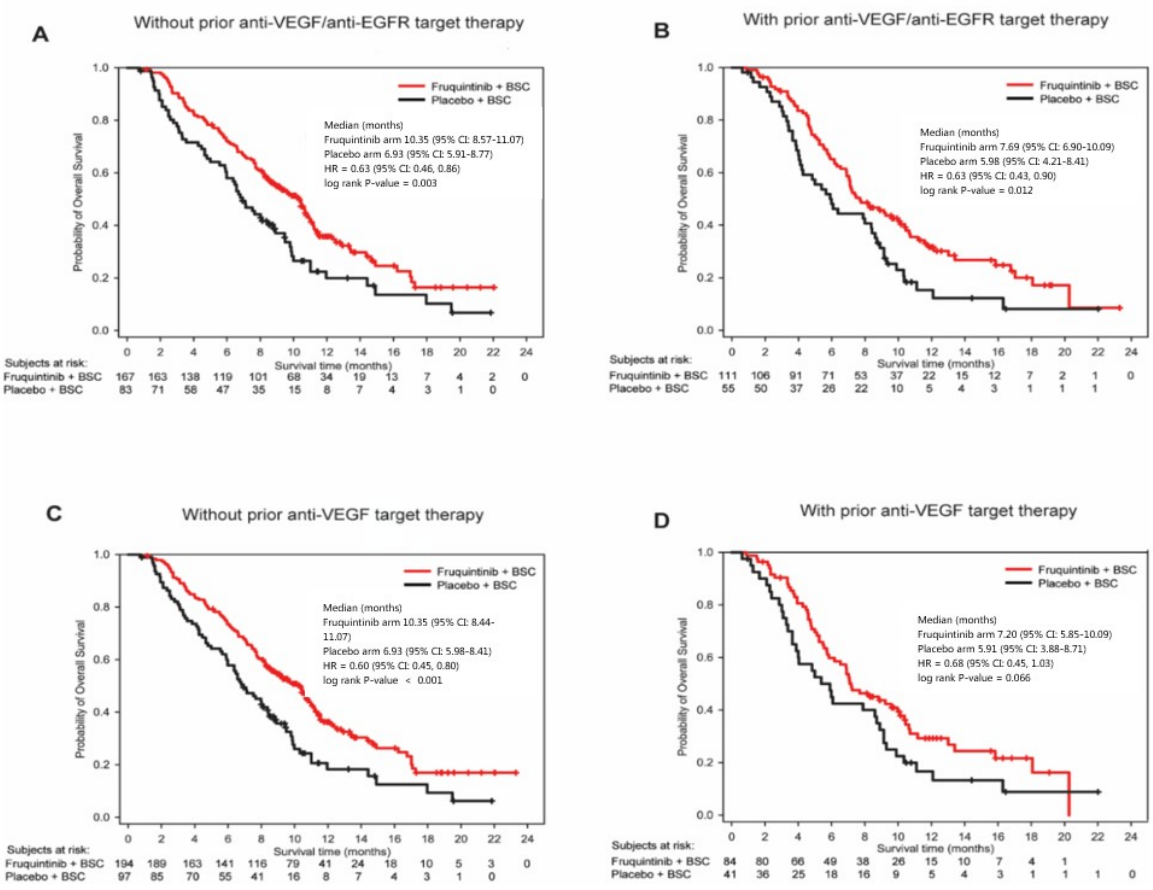
標的療法（抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法）による前治療を有するサブグループ及び標的療法による前治療を有しないサブグループ別の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-14 に、事前に規定した一連のサブグループに対する OS の HR の forest plot を図 2.7.3.2-15 に示した。

事前に規定したサブグループ解析の結果は、主要な OS の解析と一致しており、ほとんどのサブグループの HR が 1.0 未満であったことからプラセボ群と比較してフルキンチニブ群が優れている結果が示された。一部のサブグループでは被験者数が少なく、95% CI の幅が広かった。HR が 1 を超えるサブグループは 2 つあり〔抗 EGFR 療法及び抗 VEGF 療法の前治療歴を有するサブグループ（HR: 1.36、95% CI: [0.38, 4.93])、転移部位が単数のサブグループ（HR:1.03、95% CI: [0.20, 5.37]）〕、いずれのサブグループも被験者数が少なかった。

65 歳未満の被験者では、OS に関してフルキンチニブ群で延長が認められ、死亡のリスクが 44%低下すると推定された〔HR: 0.56（95% CI: [0.43, 0.73]）〕。65 歳以上の被験者の HR は 0.95（95% CI: [0.55, 1.63]）であった。

前治療ライン数にかかわらず、フルキンチニブ群で一貫した OS の延長が認められた〔2～3 ライン HR: 0.60（95% CI: [0.46, 0.80]）、3 ライン超 HR: 0.67（95% CI: [0.43, 1.05]）〕。また、転移性結腸・直腸癌患者において、抗 VEGF 療法による前治療歴（有 HR：0.68、無 HR：0.60）、抗 EGFR 療法による前治療歴（有 HR：0.68、無 HR：0.62）にかかわらず、OS に対するベネフィットは同程度であることが示された。全体として、標的療法による前治療を有しないサブグループ及び標的療法による前治療を有するサブグループにおいて、フルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の改善を示し、主要解析の結果と一致していた。さらに、抗 VEGF 療法を含む標的療法による前治療の有無にかかわらず、フルキンチニブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。

図 2.7.3.2-14　標的療法（抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法）による前治療を有する又は標的療法による前治療を有しないサブグループの全生存期間（FRESCO 試験）

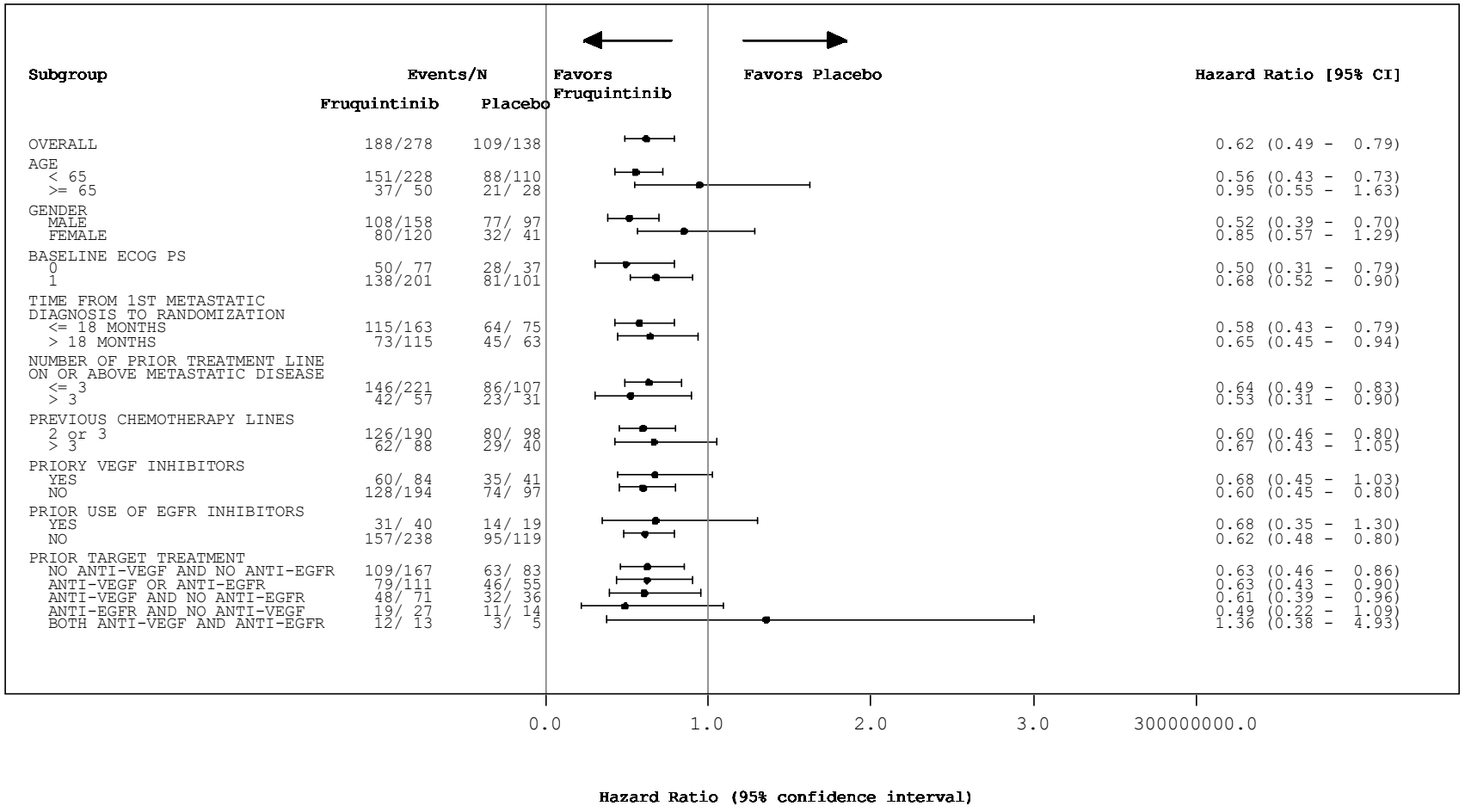


Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; PTT = prior targeted therapy; VEGF = vascular endothelial growth factor.
Notes: (A) Non-PTT (without anti-VEGF or anti-EGFR treatment). (B) PTT (with prior anti-VEGF or anti-EGFR treatment). (C) Without prior anti-VEGF treatment. (D) With prior anti-VEGF treatment.
Source: Xu, 2021[2]

フルキンチニブは *K-RAS* 遺伝子の状態にかかわらず臨床的ベネフィットを示し〔*RAS* 野生型 HR: 0.56（95% CI: [0.40, 0.78]）、*RAS* 変異型 HR: 0.75（95% CI: [0.53, 1.07]）〕、*RAS* 変異を有する被験者においても治療効果を示すことが示唆された。これら遺伝子の変異は、転移性結腸・直腸癌の予後不良因子と考えられている。また、多発転移を有する被験者〔HR: 0.61（95% CI: [0.48, 0.78]）〕及び肝転移を有する被験者〔HR: 0.59（95% CI: [0.45, 0.77]）〕においてもベネフィットが示された。同様に、原発腫瘍部位〔結腸 HR: 0.68（95% CI: [0.49, 0.95]）、直腸 HR: 0.60（95 CI: [0.41, 0.86]）〕にかかわらず、一貫したベネフィットが認められた。

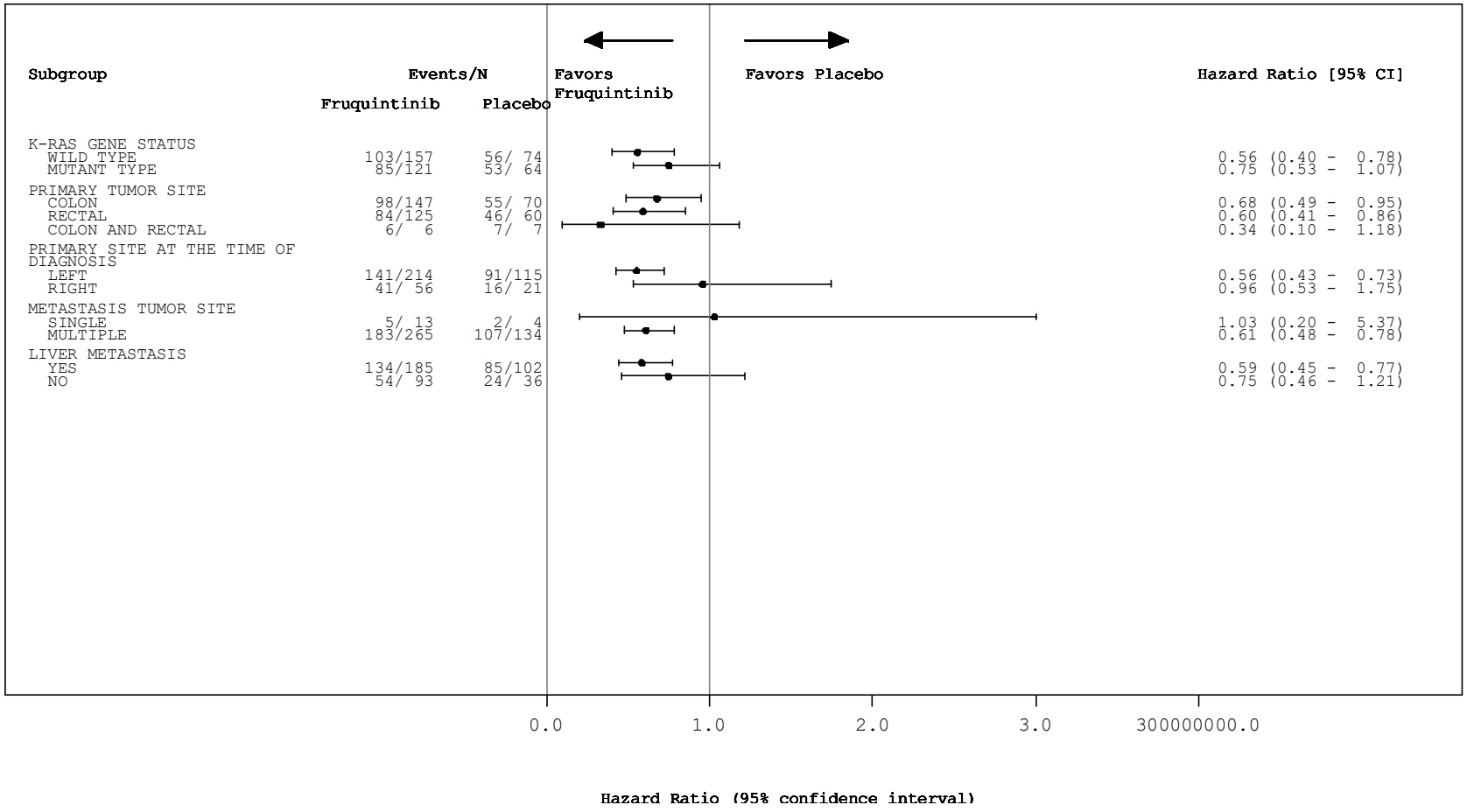
以上より、OS のサブグループ解析の結果は OS の主要解析と一致しており、患者の年齢、ECOG performance status、腫瘍特性、転移性腫瘍量、転移部位、前治療ライン数及び抗 VEGF 療法による前治療歴の有無を含む抗癌治療歴にかかわらず、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団におけるフルキンチニブのベネフィットが裏付けられた。

図 2.7.3.2-15　全生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）



56

図 2.7.3.2-15　全生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）（続き）



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

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

Source: FRESCO CSR, Figure 4.

57

（9）全身抗癌療法による後治療

抗癌療法による後治療の要約を表 2.7.3.2-20 に示した。抗癌療法による後治療を受けた被験者の割合は、フルキンチニブ群で 42.4%、プラセボ群で 50.7%であった。

表 2.7.3.2-20　抗癌療法による後治療（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Characteristics	Number of Patients (%)	
	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)
Patients who Received Subsequent Anticancer Therapy, n (%)[a]	118 (42.4)	70 (50.7)
Type of Antitumor Therapy		
Chemotherapy	90 (32.4)	61 (44.2)
Radiotherapy	19 (6.8)	6 (4.3)
Surgery	13 (4.7)	6 (4.3)
Other	44 (15.8)	23 (16.7)
Post-target Treatment		
Anti-VEGF/VEGFR	30 (10.8)	22 (15.9)
Anti-EGFR	8 (2.9)	6 (4.3)
Anti-VEGF/VEGFR and anti-EGFR	4 (1.4)	0
Investigational Drugs	7 (2.5)	14 (10.1)
Anlotinib/placebo	7 (2.5)	9 (6.5)
APG-1387	0	3 (2.2)
C118P	0	1 (0.7)
Unknown	0	1 (0.7)

Abbreviations: CSR = clinical study report; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.

[a] The number of subjects in each category as a percentage of the total number of subjects in the relevant analysis sets.

Source: FRESCO CSR, Table 10.

（10）無増悪生存期間

PFS の要約を表 2.7.3.2-21 に示した。

本試験は最終解析時に副次評価項目である PFS を達成した。プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 3.7 ヵ月（95% CI: [3.7, 4.6]）、プラセボ群で 1.8 ヵ月（95% CI: [1.8, 1.8]）であった。層別 HR は 0.26（95% CI: [0.21, 0.34]）、層別ログランク検定 $p<0.001$ であり、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で疾患進行又は死亡のリスクが 74%低下した。

さらに、フルキンチニブ群とプラセボ群を比較した場合、3 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 63.0%及び 11.3%、6 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 26.4%及び 2.4%であった。

表 2.7.3.2-21 無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Characteristics	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)
Number of Patients Who Died or Had PD, n (%) [a, b]	235 (84.5)	125 (90.6)
Number of Patients who had PD, n (%)	214 (77.0)	110 (79.7)
Number of Patients who died, n (%)	21 (7.6)	15 (10.9)
Number of Patients Censored, n (%)	43 (15.5)	13 (9.4)
Censoring Reasons, n (%)		
RECIST censoring of PD [c]	0	0
Censoring of death[d]	9 (3.2)	2 (1.4)
No baseline tumor assessment, no death within 118 days after randomization	0	0
No tumor assessment during the study, no death within 118 days after randomization	5 (1.8)	6 (4.3)
Started new antitumor treatment before recording of PD or death	8 (2.9)	4 (2.9)
PD yet to occur during analysis[e]	21 (7.6)	1 (0.7)
Lost to follow-up[f]	0	0
Withdrawal of informed consent [f]	0	0
PFS (months)[g], median (95% CI) [h]	3.71 (3.65, 4.63)	1.84 (1.81, 1.84)
Stratified HR (95% CI) [i]	0.26 (0.21, 0.34)	
P value[j] of stratified log-rank test	<.001	
Probability (%) of PFS (95% CI)		
1 month	97.4 (0.955, 0.993)	83.7 (0.773, 0.901)
3 months	63.0 (0.572, 0.688)	11.3 (0.058, 0.169)
6 months	26.4 (0.210, 0.319)	2.4 (0.000, 0.051)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; *K-RAS* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; N/n = number of patients; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[a] The number of patients in each category as a percentage of the total number of patients.

[b] Only progression events that occurred within 118 days of the last evaluable RECIST result were included.

[c] RECIST progression events that occurred 118 days after the last effective RECIST assessment (118 days after randomization date if no effective baseline tumor assessment results were available).

[d] Deaths that occurred beyond 118 days after the last evaluable RECIST result (or after randomization).

[e] Patients who survived without RECIST progression as of the data cutoff date, of which patients without effective baseline RECIST tumor assessment results or without any effective RECIST tumor assessment results during the study period were excluded.

[f] Patients were censored according to the last evaluable RECIST result.

[g] Patients who did not undergo any tumor assessment at baseline or after baseline were censored on the date of randomization, with the exception of cases of deaths within 118 days after randomization. Patients did not undergo tumor assessment and were still surviving after baseline assessment; the censored date will be the date of randomization. If the patient's PD/death occurs during lost to follow-up of 2 or more consecutive tumor assessment visits or in the absence of effective tumor assessment results, then the last effective RECIST tumor evaluation time before the consecutive lost to follow-up is censored. If the patient started a new antitumor treatment before the record of PD or death during the study period, the last effective RECIST tumor assessment time before the initiation of the new antitumor treatment is censored.

[h] The median PFS and survival rate were estimated using the Kaplan-Meier method.

[i] The HR and its 95% CI were estimated using the stratified Cox proportional hazards model. Stratification factors were actually collected through the electronic case report forms, including the prior use of VEGF inhibitors (yes/no) and *K-RAS* genotype (wild type/mutant type).

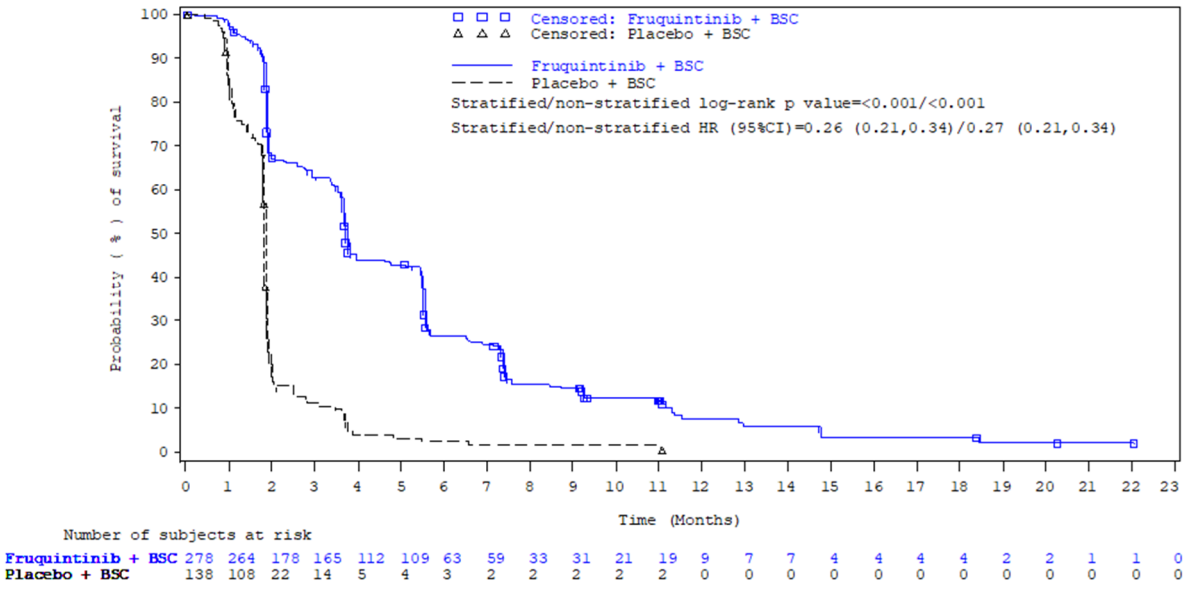
[j] The *P* value was calculated using stratified log-rank (fruquintinib versus placebo).

