目次

略号一覧表.....6
2.7.4 臨床的安全性.....8
2.7.4.1 医薬品への曝露.....8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....29
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....38
2.7.4.2 有害事象.....48
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....49
2.7.4.2.2 健康被験者集団における有害事象（併合解析）.....110
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明.....113
2.7.4.2.4 安全性に関する曝露ー反応解析.....113
2.7.4.3 臨床検査値の評価（併合解析）.....114
2.7.4.3.1 血液学的検査.....114
2.7.4.3.2 血液生化学的検査.....125
2.7.4.3.3 尿検査.....144
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（併合解析）.....144
2.7.4.4.1 バイタルサイン.....144
2.7.4.4.2 身体的所見.....146
2.7.4.4.3 安全性に関連する他の観察項目.....146
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性（併合解析）.....151
2.7.4.5.1 内因性要因.....151
2.7.4.5.2 外因性要因.....163
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....163
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....164
2.7.4.5.5 過量投与.....164
2.7.4.5.6 薬物乱用.....165
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象.....165
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....165
2.7.4.6 日本人部分集団における安全性（FRESCO-2 試験）.....166
2.7.4.6.1 安全性導入期における日本人の安全性成績.....166
2.7.4.6.2 主要パートにおける日本人の安全性成績.....167
2.7.4.7 市販後データ.....191
2.7.4.8 安全性の結論.....192
2.7.4.8.1 第 3 相試験の結論.....192
2.7.4.8.2 安全性併合解析の要約.....192
2.7.4.8.3 日本人部分集団の安全性の要約.....193
2.7.4.8.4 結論.....194
2.7.4.9 参考文献.....194

2.7.4.10 付録 195

表

表 2.7.4.1-1　単剤療法試験の各 ISAS 集団の被験者数（安全性併合解析） 11
表 2.7.4.1-2　臨床薬理試験の ISAS 集団の被験者数（安全性併合解析） 12
表 2.7.4.1-3　本臨床的安全性に含めた臨床試験 14
表 2.7.4.1-4　単剤療法試験の各 ISAS 集団で実施した解析（安全性併合解析） 20
表 2.7.4.1-5　特に注目すべき有害事象の各カテゴリ（AESI カテゴリ）の定義 （安全性併合解析） 24
表 2.7.4.1-6　臨床検査項目の一覧（安全性併合解析） 26
表 2.7.4.1-7　単剤療法試験の各 ISAS 集団の被験者数（安全性併合解析） 30
表 2.7.4.1-8　治験薬の曝露量の要約（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団） 31
表 2.7.4.1-9　治験薬の曝露量の要約（FRESCO 試験、安全性解析対象集団） 32
表 2.7.4.1-10　治験薬の曝露量の要約 （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 33
表 2.7.4.1-11　治験薬の投与調節の要約（FRESCO-2 試験） 34
表 2.7.4.1-12　治験薬の投与調節の要約（FRESCO 試験） 35
表 2.7.4.1-13　治験薬の投与調節の要約 （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 37
表 2.7.4.1-14　治験薬の曝露量の要約（安全性併合解析、ISAS-臨床薬理集団） 38
表 2.7.4.1-15　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約 （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 39
表 2.7.4.1-16　主な既往歴（ISAS-拡大 mCRC 集団で発現頻度の高い 10 事象） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 41
表 2.7.4.1-17　前治療薬（ISAS-拡大 mCRC 集団で使用した被験者の割合の高い 10 薬剤） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 43
表 2.7.4.1-18　結腸・直腸癌の病歴の要約 （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 44
表 2.7.4.1-19　併用薬（ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者が使用した薬剤） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 46
表 2.7.4.1-20　被験者の内訳の要約 （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 48
表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団） 49
表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（FRESCO 試験、安全性解析対象集団） 51
表 2.7.4.2-3　有害事象の概要 （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団） 52
表 2.7.4.2-4　フルキンチニブ群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別） （FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団） 55

表 2.7.4.2-5　いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）（FRESCO 試験、安全性解析対象集団）.....58
表 2.7.4.2-6　ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....61
表 2.7.4.2-7　ISAS-拡大 mCRC 集団で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....67
表 2.7.4.2-8　死亡に至った有害事象（SOC、PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....70
表 2.7.4.2-9　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（PT 別）（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団）.....73
表 2.7.4.2-10　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（SOC、PT 別）（FRESCO 試験、安全性解析対象集団）.....75
表 2.7.4.2-11　ISAS-拡大 mCRC 集団で 6 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....77
表 2.7.4.2-12　ISAS-拡大 mCRC 集団で 3 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....80
表 2.7.4.2-13　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....83
表 2.7.4.2-14　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した投与中止に至った重篤な有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....85
表 2.7.4.2-15　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した減量に至った有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....88
表 2.7.4.2-16　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.2%以上の被験者に発現した減量に至った重篤な有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....90
表 2.7.4.2-17　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した休薬に至った有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....93
表 2.7.4.2-18　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.2%以上の被験者に発現した休薬に至った重篤な有害事象（SOC 及び PT 別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....96
表 2.7.4.2-19　特に注目すべき有害事象の概要（カテゴリ別） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....105

表 2.7.4.2-20　ISAS-拡大 mCRC 集団で 2.5%以上の被験者に発現した特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ、PT 別）（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....108
表 2.7.4.2-21　2 例以上の健康被験者に発現した有害事象（SOC、PT 別）（安全性併合解析、ISAS- 臨床薬理集団）.....111
表 2.7.4.2-22　健康被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC、PT 別）（安全性併合解析、ISAS-臨床薬理集団）.....112
表 2.7.4.2-23　2 例以上の健康被験者に発現した特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ、PT 別）（安全性併合解析、ISAS-臨床薬理集団）.....113
表 2.7.4.3-1　ヘモグロビン（貧血）のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....116
表 2.7.4.3-2　好中球数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....118
表 2.7.4.3-3　白血球数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....120
表 2.7.4.3-4　血小板数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....122
表 2.7.4.3-5　リンパ球数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....124
表 2.7.4.3-6　アルカリホスファターゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....126
表 2.7.4.3-7　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....128
表 2.7.4.3-8　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....130
表 2.7.4.3-9　血中ビリルビン増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....132
表 2.7.4.3-10　血清アミラーゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....134
表 2.7.4.3-11　クレアチニン増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....136
表 2.7.4.3-12　肝機能検査値異常が 1 件以上認められた被験者の割合（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....142
表 2.7.4.4-1　投与期間中に発現した臨床的に意義がある可能性があるバイタルサインの要約（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....145
表 2.7.4.4-2　投与期間中に発現した臨床的に意義がある可能性がある 12 誘導心電図所見 の要約（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....148

表 2.7.4.4-3　ECOG performance status スコアのベースラインから最大スコアへのシフトテーブル （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....150
表 2.7.4.4-4　LVEF 評価の投与前後のシフトテーブル （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....151
表 2.7.4.5-1　安全性サブグループ解析の概要（全 Grade 有害事象） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....156
表 2.7.4.5-2　安全性サブグループ解析の概要（Grade 3 以上の有害事象） （安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）.....161
表 2.7.4.6-1　治験薬の曝露量の要約 （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....168
表 2.7.4.6-2　治験薬の投与調節の要約（FRESCO-2 試験日本人部分集団）.....169
表 2.7.4.6-3　有害事象の概要（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....171
表 2.7.4.6-4　フルキンチニブ群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別） （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....174
表 2.7.4.6-5　重篤な有害事象（PT 別） （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....176
表 2.7.4.6-6　治験薬の投与中止に至った有害事象（PT 別） （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....177
表 2.7.4.6-7　治験薬の減量に至った有害事象（PT 別） （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....179
表 2.7.4.6-8　治験薬の休薬に至った有害事象（PT 別） （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....181
表 2.7.4.6-9　特に注目すべき有害事象の概要（AESI カテゴリ別） （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....183
表 2.7.4.6-10　特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ別 PT 別） （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....185
表 2.7.4.6-11　肝機能値異常が 1 件以上認められた被験者の割合 （FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）.....189

図

図 2.7.4.2-1　ISAS-mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 及び Grade 別）（安全性併合解析）.....63
図 2.7.4.2-2　ISAS-mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象のプロット（PT 別）（安全性併合解析）.....64
図 2.7.4.3-1　eDISH プロット（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団）.....143

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
ΔΔQTcP	placebo-corrected change from baseline in the populateheart rate corrected QC interval	プラセボで補正した対象集団固有のべき係数で補正後の QT 間隔のベースラインからの変化量
ΔQTcP	change from baseline in population-based corrected QT interval	対象集団固有のべき係数で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (Classification)	解剖治療化学（分類）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ave}	average daily area under the plasma concentration-time curve over the 4-week cycle at steady state	定常状態における 4 週間サイクルの平均血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BMI	body mass index	体格指数
BSC	best supportive care	最良の支持療法
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome p450	チトクローム P450
DILI	drug induced liver injury	薬物性肝障害
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eDISH	evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity	重篤な薬物肝毒性の評価
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
hERG	human *ether-à-go-go*-related gene	human *ether-à-go-go* 関連遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
INR	international normalized ratio	国際標準比
ISAS	integrated safety analysis set	安全性併合解析対象集団
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性併合解析の要約
ITT	intent-to-treat	－
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MUGA	multigated acquisition	マルチゲートスキャン
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PBPK	physiologically based pharmacokinetic(s)	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QTc	heart rate-corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔

略号	略していない表現又は説明	
	英語	日本語
QTcB	corrected QT interval using Bazett's method	Bazett 法を用いて補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval using Fridericia’s method	Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔
RAS	rat sarcoma	－
SD	standard deviation	標準偏差
SDG	standardized drug grouping	標準化薬剤グループ
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factors	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factors receptor	血管内皮増殖因子受容体
WHO DD	World Health Organization Drug Dictionary	－

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

本臨床的安全性では、フルキンチニブ（HMPL-013/TAK-113）の臨床開発プログラム、臨床的安全性の概要に含めた試験、安全性データの解析及び提示の計画、並びに各臨床試験の曝露及び人口統計学的特性に関する結果について記載する。総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述を 2.7.4.1.1 に、全般的な曝露状況を 2.7.4.1.2 に、治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を 2.7.4.1.3 に示した。

2.7.4.1.1 では、フルキンチニブの安全性及び忍容性評価を要約し、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、及び抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法、並びに rat sarcoma（RAS）野生型の場合は抗上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者に対する単剤療法に焦点を当てている。

以下、特に記載のない限り、フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回経口投与＋最良の支持療法（BSC）の治療を受けた群をフルキンチニブ群、プラセボ 5 mg を 1 日 1 回経口投与＋BSC の治療を受けた群をプラセボ群とする。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 背景

2.7.4.1.1.2 安全性評価計画

フルキンチニブの開発中に実施された安全性評価に関連するすべての臨床試験を表 2.7.4.1-3 に示した。なお、開発中に実施された全試験の概要表は 5.2 に示した。

本申請の臨床データパッケージは、完了又は実施中の単剤療法試験及び臨床薬理試験計 17 試験で構成されている。

(1) 単剤療法試験：8 試験。これらの安全性データを 3 つの安全性併合解析対象集団（ISAS）に含めた（1,371 例、フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュール）。
(2) 臨床薬理試験：9 試験。このうち 5 試験の安全性データを ISAS に含めた（100 例、フルキンチニブ 5 mg の単回投与）。

なお、フルキンチニブと抗癌剤の併用投与試験は、併用薬剤の安全性プロファイルが異なることを考慮し、本申請データパッケージには含めていない。

安全性データ併合結果は、治験対象集団の差異を考慮してカテゴリ内（単剤療法試験／臨床薬理試験）で評価した。フルキンチニブの安全性プロファイルを誤って解釈する可能性があるため、異なるカテゴリ間のデータの併合は行わなかった。これらの併合データ又は安全性解析計画から得られた解析結果は、本申請で予定している適応に対するフルキンチニブの包括的な安全性及び忍容性プロファイル評価を裏付けるものである。

これら試験の併合データ及び安全性解析計画の詳細を以下に示す。

（1）単剤療法試験

有害事象の検出感度を高めるため、また様々な臨床下でのフルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールを用いたフルキンチニブの安全性及び忍容性プロファイルを評価するため、単剤療法試験 8 試験〔日本人安全性導入期を含む 2019-013-GLOB1 試験（以下、FRESCO-2 試験）、2013-013-00CH1 試験（以下、FRESCO 試験）、2012-013-00CH1 試験、2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験、2015-013-00US1 試験、2014-013-00CH1 試験及び 2015-013-00CH1（FALUCA）試験〕の被験者を 3 つの ISAS に含めた。各試験に組み入れた被験者集団の臨床的特徴を踏まえて、いずれの併合解析対象集団に含めるかを決定した。

安全性併合解析では、以下の理由からフルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールで投与された被験者のみを併合した。

・フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールの用法・用量は、中国におけるフルキンチニブの承認取得（2018 年 9 月 4 日）につながった FRESCO 試験で使用された用法・用量に基づいている。また、5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールで投与したときのフルキンチニブの薬物動態（PK）特性は米国と中国の被験者間で一貫していることが示されたことから、結腸・直腸癌の申請適応を裏付ける FRESCO-2 試験の投与スケジュールとしてフルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールを選択した。

・フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールで投与された被験者（1,371 例、表 2.7.4.1-1）と比較して、他の投与スケジュールで投与された被験者（59 例）は少なく、完全に信頼できる推定値を提示することはできないと考えた。他の投与スケジュールで投与された被験者の内訳は、フルキンチニブ 4 mg 以下の 1 日 1 回投与が 40 例、フルキンチニブ 3 mg の 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬が 7 例、フルキンチニブ 6 mg の 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬及び 5 mg 以上の 1 日 1 回投与が各 6 例であった。

単剤療法試験 8 試験のうち 4 試験（FRESCO-2 試験、FRESCO 試験、2012-013-00CH1 試験及び 2012-013-00CH3 試験）では、転移性結腸・直腸癌患者を組み入れた。また、2 試験〔2014-013-00CH1 試験及び 2015-013-00CH1（FALUCA）試験〕では進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者、用量漸増期が設定された残りの 2 試験（2009-013-00CH1 試験及び 2015-013-00US1 試験）では様々ながん種の患者が組み入れられ、拡大投与期では特定のがん種の患者が組み入れられた。