Source: FRESCO CSR, Table 13.

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-16 に示した。

PFS の Kaplan-Meier 曲線は、治験期間を通してフルキンチニブ群はプラセボ群と比較して良好に推移した。

図 2.7.3.2-16　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）



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

1）無増悪生存期間の感度分析

事前に規定した感度分析の結果の要約を表 2.7.3.2-22 に示した。

事前に規定した 2 つの感度分析を実施し、異なる解析要素（例：非層別 Cox モデル及び打切りルールの変更）の影響を評価した。これらの解析は、PFS のベネフィットの大きさ及び PFS 解析の頑健性を裏付けている。

表 2.7.3.2-22　無増悪生存期間の感度分析の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Type of Data Summary	HR (95% CI) (Fruquintinib vs Placebo)	*P* value
PFS: sensitivity analysis—unstratified Cox model (ITT Population) [a]	0.27 (0.21, 0.34)	<.001
PFS: sensitivity analysis—Patients who started a new anticancer therapy considered as progressed at the start of new anticancer treatment (ITT Population) [b]	0.27 (0.21, 0.34)	<.001

Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival; vs = versus.
[a] *P*-values are calculated from nonstratified log-rank tests (fruquintinib + BSC vs placebo + BSC). HRs and its 95% CIs are calculated from nonstratified Cox proportional hazard models.
[b] *P*-values are calculated from stratified log-rank tests (fruquintinib + BSC vs placebo + BSC). HRs and its 95% CIs are calculated from stratified Cox proportional hazard models.
Source: FRESCO CSR, Table 14.2.5.2 and Table 14.2.5.3.

2）無増悪生存期間のサブグループ解析

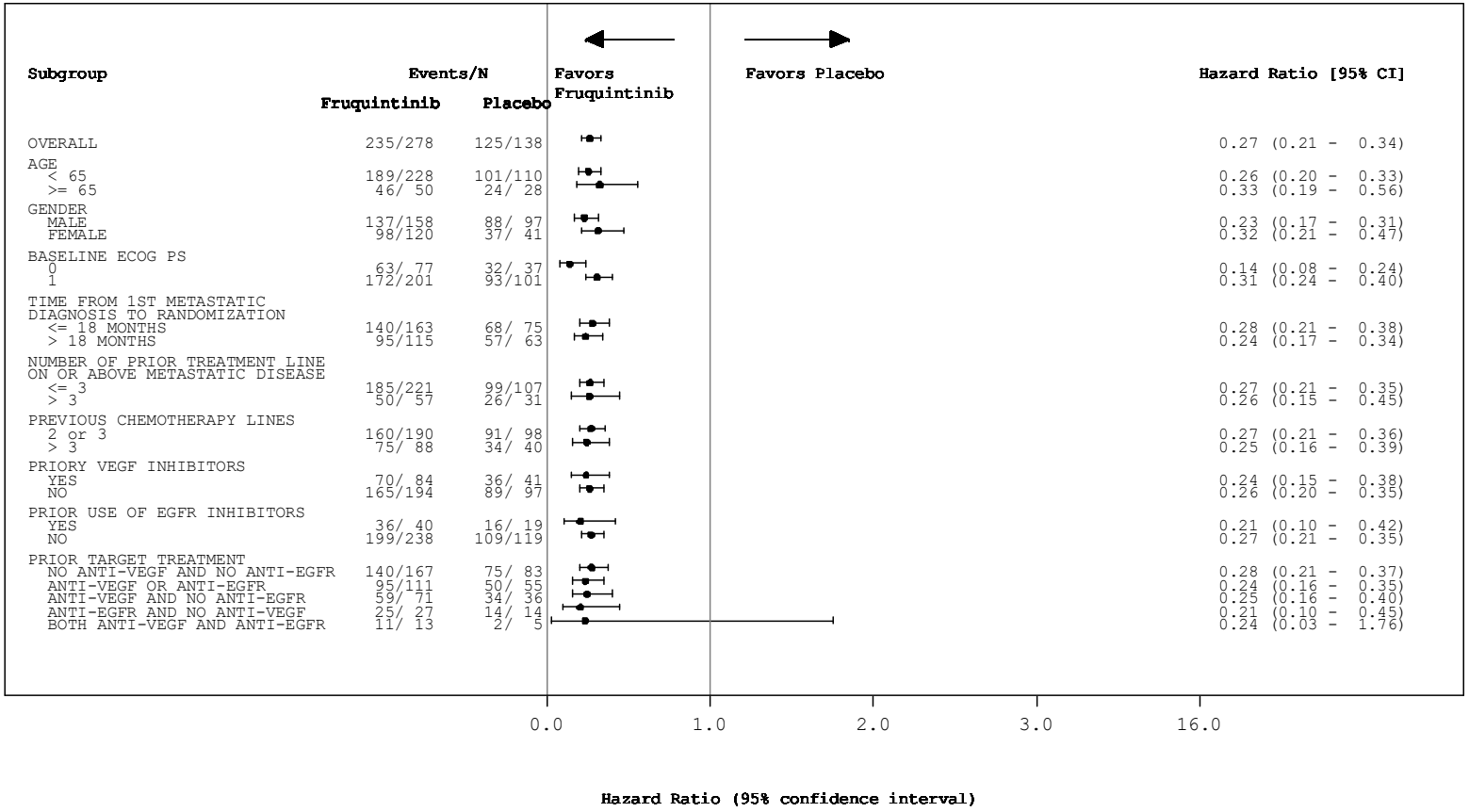
事前に規定した一連のサブグループにおける PFS の HR の forest plot を図 2.7.3.2-17 に示した。

サブグループ解析の結果は、PFS の主要解析と一致しており、HR が 1.0 未満であったことから、プラセボ群よりもフルキンチニブ群の方が優れていることが示された。一部のサブグループでは被験者数が少なくなり、95% CI の幅が広かった。

患者の年齢、前治療ライン数、抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法の治療歴、*K-RAS* 遺伝子の状態、原発腫瘍部位、単一又は複数の転移の有無にかかわらず、フルキンチニブ群はプラセボ群を上回る一貫したベネフィットを示した。

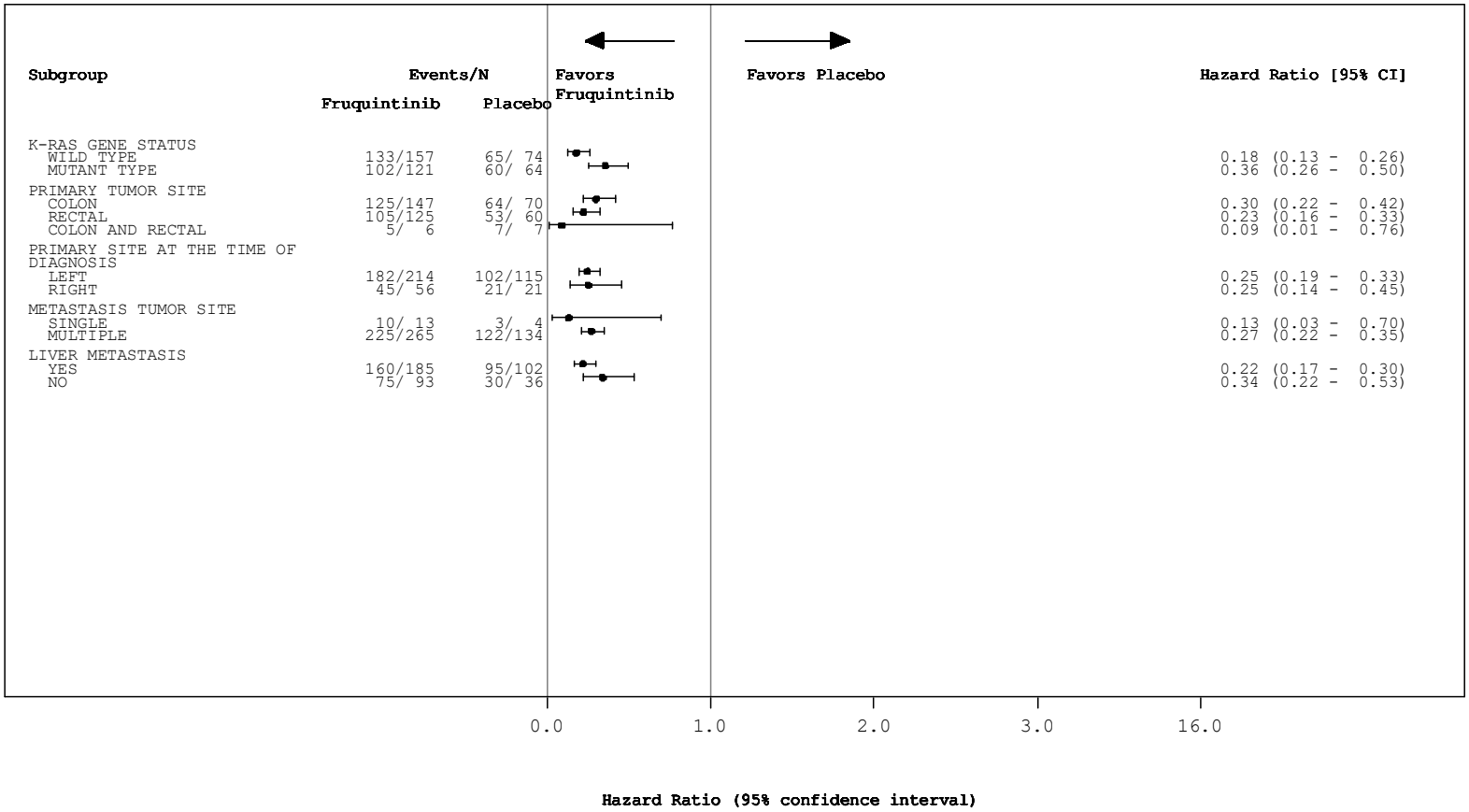
この結果から、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団におけるフルキンチニブの臨床的ベネフィットを更に裏付けている。

図 2.7.3.2-17　無増悪生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）



62

図 2.7.3.2-17　無増悪生存期間のサブグループ解析（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）（続き）



Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; *K-RAS* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; N = number of patients; VEGF = vascular endothelial growth factor.
Note: The HR and 95% CI were calculated using the unstratified Cox proportional hazards model. 95% CI was estimated using the Kaplan-Meier method.
Source: FRESCO CSR, Figure 6.

63

（11）最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率

BOR、ORR 及び DCR の結果の要約を表 2.7.3.2-23 に示した。

治験責任医師の評価で、フルキンチニブ群では 1 例（0.4%）が CR、12 例（4.3%）が PR を達成した。プラセボ群では CR 又は PR を達成した被験者はいなかった。SD を達成した被験者の数は、プラセボ群〔17 例（12.3%）〕と比較してフルキンチニブ群〔160 例（57.6%）〕で多かった。

ORR は、フルキンチニブ群〔13 例（4.7%）、p=0.012〕でプラセボ群（0 例）よりも有意に高かった。

DCR は、フルキンチニブ群〔173 例（62.2%）、p<0.001〕でプラセボ群〔17 例（12.3%）〕よりも有意に高かった。

表 2.7.3.2-23　最良総合効果、客観的奏効率及び病勢コントロール率の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Statistics	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138
BOR[a], n (%)		
CR	1 (0.4)	0
PR	12 (4.3)	0
SD	160 (57.6)	17 (12.3)
PD	87 (31.3)	98 (71.0)
Not assessable[b]	18 (6.5)	23 (16.7)
Confirmed ORR[c]: CR + PR, n (%)	13 (4.7)	0
Exact 95% CI[d]	2.51, 7.86	0.00, 2.64
Odds ratio (95% CI)	(1.993, -)	
P value of exact test	.012	
DCR: CR + PR + SD for at least 8 weeks, n (%)	173 (62.2)	17 (12.3)
Exact 95% CI[d]	56.25, 67.95	7.34, 18.99
Odds ratio (95% CI)	12.159 (6.867, 21.529)	
P value of CMH test	< .001	

Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CR = complete response; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; *K-Ras* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; N/n = number of patients; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[a] The number of subjects in each category as a percentage of the total number of subjects in the relevant analysis sets.

[b] 37 subjects had no postbaseline evaluation results, thus the BOR was “non-evaluable.”

[c] ORR = CR + PR; DCR = CR + PR + SD. The ORR and DCR were calculated in percentages.

[d] For the ORR and the DCR, the exact 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method. The stratified CMH test was used to test for differences in ORR or DCR between the treatment arms. A stratified exact test was performed instead of a CMH test because the number of objective responses was not sufficient to conduct a CMH test. Stratification factors were collected through the electronic case report forms, including the prior use of VEGF inhibitors (yes/no) and *K-RAS* gene status (wild-type/mutant type).

Source: FRESCO CSR, Table 14 and Table 14.2.3.1.

（12）奏効期間

奏効（CR 又は PR）が認められた被験者の DOR を算出した。フルキンチニブ群の奏効例は 13 例であり、プラセボ群では認められなかった。フルキンチニブ群の DOR 中央値は推定不能（95% CI: [5.6, 推定不能]）であった（FRESCO 試験　総括報告書　表 14.2.6）。

（13）結論

本試験では、主要評価項目であるOSを達成し、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるOSの延長が認められた〔層別HR: 0.65（95% CI: [0.51, 0.83]）、層別ログランク検定 p<0.001）〕。多くの前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者において、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で死亡リスクが35%低下した。OSの中央値は、フルキンチニブ群で9.3ヵ月（95% CI: [8.2, 10.5]）、プラセボ群で6.6ヵ月（95% CI: [5.9, 8.1]）であり、フルキンチニブ群で2.7ヵ月延長した。9ヵ月生存率は、フルキンチニブ群51.3%、プラセボ群34.7%であった。

OSの延長を支持する統計学的に有意なPFSの延長〔層別HR: 0.26（95% CI: [0.21, 0.34]）、層別ログランク検定 p<0.001）〕も示された。PFSの中央値は、フルキンチニブ群で3.7ヵ月（95% CI: [3.7, 4.6]）、プラセボ群で1.8ヵ月（95% CI: [1.8, 1.8]）であった。PFSの結果から、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で疾患進行又は死亡のリスクが74%低下した。

感度分析及び事前に規定したサブグループ解析の結果は、OS及びPFSの主要解析の結果と一致していた。具体的には、ECOG performance status、年齢、*K-RAS*遺伝子の状態、多発転移の存在、肝転移、原発腫瘍部位、前治療ライン数、抗VEGF療法又は抗EGFR療法の前治療歴についてのサブグループ解析の結果が主要解析の結果と一致していた。

臨床的ベネフィットは、プラセボ投与被験者と比較してフルキンチニブ投与被験者でORR及びDCRの改善が一層示された。ORRは、フルキンチニブ群で4.7%（CR 1例を含む13例）、プラセボ群で0%であった。DCRは、フルキンチニブ群とプラセボ群でそれぞれ62.2%（173例）及び12.3%（17例）であった（表 2.7.3.2-24）。

FRESCO試験の成績全体から、フルキンチニブの投与により臨床的に意義のある有効性の改善が得られた。これは、*K-RAS*遺伝子の状態、原発腫瘍部位、前治療ライン数、抗VEGF療法又は抗EGFR療法の有無にかかわらず、2レジメンの前治療を受けた患者にとってフルキンチニブは重要な選択肢であることを強く支持しており、TAS-102及び／又はレゴラフェニブの前治療歴のない広範な転移性結腸・直腸癌患者集団に対する治療機会を提供するものであり、高いアンメットメディカルニーズが存在する。

FRESCO試験のITT解析対象集団の有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-24 に示す。

表 2.7.3.2-24 FRESCO 試験の有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO 試験）

Efficacy Parameter	Fruquintinib (N=278)	Placebo (N=138)	Treatment effect Fruquintinib vs Placebo, (95% CI)	2-sided *P* value
OS Primary Endpoint				
Median OS (95% CI)	9.30 months (8.18, 10.45)	6.57 months (5.88, 8.11)	HR 0.65 [a] (0.51, 0.83)	<0.001[b]
Secondary Endpoints				
Median PFS (95% CI)	3.71 months (3.65, 4.63)	1.84 months (1.81, 1.84)	HR 0.26 [a] (0.21, 0.34)	<0.001[b]
Confirmed ORR (CR+PR), n (%)	13 (4.7)	0 (0)	Odds ratio (1.993, -)	0.012[c]
DCR (CR + PR + SD), n (%)	173 (62.2)	17 (12.3)	Odds ratio 12.16 (6.87, 21.53)	<0.001[c]

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; CSR = clinical study report; DCR = disease control rate; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = Intent-to-treat; N/n = number of patients; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease; vs = versus.
Note: The median OS and PFS were estimated based on the Kaplan-Meier method.
[a] Stratified HRs and its 95% CIs were calculated from stratified Cox proportional hazards model (accounting for the stratification factors), in which treatment group is the only covariate in the model.
[b] *P* value was calculated from stratified log-rank test adjusting for the stratification factors.
[c] *P* value was calculated using stratified Cochran-Mantel-Haenszel test adjusting for the stratification factors.
Source: FRESCO CSR, Table 11, Table 13, and Table 15.

2.7.3.2.2 有効性を裏付ける試験（参考資料とした試験）

2.7.3.2.2.1 2015-013-00US1 試験

（1）治験デザイン

2015-013-00US1 試験は、米国人癌患者を対象として、フルキンチニブの RP2D（中国で承認された用量）を確認するための安全性、忍容性、抗腫瘍効果及び PK を評価する第 1/1b 相、非盲検、用量漸増／拡大投与試験であり、米国人の転移性結腸・直腸癌患者集団を対象としてフルキンチニブの有効性及び安全性を評価するために実施した。米国の 12 施設で合計 127 例が登録された。

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

用量漸増期

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

用量漸増期の主要評価項目は、各コホートにおける DLT の発現率とした（主要解析の詳細は 2015-013-00US1 試験の総括報告書を参照）。副次評価項目は、PK パラメータ、OS、PFS、ORR、DCR、DOR 及び腫瘍サイズのベースラインからの変化率（ECIST 第 1.1 版に基づく）とした。

最初の 6 例の被験者にフルキンチニブ 3 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬のスケジュールで投与した。最初の 6 例で DLT 観察期間中（すなわち、サイクル 1 の 1～28 日目）に DLT の発現が 1 件以下であった場合、用量を 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬に増

量することとした。腫瘍評価はスクリーニング時及びその後 8 週間ごと（±1 週）、すなわち、サイクル 3 Day 1、サイクル 5 Day 1、サイクル 7 Day 1 等（奇数サイクル）に実施した。治験責任医師は、RECIST 第 1.1 版に基づき治療効果を評価した。死亡又は試験終了まで被験者を追跡した。

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

拡大投与期

拡大投与期の主要目的は、進行・難治性固形癌（転移性結腸・直腸癌又は転移性乳癌）患者を対象に、RP2D でのフルキンチニブの抗腫瘍効果を評価することであった。合計 81 例の被験者が転移性結腸・直腸癌コホートに登録され、41 例がコホート B、40 例がコホート C に組入れられた。フルキンチニブの RP2D（5 mg を 1 日 1 回 3 週間連日経口投与し、1 週間休薬）を 28 日間の治療サイクルごとに投与し、疾患進行、死亡、忍容不能な毒性の発現、又は治験薬のベネフィットが得られないと治験責任医師が判断するまで投与した。

コホート B 及びコホート C の適格患者は 18 歳以上の転移性結腸・直腸癌患者で、組織学的又は細胞学的に確認された結腸又は直腸の腺癌を有し、RECIST 第 1.1 版に定義される測定可能病変を有し、ECOG performance status は 0 又は 1 であることとした。また、患者は過去にフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、抗 VEGF 療法、並びに *RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法を受けていなければならないこととした。さらに、コホート B の患者は、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを投与中に進行が認められた、あるいは忍容不能な毒性が認められた患者であり、FRESCO-2 試験と類似した患者集団である。コホート C の患者は、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブの投与を禁止されていた。本コホートは FRESCO 試験と類似した患者集団である。すべての患者の組入れ基準は 2015-013-00US1 試験の治験総括報告書 9.2 項に示した。

拡大投与期の主要評価項目は PFS であった。副次評価項目は、RECIST 第 1.1 版に基づく ORR、DCR、DOR、OS 及び腫瘍サイズのベースラインからの変化率、PK パラメータの決定、並びに安全性パラメータ（有害事象、診察、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導 ECG、心エコー）の評価とした。

本試験の転移性結腸・直腸癌患者の PK データを有効性の E-R 解析に含めた。この解析の要約を 2.7.3.4.2 に示した。E-R 解析の方法及び結果の詳細は、2.7.2 3.3.3 を参照する。

用量漸増期では、フルキンチニブ 3 mg 3 週間投与／1 週間休薬コホート及び 5 mg 3 週間投与／1 週間休薬コホートに各 7 例を登録した。フルキンチニブ 3 mg 3 週間投与／1 週間休薬コホートの 1 例にサイクル 2 で DLT（Grade 4 の高血圧）が発現した。単一コホートで報告された DLT は 1 件のみであり、最大耐量（MTD）には達しなかった。RP2D はフルキンチニブ 5 mg 3 週間投与／1 週間休薬と決定され、この用量は拡大投与期で投与された。

2015-013-00US1 試験の結果を第 3 相ピボタル試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）の結果と比較するため、拡大投与期の転移性結腸・直腸癌患者（コホート B 及びコホート C）の結果のみを本項に示した。

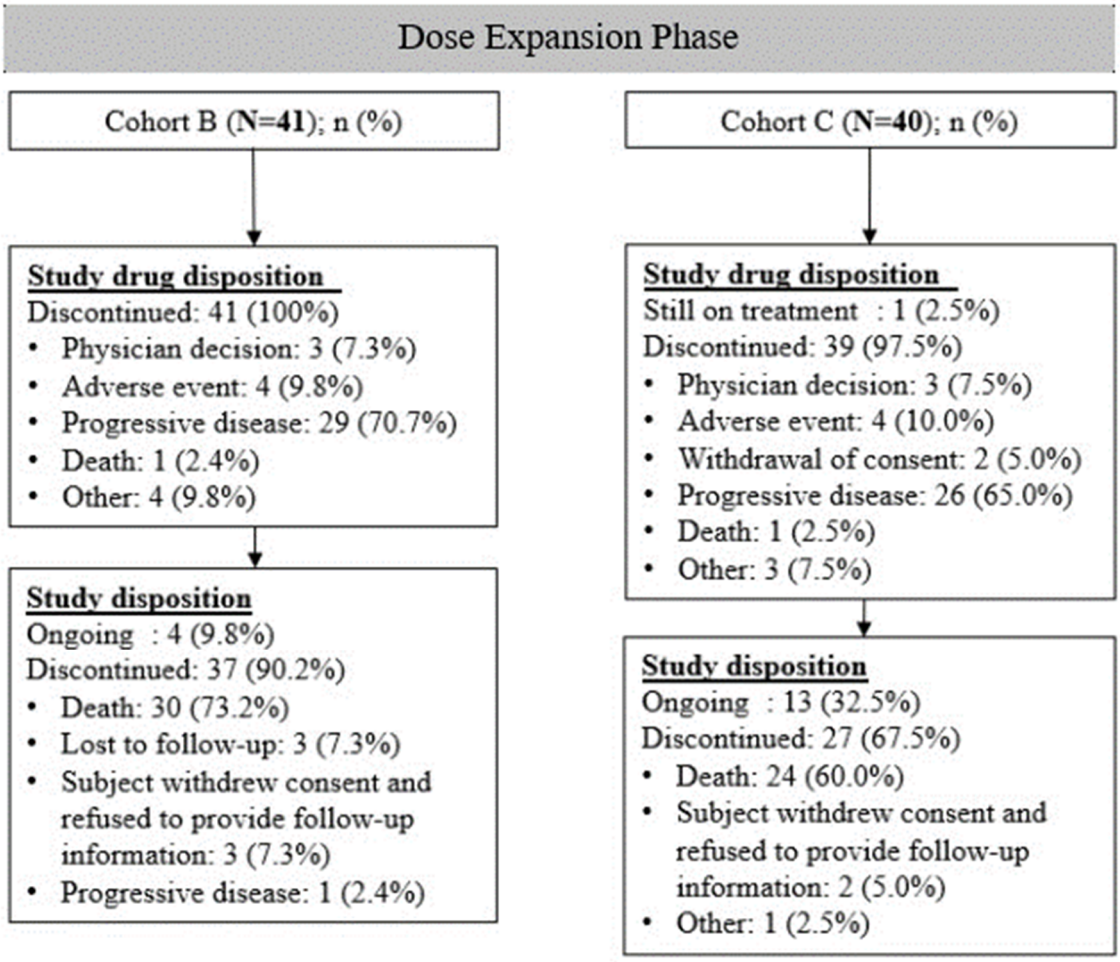
（2）被験者の内訳及び対象集団

被験者の内訳を図 2.7.3.2-18 に示した。

2022 年 1 月 14 日のデータカットオフ時点で、本試験の拡大投与期において、計 81 例の転移性結腸・直腸癌患者が治験薬を 1 回以上投与された。コホート B は 41 例（FRESCO-2 試験の被験者集団と同様に、TAS-102 又はレゴラフェニブの前治療を受けた患者）、コホート C は 40 例（FRESCO 試験の被験者集団と同様に、TAS-102 及びレゴラフェニブの前治療を受けていない患者）であった。

投与中止の主な理由は疾患進行であった〔コホート B 及び C でそれぞれ 29 例（70.7%）及び 26 例（65.0%）〕。

図 2.7.3.2-18　被験者の内訳（2015-013-00US1 試験）



Abbreviations: CSR = clinical study report; N = number of patients.
Source: 2015-013-00US1 CSR, Figure 2.

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約を表 2.7.3.2-25 に示した。

コホート B 及びコホート C の大部分は、男性（それぞれ 51.2%及び 60.0%、以下同順）であり、白人（80.5%及び 82.5%）であった。年齢の中央値はそれぞれ 57.66 歳（範囲：33.9～75.8 歳）及び 56.56 歳（範囲：39.3～77.3 歳）であり、被験者の大部分はベースラインの ECOG performance status が 1 であった（63.4%及び 55.0%）。

表 2.7.3.2-25 人口統計学的及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験）

Characteristics	Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) N = 41	Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) N = 40
Age, years[a]		
Median (min, max)	57.66 (33.9, 75.8)	56.56 (39.3, 77.3)
Age Categories, n (%)		
< 65 years	27 (65.9)	31 (77.5)
≥ 65 years	14 (34.1)	9 (22.5)
Sex, n (%)		
Male	21 (51.2)	24 (60.0)
Female	20 (48.8)	16 (40.0)
Race, n (%)		
Asian	1 (2.4)	3 (7.5)
Black or African American	4 (9.8)	4 (10.0)
White	33 (80.5)	33 (82.5)
Other	3 (7.3)	0
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	2 (4.9)	1 (2.5)
Not Hispanic or Latino	38 (92.7)	39 (97.5)
Missing	1 (2.4)	0
BMI (kg/m^2)[b]		
n	37	38
Median (min, max)	29.07 (17.8, 47.1)	26.56 (18.5, 48.2)
ECOG PS, n (%)		
0	15 (36.6)	18 (45.0)
1	26 (63.4)	22 (55.0)

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; N/n = number of patients; TAS-102 = trifluridine/tipiracil.

Notes: Cohort B – refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib; Cohort C – refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib. Percentages were based on the number of patients in each treatment or disease group. Baseline was defined as the last nonmissing value prior to, or on the first date of administration of study drug; must have been prior to the time of study drug administration.

[a] Age was calculated relative to informed consent date.

[b] BMI (kg/m^2) = weight(kg)/height$(m)^2$.

Source: 2015-013-00US1 CSR, Table 18.

ベースラインの癌特性の要約を表 2.7.3.2-26 に示した。

全体として、癌の初回診断から登録までの期間の中央値はコホート B で 45.83 ヵ月（範囲：15.5～128.8 ヵ月）、コホート C で 38.18 ヵ月（範囲：8.7～128.1 ヵ月）であり、転移後の罹患期間の中央値はコホート B で 36.70 ヵ月（範囲：0.9～105.7 ヵ月）、コホート C で 30.03 ヵ月（範囲：1.1～96.9 ヵ月）であった。ほぼすべての被験者が初回診断時にステージ IV であった（コホート B で 97.6%、コホート C で 100%）。コホート B（82.9%）及びコホート C（77.5%）の大部分の被験者では、結腸が原発部位であった。

表 2.7.3.2-26　ベースラインの癌特性の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験）

Characteristics	Cohort B N = 41	Cohort C N = 40
Time Since First Diagnosis, months[a]		
n	41	40
Median (Q1, Q3)	45.83 (36.14, 64.23)	38.18 (21.31, 67.61)
Min, Max	15.5, 128.8	8.7, 128.1
Disease Stage at Enrollment, n (%)		
Stage I	0	0
Stage II	0	0
Stage III	1 (2.4)	0
Stage IV	40 (97.6)	40 (100.0)
Primary Site, n (%)		
Colon	34 (82.9)	31 (77.5)
Rectal	6 (14.6)	9 (22.5)
Stomach	1 (2.4)	0
Time From First Metastasis, months[a]		
N	41	40
Median (min, max)	36.70 (0.9, 105.7)	30.03 (1.1, 96.9)
Metastasis, n (%)		
Yes	41 (100.0)	40 (100.0)
Liver Metastasis, n (%)[b]		
Yes	30 (73.2)	21 (52.5)
No	11 (26.8)	19 (47.5)
Histological Classification at Enrollment, n (%)		
Adenocarcinoma	41 (100.0)	39 (97.5)
Other	0	1 (2.5)
Prior Use of VEGFR Inhibitor, n (%)		
Yes	26 (63.4)	24 (60.0)
No	15 (36.6)	16 (40.0)
Prior Use of VEGF Inhibitor, n (%)		
Yes	29 (70.7)	33 (82.5)
No	12 (29.3)	7 (17.5)
Time Since Last Systemic Antineoplastic Therapies, months[a, c]		
n	38	39
Median (Q1, Q3)	1.33 (1.08, 2.53)	1.71 (1.12, 3.22)
Min, Max	0.6, 26.1	0.9, 56.8

Abbreviations: CSR = clinical study report; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; TAS-102 = trifluridine/tipiracil; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.

Notes: Cohort B – refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib; Cohort C – refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib. Percentages are based on the number of patients in each treatment or disease group.

[a] Relative to first dose of study treatment, it is calculated as (date of first dose of study treatment – date of interested event) /30.4375.

[b] The status of liver metastasis at baseline is obtained whether there is liver involvement based on the target/non-target lesion assessment at baseline.

[c] Only previous chemotherapy lines are included for analysis.

Source: 2015-013-00US1 CSR, Table 19 and Table 14.1.3.

（3）曝露状況

曝露状況の要約を表 2.7.3.2-27 に示した。

合計 81 例が 1 回以上のフルキンチニブの投与を受け、コホート B は 41 例、コホート C は 40 例であった。曝露期間の中央値は、コホート B で 135 日（範囲：9～699 日）、コホー

トCで99日（範囲：8～602日）であった。投与サイクル数の中央値は、コホートBで4.0サイクル（範囲：1～25サイクル）、コホートCで3.0サイクル（範囲：1～21サイクル）であった。コホートB及びコホートCの予定用量に対する割合の中央値は、それぞれ71.72%及び71.43%であった。コホートB及びコホートCの相対用量強度の中央値は、それぞれ95.82%（範囲：50.4%～101.1%）及び92.70%（範囲：15.4%～119.0%）であり、大部分の被験者が投与スケジュールを遵守し、予定された用量強度を達成したことが示唆された。

表 2.7.3.2-27　曝露状況の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験）

Category	Cohort B (N = 41)	Cohort C (N = 40)
Total Duration of Exposure, days[a]		
n	41	40
Median (Q1, Q3)	135.0 (29.0, 188.0)	99.0 (56.0, 189.0)
Min, max	9, 699	8, 602
Number of Treatment Cycles Received[b]		
n	41	40
Median (Q1, Q3)	4.0 (1.0, 7.0)	3.0 (2.0, 6.5)
Min, max	1, 25	1, 21
Relative Dose Intensity (%)[c]		
n [e]	40	39
Median (Q1, Q3)	95.82 (82.04, 100.00)	92.70 (52.70, 99.03)
Min, max	50.4, 101.1	15.4, 119.0
Percentage Intended Dose (%)[d]		
n	41	39
Median (Q1, Q3)	71.72 (67.41, 75.00)	71.43 (64.86, 74.26)
Min, max	22.2, 75.9	12.5, 76.4

Abbreviations: CSR = clinical study report; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; TAS-102 = trifluridine/tipiracil.

Notes: Cohort B – refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib; Cohort C – refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib. Percentages were based on the number of patients in each treatment or disease group.

[a] Total duration of exposure (days) was calculated from the first dose day of study drug in Cycle 1 to the last dose date of study drug + 8 days or death date, whichever came earlier if treatment was discontinued, or to the cutoff date, if treatment was still ongoing.

[b] The number of cycles in which at least 1 dose of study drug was taken.

[c] Relative dose intensity was defined as 100% times the actual dose intensity divided by (5 × 21/28 [mg/day]).

[d] Calculated as 100% times the actual duration of exposure divided by total duration of exposure. Given the dose schedule of a 4-week in the protocol, 3 weeks on/1 week off, the reference value is 75%.

[e] Patients who did not have drug accountability data of capsules taken, eg, entered the first cycle of treatment and did not return the study drug, were not included in the calculation.

Source: 2015-013-00US1 CSR, Table 20 and Table 14.1.5.2.

（4）2015-013-00US1 試験の有効性の結果

1）無増悪生存期間

2015-013-00US1 試験の安全性解析対象集団における PFS の要約を表 2.7.3.2-28 に示した。

PFS の中央値は、コホート B で 4.67 ヵ月（95% CI: [2.89, 4.86]）、コホート C で 3.75 ヵ月（95% CI: [2.00, 5.49]）であった。

表 2.7.3.2-28　無増悪生存期間の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験）

Characteristics	Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) N = 41 n (%)	Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) N = 40 n (%)
Number of Patients with PFS Events, n (%)	36 (87.8)	37 (92.5)
RECIST PD	31 (75.6)	30 (75.0)
Death in absence of RECIST PD	5 (12.2)	7 (17.5)
Number of Patients Censored, n (%)	5 (12.2)	3 (7.5)
Reasons for Censoring, n (%)		
No RECIST Progression or Death	2 (33.3)	2 (66.7)
Progression after 2 or more consecutive missed tumor assessments	0	0
No evaluable baseline tumor assessment	0	0
No evaluable tumor assessment after first dose of study treatment	0	1 (33.3)
New anticancer treatment prior to documented disease progression or death on study	4 (66.7)	0
Patient discontinues the study drug due to PD	29 (70.7)	26 (65.0)
PFS (months)[a], median (95% CI)[b]	4.67 (2.89, 4.86)	3.75 (2.00, 5.49)
Probability (%) of PFS (95% CI)		
3 months	67.32 (52.73, 81.91)	58.29 (42.65, 73.93)
4 months	62.03 (46.86, 77.21)	55.64 (39.87, 71.41)
5 months	56.64 (41.05, 72.23)	42.39 (26.68, 58.11)
6 months	31.15 (16.12, 46.19)	31.79 (16.97, 46.62)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; mCRC = metastatic colorectal cancer; N/n = number of patients; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TAS-102 = trifluridine/tipiracil.
Notes: Cohort B – refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib; Cohort C – refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib. Percentages were based on the number of patients in each treatment or disease group.
[a] Calculated using the Kaplan-Meier method.
[b] Calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
Source: 2015-013-00US1 CSR, Table 23 and Table 14.2.4.

2）全生存期間

安全性解析対象集団におけるコホート B 及びコホート C の OS の要約を表 2.7.3.2-29 に示した。

OS の中央値は、コホート B で 8.71 ヵ月（95% CI: [6.57, 11.47]）及びコホート C で 10.64 ヵ月（95% CI: [5.16, 19.32]）であった。

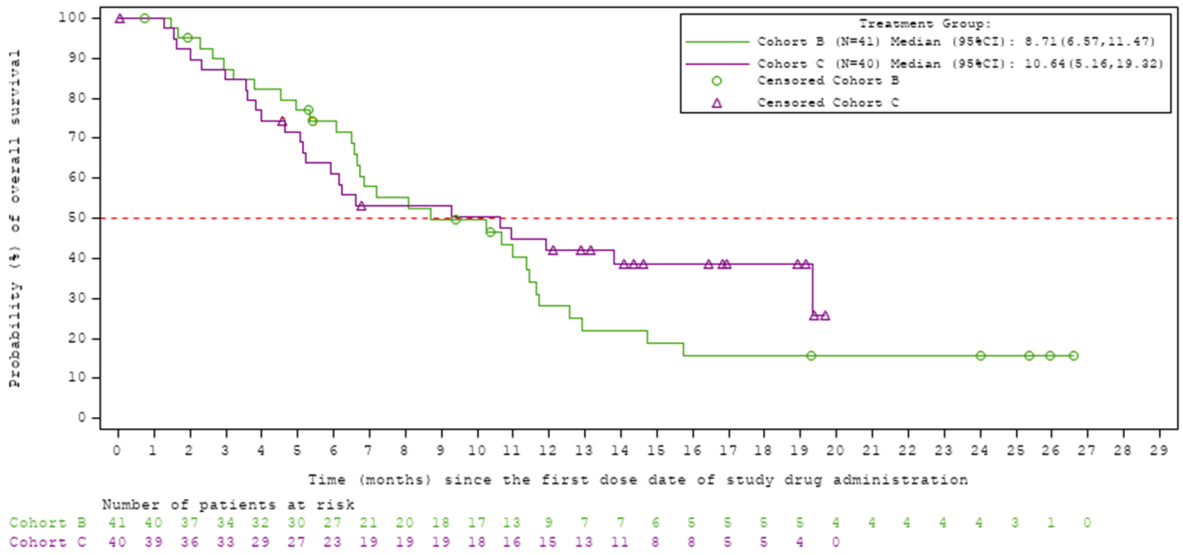
コホート B 及びコホート C における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-19 に示した。

表 2.7.3.2-29　全生存期間の要約（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験）

Characteristics	Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) N = 41 n (%)	Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) N = 40 n (%)
Number of Deaths, n (%)	30 (73.2)	24 (60.0)
Number of Patients Censored, n (%)	11 (26.8)	16 (40.0)
Reasons for Censoring, n (%)		
Still alive at cutoff date [a]	4 (36.4)	13 (81.3)
Terminated study before death [a]	7 (63.6)	3 (18.8)
OS (months)[b]		
Median (95% CI)	8.71 (6.57, 11.47)	10.64 (5.16, 19.32)
Probability (%) of Being Alive (95% CI) [c]		
3 months	87.30 (76.89, 97.71)	84.62 (73.29, 95.94)
6 months	74.37 (60.66, 88.09)	61.08 (45.65, 76.51)
9 months	49.58 (33.50, 65.66)	53.11 (37.28, 68.94)
12 months	28.00 (12.92, 43.08)	41.93 (26.09, 57.77)
15 months	18.67 (5.42, 31.91)	38.44 (22.50, 54.37)
18 months	15.55 (3.19, 27.92)	38.44 (22.50, 54.37)
Duration (months) of Follow-up [b, d], median (95% CI)	24.02 (19.29, 25.95)	16.43 (13.14, 18.89)

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; mCRC = metastatic colorectal cancer; N/n = number of patients; OS = overall survival; TAS-102 = trifluridine/tipiracil.
Notes: Cohort B – refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib; Cohort C – refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib. Unless otherwise specified, percentages were based on the number of patients in each treatment or disease group.
[a] Percentage was based on the number of censored patients.
[b] Calculated using the Kaplan-Meier method.
[c] Calculated using the Brookmeyer-Crowley method.
[d] Duration (months) to follow-up refers to the time interval between date of first study drug administration and last date known to be alive for patients who have not been reported to have died by the time of analysis. Patients who were reported to have died were censored at death date.
Source: 2015-013-00US1 CSR, Table 24 and Table 14.2.5.

図 2.7.3.2-19　コホート B 及びコホート C の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（安全性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験）



Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; N= number of patients.
Source:2015-013-00US1 CSR, adapted from Figure 5.