フルキンチニブの単剤投与を受けた被験者を対象とした安全性併合解析では以下の 3 つの集団を設定した。各集団の想定被験者数を表 2.7.4.1-1 に示した。

（1）ISAS-mCRC 集団：転移性結腸・直腸癌を対象とした 3 つのランダム化、プラセボ対照、二重盲検試験〔FRESCO-2 試験（非盲検の日本人安全性導入期の被験者を除く）、FRESCO 試験及び 2012-013-00CH1 試験〕で、治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。本データセットは、フルキンチニブ

5 mg の 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬の投与スケジュールで投与を受けたフルキンチニブ群とプラセボ群に分けられた。

（2）ISAS-拡大 mCRC 集団：FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で用いた投与スケジュール（フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬）でフルキンチニブの投与を 1 回以上受けたすべての転移性結腸・直腸癌の被験者を含めた。ISAS-拡大 mCRC 集団には、フルキンチニブの単剤投与を受けた ISAS-mCRC 集団に加えて、3 つの非盲検試験（2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験及び 2015-013-00US1 試験）及び FRESCO-2 試験の日本人安全性導入期の被験者が含まれた。これら 3 つの非盲検試験では、フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールでフルキンチニブの投与を受けた転移性結腸・直腸癌の被験者のみを安全性併合解析の対象とした。

（3）ISAS-全体集団：対象疾患にかかわらず、単剤療法試験 8 試験〔FRESCO-2 試験、FRESCO 試験、2012-013-00CH1 試験、2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験、2015-013-00US1 試験、2014-013-00CH1 試験及び 2015-013-00CH1（FALUCA）試験〕で、FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験で用いた投与スケジュール（フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬）でフルキンチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

表 2.7.4.1-1　単剤療法試験の各 ISAS 集団の被験者数（安全性併合解析）

Integrated Set Study	Treatment Category [a]	Number of Patients Who Received Fruquintinib or Placebo
ISAS-mCRC 集団	Placebo	391
	Fruquintinib 5 mg 3/1	781
2019-013-GLOB1 (FRESCO-2)	Placebo	230
	Fruquintinib 5 mg 3/1	456
2013-013-00CH1 (FRESCO)	Placebo	137
	Fruquintinib 5 mg 3/1	278
2012-013-00CH1	Placebo	24
	Fruquintinib 5 mg 3/1	47
ISAS-拡大 mCRC 集団 [b]	Fruquintinib 5 mg 3/1	911
2009-013-00CH1 [c]	Fruquintinib 5 mg 3/1	0
2012-013-00CH3	Fruquintinib 5 mg 3/1	42
2015-013-00US1 [d]	Fruquintinib 5 mg 3/1	82
JSL of 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) [e]	Fruquintinib 5 mg 3/1	6
ISAS-全体集団 [f]	Fruquintinib 5 mg 3/1	1371
2009-013-00CH1 [g]	Fruquintinib 5 mg 3/1	8
2015-013-00US1 [g]	Fruquintinib 5 mg 3/1	38
2014-013-00CH1	Fruquintinib 5 mg 3/1	61
2015-013-00CH1 (FALUCA)	Fruquintinib 5 mg 3/1	353

CRC = colorectal cancer; ISAS = integrated safety analysis set; JSL = Japan safety lead in; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Unless otherwise specified, the term “3/1” means a dosing schedule of 3 weeks on/1 week off in each 28-day cycle, and only includes patients who received the specified treatment in each study.

[b] Additionally, it includes all patients from ISAS-mCRC who received fruquintinib.

[c] Only including patients with CRC who had the primary diagnosis of malignancy site containing at least one of the terms of “colon,” “rectum,” “rectal,” or “colorectal.”

[d] Including all patients from Cohort B, Cohort C, and patients with CRC from dose escalation and Cohort A who had the primary diagnosis of malignancy site containing at least one of the terms of “colon,” “rectum,” “rectal,” or “colorectal.”

[e] The JSL portion of FRESCO-2 was conducted to confirm fruquintinib 5 mg 3/1 for Japanese patients with CRC before enrolling patients into the randomized portion of the FRESCO-2 study.

[f] In addition, it includes all patients from integrated analysis set of ISAS-Expanded mCRC and patients from studies 2014-013-00CH1 and 2015-013-00CH1 who received fruquintinib; also, from studies 2009-013-00CH1 and 2015-013-00US1 who had different tumor types other than CRC.

[g] Excluding patients with CRC.

なお、進行中の以下の 2 試験では、転移性結腸・直腸癌以外の疾患患者を対象にフルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールでフルキンチニブの単剤投与が計画されているが、これらの試験は表 2.7.4.1-3 に含めていない。

- 2018-013-00CH3 試験（フルキンチニブと sintilimab の併用投与）の拡大投与期では、子宮内膜癌患者を対象としたフルキンチニブ単剤療法コホートを設定した。FRESCO-2 試験のデータカットオフ日（2022 年 6 月 24 日）時点でこの単剤療法コホートに被験者は登録されておらず、ISAS-全体集団には含めなかった。
- 2022-013-00CH1 試験（第 2/3 相、フルキンチニブと sintilimab の併用投与）では、進行性腎細胞癌を含む疾患患者を対象としたフルキンチニブ単剤療法コホートを設定した。FRESCO-2 試験のデータカットオフ日（2022 年 6 月 24 日）時点でこの単剤療法コホートに被験者は登録されておらず、ISAS-全体集団には含めなかった。

ISAS-mCRC 集団と ISAS-拡大 mCRC 集団の間には重複があり、ISAS-拡大 mCRC 集団（911 例）の大部分は ISAS-mCRC 集団（フルキンチニブ群の 781 例）と重複していた。フ

ルキンチニブの安全性プロファイル（有害事象の種類及び頻度）は、2 つの併合データセット間で一貫していた。転移性結腸・直腸癌の適応取得のための安全性データを評価する目的で、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の安全性データを提示するが、本概要ではプラセボ群が存在する ISAS-mCRC 集団の安全性データに焦点を当てて発現頻度を説明し、該当する場合は ISAS-拡大 mCRC 集団の差異について説明する。

転移性結腸・直腸癌以外の疾患のデータを含むその他すべてのデータは、安全性併合解析の要約（ISS）に示した。

（2）臨床薬理試験

臨床薬理試験 9 試験では非癌患者を対象とした。これらの試験を表 2.7.4.1-3 に示した。

完了した臨床薬理試験 5 試験（2013-013-00CH2 試験、2014-013-00CH5 試験、2015-013-00CH2 試験、2020-013-00US1 試験及び 2020-013-00US2 試験）のすべての健康被験者のうち、フルキンチニブ 5 mg の単剤投与を受けた被験者を ISAS-臨床薬理集団に含めた（表 2.7.4.1-2）。薬物相互作用を評価する一部の試験では、フルキンチニブ及び／又は他の 1 剤を連続又は併用投与した。ISAS-臨床薬理集団を評価する主な目的は、健康被験者を対象としたフルキンチニブ単回投与による潜在的な安全性シグナルを評価することであるため、併合解析ではフルキンチニブ 5 mg 単剤の単回投与を受けた期間に収集した安全性データのみを使用した。

臨床薬理試験 9 試験のうち以下の 4 試験は、以下の理由から併合しなかった。

- 健康被験者を対象として食事の影響を検討した 2012-013-00CH2 試験では、フルキンチニブ 5 mg を単回投与した被験者はいなかった。
- 薬物相互作用を評価した 2021-013-00US3 試験では、フルキンチニブは P-糖蛋白質（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）の基質と併用投与されたため、フルキンチニブ 5 mg のみを単回投与した被験者はいなかった。
- 肝機能障害を有する非癌患者を対象とした 2021-013-00US1 試験及び腎機能障害を有する非癌患者を対象とした 2021-013-00US2 試験は、安全性併合解析を実施する時点で進行中であり、安全性に関する中間解析は実施されていなかった。