3）最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率

2015-013-00US1 試験の有効性解析対象集団における最良抗腫瘍効果の要約を表 2.7.3.2-30 に示した。

コホート B 及びコホート C において抗腫瘍効果が認められた。PR は、コホート B で 1 例（2.4%）、コホート C で 2 例（5.1%）に認められた。ORR はコホート B で 2.4%（1 例）、コホート C で 5.1%（2 例）であり、DCR はコホート B で 68.3%（28 例）、コホート C で 59.0%（23 例）であった。

表 2.7.3.2-30 最良抗腫瘍効果の要約（有効性解析対象集団）（2015-013-00US1 試験）

Statistics	Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) N = 41 n (%)	Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) N = 39 n (%)
Best Overall Response, n (%)		
CR	0	0
PR	1 (2.4)	2 (5.1)
SD	27 (65.9)	21 (53.8)
Unconfirmed CR	0	0
Unconfirmed PR	1 (2.4)	0
PD	10 (24.4)	12 (30.8)
NE	3 (7.3)	2 (5.1)
NA	0	2 (5.1)
Confirmed Objective Response Rate (CR + PR)		
n (%)	1 (2.4)	2 (5.1)
Exact 95% CI[a]	0.06, 12.86	0.63, 17.32
Disease Control Rate (CR + PR + SD for at least 7 Weeks)		
n (%)	28 (68.3)	23 (59.0)
Exact 95% CI[a]	51.91, 81.92	42.10, 74.43
Objective Response Rate Regardless of Confirmation (Any CR + Any PR regardless of Confirmation)		
n (%)	2 (4.9)	2 (5.1)
Exact 95% CI[a]	0.60, 16.53	0.63, 17.32

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; mCRC = metastatic colorectal cancer; N/n = number of patients; NA = not applicable; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; TAS-102 = trifluridine/tipiracil.
Notes: Cohort B – refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib; Cohort C – refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib. Percentages were based on the number of patients in each treatment or disease group.
[a] The 95% CI for the proportion was calculated using the exact Clopper-Pearson method.
Source: 2015-013-00US1 CSR, Table 22.

4）奏効期間

奏効（CR 又は PR）した被験者の DOR を算出した。奏効例はコホート B で 1 例、コホート C で 2 例であった。DOR の中央値はコホート B で 4.04 ヵ月（95% CI: [推定不能, 推定不能]）、コホート C で推定不能（95% CI: [5.65, 推定不能]）であった（2015-013-00US1 試験総括報告書、表 14.2.3）。

（5）結論

本試験は、米国人癌患者を対象としてフルキンチニブの RP2D（中国における承認用量）を評価した試験であった。本試験の転移性結腸・直腸癌患者は、前治療歴が多いにもかかわらず、中国で実施された他の試験でフルキンチニブの投与を受けた患者と同程度の抗腫瘍効果を示した。これらの結果から、民族的背景又は前治療歴を問わず、転移性結腸・直腸癌患者の治療におけるフルキンチニブとその用法・用量の有効性が示された。

ORR はコホート B で 2.4%（1 例）、コホート C で 5.1%（2 例）であり、転移性結腸・直腸癌患者で抗腫瘍効果が認められ、DCR はコホート B で 68.3%（28 例）、コホート C で 59.0%（23 例）であった。

OS の中央値は、コホート B 及びコホート C でそれぞれ 8.71 ヵ月（95% CI: [6.57, 11.47]）及び 10.64 ヵ月（95% CI: [5.16, 19.32]）であり、PFS の中央値は、コホート B 及びコホート C でそれぞれ 4.67 ヵ月（95% CI: [2.89, 4.86]）及び 3.75 ヵ月（95% CI: [2.00, 5.49]）であった。

FRESCO-2 試験と類似した被験者集団であるコホート B の有効性の結果は、FRESCO-2 試験と同様であった。コホート C（FRESCO 試験と類似した被験者集団）の有効性の結果も FRESCO 試験と同様であり、これらの結果から、欧州、米国人、中国人及び日本人の転移性結腸・直腸癌患者で一貫した OS 及び PFS が示された。

表 2.7.3.2-31　有効性の要約（2015-013-00US1 試験）

Statistics	Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) N = 41 n (%)	Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) N = 40 n (%)
Number of Patients in Safety Population	41	40
OS		
Median OS, months (95% CI) [a]	8.71 (6.57, 11.47)	10.64 (5.16, 19.32)
PFS (Investigator-Assessed)		
Median PFS, months (95% CI) [a]	4.67 (2.89, 4.86)	3.75 (2.00, 5.49)
Number of Patients in the Efficacy Population	41	39
ORR		
ORR, n (%)	1 (2.4)	2 (5.1)
Exact 95% CI[b]	0.06, 12.86	0.63, 17.32
DCR		
DCR, n (%)	28 (68.3)	23 (59.0)
Exact 95% CI[b]	51.91, 81.92	42.10, 74.43

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; N/n = number of patients; DCR = disease control rate; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

[a] Calculated using the Kaplan-Meier method.

[b] The 95% CI for the proportion was calculated using the exact Clopper-Pearson method.

Source: 2015-013-00US1 CSR, Table 22, Table 23, Table 24, and Table 14.2.2.

2.7.3.2.2.2 フルキンチニブの抗腫瘍効果を裏付ける第 1 相及び第 2 相試験の結果

（1）2012-013-00CH3 試験

2012-013-00CH3 試験は、2 ライン以上の標準治療（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含むレジメンと定義）が無効であった 18 歳以上の進行結

腸・直腸癌患者を対象として、フルキンチニブの 2 種類の異なる投与レジメン（4 mg 1 日 1 回連日投与又は 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）を比較するために中国で実施された、第 1b 相、2 施設共同、ランダム化、非盲検試験である。患者の組入れ基準としてベバシズマブやアフリベルセプトなどの抗 VEGF 療法の使用は許容されていたが、必須ではなかった。VEGFR 阻害剤（例：治験実施時点で利用可能な低分子 TKI）による治療歴のある患者は除外した。すべての患者の組入れ基準は 2012-013-00CH3 試験の治験総括報告書 4.3 項に示した。

本試験は、投与レジメンを比較するランダム化比較期及び拡大期の 2 期で構成された。ランダム化比較期では、被験者 40 例を 1：1 の割合でランダム化し、フルキンチニブ 4 mg 1 日 1 回連日投与（A 群）又は 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬（B 群）に割り付けた。最後に登録された被験者が 2 サイクルの投与を受けた後、中国人転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの RP2D を決定するため、2 つの投与レジメン間の安全性、忍容性及び予備的な有効性評価項目を比較する中間解析を実施した。

拡大期では、安全性及び抗腫瘍効果を更に評価するために被験者数を拡大した。腫瘍評価は RECIST 第 1.1 版に基づいて行い、疾患進行、忍容不能な毒性の発現又は同意撤回まで 8 週間ごとに実施した。

ランダム化比較期の有効性評価項目は ORR 及び DCR、拡大期の評価項目は、16 週時点の PFS、DCR、ORR 及び OS とした。

本試験のランダム化比較期から、拡大期及び第 2/3 相臨床試験の推奨用量及び投与方法は「5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬」であると判断した。拡大期に 22 例を追加登録し、ランダム化比較期で推奨された 5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬の用法で投与した。ランダム化比較期 20 例及び拡大期 22 例の合計 42 例が 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬で投与を受けた。

<u>有効性の結果：</u>

最終解析は 2014 年 10 月 ■ 日のカットオフデータを用いて実施した。

拡大期の「5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬」用量群に登録された全 42 例の OS 中央値は 8.75 ヵ月であり、9 ヵ月生存率は 47.6%であった。16 週時点の PFS 率は 69.05%、PFS の中央値は 5.71 ヵ月であった。抗腫瘍効果の評価が可能であった 39 例のうち、ORR は 10.3%（4 例）、DCR は 82.1%（32 例）であった。BOR として CR は認められず、4 例（10.3%）に PR、28 例（71.8%）に SD、7 例（17.9%）に進行が認められた。結果の詳細は 2012-013-00CH3 試験の治験総括報告書に示した。

全体として、本試験は、進行結腸・直腸癌患におけるフルキンチニブの予備的な有効性を示した。

（2）2012-013-00CH1 試験

2012-013-00CH1 試験は、進行結腸・直腸癌の成人患者を対象として、フルキンチニブの有効性及び安全性をプラセボと比較するために中国で実施された、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

18 歳以上の患者合計 71 例を 2：1 の割合でフルキンチニブ群（N＝47）又はプラセボ群（N=24）にランダムに割り付けた。ランダム化の層別因子は、化学療法歴（2 ライン／3 ラ

イン以上）、ベバシズマブ等の VEGF 阻害剤による治療歴（有／無）及び肝転移（有／無）とした。疾患進行、死亡、忍容不能な毒性の発現、又は同意撤回まで、フルキンチニブ又はプラセボを経口投与（1 治療サイクルあたり 4 週間）した。28 日間を 1 サイクルとした。腫瘍の状態は、疾患進行までの最初の 4 サイクルの間、4 週間ごとに画像により評価した。4 サイクル後、疾患進行まで 8 週間ごとに画像診断により腫瘍の状態を評価した。

適格患者は、組織学的又は細胞学的に進行結腸・直腸癌と診断され、2 ライン以上の標準化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む）が無効であったことを必要とした。また、登録前 4 週間以内に化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学的又はホルモン療法などの全身抗腫瘍療法を受けておらず、かつ VEGFR 阻害剤の投与歴がない患者とした。すべての患者は測定可能病変を有し、ECOG performance status が 0 又は 1 でなければならないこととした。すべての患者の組入れ基準は 2012-013-00CH1 試験の治験総括報告書 5.3 項に示した。

主要評価項目は PFS であった。副次評価項目は ORR、DCR 及び OS であった。

<u>有効性の結果：</u>

最終解析は 2015 年 11 月 [redacted] 日のカットオフデータを用いて実施した。

フルキンチニブを投与した被験者では、PFS に統計学的に有意な延長が認められた〔層別 HR: 0.302（95% CI: [0.154, 0.589]）、層別ログランク検定 p<0.001〕。被験者数が少ないため、非層別解析も実施した〔非層別 HR: 0.353（95% CI: [0.203, 0.615]）、p<0.001〕。PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 4.73 ヵ月（95% CI: [2.858, 5.585]）、プラセボ群で 0.99 ヵ月（95% CI: [0.953, 1.577]）であった。

フルキンチニブ群では CR を達成した被験者はおらず、PR を達成した被験者は 1 例（2.1%）であった。プラセボ群では CR 及び PR を達成した被験者はいなかった。DCR は、フルキンチニブ群〔32 例（68.1%）〕でプラセボ群〔5 例（20.8%）〕と比較して高かった。

OS の最終解析の結果、フルキンチニブ群で OS の延長が認められた〔層別 HR: 0.715（95% CI: [0.382, 1.336]）、層別ログランク検定 p=0.291〕。非層別解析の HR は 0.871（95% CI: [0.501,1.514]、p=0.620）であった。OS の中央値は、フルキンチニブ群で 7.721 ヵ月（95% CI: [6.899, 10.283]）、プラセボ群で 5.520 ヵ月（95% CI: [3.614, 11.302]）であった。結果の詳細は 2012-013-00CH1 試験の総括報告書に示した。

全体として、本試験からも、プラセボと比較した際の進行結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの有効性が確認された。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、転移性結腸・直腸癌患者を登録した、本申請適応における有効性を裏付けるピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験、さらに参考資料とした試験である 2015-013-00US1 試験の対象集団の要約及び結果を示す。なお、その他の有効性を裏付ける参考資料とした試験である 2012-013-00CH3 試験及び 2012-013-00CH1 試験の結果は 2.7.3.2.2.2 に示した。

また、FRESCO-2 試験の日本人部分集団の解析結果を 2.7.3.3.3 に記載した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

転移性結腸・直腸癌試験における被験者背景の要約を表 2.7.3.3-1 に示した。

FRESCO-2 試験の被験者集団には各民族が含まれ〔白人（80.9%）、アジア人（8.8%）〕、日本人被験者 56 例が含まれた。FRESCO 試験は中国で実施されており、被験者集団はアジア人が 100%（漢民族：97.8%）であった。

FRESCO 試験の被験者集団（年齢の中央値：フルキンチニブ群 55.0 歳、プラセボ群 57.0 歳）は、FRESCO-2 試験の被験者集団より若い傾向が認められた〔北米（年齢の中央値：62.0 歳）、欧州（年齢の中央値：65.0 歳）（FRESCO-2 試験　総括報告書　表 14.1.3.1.1）、日本（年齢の中央値：61.0 歳）（表 2.7.3.3-6）〕。

ベースライン時に ECOG performance status が 1 であった被験者の割合は、FRESCO-2 試験〔フルキンチニブ群 57.5%、プラセボ群 55.7%〕よりも、FRESCO 試験〔フルキンチニブ群 72.3%、プラセボ群 73.2%〕において高い傾向が認められた。

表 2.7.3.3-1　転移性結腸・直腸癌試験における被験者背景の要約

Demographic Parameter	FRESCO-2 (Patients who had Received TAS-102 and/or Regorafenib)		FRESCO (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		2015-013-00US1[a]	
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) (N = 41)	Fruquintinib Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) (N = 40)
Age, years[b]						
Median	64.0	64.0	55.0	57.0	57.66	56.56
Q1, Q3	56.0, 70.0	56.0, 69.0	NR	NR	50.91, 67.72	48.76, 64.03
Min, max	25, 82	30, 86	23, 75	24, 74	33.9, 75.8	39.3, 77.3
Age Group, n (%)						
< 65 years	247 (53.6)	119 (51.7)	228 (82.0)	110 (79.7)	27 (65.9)	31 (77.5)
≥ 65 years	214 (46.4)	111 (48.3)	50 (18.0)	28 (20.3)	14 (34.1)	9 (22.5)
Sex, n (%)						
Female	216 (46.9)	90 (39.1)	120 (43.2)	41 (29.7)	20 (48.8)	16 (40.0)
Male	245 (53.1)	140 (60.9)	158 (56.8)	97 (70.3)	21 (51.2)	24 (60.0)
Race, n (%)[c]						
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Asian	43 (9.3)	18 (7.8)	278 (100.0)	138 (100.0)	1 (2.4)	3 (7.5)
Black or African American	13 (2.8)	7 (3.0)	0	0	4 (9.8)	4 (10.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	3 (0.7)	2 (0.9)	0	0	0	0
White	367 (79.6)	192 (83.5)	0	0	33 (80.5)	33 (82.5)
Other	5 (1.1)	2 (0.9)	0	0	3 (7.3)	0
Multiple races	2 (0.4)[b]	0	NR	NR	NR	NR
NR/unknown	28 (6.1)	8 (3.5)	NR	NR	NR	NR
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	20 (4.3)	14 (6.1)	0	0	2 (4.9)	1 (2.5)
Not Hispanic or Latino	405 (87.9)	202 (87.8)	NR	NR	38 (92.7)	39 (97.5)
NR/unknown	36 (7.8)	14 (6.1)	0	0	1 (2.4)	0
Han Chinese	NR	NR	272 (97.8)	135 (97.8)	NR	NR
Non-Han Chinese	NR	NR	6 (2.2)	3 (2.2)	NR	NR
Region and Country, n (%)						
North America	82 (17.8)	42 (18.3)	0	0	41 (100.0)	40 (100.0)
Europe	329 (71.4)	166 (72.2)	0	0	0	0

79

表 2.7.3.3-1　転移性結腸・直腸癌試験における被験者背景の要約（続き）

Demographic Parameter	FRESCO-2 (Patients who had Received TAS-102 and/or Regorafenib)		FRESCO (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		2015-013-00US1[a]	
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) (N = 41)	Fruquintinib Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) (N = 40)
Asia Pacific (Japan and Australia)	50 (10.8)	22 (9.6)	0	0	0	0
China	0	0	278 (100.0)	138 (100.0)	0	0
BMI (kg/m^2), n (%) [d]						
$< 18.5\ kg/m^2$	21 (4.6)	13 (5.7)	22 (7.9)	9 (6.5)	1 (2.4)	1 (2.5)
≥ 18.5 and $< 24\ kg/m^2$	143 (31.0)	76 (33.0)	156 (56.1)	70 (50.7)	4 (9.8)	12 (30.0)
$\geq 24\ kg/m^2$	286 (62.0)	136 (59.1)	100 (36.0)	59 (42.8)	32 (78.0)	25 (62.5)
Missing	11 (2.4)	5 (2.2)	0	0	4 (9.8)	2 (5.0)
ECOG PS, n (%)						
0	196 (42.5)	102 (44.3)	77 (27.7)	37 (26.8)	15 (36.6)	18 (45.0)
1	265 (57.5)	128 (55.7)	201 (72.3)	101 (73.2)	26 (63.4)	22 (55.0)

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; N/n = number of patients; NR = not reported; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; TAS-102 = trifluridine/tipiracil.

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

[a] In 2015-013-00US1, Cohort B consisted of patients with refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib, and Cohort C consisted of patients with refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib.

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

[c] Patients with multiple races were summarized in the multiple race category.

[d] BMI was calculated as weight (kg)/height $(m)^2$.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 14 and Table 14.1.3.1; FRESCO CSR, Table 8; and 2015-01300US1 CSR, Table 18 and Table 14.1.2.

80

前治療

転移性結腸・直腸癌試験における前治療薬の概要を表 2.7.3.3-2 に示した。

現在、転移性結腸・直腸癌は組織学的及び／又は細胞学的に診断されるが、これは FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の共通の選択基準であった。一次治療及び二次治療は米国[3]、EU[4]、日本[5]及び中国[6]で同じであり、三次治療については欧米及び日本では TAS-102 及びレゴラフェニブで構成されるのに対し、中国ではフルキンチニブ、レゴラフェニブ及び TAS-102 のいずれも三次治療以降の適応で承認されている。

FRESCO-2 試験の患者集団は、承認された治療選択肢がなく、アンメットメディカルニーズが高い集団である。TAS-102 及びレゴラフェニブは、ほとんどの地域で承認されているにもかかわらず、安全性上の懸念及び有効性の限界から、その使用は限られている。日本の実臨床からの報告[7]においても、三次治療における処方割合はレゴラフェニブが 8.5%～16.7%、TAS-102 は 14.2%～23.5%に過ぎない。したがって、標準的な化学療法、抗 VEGF 療法及び／又は抗 EGFR 療法による前治療を有する患者集団に対して、レゴラフェニブ単剤療法及び TAS-102 単剤療法に代わる治療選択肢を追加するアンメットメディカルニーズが存在する。

FRESCO 試験では、すべての被験者がフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンの化学療法による前治療を受けていた。3 ラインを超える前治療を受けた被験者は、フルキンチニブ群で 57 例（20.5%）、プラセボ群で 31 例（22.5%）であった。抗 VEGF 療法による前治療を受けていた被験者（フルキンチニブ群：30.2%、プラセボ群：29.7%）、及び抗 EGFR 療法（フルキンチニブ群：14.4%、プラセボ群：13.8%）による前治療を受けていた被験者の割合は、各投与群で同程度であった。抗 EGFR 療法の有無にかかわらず、抗 VEGF 療法を含む標的療法を過去に受けた FRESCO 試験の被験者背景は、世界的に 3 ライン以降の治療を受ける転移性結腸・直腸癌患者と一致している。

FRESCO-2 試験では、転移性疾患に対する全身療法による前治療歴の中央値は 4.0 ライン（範囲：3.0～6.0 ライン）であり、抗 VEGF 療法、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む全身療法による前治療歴は投与群間で概ね均衡していた。27.4%の被験者が転移性疾患に対して 3 ライン以下の前治療を受けており、72.6%を超える被験者が 3 ラインを超える前治療を受けていた。この割合は投与群間で同程度であった。全体で、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療のうち、TAS-102 のみによる前治療を受けた被験者は 52.2%、レゴラフェニブのみによる前治療を受けた被験者は 8.4%、TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療を受けた被験者は 39.4%であった。

表 2.7.3.3-2　転移性結腸・直腸癌試験における前治療ラインの要約

Category	FRESCO-2 (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		FRESCO (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		2015-013-00US1	
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) (N = 41)	Fruquintinib Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) (N = 40)
Prior Oncology Treatments, n (%) [a]						
Prior anticancer medication	461 (100.0)	230 (100.0)	278 (100.0)	138 (100.0)	41 (100.0)	40 (100.0)
Prior anticancer radiotherapy	150 (32.5)	73 (31.7)	85 (30.6)	39 (28.3)	19 (46.3)	15 (37.5)
Prior anticancer procedures	373 (80.9)	193 (83.9)	264 (95.0)	125 (90.6)	40 (97.6)	34 (85.0)
Prior Treatment Lines for Metastatic Disease [b]						
N	461	230	278	138	41	40
Median (Q1, Q3)	4.0 (3.0, 6.0)	4.0 (3.0, 6.0)	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)	5.0 (4.0, 7.0)	3.5 (3.0, 5.0)
Min, max	2, 16	2, 12	0, 10	1, 7	3, 9	1, 10
Number of Prior Treatment Lines for Metastatic Disease, n (%) [b]						
≤ 3	125 (27.1)	64 (27.8)	221 (79.5)	107 (77.5)	6 (14.6)	20 (50.0)
> 3	336 (72.9)	166 (72.2)	57 (20.5)	31 (22.5)	35 (85.4)-	20 (50.0)
Prior Anticancer Therapy with Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan, n (%)						
Fluoropyrimidine	460 (99.8)	230 (100.0)	278 (100.0)	138 (100.0)	41 (100.0)	40 (100.0)
Oxaliplatin	460 (99.8)	228 (99.1)	278 (100.0)	138 (100.0)	41 (100.0)	39 (97.5)
Irinotecan	459 (99.6)	229 (99.6)	278 (100.0)	138 (100.0)	41 (100.0)	39 (97.5)
Prior Therapy with TAS-102 and/or Regorafenib, n (%)						
TAS-102	240 (52.1)	121 (52.6)	0	0	19 (46.3)	0
Regorafenib	40 (8.7)	18 (7.8)	0	0	8 (19.5)	0
TAS-102 and regorafenib	181 (39.3)	91 (39.6)	0	0	14 (34.1)	0
Prior Treatment with VEGF Inhibitors, n (%)						
Yes	445 (96.5)	221 (96.1)	84 (30.2)	41 (29.7)	29 (70.7)	33 (82.5)
No	16 (3.5)	9 (3.9)	194 (69.8)	97(70.3)	12 (29.3)	7 (17.5)
Prior Treatment with EGFR Inhibitors, n (%)						
Yes	88 (38.3)	180 (39.0)	40 (14.4)	19 (13.8)	26 (63.4)	24 (60.0)
No	142 (61.7)	281 (61.0)	238 (85.6)	119 (86.2)	15 (36.6)	16 (40.0)
Prior Treatment with EGFR/VEGF Inhibitors, n (%)						
No anti-VEGF and no anti-EGFR	4 (0.9)	5 (2.2)	167 (60.1)	83 (60.1)	5 (12.2)	2 (5.0)
Anti-VEGF, or anti-EGFR, or both	457 (99.1)	225 (97.8)	111 (39.9)	55 (39.9)	36 (87.8)	38 (95.0)

82

表 2.7.3.3-2　転移性結腸・直腸癌試験における前治療ラインの要約（続き）

Category	FRESCO-2 (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		FRESCO (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		2015-013-00US1	
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) (N = 41)	Fruquintinib Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) (N = 40)
Anti-VEGF and no anti-EGFR	277 (60.1)	137 (59.6)	71 (25.5)	36 (26.1)	10 (24.4)	14 (35.0)
No anti-VEGF and anti-EGFR	12 (2.6)	4 (1.7)	27 (9.7)	14 (10.1)	7 (17.1)	5 (12.5)
Both anti-VEGF and anti-EGFR	168 (36.4)	84 (36.5)	13 (4.7)	5 (3.6)	19 (46.3)	19 (47.5)

Abbreviations: CSR = clinical study report; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; max = maximum; min = minimum; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; N/n = number of patients; TAS-102 = trifluridine/tipiracil; VEGF = vascular endothelial growth factor.