表 2.7.4.1-2　臨床薬理試験の ISAS 集団の被験者数（安全性併合解析）

Integrated Set Study	Treatment Category	Number of Subjects Who Received Fruquintinib
ISAS-臨床薬理集団	Fruquintinib 5 mg alone	100
2013-013-00CH2	Fruquintinib 5 mg alone	28
2014-013-00CH5	Fruquintinib 5 mg alone	24
2015-013-00CH2	Fruquintinib 5 mg alone	6
2020-013-00US1 [a]	Fruquintinib 5 mg alone	14
2020-013-00US2 [b]	Fruquintinib 5 mg alone	28

CYP3A = cytochrome P450 3A; DDI = drug-drug interaction; ISAS = integrated safety analysis set

[a] The drug for DDI evaluation is rabeprazole (a proton pump inhibitor).

[b] The drugs for DDI evaluation are itraconazole (ie, CYP3A inhibitor) and rifampin (ie, CYP3A inducer).

ISAS-臨床薬理集団の結果は ISS に示した。

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性評価の概要

本臨床的安全性に含めたすべてのフルキンチニブの臨床試験を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3　本臨床的安全性に含めた臨床試験

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	用法・用量	投与被験者数	投与期間	実施状況	添付資料 番号 評価／参考
単剤療法試験						
2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) 第 3 相 国際共同（欧州、米国、日本、オーストラリア）	標準的な化学療法、抗 VEGF 療法、RAS 野生型の場合抗 EGFR 療法の前治療歴があり、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 mCRC 患者 安全性導入期： 日本人患者を対象とした非盲検試験 主要パート： 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	安全性導入期：フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬 主要パート：フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	安全性導入期： 日本人 6 例 主要パート： 691 例（フルキンチニブ 461 例、プラセボ 230 例）	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	完了	5.3.5.1-1 評価
2013-013-00CH1 (FRESCO) 第 3 相 海外（中国）	二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した mCRC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	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	415 例（フルキンチニブ 278 例、プラセボ 137 例）	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	完了	5.3.5.1-2 評価
2015-013-00US1 第 1/1b 相 海外（米国）	進行固形癌患者、mCRC 患者、転移性乳癌患者 多施設共同、非盲検、2 段階試験	用量漸増期：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	101 例	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	実施中	5.3.3.2-2 参考
2012-013-00CH1 第 2 相 海外（中国）	二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった進行 CRC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	71 例（フルキンチニブ 47 例、プラセボ 24 例）	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	完了	5.3.5.1-3 参考

14

表 2.7.4.1-3　本臨床的安全性に含めた臨床試験（続き）

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	用法・用量	投与被験者数	投与期間	実施状況	添付資料 番号 評価／参考
2009-013-00CH1 第 1 相 海外（中国）	進行固形癌患者 単一施設、非盲検、用量漸増試験	用量漸増期： フルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg、単回投与（72 時間休薬） フルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg、QD、4 週間連日投与 拡大投与期： フルキンチニブ 5 及び 6 mg、QD、3 週間投与／1 週間休薬	40 例	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	完了	5.3.3.2-1 参考
2012-013-00CH3 第 1b 相 海外（中国）	標準治療が無効であった進行 CRC 患者 2 施設共同、ランダム化、非盲検試験	ランダム化比較パート： 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 拡大パート： フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	62 例（ランダム化比較パート：40 例、拡大パート：22 例）	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	完了	5.3.5.1-4 参考
2014-013-00CH1 第 2 相 海外（中国）	二次治療としての標準的な化学療法が無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	91 例（フルキンチニブ 61 例、プラセボ 30 例）	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	完了	5.3.5.1-5 参考
2015-013-00CH1 (FALUCA) 第 3 相 海外（中国）	二次治療の全身化学療法後に疾患進行又は忍容不能な毒性が認められた進行非扁平上皮 NSCLC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	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	523 例（フルキンチニブ 352 例、プラセボ 171 例）	PD、死亡、許容できない毒性、被験者が希望するまで	完了	5.3.5.1-6 参考

表 2.7.4.1-3　本臨床的安全性に含めた臨床試験（続き）

試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	用法・用量	投与被験者数	投与期間	実施状況	添付資料番号 評価／参考
臨床薬理試験						
2013-013-00CH2 第 1 相 海外（中国）	健康成人男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	フルキンチニブ 5 mg（対照薬：[redacted]社製、被験薬：[redacted]社製）、空腹時単回投与	28 例	単回投与	完了	5.3.1.2-1 参考
2014-013-00CH5 第 1 相 海外（中国）	健康成人男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	フルキンチニブ 5 mg（対照薬：[redacted]社製、被験薬：HUTCHMED 社製）、空腹時単回投与	24 例	単回投与	完了	5.3.1.2-2 参考
2015-013-00CH2 第 1 相 海外（中国）	健康成人男性 単一施設、非盲検、単回投与試験	100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg、空腹時単回投与	6 例	単回投与	完了	5.3.3.1-1 参考
2020-013-00US1 第 1 相 海外（米国）	健康成人男女 単一施設、非盲検、3 期、ランダム化、2 投与順序試験	1 期及び 2 期：2 つの投与順序（食後／空腹時、空腹時／食後）で Day 1 及び 15 にフルキンチニブ 5 mg を単剤経口投与 3 期：Day 23～28 にラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回単剤経口投与、Day 29 にフルキンチニブ 5 mg とラベプラゾール 40 mg を併用投与	14 例	1 期及び 2 期：8 日間 3 期：14 日間	完了	5.3.1.1-2 参考
2020-013-00US2 第 1 相 海外（米国）	健康成人男女 単一施設、非盲検、2 パート、2 期、固定順序クロスオーバー試験	パート A：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 1 及び 19（イトラコナゾールと併用）に単回投与 イトラコナゾール 200 mg、PO、Day 15 に BID、Day 16～25 に QD パート B：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 1 及び 15（リファンピシンと併用）に単回投与 リファンピシン 600 mg、PO、Day 8～21 に QD	28 例（パート A：14 例、パート B：14 例）	パート A：12 日間、パート B：15 日間	完了	5.3.3.4-1 参考

BID：1 日 2 回、CRC：結腸・直腸癌、mCRC：転移性結腸・直腸癌、NSCLC：非小細胞肺癌、PD：（疾患の）進行、PO：経口、QD：1 日 1 回、[redacted]：[redacted]、[redacted]社（旧名 [redacted]、[redacted]社）、[redacted]：[redacted]、[redacted]社

16

2.7.4.1.1.4 臨床試験の記述

安全性併合解析の詳細を 2.7.4.1.1.5 に示した。安全性を評価した単剤療法試験の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）及び特に注目すべき有害事象の定義を表 2.7.4.10-付録-1 に示した。安全性を評価した臨床試験の治験総括報告書（中間報告書等を含む）を 5.3 に添付した。

（1）単剤療法試験

1）2019-013-GLOB1（FRESCO-2）試験（対象：転移性結腸・直腸癌）

本治験は、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）、抗 VEGF 療法、RAS 野生型の場合抗 EGFR 療法の前治療歴があり、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・直腸癌患者を対象に、BSC の併用下でフルキンチニブ（5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬）の安全性及び有効性をプラセボと比較する第 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。治験デザインの詳細は 2.7.3.2.1.1 (1)及び 2.7.6.12 に示した。

FRESCO-2 試験では、主要パートに日本人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 及び第 2 相試験の推奨用量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。

本臨床的安全性には、最終解析の結果（2022 年 6 月 24 日データカットオフ）を記載した。また、特に断りのない限り、主要パートの結果を記載した。なお、日本人安全性導入期の結果は 2.7.4.6.1 に示した。

2）2013-013-00CH1（FRESCO）試験（対象：転移性結腸・直腸癌）

本治験は、二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した中国人転移性結腸・直腸癌患者を対象に、BSC の併用下でフルキンチニブ（5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬）の安全性及び有効性をプラセボと比較する第 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。治験デザインの詳細は 2.7.3.2.1.2 (1)及び 2.7.6.13 に示した。

3）2015-013-00US1 試験〔対象：進行固形癌（扁平上皮 NSCLC を除く）、転移性結腸・直腸癌及び転移性乳癌〕

本治験は、米国で実施された第 1/1b 相、多施設共同、非盲検試験であり、進行固形癌患者を対象とした用量漸増期と、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）及び転移性乳癌患者（コホート D 及び E）を対象とした拡大投与期で構成され、フルキンチニブの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍効果を評価した。治験デザインの詳細は 2.7.3.2.2.1 (1)及び 2.7.6.7 に示した。

4）2012-013-00CH1 試験（対象：進行結腸・直腸癌）

本治験は、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった中国人進行結腸・直腸癌患者を対象に、フルキンチニブ（5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬）の安全性、忍容性及び有効性を評価した。治験デザインの詳細は 2.7.3.2.2.2 (2)及び 2.7.6.14 に示した。

5）2009-013-00CH1 試験（対象：進行固形癌）

本治験は、第 1 相、非盲検、用量漸増試験であり、中国人進行固形癌患者を対象に、フルキンチニブの最大耐量（MTD）、安全性及び PK を検討した。

本治験は、用量漸増期及び拡大投与期の 2 期で構成された。用量漸増期では、4 週間の投与サイクルで 1 日 1 回連日投与し MTD を決定した。MTD は、最初の投与サイクルで 6 例中 1 例に用量制限毒性（DLT）が発現した最大用量と定義した。各投与群の最初の 3 例にはフルキンチニブを単回投与し、単回投与の安全性及び PK を検討した。その後、これらの被験者に 4 週間の投与サイクルでフルキンチニブを 1 日 1 回連日投与した。拡大投与期では、MTD 群に被験者を追加登録し「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンを検討した。また、様々な腫瘍に対するフルキンチニブの予備的な客観的奏効率を評価した。治験デザインの詳細は 2.7.6.6 に示した。

6）2012-013-00CH3 試験（対象：進行結腸・直腸癌）

本治験は、第 1b 相、2 施設共同、非盲検試験であり、標準治療が無効であった中国人進行結腸・直腸癌患者を対象として、フルキンチニブの 2 種の異なる投与レジメンの安全性及び忍容性を比較した。治験デザインの詳細は 2.7.3.2.2.2 (1)及び 2.7.6.15 に示した。

7）2014-013-00CH1 試験（対象：進行非扁平上皮 NSCLC）

本治験は、第 2 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、二次治療としての標準的な化学療法が無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象に、フルキンチニブ（5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬）の有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較した。

被験者を 2：1 の割合でフルキンチニブ又はプラセボにランダムに割り付けた。28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行、忍容不能な毒性の発現、又は自発的な早期試験中止まで投与を継続した。疾患進行以外の理由で投与を中止した被験者については、疾患進行が認められるまで腫瘍評価を継続した。被験者の約 80%の生存状況に関する情報が収集された後、試験全体を終了することとした。治験デザインの詳細は 2.7.6.16 に示した。

8）2015-013-00CH1（FALUCA）試験（対象：進行非扁平上皮 NSCLC）

本治験は、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であり、二次治療の全身化学療法後に疾患進行又は忍容不能な毒性が認められた中国人進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、フルキンチニブ（5 mg、1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬）の有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較した。

被験者を 2：1 の割合でフルキンチニブ又はプラセボにランダムに割り付け、EGFR の遺伝子型（変異型／野生型）及び VEGF 阻害剤による前治療歴（有／無）で層別化した。4 週間を 1 サイクルとし、疾患進行、死亡、忍容不能な毒性又は同意撤回まで投与を継続した。ランダム化後 4 週目及び 8 週目に腫瘍評価を実施し、その後は疾患進行又は死亡まで 8 週ごとに腫瘍評価を実施した。治験デザインの詳細は 2.7.6.17 に示した。

（2）臨床薬理試験

1）2013-013-00CH2 試験

本治験は、第 1 相、単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であり、中国人男性健康被験者を対象に、2 つの異なる治験薬製造施設で製造されたフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）の PK 特性を検討し、生物学的同等性を評価した。さらに、2 つの異なる治験薬製造施設で製造されたフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

本治験は探索的予試験（以下、予試験）及び主要な生物学的同等性試験（以下、主試験）で構成された。予試験では、2 つの異なる治験薬製造施設で製造されたフルキンチニブ製剤に被験者を 1：1 の割合で割り付け、空腹時に単回投与した。主試験では、2 つの群に被験者を登録順にランダムに割り付け、サイクル 1 ではいずれかの製剤を、サイクル 2 では治験薬を逆にして空腹時に単回投与した。治験デザインの詳細は 2.7.6.3 に示した。

2）2014-013-00CH5 試験

本治験は、第 1 相、単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であり、中国人男性健康被験者を対象に、2 つの異なる治験薬製造施設で製造されたフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）の PK 特性を検討し、生物学的同等性を評価した。さらに、2 つの異なる治験薬製造施設で製造されたフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価するとともに、代謝及び排泄を探索的に評価した。

被験者を 2 つの群に登録順にランダムに割り付け、サイクル 1 ではいずれかの製剤を、サイクル 2 では治験薬を逆にして空腹時に単回投与した。治験デザインの詳細は 2.7.6.4 に示した。

3）2015-013-00CH2 試験

本治験は、第 1 相、単一施設、非盲検、単回投与、臨床薬理試験であった。中国人男性健康被験者を対象に、5 mg/100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブを単回経口投与した後の吸収、マスバランス及び生体内変換経路を検討し、ヒトにおけるフルキンチニブの PK 特性及び安全性を評価した。

健康被験者を 10 時間以上絶食後、[^{14}C]フルキンチニブ懸濁液（放射能濃度 100 μCi [^{14}C]フルキンチニブ 5 mg）を投与した。治験デザインの詳細は 2.7.6.5 に示した。

4）2020-013-00US1 試験

本治験は第 1 相、単一施設、非盲検、3 期、ランダム化、2 投与順序試験であり、健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を空腹時及び高脂肪高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの PK に対する食事の影響を検討した。また、フルキンチニブ 5 mg を空腹時にプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール併用又は非併用下で単回経口投与したときのフルキンチニブの PK に対するラベプラゾールの影響を検討した。健康な男女被験者 14 例を 2 つの投与順序のいずれかに 1：1 の割合でランダムに割り付け、治療期 1 期及び 2 期では空腹時又は食後にフルキンチニブを単剤投与した。