[a] Patients with multiple prior oncology treatments in the same category were summarized only once within the particular category.

[b] Prior treatment lines were the distinct number of regimens started prior to the first administration of study drug.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 16 and Ad-hoc Table 14.1.4.2.2.2; FRESCO CSR, Table 9, Table 14.1.4.2, and Ad-hoc Table 14 1.4.2.2; and 2015-013-00US1 CSR, Table 19, Table 14.1.3, and Ad-hoc Table 14.1 3.1.

83

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

転移性結腸・直腸癌患者を対象とした試験における有効性の結果の概要は表 2.7.3.3-3 に示した。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験では、有効性の主要評価項目は OS であった。2015-013-US1 試験では、対照群を設定しなかったことから、有効性評価項目は ORR とし、OS は副次評価項目とした。

ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果は、有効性の主要評価項目及び副次評価項目である OS 及び PFS で一致していた（表 2.7.3.3-3）。2015-013-US1 試験のコホート B（FRESCO-2 試験と同様の組入れ基準）及びコホート C（FRESCO と同様の組入れ基準／抗癌治療歴）における OS 及び PFS も、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で認められた OS 及び PFS と同様であった。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の両試験で一貫した OS の延長が示された。FRESCO-2 試験では、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で統計学的に有意な OS の改善がみられた〔層別 HR:0.66（95% CI: [0.55, 0.80]、層別ログランク検定 p<0.001）〕。FRESCO 試験の OS の延長は FRESCO-2 試験の OS の延長と同程度であり、層別 HR は 0.65（95% CI: [0.51, 0.83]、層別ログランク検定 p<0.001）であった（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験におけるフルキンチニブ群とプラセボ群の OS 中央値の差は、それぞれ 2.6 ヵ月及び 2.7 ヵ月であった）。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.2-2 及び図 2.7.3.2-13 に示した。転移性癌に対する前治療のライン数の中央値は FRESCO-2 試験と FRESCO 試験で異なっていたが、前治療のライン数にかかわらず一貫した OS ベネフィットが示された〔FRESCO-2 試験：3 ライン以下 HR: 0.71（95% CI: [0.49, 1.04]）、3 ライン超 HR: 0.65（95% CI: [0.52, 0.80]）、FRESCO 試験：2～3 ライン HR: 0.60（95% CI: [0.46, 0.80]）、3 ライン以上 HR: 0.67（95% CI: [0.43, 1.05]）〕。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における主要なサブグループ別の OS の HR（非層別）の forest plot においても（それぞれ図 2.7.3.2-4 及び図 2.7.3.2-15）、事前に規定したほとんどのサブグループで一貫した治療上のベネフィットが示された。年齢、地域差、抗 VEGF 療法の治療歴、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療歴にかかわらず、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団におけるフルキンチニブのベネフィットが裏付けられた（2.7.3.2.1.1（8）2）, 2.7.3.2.1.2（8）2））。

2015-013-00US1 試験における OS の中央値は、コホート B で 8.71 ヵ月（95% CI: [6.57, 11.47]）、コホート C で 10.64 ヵ月（95% CI: [5.16, 19.32]）であり、特にコホート C の OS は、FRESCO 試験のフルキンチニブ群と同程度であり、米国の患者集団で一貫した治療上のベネフィットが示された。

また、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の両試験で一貫した PFS の延長が認められ、統計学的に有意な PFS の延長が認められた〔FRESCO-2 試験：層別 HR: 0.32（95% CI: [0.27, 0.39]）、層別ログランク検定 p<0.001）、FRESCO 試験：HR: 0.26（95% CI: [0.21, 0.34]）、層別ログランク検定 p<0.001）〕。FRESCO-2 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-5 に、FRESCO 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.2-16 に示した。

FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験における主要なサブグループ別の PFS の HR（非層別）の forest plot では（それぞれ図 2.7.3.2-6 及び図 2.7.3.2-17）、一部のサブグループで被験者

数が少なく、95% CI の幅が広かったものの、事前に規定したほとんどのサブグループで一貫した治療上のベネフィットが示された。年齢、ランダム化された被験者の地域、前治療ライン数、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療歴にかかわらず、広範な転移性結腸・直腸癌患者集団におけるフルキンチニブのベネフィットが裏付けられた（2.7.3.2.1.1（10）2）、2.7.3.2.1.2（10）2））。

2015-013-00US1 試験における PFS の中央値は、コホート B で 4.67 ヵ月（95% CI: [2.89, 4.86]）、コホート C で 3.75 ヵ月（95%CI: [2.00, 5.49]）であり、コホート C の PFS は FRESCO 試験のフルキンチニブ群と同程度であり、欧米人患者集団において一貫した治療効果が認められた。

FRESCO-2 試験、FRESCO 試験及び 2015-013-00US1 試験のいずれの試験においても、抗腫瘍効果の評価項目である DCR 及び ORR で同様の一貫性が認められた。

要約すると、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験は、三次治療以降の転移性結腸・直腸癌治療における継続的な治療を通じて、一貫した臨床的に意義のあるフルキンチニブの有効性及び安全性を示した。また、地域又は人種の違い、疾患特性及び試験対象集団における癌治療歴にかかわらず、三次治療以降の転移性結腸・直腸癌治療におけるフルキンチニブ治療の臨床効果は同程度であることが示された。さらに、日本人被験者（FRESCO-2 試験、非盲検安全性導入期における予備的データ）、中国人被験者（2012-013-00CH3 試験）及び欧米人被験者（2015-013-00US1 試験）の PK データから、日本人集団、中国人集団及び欧米人集団との間でフルキンチニブの PK 曝露量に大きな差はないことが示された。

以上のことから、ピボタル試験である FRESCO-2 試験、FRESCO 試験の結果及び 2015-013-00US1 試験の結果からも裏付けられる結果は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、抗 VEGF 療法、*RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法による治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者の治療を適応とするフルキンチニブの申請の根拠となっている。

表 2.7.3.3-3　転移性結腸・直腸癌患者を対象とした試験における有効性の結果の要約

Efficacy Parameter	FRESCO-2 (Patients who had Received TAS-102 and/or Regorafenib)		FRESCO (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		2015-013-00US1	
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) (N = 41)	Fruquintinib Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) (N = 40)
OS, months						
Median[a]	7.4	4.8	9.30	6.57	8.71	10.64
95% CI[a]	6.7, 8.2	4.0, 5.8	8.18, 10.45	5.88, 8.11	6.57, 11.47	5.16, 19.32
Stratified HR (95%CI) [b]	0.662 (0.549, 0.800)		0.65 (0.51, 0.83)		-	
Log-rank *P* value (2-sided) [c]	<.001		<.001		-	
PFS (months)[a, i]						
Median[a]	3.7	1.8	3.71	1.84	4.67	3.75
95% CI[a]	3.5, 3.8	1.8, 1.9	3.65, 4.63	1.81, 1.84	2.89, 4.86	2.00, 5.49
Stratified HR (95% CI) [b]	0.321 (0.267, 0.386)		0.26 (0.21, 0.34)		-	
Log-rank *P* value (2-sided) [c]	<.001		<.001		-	
ORR						
N	461	230	278	138	41	39
n (%)	7 (1.5)	0	13 (4.7)	0	1 (2.4)	2 (5.1)
95% CI [d]	0.6, 3.1	0.0, 1.6	2.51, 7.86	0.00, 2.64	0.06, 12.86	0.63, 17.32
Treatment effect (95% CI)	Adjusted difference (95% CI): 1.5 (0.4, 2.7)[e]		Odds ratio - (1.997, -) [f]		-	
P value	.059[e]		.012 [f]		-	
DCR						
N	461	230	278	138	41	39
n (%)	256 (55.5)	37 (16.1)	173 (62.2)	17 (12.3)	28 (68.3)	23 (59.0)
95% CI[d]	50.9, 60.1	11.6, 21.5	56.25, 67.95	7.34, 18.99	51.91, 81.92	42.10, 74.43
Treatment effect (95% CI)	Adjusted difference (95% CI): 39.4 (32.8, 46.0)[e]		Odds ratio (95% CI): 12.16 (6.87, 21.53) [f]		-	
P value	<.001[e]		<.001[f]		-	
BOR						
N	461	230	278	138	41 [g]	39 [g]
CR, n (%)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

86

表 2.7.3.3-3　転移性結腸・直腸癌患者を対象とした試験における有効性の結果の要約（続き）

Efficacy Parameter	FRESCO-2 (Patients who had Received TAS-102 and/or Regorafenib)		FRESCO (Patients who had not Received TAS-102 and/or Regorafenib)		2015-013-00US1	
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib Cohort B (Eligibility Criteria Similar to FRESCO-2) (N = 41)	Fruquintinib Cohort C (Eligibility Criteria Similar to FRESCO) (N = 40)
PR, n (%)	7 (1.5)	0	12 (4.3)	0	1 (2.4)	2 (5.1)
SD, n (%)	249 (54.0)	37 (16.1)	160 (57.6)	17 (12.3)	27 (65.9)	21 (53.8)
PD, n (%)	139 (30.2)	143 (62.2)	87 (31.3)	98 (71.0)	10 (24.4)	12 (30.8)
NE, n (%)	6 (1.3)	1 (0.4)	18 (6.5) [i]	23 (16.7) [i]	3 (7.3)	2 (5.1)
NA, n (%) [h]	60 (13.0)	49 (21.3)	-	-	0	2 (5.1)

Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; CSR = clinical study report; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel test; DCR = disease control rate; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; HR = hazard ratio; mCRC = metastatic colorectal cancer; N/n = number of patients; NA = not applicable; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; QD = once daily; SD = stable disease; TAS-102 = trifluridine/tipiracil.

Note: The dose in all studies was fruquintinib or placebo 5 mg QD 3 weeks on/1 week off.

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

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

[c] *P* value to test the treatment effect was calculated using the stratified log-rank test to account for the stratification factors.

[d] The 95% CI for the proportion was calculated using the exact Clopper-Pearson method.

[e] The adjusted proportion difference, its 95% CI, and *P* value were calculated using the stratified CMH method accounting for the stratification factors.

[f] The odds ratio and *P* value were calculated using stratified CMH test adjusting for the stratification factors.

[g] Patients from the response evaluation efficacy analysis set, which included all patients who had received at least 1 dose of fruquintinib, had a measurable lesion (target lesions ≥ 10 mm) at the baseline tumor assessment, and either (i) had at least 1 postbaseline tumor assessment, or (ii) did not have postdose tumor assessment but had clinical progression as noted by the investigator, or died due to disease progression before their first postbaseline tumor scan.

[h] Included patients who did not have baseline tumor assessment or did not have any postbaseline tumor assessment.

[i] ncluded patients who were either NE or NA.

Source: FRESCO-2 CSR Table 19, Table 22, and Table 25; FRESCO CSR, Table 11, Table 13, Table 14, and Table 15; and 2015-013-00US1 CSR Table 22, Table 23, and Table 24.

87

2.7.3.3.3 FRESCO-2 試験の日本人部分集団における有効性

FRESCO-2 試験では、主要パートに日本人患者を登録するにあたり、日本人転移性結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブの安全性、忍容性及び PK 及び RP2D を確認する目的で安全性導入期を設定した。安全性導入期は非盲検試験で実施した。安全性導入期には 7 例が登録し、6 例がフルキンチニブの投与を受けた。年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：50.0～68.0 歳）で、2 例（33.3%）が 65 歳以上であった。ベースライン時の ECOG performance status は 0 であった。安全性導入期で評価した有効性評価項目は OS、PFS、BOR、DCR、ORR 及び CR であった。安全性導入期の結果を 2.7.6.12 に示し、本項では主要パートの結果を示した。

2.7.3.3.3.1 被験者の内訳

2022 年 6 月 24 日のデータカットオフ時点の被験者（日本人部分集団）の内訳を表 2.7.3.3-4 に示した。合計 74 例が同意説明文書に署名したが、そのうち 18 例がスクリーニングで不適格となった。被験者 56 例のうち、40 例がフルキンチニブ群に、16 例がプラセボ群に割り付けられた。データカットオフ時点で、被験者の 94.6%が試験治療を中止した。主な中止理由は、疾患進行が 39 例（69.6%）〔フルキンチニブ群 27 例（67.5%）、プラセボ群 12 例（75.0%）〕であった。データカットオフ時点でフルキンチニブ群 17 例（42.5%）、プラセボ群 4 例（25.0%）が治験を継続していた。

なお、日本人部分集団とは、日本の治験実施医療機関で登録された被験者と定義する。

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

	Fruquintinib + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)	Total n (%)
Number of patients who signed ICF			74
Number of screen failures			18
Primary reason for screen failure			
Did Not Meet Inclusion/Exclusion Criteria			17
Consent Withdrawn			0
Investigator Decision			1
Sponsor Decision			0
Adverse Event			0
Other			0
Number of patients randomized	40	16	56
Number of patients who did not receive study drug	0	0	0
Number of patients who received study drug	40 (100)	16 (100)	56 (100)
Number of patients still on study treatment [a, b]	3 (7.5)	0	3 (5.4)
Number of patients who discontinued the study treatment [b]	37 (92.5)	16 (100)	53 (94.6)
Reason for discontinuation from the study treatment [b]			
Adverse Event	7 (17.5)	1 (6.3)	8 (14.3)
Radiological Disease Progression	27 (67.5)	12 (75.0)	39 (69.6)
Consent withdrawn and does not agree to future follow-up	0	0	0
Patient decision and agrees to future follow-up	1 (2.5)	0	1 (1.8)
Investigator Decision	2 (5.0)	2 (12.5)	4 (7.1)
Lost to Follow-up	0	0	0
Death	0	0	0
Other	0	1 (6.3)	1 (1.8)
Number of patients going into Survival follow-up [c]	29 (72.5)	13 (81.3)	42 (75.0)
Number of patients still on study [d]	17 (42.5)	4 (25.0)	21 (37.5)
Number of patients who discontinued the study	23 (57.5)	12 (75.0)	35 (62.5)
Adverse Event	0	0	0
Death	23 (57.5)	12 (75.0)	35 (62.5)
Lost to Follow-up	0	0	0
Withdrawal of Consent	0	0	0
Radiological Disease Progression	0	0	0
Investigator Decision	0	0	0
Other	0	0	0

Abbreviations: BSC = best supportive care; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; ICF = informed consent form; ITT = intent-to-treat.

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

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

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

[c] Patients who discontinued the study treatment will be considered entering survival follow-up if there were any assessments after the last dose date + 37 days.

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

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.1.1.1J.

2.7.3.3.3.2 解析対象集団

日本人部分集団の要約を表 2.7.3.3-5 に示した。

表 2.7.3.3-5　解析対象集団（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

Category	Fruquintinib + BSC n	Placebo + BSC n	Total n
Intent-to-treat (ITT) Population	40	16	56
Safety Population [a]	39	17	56
Reason for exclusion from Safety Population			
No Dose of Study Treatment Received	0	0	0
Pharmacokinetic (PK) Population [a]	39	1	40
Reason for exclusion from PK Population			
No Post Dose of PK Sample Collected	0	16	16
No Single Dose of Study Treatment Received	0	0	0
Per Protocol (PP) Population	39	16	55
Reason for exclusion from PP Population			
Major Protocol Deviation	1	0	1
Inclusion or Exclusion Criteria	0	0	0
Investigational Product/Incorrect Investigational Product Kit Given to Subject	1	0	1
Randomization/Randomized Not Treated	0	0	0
Not receive the Treatment to which they have been Randomized	1	0	1

Abbreviations: BSC = best supportive care; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; n = number of patients.
[a] 1 patient ([redacted]) who was assigned to fruquintinib group, but received placebo during the study.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.1.1.3J.

2.7.3.3.3.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人部分集団における人口統計学的特性ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-6 に示した。年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：30～78 歳）で、65 歳以上は 35.7%であった。男女の割合はほぼ同数であり（男性 48.2%、女性 51.8%）、プラセボ群の 1 例（黒人又はアフリカ系アメリカ人）を除く被験者全例がアジア人だった。被験者の 60.7%は ECOG performance status が 0 であり、フルキンチニブ群〔（26 例（65.0%）〕はプラセボ群〔8 例（50.0%）〕と比較して高かった。人口統計学的特性は ECOG performance status を除き、投与群間に大きな偏りはなかった。

表 2.7.3.3-6 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約（ITT 解析対象集団）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

	Fruquintinib + BSC (N=40)	**Placebo + BSC (N=16)**	**Total (N=56)**
Age (years) [a]			
n	40	16	56
Mean (SD)	61.8 (8.00)	56.0 (13.89)	60.1 (10.25)
Median (Q1, Q3)	61.0 (56.5,68.0)	59.5 (47.0,65.5)	61.0 (53.5,67.5)
Min, Max	47,78	30,76	30,78
Age Categories, n (%)			
<65 Years	25 (62.5)	11 (68.8)	36 (64.3)
≥65 Years	15 (37.5)	5 (31.3)	20 (35.7)
Sex, n (%)			
Female	2 2(55.0)	7 (43.8)	29 (51.8)
Child Bearing Potential [b]			
Yes		0	2 (6.9)
No	22 (100)	5 (71.4)	27 (93.1)
Post Menopausal	21 (95.5)	3 (42.9)	24 (82.8)
Surgically Sterile	1 (4.5)	1 (14.3)	2 (6.9)
Other		0	1 (3.4)
Male	18 (45.0)	9 (56.3)	27 (48.2)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	40 (100)	15 (93.8)	55 (98.2)
Black or African American	0	1 (6.3)	1 (1.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Other	0	0	0
Multiple Races [c]	0	0	0
Not Reported/Unknown	0	0	0
Race Categories, n (%)			
White	0	0	0
Asian	40 (100)	15 (93.8)	55 (98.2)
Black or African American	0	1 (6.3)	1 (1.8)
Other [d]	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	40 (100)	16 (100)	56 (100)
Not Reported/Unknown	0	0	0
Region and Country, n (%)			
North America	0	0	0
Europe	0	0	0
Asia Pacific (Japan and Australia)	40 (100)	16 (100)	56 (100)
Height (cm)			
n	40	16	56
Mean (SD)	162.85 (8.299)	163.34 (9.258)	162.99 (8.501)
Median (Q1, Q3)	161.20 (156.10,170.65)	167.05 (156.25,170.55)	162.15 (156.10,170.55)
Min, Max	151.0,179.0	143.9,175.6	143.9,179.0
Weight (kg)			
n	40	16	56
Mean (SD)	60.75 (15.100)	64.10 (25.032)	61.71 (18.300)
Median (Q1, Q3)	58.80 (47.30,71.55)	55.4 0(48.15,75.20)	56.95 (47.95,72.55)
Min, Max	40.1,97.3	43.1,142.0	40.1,142.0

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）（続き）

	Fruquintinib + BSC (N=40)	Placebo + BSC (N=16)	Total (N=56)
BMI (kg/m^2) [e]			
n	40	16	56
Mean (SD)	22.73 (4.579)	23.74 (7.858)	23.02 (5.650)
Median (Q1, Q3)	21.92 (19.18,26.14)	22.33 (18.92,25.94)	21.92 (19.18,26.14)
Min, Max	16.6,35.4	15.7,49.4	15.7,49.4
BMI Categories, n (%)			
<18.5 kg/m^2	8 (20.0)	3 (18.8)	11 (19.6)
≥18.5 and < 24 kg/m^2	18 (45.0)	7 (43.8)	25 (44.6)
≥24 kg/m^2	14 (35.0)	6 (37.5)	20 (35.7)
Missing	0	0	0
ECOG Performance Status, n (%)			
0	26 (65.0)	8 (50.0)	34 (60.7)
1	14 (35.0)	8 (50.0)	22 (39.3)

Abbreviations: BMI = body mass index; BSC = best supportive care; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF=electronic case report form; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min =minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; SD = Standard deviation.

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

Note: Baseline is defined as the last non-missing value prior to, or on the date of randomization; must be prior to the date of first study drug administration.

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

[b] Percentages were based on the number of female patients in each treatment group.

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

[d] Includes American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Other as recorded on the Demographics eCRF and patients with multiple races selected.

[e] Baseline BMI was calculated as baseline weight (kg)/(baseline height (m))^2.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.1.3.1J.

被験者の病歴の要約を表 2.7.3.3-7 に示した。

病歴についても、フルキンチニブ群とプラセボ群で概ね同様であった。全体として、結腸・直腸癌の初回診断から登録までの期間の中央値は 45.93 ヵ月（範囲：12.2～192.8 ヵ月）であり、転移後の罹患期間の中央値は 36.37 ヵ月（範囲：6.1～192.8 ヵ月）であった。32 例（57.1%）が初回診断時にステージ IV であった。初回診断時に、57.1%が結腸癌、41.1%が直腸癌を有し、1.8%が結腸癌と直腸癌の両方を有していた。また、56 例のうち、40 例（71.4%）が *RAS* 変異、1 例（1.8%）が *BRAF* V600E 変異を有し、54 例（96.4%）が MSS/pMMR であり、MSI-H-/dMMR の被験者はいなかった。抗 VEGF 療法、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む全身療法による前治療歴は、投与群間で概ね均衡していた。転移性疾患に対し、92.9%の被験者が 3 ラインを超える前治療歴を有していた。すべての被験者（100%）が抗 VEGF 療法による前治療を受けていた。全体で、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療のうち、TAS-102 のみによる前治療を受けた被験者は 23.2%（13 例）、レゴラフェニブのみによる前治療を受けた被験者は 3.6%（2 例）、TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療を受けた被験者は 73.2%（41 例）であった。

表 2.7.3.3-7 病歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

	Fruquintinib + BSC (N=40)	**Placebo + BSC (N=16)**	**Total (N=56)**
Time Since First Diagnosis of Colorectal Cancer (months) [a]			
n	40	16	56
Mean (SD)	51.77 (35.862)	53.15 (24.387)	52.16 (32.780)
Median (Q1, Q3)	40.67 (26.38, 60.76)	49.26 (35.94, 68.85)	45.93 (26.87, 61.57)
Min, Max	12.2,192.8	20.8,102.8	12.2,192.8
Stage of Colorectal Cancer at First Diagnosis, n (%)			
Stage I	3 (7.5)	0	3 (5.4)
Stage II	1 (2.5)	1 (6.3)	2 (3.6)
Stage III	12 (30.0)	5 (31.3)	17 (30.4)
Stage IV	23 (57.5)	9 (56.3)	32 (57.1)
Missing	1 (2.5)	1 (6.3)	2 (3.6)
Primary Tumor Location at First Diagnosis, n (%)			
Colon	22 (55.0)	10 (62.5)	32 (57.1)
Colon-Right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	9 (22.5)	2 (12.5)	11 (19.6)
Colon-Left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	13 (32.5)	8 (50.0)	21 (37.5)
Colon-Right and Left	0	0	0
Colon-Unknown	0	0	0
Rectum	17(42.5)	6(37.5)	23(41.1)
Colon and Rectum	1(2.5)	0	1(1.8)
Colon-Right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	0	0	0
Colon-Left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	1 (2.5)	0	1(1.8)
Colon-Right and Left	0	0	0
Colon-Unknown	0	0	0
Primary Site at First Diagnosis, n (%)			
Colon Left	14 (35.0)	8 (50.0)	22 (39.3)
Colon Right	9 (22.5)	2 (12.5)	11 (19.6)
Colon Left and Right	0	0	0
Colon Unknown	0	0	0
Rectum Only	17 (42.5)	6 (37.5)	23 (41.1)
Duration of Metastatic Disease (months) [b]			
n	40	16	56
Mean (SD)	46.01 (36.060)	45.92 (20.700)	45.98 (32.232)
Median (Q1, Q3)	34.94 (25.02, 52.44)	45.50 (27.66, 58.41)	36.37 (25.66, 52.44)
Min, Max	6.1,192.8	19.3,92.2	6.1,192.8
Categories, n (%)			
≤18 months	6 (15.0)	0	6 (10.7)
>18 months	34 (85.0)	16 (100)	50 (89.3)
Prior Oncology Treatments, n (%) [c]			
Prior Anti-cancer Medication	40 (100)	16 (100)	56 (100)
Prior Anti-cancer Radiotherapy	9 (22.5)	4 (25.0)	13 (23.2)
Prior Anti-cancer Procedures	36 (90.0)	14 (87.5)	50 (89.3)
***RAS* Status, n (%)**			
Wild Type	9 (22.5)	7 (43.8)	16 (28.6)
Mutant	31 (77.5)	9 (56.3)	40 (71.4)

表 2.7.3.3-7 病歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）（続き）

	Fruquintinib + BSC (N=40)	**Placebo + BSC (N=16)**	**Total (N=56)**
***BRAF* Status, n (%)**			
Wild Type	36 (90.0)	13 (81.3)	49 (87.5)
V600 E Mutation	1 (2.5)	0	1 (1.8)
Other	3 (7.5)	3 (18.8)	6 (10.7)
Microsatellite/Mismatch Repair Status, n (%)			
MSS and/or pMMR	39 (97.5)	15 (93.8)	54 (96.4)
MSI-H and/or dMMR	0	0	0
Unknown	1(2.5)	1 (6.3)	2 (3.6)
Prior Therapy with Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) and/or Regorafenib, n (%)			
Trifluridine/Tipiracil (TAS-102)	9 (22.5)	4 (25.0)	13 (23.2)
Regorafenib	1 (2.5)	1 (6.3)	2 (3.6)
Both Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) and Regorafenib	30 (75.0)	11 (68.8)	41 (73.2)
Number of Prior Treatment Lines, n (%)			
≤ 3	4 (10.0)	0	4 (7.1)
>3	36 (90.0)	16 (100)	52 (92.9)
Number of Prior Treatment Lines for Metastatic Disease, n (%)			
≤3	10 (25.0)	2 (12.5)	12 (21.4)
>3	30 (75.0)	14 (87.5)	44 (78.6)
Prior Treatment with VEGF Inhibitors, n (%)			
Yes	40 (100)	16 (100)	56 (100)
No	0	0	0
Prior Treatment with EGFR Inhibitors, n (%)			
Yes	10 (25.0)	7 (43.8)	17 (30.4)
No	30 (75.0)	9 (56.3)	39 (69.6)
Prior treatment with EGFR/VEGF Inhibitors, n (%)			
No anti-VEGF and no anti-EGFR	0	0	0
Anti-VEGF, or anti-EGFR, or both	40 (100)	16 (100)	56 (100)
Anti-VEGF and no anti-EGFR	30 (75.0)	9 (56.3)	39 (69.6)
No anti-VEGF and anti-EGFR	0	0	0
Both anti-VEGF and anti-EGFR	10 (25.0)	7 (43.8)	17 (30.4)
Prior Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors for MSI-H/dMMR, n (%)			
Yes	0	0	0
No	40 (100)	16 (100)	56 (100)
Prior Treatment with *BRAF* Inhibitors for *BRAF* V600E Mutation, n (%)			
Yes	1 (2.5)	1 (6.3)	2 (3.6)
No	39 (97.5)	15 (93.8)	54 (96.4)
Liver Metastases at Baseline, n (%)			
Yes	26 (65.0)	12 (75.0)	38 (67.9)
No	14 (35.0)	4 (25.0)	18 (32.1)
Number of Metastatic Sites, n (%)			
Single	7 (17.5)	2 (12.5)	9 (16.1)
Multiple	33 (82.5)	14 (87.5)	47 (83.9)

表 2.7.3.3-7　病歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）（続き）

	Fruquintinib + BSC (N=40)	Placebo + BSC (N=16)	Total (N=56)
Number of Metastatic Sites Other than Colon or Rectum, n (%)			
Single	7 (17.5)	3 (18.8)	10 (17.9)
Multiple	33 (82.5)	13 (81.3)	46 (82.1)
Missing	0	0	0

Abbreviations: *BRAF* = B-Raf proto-oncogene; BSC = best supportive care; dMMR = deficient mismatch repair; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N/n = number of patients; MSI-H = Microsatellite instability-high; MSS = microsatellite stable; pMMR = proficient mismatch repair; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; RAS = Rat sarcoma; SD = Standard deviation; TAS-102 = Trifluridine/Tipiracil; VEG F= Vascular endothelial growth factor.

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

[a] Time since diagnosis of colorectal cancer: (date of randomization - date of first diagnosis of colorectal cancer)/30.4375

[b] Duration of metastatic disease: (date of randomization - date of diagnosis of metastatic disease)/30.4375.

[c] Patients with multiple prior oncology treatment in the same category were summarized only once within the particular category.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.1.3.2J.

2.7.3.3.3.4 抗癌療法による前治療歴

日本人部分集団における抗癌療法による前治療歴の要約を表 2.7.3.3-8 に示した。

前治療歴は、投与群間で概ね均衡していた。全体として、ITT 解析対象集団における前治療歴の中央値は 5.0 ライン（範囲：3～14 ライン）であり、被験者の 92.9%〔フルキンチニブ群 36 例（90.0%）、プラセボ群 16 例（100.0%）〕は 3 ライン超の前治療歴を有していた。

表 2.7.3.3-8　抗癌療法による前治療歴の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

	Fruquintinib + BSC (N=40)	Placebo + BSC (N=16)	Total (N=56)
Patients with at Least 1 Prior Anti-cancer Medication, n (%) [a]	40 (100.0) [548]	16 (100.0) [247]	56 (100.0) [795]
Prior treatment lines [b]			
n	40	16	56
Mean (SD)	5.7 (2.32)	6.1 (2.03)	5.8 (2.23)
Median (Q1, Q3)	5.0 (4.0, 7.5)	5.5 (4.5, 7.5)	5.0 (4.0, 7.5)
Min, Max	3,14	4,10	3,14
Category of prior treatment lines			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
3	4 (10.0)	0	4 (7.1)
>3	36 (90.0)	16 (100.0)	52 (92.9)

Abbreviations: BSC = best supportive care; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; SD = Standard deviation.

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

[a] Total number of anti-cancer medications was included in the bracket

[b] Prior treatment lines were the distinct number of regimens started prior to the first administration of study medication.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.1.4.2.2J.

2.7.3.3.3.5 曝露状況

日本人部分集団における安全性解析対象集団の曝露状況及び治験薬の用量強度の要約を表 2.7.3.3-9 に示した。

合計 39 例がフルキンチニブの投与を 1 回以上受け、17 例がプラセボの投与を受けた。曝露期間の中央値は、プラセボ群よりもフルキンチニブ群の方が長く、フルキンチニブ群で 3.61 ヵ月（範囲：0.7～11.3 ヵ月）、プラセボ群で 1.84 ヵ月（範囲：0.9～5.6 ヵ月）であった。投与サイクル数の中央値は、フルキンチニブ群で 4.00 サイクル（範囲：1～12 サイクル）、プラセボ群で 2.00 サイクル（範囲：1～6 サイクル）であった。相対用量強度の中央値は、フルキンチニブ群で 87.464%（範囲：53.22%～100.00%）、プラセボ群で 99.408%（範囲：47.46%～100.00%）であった。

表 2.7.3.3-9　曝露状況の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

	Fruquintinib + BSC (N=39)	**Placebo + BSC (N=17)**
Total duration of exposure (months) [a]		
n	39	17
Mean (SD)	4.12 (2.660)	2.00 (1.269)
Median (Q1, Q3)	3.61 (1.84, 5.75)	1.84 (0.92, 1.94)
Min, Max	0.7, 11.3	0.9, 5.6
Number of cycles treatment received [b]		
n	39	17
Mean (SD)	4.44 (2.827)	2.18 (1.380)
Median (Q1, Q3)	4.00 (2.00, 6.00)	2.00 (1.00, 2.00)
Min, Max	1, 12	1, 6
Relative dose intensity (%) [c]		
n	39	17
Mean (SD)	82.837 (16.6970)	94.903 (12.7342)
Median (Q1, Q3)	87.464 (70.303,98.765)	99.408 (96.970, 100.000)
Min, Max	53.22, 100.00	47.46, 100.00
Percentage intended dose (%) [d]		
n	39	17
Mean (SD)	67.995 (7.7774)	73.767 (1.7843)
Median (Q1, Q3)	70.385 (63.636, 74.074)	74.638 (73.214, 75.000)
Min, Max	44.44, 75.00	69.49, 75.00

Abbreviations: BSC = best supportive care; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; ITT = intent-to-treat; Max = maximum; Min = minimum; N/n = number of patients; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; SD = Standard deviation.

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

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

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

[c] Relative dose intensity was defined as 100% times the actual dose intensity divided by (5 × 21/28 (mg/day)).

[d] Percentage intended dose was calculated as 100% times (number of days with any recorded doses) / duration of exposure. The target value 75%.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.1.5.1J 及び Table 14.1.5.2J.

2.7.3.3.3.6 有効性の結果

（1）主要評価項目：全生存期間

日本人部分集団の OS の要約を表 2.7.3.3-10 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。

日本人部分集団において、主要評価項目である OS の中央値はフルキンチニブ群で 6.9 ヵ月（95% CI: [6.0, -]）、プラセボ群で 5.6 ヵ月（95% CI: [2.4, 7.0]）であった。調整済 HR は 0.42（95% CI: [0.19, 0.92]、層別ログランク検定 p=0.055〕であり、フルキンチニブ群で延長傾向が認められ、ITT 集団と一致していた（表 2.7.3.3-11）。

最終解析時点で、死亡はフルキンチニブ群で 23 例（57.5%）、プラセボ群で 12 例（75.0%）に認められた。

追跡調査期間の中央値は投与群間で均衡していた〔フルキンチニブ群：9.2 ヵ月（95% CI: [8.5, 10.0]）、プラセボ群：8.6 ヵ月（95% CI: [8.1, 11.4]）〕。追跡不能例、OS の主要解析のための追跡調査への同意を撤回した症例はなかった。

表 2.7.3.3-10　全生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

Statistics	Fruquintinib (N = 40)	Placebo (N = 16)
Number of Patients Who Died, n (%)	23 (57.5)	12 (75.0)
Number of Patients Censored, n (%)	17 (42.5)	4 (25.0)
Censoring Reasons, n (%)		
Alive[a]	17 (100)	4 (100)
Lost to follow-up [a]	0	0
Withdrawal of consent [a]	0	0
OS (months) [b], median 95% CI	6.9 (6.0, -)	5.6 (2.4, 7.0)
Adjusted HR (95% CI) [e]	0.419 (0.191, 0.921)	
p- value (2-sided) [f]	0.055	
Probability (%) of Being Alive at (95% CI) [c]		
3 months	92.5 (84.3, 100.0)	68.8 (46.0, 91.5)
6 months	65.0 (50.2, 79.8)	37.5 (13.8, 61.2)
9 months	44.9 (29.4, 60.3)	25.0 (3.8, 46.2)
12 months	40.4 (24.2, 56.6)	- (-,-)
18 months	-(-, -)	- (-,-)
Duration (months) of Follow-up [b, d], median (95% CI)	9.2 (8.5, 10.0)	8.6 (8.1, 11.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; OS = overall survival.

Notes: OS was defined as the time (months) from date of randomization to death from any cause and calculated as (date of death or last known alive – date of randomization + 1)/30.4375.

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

[a] Percentage was based on the number of censored subjects by subgroup.

[c] The survival probabilities and corresponding 95% CIs were calculated using a linear transformation based on the Brookmeyer-Crowley method at the selected landmarks.

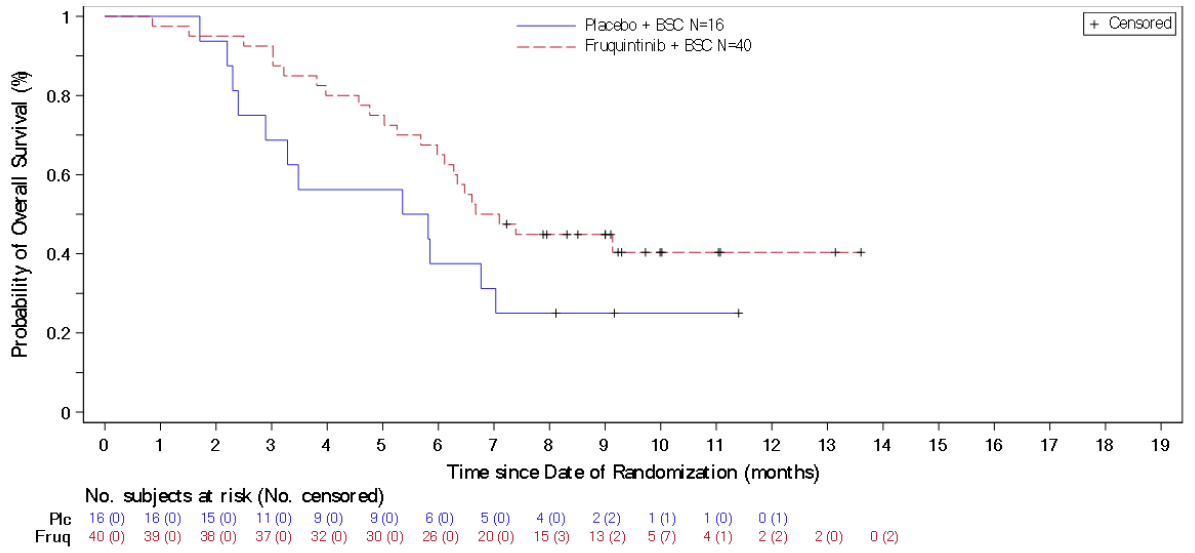
[d] Duration (months) to follow-up refers to the time interval between date of randomization and last date known to be alive for patients who had not yet been reported to have died by the time of analysis. Patients who were reported to have died would be censored at death date.

[e]The adjusted HR and its 95% CI were estimated using Cox's proportional hazards, in which the randomization schedule stratification factors and treatment group were covariates in the model.

[f] P value was calculated using the stratified log-rank test.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.2.1.2.33.

図 2.7.3.3-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）



Abbreviations: BSC = best supportive care; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; Fruq = fruquintinib; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; No= number; Plc = placebo.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Figure 14.2.1.1.3J.

表 2.7.3.3-11　日本人部分集団と全体集団の有効性の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験）

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

Abbreviations: BSC=best supportive care; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; CI=confidence interval; CSR=clinical study report; DCR=disease control rate; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; NE=not estimable; N/n=number of patients; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.
Note: The median OS and PFS were calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs were calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.
[a] The HR and its 95% CI were estimated using Cox's proportional hazards model in which the randomization schedule stratification factors and treatment group are covariates in the model. P-value was calculated using the stratified logrank test to account for the randomization schedule stratification factors.
[b] The HR and its 95% CI were estimated using Cox's proportional hazards model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment group is the only covariate in the model. P-value was calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.
Source: Study 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.2.1.1, and Table 14.2.3.1; FRESCO-2 Japan Summary Table 14.2.1.2.33, Table 14 2.2.2.33, and Table 14.2.3.1.1.

（2）重要な副次評価項目：無増悪生存期間（治験責任医師判定）

日本人部分集団の PFS の要約を表 2.7.3.3-12 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。

日本人部分集団において、重要な副次評価項目の PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 3.6 ヵ月（95% CI: [2.6, 5.5]）、プラセボ群で 1.8 ヵ月（95% CI: [1.6, 2.2]）であった。調整済 HR は 0.27〔95% CI: [0.13, 0.56]、層別ログランク検定 p=0.004〕であり、フルキンチニブ群で延長傾向が認められ、ITT 集団と一致していた（表 2.7.3.3-11）。フルキンチニブ群とプラセボ群を比較した場合、3 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 62.5%及び 14.3%、6 ヵ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 22.7%及び 7.1%であった。

表 2.7.3.3-12　無増悪生存期間の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

Statistics	Fruquintinib (N = 40)	Placebo (N = 16)
Number of Patients Who Died or had PD, n (%)	35 (87.5)	15 (93.8)
Number of patients who had PD, n (%)	30 (75.0)	12 (75.0)
Number of patients who died, n (%)	5 (12.5)	3 (18.8)
Number of Patients Censored, n (%)	5 (12.5)	1 (6.3)
Censoring Reasons, n (%)		
No baseline or postbaseline assessment[a]	0	0
Lost to follow-up without death or PD[a]	0	0
Withdrawal of consent without death or PD[a]	0	0
New antitumor therapy started prior to death or PD[a]	0	0
Death or PD occurred after ≥ 2 consecutive missed assessments[a]	0	0
No death or PD by the time of data cutoff for final analysis[a]	5 (100)	1 (100)
PFS (months)[b], median (95% CI)	3.6 (2.6, 5.5)	1.8 (1.6, 2.2)
Adjusted HR (95% CI) [d]	0.272 (0.132, 0.562)	
p value (2-sided) [e]	0.004	
Probability (%) of PFS (95% CI) [c]		
3 months	62.5 (47.5, 77.5)	14.3 (0.0, 32.4)
6 months	22.7 (9.2, 36.1)	7.1 (0.0, 20.6)
9 months	12.8 (1.1, 24.4)	0.0 (0.0, 0.0)
12 months	- (-, -)	0.0 (0.0, 0.0)
18 months	- (-, -)	0.0 (0.0, 0.0)

Abbreviations: CI = confidence interval; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival.