治療期 3 期では、すべての被験者に Day 23 から Day 28 まで、ラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回朝に経口投与し、Day 29 の朝に、フルキンチニブ 5 mg 経口投与の 1 時間前にラベプラゾール 40 mg を空腹時に経口投与した。被験者は昼食まで絶食した。治験デザインの詳細は 2.7.6.2 に示した。

5）2020-013-00US2 試験

本治験は、第 1 相、単一施設、非盲検、2 パート、2 期、固定順序クロスオーバー試験であり、健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を空腹下で単回経口投与したときのフルキンチニブの PK に対する強いチトクローム P450（CYP）3A 阻害剤であるイトラコナゾール及び強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの影響を検討するとともに、イトラコナゾール又はリファンピシンの併用下及び非併用下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したときの安全性、代謝物 M11 の PK を評価した。

治験デザインの詳細は 2.7.6.10 に示した。

2.7.4.1.1.5 併合解析のための統計手法及び考察

単剤療法試験の各 ISAS 集団で実施した解析を表 2.7.4.1-4 に示し、関連する解析方法を以下に簡潔に記載する。詳細は ISS 統計解析計画書に示した。

表 2.7.4.1-4　単剤療法試験の各 ISAS 集団で実施した解析（安全性併合解析）

ISAS	Planned Analyses
ISAS-mCRC 集団 ISAS-拡大 mCRC 集団 ISAS-全体集団	· Patient disposition · Demographic and baseline characteristics · Medical history · Prior anticancer medication · Disease history · Concomitant medication · Exposure · TEAE, AESI, SAE, deaths, and TEAEs leading to dose modification · Laboratory parameters, including non/hematological, chemistry, and liver function evaluation · ECG, vital signs, ECOG performance status, LVEF, and deaths while on study
ISAS-臨床薬理集団	· Healthy subject disposition · Demographic and baseline characteristics · Exposure · TEAE

AESI = adverse event of special interest; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISAS = integrated safety analysis set; LVEF = left ventricular ejection fraction; mCRC = metastatic colorectal cancer; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event
Source: ISS statistical analysis plan Table 6.

治験薬の投与期間中に収集された安全性評価／事象を評価した。治験薬の投与期間は、治験薬初回投与日から治験薬最終投与後 30 日（+7 日）又は試験期間中の死亡日のいずれか早い方までと定義した。

全般的に、すべての安全性評価項目を記述統計量及び必要に応じて図を用いて要約した。連続変数は記述統計量〔例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値〕により要約した。

カテゴリ変数は、頻度表（頻度数及び割合）で要約した。正式な統計学的仮説検定は実施しなかった。データは全体を通じて記述的に要約し、本概要に示した。表の裏付けとなる一覧表は、特に明記しない限り、各試験の治験総括報告書に記載されていないか、治験総括報告書とは異なる場合のみ示した。解析は、[redacted]® [redacted] 以上〔[redacted]（米国[redacted]）〕を用いて実施した。

連続データは、平均値、中央値、最小値及び最大値を生データと同じ桁数で記載した。SD 及び標準誤差は、生データよりも小数点以下 1 桁多く記載した。導出される変数は、原値より 1 桁下まで表示し、すべての計算後に四捨五入を行った。割合は小数点第 1 位まで報告し、頻度が 0 の場合は割合を示さなかった。

全般的に、観察された利用可能なデータを解析に使用し、欠測値の補完は行わなかった。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、利用可能なデータを用いて各変数を解析及び／又は要約した。特に断りのない限り、欠測値のある被験者は欠測のあった解析からのみ除外した。

有害事象の発現日／消失日、併用薬の開始日／終了日及び最終生存確認日の欠測データの取り扱いの詳細を ISS 統計解析計画書　4.1.2 に示した。

（1）曝露

ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団では、曝露期間、投与サイクル数、用量強度に関連する評価項目及び投与調節を以下のとおり要約した。

- 曝露期間（月）：サイクル 1 の治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の投与開始日から治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の最終投与日+8 日又は試験期間中の死亡日のいずれか早い時点までとし、30.4375 で除した。
- 投与サイクル数：いずれかの治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けた被験者はサイクルを開始したとみなした。
- 用量強度、相対用量強度、相対投与量、予定投与量の割合及び累積投与量：曝露量に関連するこれらのパラメータの算出アルゴリズムを ISS 統計解析計画書　表 7 に示した。
- 休薬及び減量を含む治験薬の投与調節の詳細は、ISS 統計解析計画書　3.2.5 に記載した。

ISAS-臨床薬理集団では、曝露期間及び試験期間を記述的に要約した。

ISAS-臨床薬理集団の単回投与後の曝露期間の計算は、薬物相互作用試験とそれ以外の試験で異なった。

薬物相互作用試験以外の試験（2013-013-00CH2 試験、2014-013-00CH5 試験及び 2015-013-00CH2 試験）の曝露期間は、フルキンチニブの初回投与から試験終了日／中止日までの期間とした。薬物相互作用試験（2020-013-00US1 試験及び 2020-013-00US2 試験）では、フルキンチニブは薬物相互作用薬（ラベプラゾール、イトラコナゾール又はリファンピシン）の併用下又は非併用下で単回投与されたため、曝露期間はフルキンチニブ単剤の初回投与（Day 1）から薬物相互作用薬の初回投与日又は試験終了日のいずれか早い時点までの期間とした。

試験期間は「治験終了又は中止日－治験薬の初回投与日＋1」として算出した。

（2）被験者の内訳

ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団では、スクリーニングされた（同意を取得した）被験者数、ランダム化された被験者数、治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）を投与された被験者数、治験薬の投与を中止した被験者数及び投与中止理由を示した。試験の中止及びその理由も要約した。投与中止及び試験中止の理由は、Clinical Data Interchange Standard Consortium の用語に従ってコーディングした。

ISAS-臨床薬理集団では、治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）を投与された被験者数を示した。試験の中止及びその理由も要約した。

（3）人口統計学的及び他の基準値の特性

ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団について、同意取得日の年齢、年齢群（65 歳未満／65 歳以上、65 歳未満／65 歳以上 74 歳未満／74 歳以上 85 歳未満／85 歳以上）、人種（白人／非白人、白人／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／その他）、民族性、性別、地域（中国／非中国、米国／米国以外、北米／欧州／オーストラリア／アジア）、身長、体重、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、体格指数（BMI）、BMI 群（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 24 kg/m^2 未満／24 kg/m^2 以上）などの人口統計学的特性及び他の基準値の特性を要約した。BMI は、体重（kg）を身長（m）の二乗で除して算出した。

ISAS-臨床薬理集団では、一部の特性のみ要約した（ISS 統計解析計画書　4.2.2）。

（4）既往歴

既往歴は、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。

既往歴の病態／疾患は治験登録前に発現及び消失した病態／疾患と定義し、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 25.0 版を用いてコード化した。

既往歴を有する被験者数及び割合を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示した。同一被験者が同一の SOC 又は PT で複数の病態／疾患を発現した場合、SOC 又は PT ごとに 1 回のみ計上した。ISAS-mCRC 集団では、（1）フルキンチニブ群における PT の発現頻度がプラセボ群の 2 倍以上であった場合、又は（2）プラセボ群における PT の発現頻度がフルキンチニブ群の 2 倍以上であった場合、これらの PT に関する要約を別途作成し、関連する一覧表を示した。各要約は、SOC 及び PT（各 SOC 内）の発現頻度の降順に示した。