Notes: PFS was defined as the time (months) from randomization until the first PD or death from any cause and calculated as (date of death or PD or last assessment – date of randomization + 1)/30.4375.

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

[a] Percentage was based on the number of censored subjects by subgroup.

[b] The median and 25th and 75th percentiles were calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs were calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.

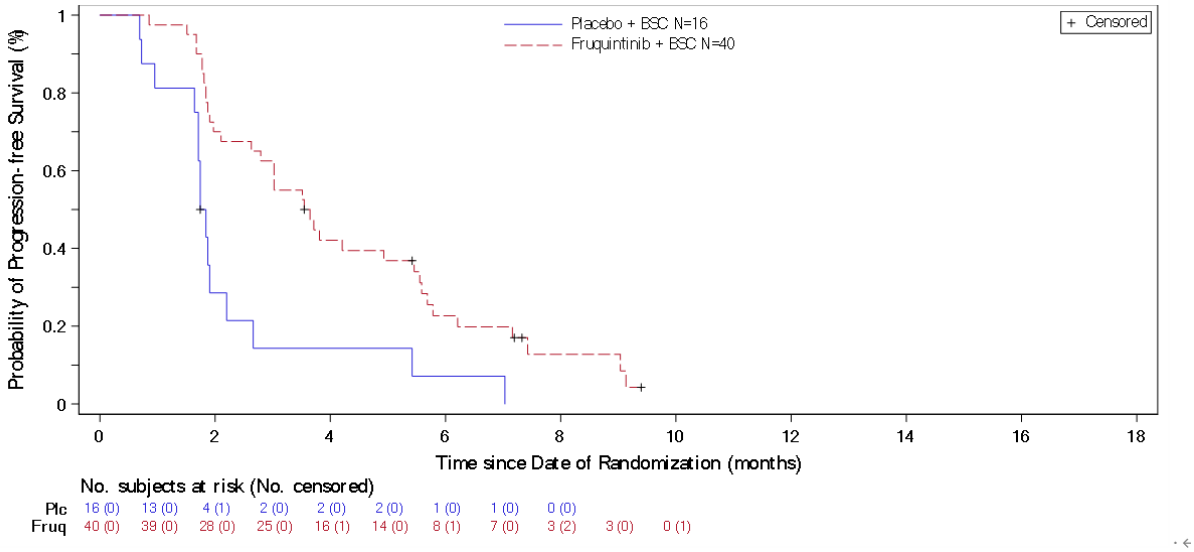
[c] The survival probabilities and corresponding 95% CIs were calculated using a linear transformation based on the Brookmeyer-Crowley method at the selected landmarks.

[d] The adjusted HR and its 95% CI were estimated using stratified Cox's proportional hazards model in which the randomization scuedule stratification factors and treatment group were covariates in the model.

[e] P value was calculated using the stratified log-rank test.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.2.2.2.33.

図 2.7.3.3-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）



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

（3）最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率

BOR、ORR 及び DCR の要約を表 2.7.3.3-13 に示した。

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

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

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

表 2.7.3.3-13 最良総合効果、客観的奏効率、病勢コントロール率の要約（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

	Fruquintinib + BSC (N=40)	**Placebo + BSC (N=16)**
Best Overall Response (BOR)		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	1 (2.5)	0
Stable Disease (SD)	24 (60.0)	4 (25.0)
Unconfirmed CR	0	0
Unconfirmed PR	1 (2.5)	0
Progressive Disease (PD)	12 (30.0)	10 (62.5)
Not Evaluable (NE)	0	0
Not Applicable (NA)	3 (7.5)	2 (12.5)
Objective Response Rate (ORR:CR+PR), n (%)	1 (2.5)	0
Two-sided 95% CI [a]	0.1, 13.2	0.0, 20.6
Adjusted difference (Fruquintinib + BSC - Placebo + BSC) (SE) [b]	2.5 (0.025)	
95% CI [b]	-2.3, 7.3	
Two-sided p-value [c]	0.527	
Disease Control Rate (DCR:CR+PR+SD for at least 7 weeks), n (%)	25 (62.5)	4 (25.0)
Two-sided 95% CI [a]	45.8, 77.3	7.3, 52.4
Adjusted difference (Fruquintinib + BSC - Placebo + BSC) (SE) [b]	37.5 (0.133)	
95% CI [b]	11.5, 63.5	
Two-sided p-value [c]	0.012	
ORR regardless of confirmation (ORR: any CR + any PR; regardless of confirmation), n (%)	2 (5.0)	0
Two-sided 95% CI [a]	0.6, 16.9	0.0, 20.6
Adjusted difference (Fruquintinib + BSC - Placebo + BSC) (SE) [b]	5.0 (0.034)	
95% CI [b]	-1.8, 11.8	
Two-sided p-value [c]	0.367	

Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; ORR = objective response rate; PR = partial response; SD = stable disease; SE = Standard error; NA = not applicable.

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

[a] 95% CI of ORR or DCR was calculated using the Clopper-Pearson exact method.

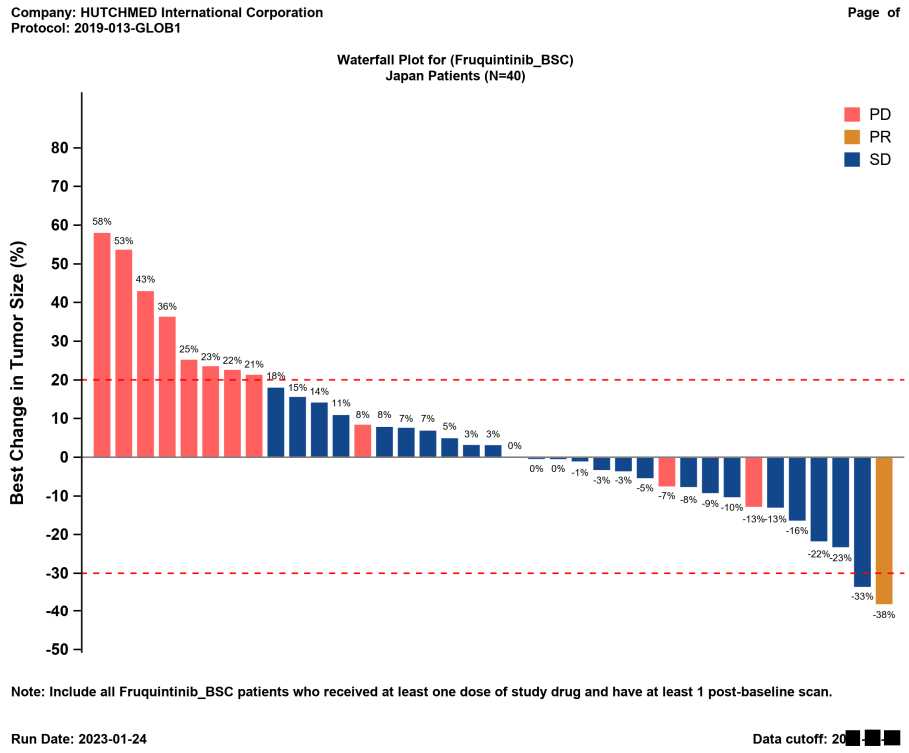
[b] The adjusted difference and its 95% CI were calculated using the Wald method.

[c] P-value was calculated from a Cochran-Mantel Hanzel test.

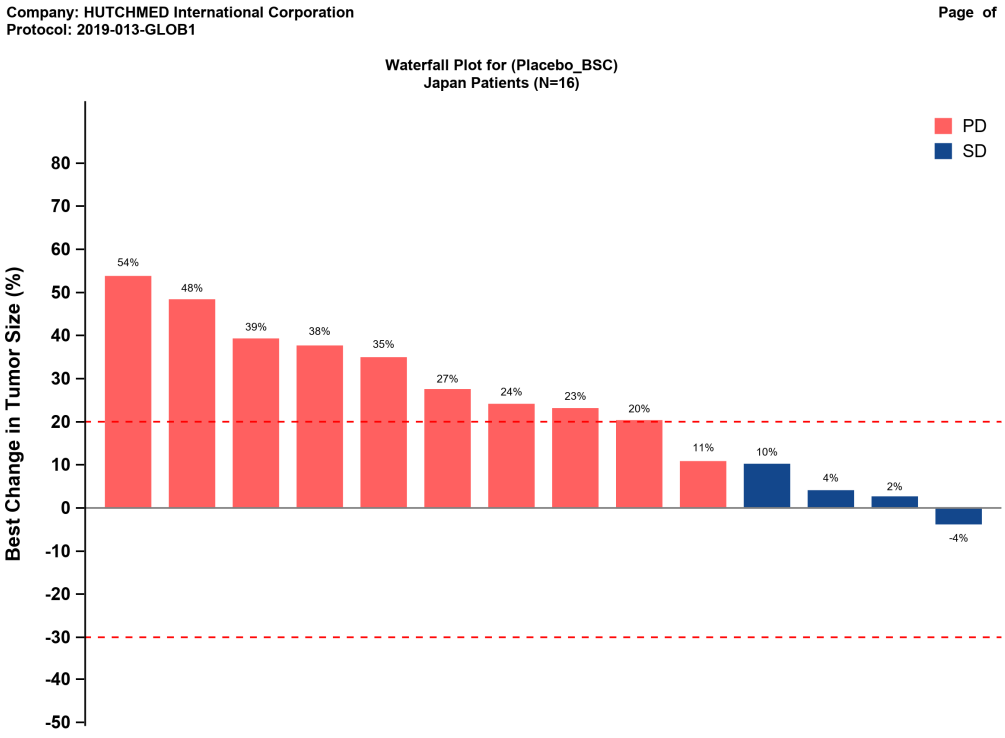
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.2.3.1J.

図 2.7.3.3-3　腫瘍サイズの最良変化率（ITT 解析対象集団）（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

フルキンチニブ群（n=40）



プラセボ群（n=16）



Abbreviations: BSC = best supportive care; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Ad hoc analysis.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用量探索及び選択

フルキンチニブの投与レジメンは 5 mg 1 日 1 回 3 週間連日経口投与／1 週間休薬であり、ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で使用された用量である。中国で実施された 2 つの第 1 相試験 2009-013-00CH1 試験及び 2012-013-00CH3 試験において、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。その後、2015-013-00US1 試験において、中国で承認された用量である 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬が米国人患者における RP2D であることが確認された。また、2015-013-00US1 試験において、PK 曝露量は中国人患者と米国人患者で同程度であることが示され、欧米を含む国際共同臨床試験で使用する用量としての妥当性が確認された。さらに、FRESCO-2 試験で、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、日本人患者に対しても、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の用量が忍容可能であり、推奨用量であることが確認された。

2009-013-00CH1 試験は、中国で実施された第 1 相、単一施設、非盲検、用量漸増試験であった。本試験は 2 つのパート（用量漸増／用量設定期とそれに続く拡大期）で構成され、1~6 mg の 1 日 1 回連日経口投与を検討した。さらに、5 mg 及び 6 mg 用量は 1 日 1 回 28 日間のサイクルで 3 週間投与／1 週間休薬する投与レジメンで検討した。用量漸増期の主要目的は、フルキンチニブの安全性及び PK パラメータを評価することであった。本試験に登録されたすべての患者は進行固形癌を有し、複数ラインの化学療法又はその他の標準治療が無効であった（80%は 3 ラインを超える治療が無効であった）。被験者の多くは肝又は肺転移のような複数の臓器転移を有していた。

本試験では、40 例がフルキンチニブの投与を 1 回以上受けた。40 例全例に 1 件以上の治験薬投与後に発現した有害事象が報告され、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の大部分は、有害事象共通用語規準の Grade 1 又は Grade 2 であった。6 例の被験者にフルキンチニブ 6 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬投与した。このうち 1 例に DLT（Grade 3 の無力症）が発現した。5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬投与レジメンでは DLT は認められなかった。

多くの前治療歴を有する被験者における予備的な有効性の結果は、特に 2 つの投与コホートで有望であった。4 mg 1 日 1 回連日経口投与コホートでは、ORR は 46.67%、DCR は 86.67%であった。5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬コホートでは、ORR は 57.14%、DCR は 85.71%であった。全体として、有効性を評価した 34 例中 13 例が PR、15 例が SD（8 週間以上）、6 例が PD であり、6 例は評価不能であった。PR であった 13 例中 4 例が非小細胞肺癌患者、3 例が結腸・直腸癌患者、2 例が乳癌患者、胃癌、顎下腺腫瘍、悪性末梢性原始神経外胚葉性腫瘍及び鼻咽頭癌が各 1 例であった。

以上の安全性及び有効性の結果から、4 mg 1 日 1 回連日経口投与及び 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の両投与レジメンが以降の臨床試験で推奨された。

2009-013-00CH1 試験において、結腸・直腸癌に対する抗腫瘍効果を示唆する予備的な有効性データが得られたことから、2012-013-00CH3 試験が実施された。本試験は、第 1b 相、ランダム化、非盲検試験であり、RP2D を決定するために、フルキンチニブ 4 mg 1 日 1 回連日経口投与又は 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬する投与スケジュールの安全性及び

有効性を比較した。本試験では、安全性、予備的な有効性及び PK を評価する目的で、患者に RP2D でフルキンチニブを投与する拡大期を設定した。試験対象集団は、2 レジメン以上の治療が無効であった進行結腸・直腸癌患者であった。

本試験のランダム化比較期で 2 つのフルキンチニブ群のいずれかにランダム化された被験者 40 例のうち、35 例が有効性について評価可能であった。2 つの用量群間で ORR 及び DCR に有意差は認められなかった。5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬投与群の被験者で平均投与期間が長かった。Grade 3 以上の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度は、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬投与群で 4 mg 1 日 1 回継続投与群よりも低かった。

2012-013-00CH3 試験の拡大期では、登録された 42 例全例に有害事象が発現した。23 例（54.8%）に、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象が発現した。治験薬と関連のある Grade 3 以上の主な有害事象（2 例以上に発現）は、高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及び血中ナトリウム減少であった。PFS の中央値は 174 日、OS の中央値は 266.5 ヵ月、9 ヵ月生存率は 47.6%、ORR は 10.26%であった。

安全性及び有効性の結果から、進行結腸・直腸癌患者に、フルキンチニブを 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬のスケジュールで経口投与した際の安全性プロファイルは管理可能であり、予備的な有効性が示された。本試験の結果から、以降のすべての臨床試験における用法及び用量としてフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の投与スケジュールを推奨した。

2012-013-00CH1 試験は、2 レジメン以上の前治療が無効であった進行結腸・直腸癌患者を対象としてフルキンチニブの有効性及び安全性を評価するために中国で実施された、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 2 相試験であった。2.7.3.2.2.2（2）に記載したとおり、1 サイクルを 28 日間としてフルキンチニブ 5 mg を 3 週間投与／1 週間休薬する投与スケジュールで経口投与したときの有効性は期待できるものであり、忍容性も良好であった。

2015-013-00US1 試験は、進行固形癌患者を対象として、フルキンチニブの安全性、忍容性、抗癌活性及び PK を評価するために米国で実施した多施設共同、非盲検、用量漸増／拡大投与、第 1/1b 相臨床試験である。本試験は、米国及び欧州の癌患者を対象としたフルキンチニブの RP2D／承認用量（中国）を確認し、国際共同臨床開発に使用するためにデザインされた。米国人患者（2015-013-00US1 試験）及び中国人患者（2012-013-00CH3 試験）にフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回を単回及び反復投与したときのフルキンチニブの PK 曝露量を試験間で比較した結果は 2.7.2.3.4.7 に示す。一般に、米国人患者と中国人患者のフルキンチニブの PK 曝露量は同程度であった。また、2.7.3.2.2.2 に記載したとおり、本試験の結果から、欧米人の結腸・直腸癌患者においても本剤の有効性が期待できると考える。Kaplan-Meier 法による OS の中央値はコホート B（TAS-102 又はレゴラフェニブによる前治療歴有：FRESCO-2 試験と類似した被験者集団）で 8.71 ヵ月、コホート C（TAS-102 又はレゴラフェニブによる前治療歴無：FRESCO 試験と類似した被験者集団）で 10.64 ヵ月であった。

転移性結腸・直腸癌の治療における 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬投与の用法・用量を裏付ける主要なエビデンスは、第 3 相ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果に基づいている。FRESCO-2 試験では、日本人転移性結腸・直腸癌患者

に対するフルキンチニブの安全性、忍容性及び PK 及び RP2D を確認する目的で安全性導入期を設定した。安全性導入期の結果から、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬投与の用法及び用量は日本人患者に対して忍容可能であり、推奨用量であることが確認された。
FRESCO-2 試験の主要パートでは、OS の中央値がフルキンチニブ群で 7.4 ヵ月、プラセボ群で 4.8 ヵ月、HR が 0.66 であり、フルキンチニブ群で OS の有意な延長が示された。
FRESCO-2 試験における OS の延長は、FRESCO 試験で認められた延長と同程度であった。
FRESCO 試験では、OS の中央値はフルキンチニブ群で 9.3 ヵ月、プラセボ群で 6.6 ヵ月であり、HR は 0.65 であった。FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で認められた有害事象の多くは管理可能であった。

用量設定の詳細は 2.7.2.3.7 に示した。

2.7.3.4.2 母集団薬物動態解析及び曝露量-反応解析のデータに基づく推奨用量及び投与スケジュールの妥当性

申請する投与レジメンは、OS に関する探索的な有効性の E-R 解析によってさらに裏付けられている。FRESCO-2 試験の転移性結腸・直腸癌患者（328 例）及び 2015-013-00US1 試験のコホート B 患者（40 例）を併合したデータを用いて解析した。すべての被験者にフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬で投与した。OS 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定常状態の最血漿中濃度（$C_{min, ss}$）を用い、もう 1 つは相対用量強度について調整した $C_{min, ss}$ を用いた。いずれの解析においても、$C_{min, ss}$ HR の 95% CI で 1 が含まれたことから OS と $C_{min, ss}$ との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。これらの結果から、5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の用法・用量では、大部分の被験者でプラセボと比較して有効な曝露量が得られ、曝露量の範囲内で同程度の有効性が得られることが裏付けられた。

安全性の E-R 解析では、モデルにより予測されたフルキンチニブの定常状態における最高血漿中濃度が高いほど、Grade 3 以上の皮膚毒性の発現率が高かった。1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンと比較して、1 日 1 回連日レジメンでは 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率が高かった。この結果は、1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンの忍容性プロファイルが 1 日 1 回連続レジメンよりも良好であるという安全性所見とよく一致している。有効性及び安全性に関する E-R 解析の詳細は 2.7.2.3.3.3 に示す。

母集団 PK 解析において、性別、体重、年齢、人種、民族性、ECOG performance status、癌腫、軽度又は中等度の腎機能障害及び軽度の肝機能障害は、フルキンチニブの曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。臨床 PK 試験の結果から、中等度の肝機能障害を有する被験者と中等度から重度の腎機能障害を有する被験者との間で、フルキンチニブの曝露量に臨床的に重要な差は認められなかった。したがって、PK データから、転移性結腸・直腸癌患者の大部分にはフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の投与レジメンが適切であり、これらの内因性要因に基づく部分集団に対する用量調節は不要であることが裏付けられた。

投与量及び投与レジメンの妥当性に関する詳細 2.7.2.3.7 に示す。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

ピボタル試験である FRESCO-2 試験における曝露期間の中央値は、プラセボ群で 1.84 ヵ月（範囲：0.3～12.0 ヵ月）、フルキンチニブ群で 3.06 ヵ月（範囲：0.3～19.1 ヵ月）であり、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して長かった（表 2.7.3.2-5）。

FRESCO-2 試験におけるフルキンチニブ群の奏効例 7 例における DOR の中央値は 10.7 ヵ月（95% CI:3.9, 推定不能）であった。プラセボ群では奏効例は認められなかった（FRESCO-2 試験　総括報告書、表 14.2.4.1）。

FRESCO 試験における曝露期間の中央値は、フルキンチニブ群で 3.68 ヵ月（範囲：0.1～21.9 ヵ月）、プラセボ群では 1.84 ヵ月（範囲：0.1～11.1 ヵ月）であった（表 2.7.3.2-17）。

FRESCO 試験のフルキンチニブ群で 13 例の奏効例が認められたが、プラセボ群では奏効例は認められなかった。フルキンチニブ群の DOR 中央値は推定不能（95% CI: [5.6, 推定不能]）であった（FRESCO 試験　総括報告書　表 14.2.6）。

2015-013-00US1 試験における曝露期間の中央値は、コホート B で 135.0 日（範囲：9～699 日）、コホート C で 99.0 日（範囲：8～602 日）であった（表 2.7.3.2-27）。

2015-013-00US1 試験では、コホート B で 1 例、コホート C で 2 例の奏功例が認められた。DOR の中央値はコホート B で 4.04 ヵ月（95% CI: [推定不能, 推定不能]）、コホート C で推定不能（95% CI: [5.65, 推定不能]）であった（2015-013-00US1 試験　総括報告書、表 14.2.3）。

全体として、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験では、フルキンチニブ群の被験者はプラセボ群よりも長く投与を継続した。全試験を通して、曝露量及び有効性評価項目（OS、PFS、ORR 及び DCR）に一貫した結果が認められたことから、フルキンチニブ群における治療効果の頑健性が確認された。

2.7.3.6 結論

フルキンチニブの臨床開発プログラムでは、6 試験で転移性結腸・直腸癌患者が登録されており、そのうち 5 試験（FRESCO-2 試験、FRESCO 試験、2015-013-00US1 試験、2012-013-00CH3 試験、2012-013-00CH1 試験）で 5 mg 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬する用法・用量でフルキンチニブの有効性が評価されている。参考資料とした試験の結果は、2 つの第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で示された頑健な結果と一致し、有効性を裏付けるものであった。

第 3 相ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験は、三次治療以降における治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の適応症の根拠となる。参考資料とした試験で米国人癌患者を対象として実施した用量検証試験である 2015-013-00US1 試験及び 2012-013-00CH3 試験、2012-013-00CH1 試験の有効性データからも、フルキンチニブの臨床的有効性を裏付けるエビデンスが示された。

ピボタル試験

FRESCO-2 試験の結果から、フルキンチニブは、転移性結腸・直腸癌患者において、OS 及び PFS で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した。また、臨床的有効性の結果は、FRESCO-2 試験よりも前治療歴が少ない患者を対象とした中国で実施した FRESCO 試験の結果とも一致していた。OS 及び PFS で認められた治療上のベネフィットは、患者の

年齢、*RAS* の状態、原発腫瘍部位、転移性結腸・直腸癌の診断からの期間、前治療ライン数、及び TAS-102 又はレゴラフェニブを含む前治療の種類を含めたサブグループ解析において明らかであり、事前に規定した一連の感度分析により、主要な結果の頑健性が確認された。また、FRESCO-2 試験の日本人部分集団においても、主要な有効性評価項目である OS 及び PFS で延長が認められ、全体集団の結果と一致したことから、日本人転移性結腸・直腸癌患者においても同様のベネフィットが期待できると考えられた。フルキンチニブは、事前に規定した HRQOL ツールを用いた評価により測定した患者状態における悪化までの時間を遅延させ、プラセボと比較して ECOG performance status の悪化を遅延させる可能性がある。以上より、転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの頑健かつ一貫した臨床的有効性が示され、フルキンチニブがアンメットメディカルニーズの高い転移性結腸・直腸癌患者に対する後方治療としての重要な治療選択肢であることが裏付けられた[8]。

転移性結腸・直腸癌患者を対象に実施した FRESCO 試験からも、フルキンチニブの臨床的に意義のある有効性が得られた。*K-RAS* 遺伝子の状態、原発腫瘍部位、前治療ライン数、抗 VEGF 療法又は抗 EGFR 療法の前治療歴にかかわらず、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群の OS 及び PFS における一貫した改善が示された。したがって、本試験の結果は、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブによる前治療歴のない広範な転移性結腸・直腸癌患者集団において、フルキンチニブが 3 次治療以降の治療における重要な選択肢となることを強く支持するものである。

第 3 相ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験は、転移性結腸・直腸癌に対する三次治療以降の治療において、一貫した臨床的に意義のある有効性を示した。さらに、FRESCO-2 試験と FRESCO 試験の有効性の結果は、対象集団における地域差及び人種差、疾患特性、癌治療歴にかかわらず、転移性結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブ治療の臨床的有効性が著しく類似していることを示した。

参考資料とした試験

2015-013-00US1 試験は、米国人癌患者におけるフルキンチニブの RP2D（中国で承認された用量）が確認され、中国人癌患者と比較した場合、米国人患者で一貫した PK 特性が示された。転移性結腸・直腸癌患者コホートでは、他の試験でフルキンチニブの投与を受けた患者と同程度の抗腫瘍効果が示された。具体的には、コホート B（FRESCO-2 試験と類似した被験者集団）及びコホート C（FRESCO 試験と類似した被験者集団）の OS 及び PFS の結果は、それぞれ FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験と類似していた。これらの結果から、民族的背景及び前治療歴にかかわらず、転移性結腸・直腸癌患者において FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で示された頑健な有効性の結果が裏付けられた。

2012-013-00CH3 試験では、フルキンチニブを投与された被験者において予備的な臨床的有効性が示された。また、2012-013-00CH1 試験では、フルキンチニブを投与された被験者で統計学的に有意な PFS の改善が認められ、DCR についてもフルキンチニブを投与された被験者の方が高かった。以上のとおり、2012-013-00CH3 試験及び 2012-013-00CH1 試験においても、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で示された頑健な結果が裏付けられた。

全体として、第 3 相ピボタル試験である FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験の結果、及び 2015-013-00US1 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2012-013-00CH1 試験からも裏付けられる

結果より、2 ライン以上の前治療の後に進行した転移性結腸・直腸癌患者の OS は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。様々な感度分析及びサブグループ解析の結果は、全体の結果と一致していた。また、フルキンチニブはプラセボと比較して、PFS を有意に延長し、ORR 及び DCR を改善した。

転移性結腸・直腸癌の治療に対する新たな有効かつ忍容性良好な治療法に対する高いアンメットメディカルニーズを考慮すると、フルキンチニブ開発プログラム全体から得られた臨床試験の結果より、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンを含む化学療法、及び抗 VEGF 療法、並びに *RAS* 野生型の場合は抗 EGFR 療法を含む利用可能な治療による前治療歴を有する治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対して、フルキンチニブの一貫した治療ベネフィットが示されたと考えられる。これは、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で示された OS 及び PFS の強い一貫した改善、並びに事前に規定した人種、地域、腫瘍特性及び前抗癌療法を含むサブグループにおける一貫性から明らかであり、2015-013-00US1 試験における転移性結腸・直腸癌コホートで示された欧米人患者集団の臨床試験成績、2012-013-00CH3 試験及び 2012-013-00CH1 試験の臨床試験成績からも裏付けられた。

2.7.3.7 参考文献

[1] Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics. 1982;1092;38:29-41.

[2] Xu R, Qin S, Guo W, Bai Y, Deng Y, Yang L, et al. Subgroup analysis by prior anti-VEGF or anti-EGFR target therapy in FRESCO, a randomized, double-blind, Phase III trial. Future Oncol. 2021 Apr;17(11):1339-50.

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

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

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

[6] Yuan Y, Wang X, Chen G, Wang Y, Sheng W, Li X, et al. Updates in version 2019 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2018. Chin J Cancer Res. 2019 Jun;31(3):423-5.

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

[8] American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022.

2.7.3.8 付録

2.7.3.8-1 List of Table
2.7.3.8-2 List of Figure

Ad-hoc Table 14.1.3.1
Baseline Cancer Characteristics
Safety Population

Category	Cohort B (N=41)	Cohort C (N=40)
Number of patients with at least one prior anticancer radiotherapy, n (%)	19 (46.3)	15 (37.5)
Number of Prior Treatment Lines, n (%)		
<=3	6 (14.6)	20 (50.0)
>3	35 (85.4)	20 (50.0)
Prior treatment with EGFR/VEGF Inhibitors, n (%)		
No anti-VEGF and no anti-EGFR	5 (12.2)	2 (5.0)
Anti-VEGF, or anti-EGFR, or both	36 (87.8)	38 (95.0)
Anti-VEGF and no anti-EGFR	10 (24.4)	14 (35.0)
No anti-VEGF and anti-EGFR	7 (17.1)	5 (12.5)
Both anti-VEGF and anti-EGFR	19 (46.3)	19 (47.5)
Prior Anticancer Therapy with Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, and Irinotecan, n (%)		
Fluoropyrimidine	41 (100)	40 (100)
Oxaliplatin	41 (100)	39 (97.5)
Irinotecan	41 (100)	39 (97.5)
Prior Therapy with TAS-102 and/or Regorafenib, n (%)		
Tipiracil/Trifluridine only	19 (46.3)	0
Regorafenib only	8 (19.5)	0
Tipiracil/Trifluridine and Regorafenib	14 (34.1)	0

Note: Cohort B – refractory mCRC with prior TAS-102 or regorafenib; Cohort C – refractory mCRC without prior TAS-102 or regorafenib.
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group unless otherwise specified.
Source: Listing 16.2.4.5.1,Listing 16.2.4.5.2, Listing 16.2.4.3.
Program: t14010301_cancer_ah.sas
Table Generation: 2023-02-16

Ad-hoc Table 14.1.4.2.2 Summary of Prior Anti-Cancer Lines
Intent-to-Treat Population

Category	Fruquintinib + BSC (N=278)	Placebo + BSC (N=138)	Overall (N=416)
Prior treatment lines [a]			
n	278	138	416
Mean (SD)	3.1 (1.25)	3.2 (1.35)	3.1 (1.28)
Median (Q1, Q3)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)
Min, Max	2, 11	2, 7	2, 11
Category of prior treatment lines			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	115 (41.4)	53 (38.4)	168 (40.4)
3	75 (27.0)	45 (32.6)	120 (28.8)
>3	88 (31.7)	40 (29.0)	128 (30.8)
Prior treatment lines for metastatic disease [a]			
n	278	138	416
Mean (SD)	2.6 (1.24)	2.8 (1.40)	2.7 (1.30)
Median (Q1, Q3)	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 3.0)
Min, Max	0, 10	1, 7	0, 10
Category of prior treatment lines for metastatic disease			
0	3 (1.1)	0	3 (0.7)
1	31 (11.2)	15 (10.9)	46 (11.1)
2	117 (42.1)	60 (43.5)	177 (42.5)
3	70 (25.2)	32 (23.2)	102 (24.5)
>3	57 (20.5)	31 (22.5)	88 (21.2)

[a] Prior treatment lines are the distinct number of regimens started prior to the first administration of study medication.
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group unless otherwise specified.
BSC=Best supportive care; Max=Maximum; Min=Minimum; Q1=25% percentile; Q3=75% percentile; SD=Standard deviation.
Source: Listing 16.2.8
Program: t1401040202_anti_cancer_ah.sas
Table Generation: 2023-02-11
Run Date: 2023-02-11
Data cutoff: 17JAN2017

Ad-hoc Table 14.1.4.2.2.2
Summary of Prior Anti-cancer Medication for Metastatic Disease
(Intent-to-Treat Population)

	Placebo + BSC (N=230)	Fruquintinib + BSC (N=461)	Total (N=691)
Subjects with at Least 1 Prior Anti-cancer Medication for Metastatic Disease, n (%) [a]	230 (100)	461 (100)	691 (100)
Prior treatment lines for metastatic disease [b]			
n	230	461	691
Mean (SD)	4.7 (1.88)	4.7 (1.81)	4.7 (1.83)
Median (Q1, Q3)	4.0 (3.0,6.0)	4.0 (3.0,6.0)	4.0 (3.0,6.0)
Min, Max	2,12	2,16	2,16
Category of prior treatment lines for metastatic disease			
0	0	0	0
1	0	0	0
2	11 (4.8)	19 (4.1)	30 (4.3)
3	53 (23.0)	106 (23.0)	159 (23.0)
4	59 (25.7)	122 (26.5)	181 (26.2)
5	47 (20.4)	93 (20.2)	140 (20.3)
6	21 (9.1)	54 (11.7)	75 (10.9)
>6	39 (17.0)	67 (14.5)	106 (15.3)

[a] Total number of anti-cancer medications is included in the bracket.
[b] Prior treatment lines are the distinct number of regimens started prior to the first administration of study medication.
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group unless otherwise specified.
BSC=Best supportive care; Max=Maximum; Min=Minimum; Q1=25% percentile; Q3=75% percentile; SD=Standard deviation.
Source: Listing 16.2.4.5.2.1.
Program Name: T-14-01-04-02-02-02.SAS Data cut date: 24JUN2022

Ad-hoc Table 14.2.1.2.32.1
Overall Survival: Sensitivity Analysis for Subsequent Anti-Cancer Medications
(Intent-to-Treat Population)

Statistics	Placebo + BSC (N=230)	Fruquintinib + BSC (N=461)
Number of Subjects who Died, n (%)	129 (56.1)	245 (53.1)
Number of Subjects Censored, n (%)	101 (43.9)	216 (46.9)
Censoring Reasons, n (%)		
Alive [a]	15 (14.9)	65 (30.1)
Lost to follow-up [a]	0	2 (0.9)
Withdrawal of Consent [a]	8 (7.9)	14 (6.5)
New anti-cancer medication only [a]	78 (77.2)	135 (62.5)
OS (months) [b]		
25% percentile (95% CI)	2.4 (2.1, 2.8)	4.1 (3.8, 4.5)
Median (95% CI)	4.4 (3.5, 5.2)	7.2 (6.4, 8.0)
75% percentile (95% CI)	8.0 (6.3, 10.0)	12.2 (10.9, 13.0)
Min, Max	0.2, 12.3*	0.2*, 18.9*

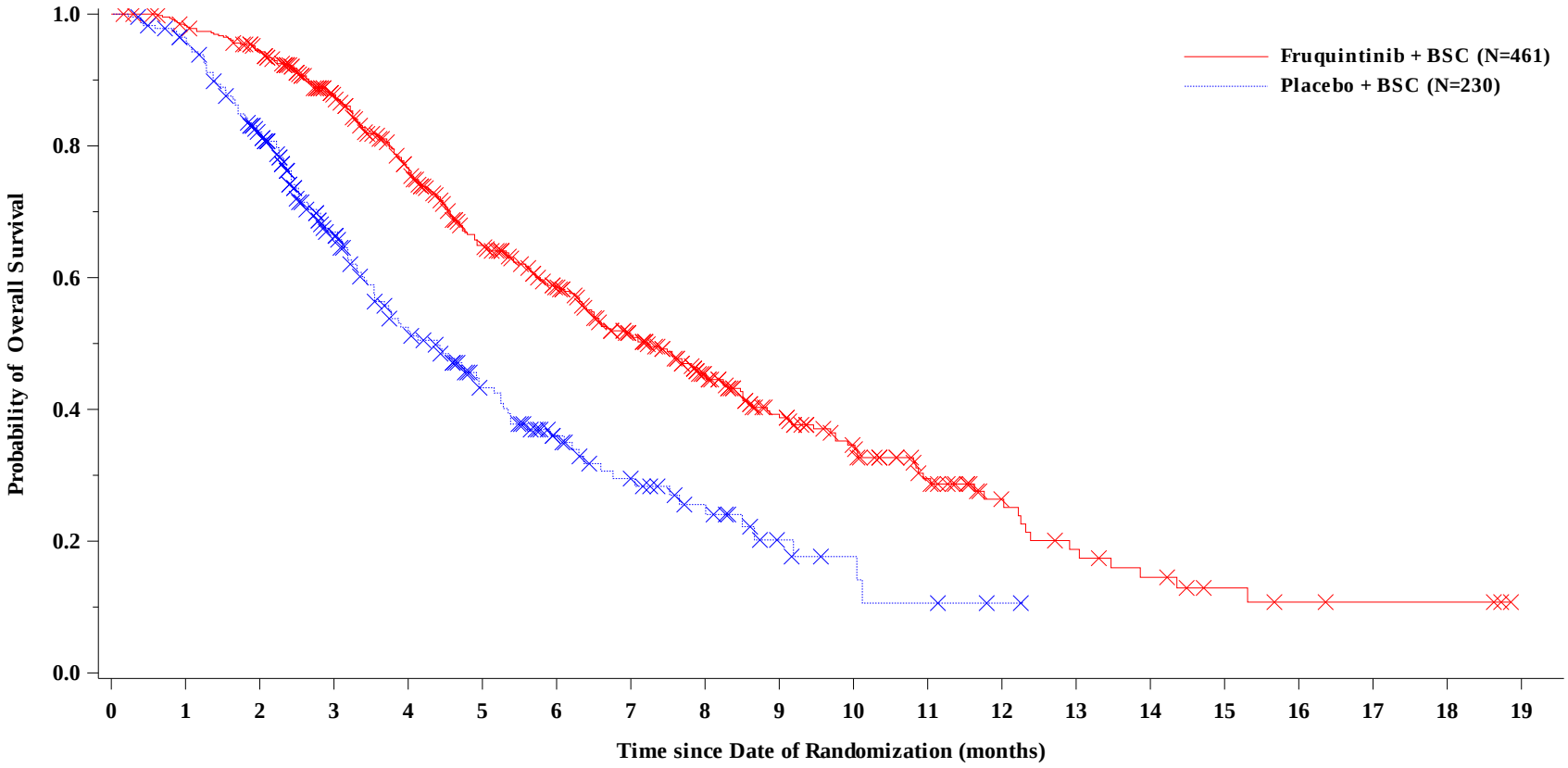
Source: Listing 16.2.6.2.2.
* indicates censored value.
[a] Percentage is based on the number of censored subjects.
[b] The median, 25% and 75% percentiles are calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs are calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.
[c] The survival probabilities and corresponding 95% CIs are calculated using a linear transformation based on the Brookmeyer-Crowley method at the selected landmarks.
[d] Duration to follow-up refers to the time interval between date of randomization and last date known to be alive for subjects who have not yet been reported to have died by the time of analysis and who do not take subsequent anti-cancer therapy. Subjects who were reported to have died would be censored at death date. Subjects who were reported to take subsequent anti-cancer therapy are censored at the date of initiating subsequent anti-cancer therapy.
[e] The stratified HR and its 95% CI are estimated using stratified Cox's proportional hazards model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment group is the only covariate in the model.
[f] P-value to test the treatment effect is calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group unless otherwise specified.
BSC=Best supportive care; CI=Confidence interval; HR=Hazard ratio; Max=Maximum; Min=Minimum; OS=Overall survival; SE=Standard error.
Program Name: T-14-02-01-02-32-01.SAS Data cut date: 24JUN2022

Ad-hoc Table 14.2.1.2.32.1
Overall Survival: Sensitivity Analysis for Subsequent Anti-Cancer Medications
(Intent-to-Treat Population)

Statistics	Placebo + BSC (N=230)	Fruquintinib + BSC (N=461)
Probability (%) of being alive at (95% CI)[c]		
3 months	66.9 (60.5, 73.4)	87.8 (84.7, 90.8)
6 months	36.0 (28.3, 43.6)	58.5 (53.6, 63.5)
9 months	20.2 (11.8, 28.5)	39.3 (33.7, 44.8)
12 months	10.6 (1.4, 19.8)	26.4 (20.0, 32.7)
18 months	- (-, -)	10.7 (3.9, 17.6)
Duration (Months) to follow-up [b],[d]		
25% percentile (95% CI)	8.7 (8.1, 9.6)	9.0 (8.5, 9.5)
Median (95% CI)	11.2 (9.9, 12.0)	11.3 (10.6, 12.4)
75% percentile (95% CI)	15.5 (12.1, 16.7)	14.2 (13.2, 15.4)
Min, Max	0.2*, 18.7	0.2, 18.9
Comparison (Fruquintinib + BSC vs Placebo + BSC)		
Stratified HR (SE) [e]		0.485 (0.114)
95% CI [e]		(0.388, 0.606)
Two-sided p-value [f]		<0.001

Source: Listing 16.2.6.2.2.
* indicates censored value.
[a] Percentage is based on the number of censored subjects.
[b] The median, 25% and 75% percentiles are calculated using the Kaplan-Meier method, and the corresponding 95% CIs are calculated from a log-log transformation based on the Brookmeyer-Crowley method.
[c] The survival probabilities and corresponding 95% CIs are calculated using a linear transformation based on the Brookmeyer-Crowley method at the selected landmarks.
[d] Duration to follow-up refers to the time interval between date of randomization and last date known to be alive for subjects who have not yet been reported to have died by the time of analysis and who do not take subsequent anti-cancer therapy. Subjects who were reported to have died would be censored at death date. Subjects who were reported to take subsequent anti-cancer therapy are censored at the date of initiating subsequent anti-cancer therapy.
[e] The stratified HR and its 95% CI are estimated using stratified Cox's proportional hazards model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment group is the only covariate in the model.
[f] P-value to test the treatment effect is calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.
Note: Percentages are based on the number of subjects in each treatment group unless otherwise specified.
BSC=Best supportive care; CI=Confidence interval; HR=Hazard ratio; Max=Maximum; Min=Minimum; OS=Overall survival; SE=Standard error.
Program Name: T-14-02-01-02-32-01.SAS Data cut date: 24JUN2022

Ad-hoc Figure 14.2.1.1.2.3
Kaplan-Meier Curve of Overall Survival - censored at the date of initiating subsequent anti-cancer medications
(Intent-to-Treat Population)



BSC=Best supportive care; OS=Overall survival.

Program: f140201010203_oskm_ah.sas
Run Date: 2023-02-22
Data cutoff: 24JUN2022