（5）前治療歴

前治療歴は、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。World Health Organization Drug Dictionary（WHO DD）（2022 年 3 月版）を用いて、すべての薬剤を報告用語から解剖治療化学（ATC）分類治療サブグループ（レベル 2）及び PT へコード化し、ATC レベル 2 及び PT 別に記述的に要約した。同一被験者が同一の ATC レベル 2 又は PT で複数の前治療薬を使用した場合、ATC レベル 2 又は PT ごとに 1 回のみ計上した。要約は、頻度の降順に ATC レベル 2 及び PT の順に並べた。同数の場合はアルファベット順とした。

（6）病歴

ベースラインの疾患特性は、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。入手可能なデータに基づき以下の疾患特性を要約した。

- 初回診断からの期間（月）：（治験薬の初回投与日－癌の初回診断日）/30.4375 で算出した。
- 初回診断時の病期（ステージ I／II／III／IV）
- 初回診断時の原発腫瘍部位（結腸／直腸／結腸及び直腸／肺／その他／不明）
- RAS 遺伝子の状態（野生型／変異株）
- 転移後の罹患期間（月）及び転移後の罹患期間カテゴリ（18 ヵ月以内／18 ヵ月超）
- 肝転移（有／無）
- 前治療歴（薬剤療法、放射線療法及び処置）。
- VEGF 阻害剤による治療歴（有／無）
- EGFR 阻害剤による治療歴（有／無）
- 転移部位数（単一／複数）
- 結腸又は直腸以外の転移部位数（単一／複数）

（7）併用薬

併用薬は、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団、ISAS-全体集団のみ要約した。

治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の投与開始前から治験薬投与開始後まで継続して投与されていた薬剤、又は治験薬の投与開始日から治験薬最終投与後 37 日までに投与開始した薬剤を併用薬とした。投与開始日時が一部又は完全に不明であっても、その薬剤が治験薬の投与期間中に投与されなかったことを明確に示すことができない場合は、併用薬とした。

WHO DD（2022 年 3 月版）を用いて、すべての薬剤を報告用語から ATC レベル 2 及び PT へコード化し、ATC レベル 2 及び PT 別に記述的に要約した。

同一被験者が同一の ATC レベル 2 又は PT で複数の前治療薬を使用した場合、ATC レベル 2 又は PT ごとに 1 回のみ計上した。要約は、頻度の降順に ATC レベル 2 及び PT の順に並べた。同数の場合はアルファベット順とした。

併用薬のうち、降圧薬は以下の標準化薬剤グループ（SDG）、ATC レベル 2 及び PT 別に記述的に要約した。

- アドレナリン受容体作動薬
- アドレナリン受容体拮抗薬
- アンジオテンシン変換酵素阻害薬
- アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
- その他の降圧薬
- レニン阻害薬

降圧薬の投与開始までの期間（日）は、治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の初回投与日から同一の SDG に含まれる降圧薬の投与開始日のうち最も早い日までの期間と定義した。同一の SDG に含まれる複数の降圧薬が投与されている場合は、最も早く服用を開始した降圧薬の投与開始日を当該 SDG の投与開始日とした。治験薬の初回投与日前に投与開始

され投与期間中も継続した降圧薬は、この解析に含めなかった。降圧薬の投与開始までの期間（日）を SDG 及び投与群別に記述的に要約した。

（8）有害事象

ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団では、治験薬投与開始後から最終投与後 37 日までに発現した有害事象、又は治験薬投与開始前に発現し最終投与後 37 日までに重症度が悪化した有害事象とする。また、この期間以降に発現した治験薬と因果関係が否定できない重篤な有害事象も TEAE とみなした。発現日が不明又は未記載の有害事象も TEAE とみなした。

なお、本概要では特に断りのない限り、本概要では TEAE に焦点を当てて評価することとし、TEAE を「有害事象」と表記する。

有害事象（因果関係を問わない）に加えて、フルキンチニブとの因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の用量調節（休薬又は減量）に至った有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡に至らなかった重篤な有害事象、死亡及びフルキンチニブの特に注目すべき有害事象についても評価した。

同一被験者が同一の SOC 又は PT で複数発現した場合、SOC 又は PT ごとに 1 回のみ計上した。要約は、SOC 及び SOC 内の PT の発現頻度の降順に示した。PT 別の要約は、有害事象の発現頻度の降順に並べた。同一被験者が同一の SOC 又は PT で複数発現した場合、最悪 Grade 又は最も関連が高い因果関係として集計に含めた。

1）特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象の各カテゴリ（以下、AESI カテゴリ）の定義を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5　特に注目すべき有害事象の各カテゴリ（AESI カテゴリ）の定義（安全性併合解析）

AESI カテゴリ	定義（抽出方法）
皮膚毒性	MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する PT
高血圧	MedDRA SMQ「高血圧」（狭域）に該当する PT
甲状腺機能障害	MedDRA SMQ「甲状腺機能障害」（広域）に該当する PT
蛋白尿	MedDRA SMQ「蛋白尿」（狭域）に該当する PT
肝機能異常	MedDRA SMQ「薬剤に関する肝障害 - 包括的検索」（狭域）に該当する PT
出血	MedDRA SMQ「出血」（狭域）に該当する PT
感染症	MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に該当する PT
塞栓・血栓事象	MedDRA SMQ「塞栓および血栓」（狭域）に該当する PT
消化管穿孔	MedDRA SMQ「消化管の穿孔」（狭域）に該当する PT
左室駆出率低下	MedDRA SMQ「心不全」（狭域）に該当する PT

AESI：特に注目すべき有害事象、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類

Source: ISS statistical analysis plan Table 10.

特に注目すべき有害事象及び Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）を、上記カテゴリ及び投与群別に記述的に要約した。特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）は、治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）の初回投与日から同一有害事象のうち最も早い発現日までの期間と定義した。また、同一のカテゴリに該当する有害事象が複数回発現した場合は、最初に発現した有害事象の発現日までとした。同様に、Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象の初回発現までの期間（日）も算出した。

2）フルキンチニブが QT 延長に及ぼす影響の評価

ICH E14 ガイダンス[1]（ICH E14）に従い、有害事象又は重篤な有害事象を含む安全性データに基づき QT 延長に対するフルキンチニブの影響を評価した。ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のトルサード・ド・ポアント／QT 延長及び関連する有害事象を評価した。トルサード・ド・ポアント／QT 延長〔MedDRA 標準検索式（SMQ）〕に含まれる PT を ISS 統計解析計画書　表 11 に示した。

3）フルキンチニブが高血圧に及ぼす影響の評価

高血圧に関連する合併症の可能性を検討するため、高血圧を有する被験者及び高血圧を有さない被験者のサブグループに発現した特定の有害事象を要約した。治験薬の投与期間中に AESI カテゴリ「高血圧」の事象を発現した被験者を、高血圧を有する被験者とした。高血圧に関連する合併症として、以下のカテゴリ別に該当する事象を特定した。

- MedDRA PT「左室肥大」及び「心室肥大」
- MedDRA SMQ「心不全」（狭域）に該当する PT
- MedDRA SMQ「中枢神経系血管障害」（狭域）に該当する PT
- MedDRA SMQ「虚血性心疾患」（狭域）に該当する PT
- MedDRA SMQ「慢性腎臓病」（狭域）に該当する PT

ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団について、ISS 統計解析計画書　4.2.8 で定義した有害事象の発現例数及び割合を SOC、PT 及び Grade 別に要約した。

4）健康被験者集団における有害事象

ISAS-臨床薬理集団では、薬物相互作用試験以外の試験（2013-013-00CH2 試験、2014-013-00CH5 試験及び 2015-013-00CH2 試験）については、フルキンチニブ 5 mg 単剤の初回投与以降、試験終了日又は中止日までに発現したすべての有害事象を評価した。薬物相互作用試験（2020-013-00US1 試験及び 2020-013-00US2 試験）については、フルキンチニブは薬物相互作用薬（ラベプラゾール、イトラコナゾール又はリファンピシン）の併用下又は非併用下で単回投与されたため、フルキンチニブ単剤の初回投与（Day 1）から薬物相互作用薬の初回投与日又は試験終了日のいずれか早い時点までに収集された有害事象をフルキンチニブ 5 mg 単剤投与群として要約し、フルキンチニブ単剤の単回投与による潜在的な安全性シグナルを評価した。

以下のカテゴリの有害事象について、有害事象の発現例数及び割合を SOC 及び／又は PT、Grade 別に要約した。

- すべての有害事象（SOC、PT 及び Grade 別）

・すべての有害事象（PT 及び Grade 別）
・治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC、PT 及び Grade 別）
・すべての特に注目すべき有害事象（カテゴリ、PT 及び Grade 別）

（9）臨床検査値の評価

臨床検査データは、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。評価した臨床検査項目の一覧を表 2.7.4.1-6 に示した。臨床検査結果は、可能な場合は有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 5.0 版）に従って重症度を判定した。治験薬投与開始後に発現し、ベースラインから 1 グレード以上の変化を示した場合、治験薬投与後に発現した異常と定義した。Grade が判定できない項目は、Grade が必要ないずれの解析にも含めなかった。

表 2.7.4.1-6　臨床検査項目の一覧（安全性併合解析）

Laboratory Category	Laboratory Parameters
Hematology	Hemoglobin, hematocrit, RBC, platelet count, WBC, ANC, neutrophils %, ALC, lymphocytes %, absolute monocyte count, monocytes %, absolute eosinophil count, eosinophils %, absolute basophil count, basophils %, INR, aPTT
Chemistry	Albumin, BUN, creatinine, AST, ALT, ALP, total bilirubin, LDH, uric acid, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, glucose, calcium, magnesium, phosphorus, total cholesterol, triglycerides, total protein
Urinalysis	pH, glucose, protein, white blood cell, red blood cell

ALC = absolute lymphocyte count; ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; ANC = absolute neutrophil count; aPTT = activated partial thromboplastin time; AST = aspartate aminotransferase; BUN = blood urea nitrogen; INR = international normalized ratio; LDH = lactate dehydrogenase; RBC = red blood cell count; WBC = white blood cell count
Source: ISS statistical analysis plan Table 14.

各被験者の投与サイクルごとに、欠測以外のすべての臨床検査値を用いて臨床検査パラメータの最小値及び最大値を算出した。各被験者の投与期間全体における臨床検査パラメータの最小値及び最大値も算出した。各サイクル及び投与期間全体のベースラインからの変化量は、これらの最小値及び最大値を用いて算出した。ベースライン後の最大値及び最小値の特定には、規定評価及び規定外評価の両方を用いた。

1）肝機能検査値異常の解析

ベースライン後のすべての評価において、以下の肝機能検査値異常を評価した。
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍超かつ ULN の 5 倍以下
・AST が ULN の 3、5、8、10 及び 20 倍超、又は 5 週間を超えて AST が ULN の 5 倍超
・ALT が ULN の 3、5、8、10 及び 20 倍超、又は 5 週間を超えて ALT が ULN の 5 倍超
・AST 及び／又は ALT が ULN の 3、5、8、10 及び 20 倍超、又は 5 週間を超えて ULN の 5 倍超
・総ビリルビンが ULN の 1.5 及び 2 倍超
・アルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 1.5 及び 2 倍超

・薬物性肝障害（DILI）の可能性：AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍超（かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 又は 2 倍超）
・AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍超〔かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超又は国際標準比（INR）の 1.5 倍超〕
・Hy's law の基準：AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ ALP が ULN の 2 倍未満

臨床検査データは、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団、ISAS-全体集団について要約した。表 2.7.4.1-6 に示した臨床検査項目について、臨床検査値の最小値及び最大値、並びにそれらのベースラインからの変化量をサイクル別及び投与期間全体で記述的に要約した。また、試験治療下で臨床検査値異常を発現した被験者数及び割合を最大 Grade 別に、サイクル別及び投与期間全体で要約した。

さらに、投与期間中に発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常を要約し、ベースラインからベースライン後の最大 Grade への変化を要約した。肝機能検査値異常についても要約した。

（10）バイタルサイン

バイタルサインデータは、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体重を測定した。各バイタルサインの臨床的に意義のある所見を ISS 統計解析計画書　3.6 に定義した基準を用いて特定した。

各被験者の欠測以外のすべてのバイタルサイン評価から、各バイタルサインパラメータの最小値及び最大値を投与サイクル別及び投与期間全体で算出した。各サイクル及び投与期間全体のベースラインからの変化量は、これらの最小値及び最大値を用いて算出した。ベースライン後の最大値及び最小値の特定には、規定評価及び規定外評価の両方を用いた。臨床的に重要と考えられるバイタルサインが認められた被験者数及び割合を各サイクル別及び投与期間全体で要約し、それらを一覧に示した。

また、バイタルサインの最小値、最大値及びベースラインからの変化量をサイクル別及び投与期間全体で記述的に要約した。

（11）心電図

心電図データは、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。心電図パラメータには、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QT 間隔、Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔（QTcF）及び QRS 間隔を含めた。臨床的に重要と考えられる心電図所見を ISS 統計解析計画書　3.5 に定義した基準を用いて特定した。

各被験者の欠測以外のすべての心電図評価から、各心電図パラメータの最小値及び最大値を投与サイクル別及び投与期間全体で算出した。各サイクル及び投与期間全体のベースラインからの変化量は、これらの最小値及び最大値を用いて算出した。ベースライン後の最大値及び最小値の特定には、規定評価及び規定外評価の両方を用いた。心電図の全般的解釈も収集した。

臨床的に重要と考えられる心電図所見が認められた被験者数及び割合をサイクル別及び投与期間全体で要約し、それらを一覧に示した。

また、心電図パラメータの最小値、最大値及びベースラインからの変化量を投与サイクル別及び投与期間全体で記述的に要約した。心電図の全般的解釈のベースラインからベースライン後最悪時までの変化も要約した。

（12）ECOG performance status

ECOG performance status は、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。ECOG performance status データは、ベースライン時及び投与期間中（一般に各サイクルの Day 1）に収集した。各被験者の各投与サイクルの欠測以外のすべての ECOG 評価から最大スコアを算出した。各投与サイクルの ECOG スコアに加え、ベースライン後の最大スコアも算出した。ベースライン後の最大スコアの特定には、規定評価及び規定外評価の両方を用いた。

各 ECOG performance status スコアの被験者数及び割合を投与サイクル別及びベースライン後の最大スコア別に要約した。ベースラインからベースライン後の最大スコアまでの変化も要約した。

（13）左室駆出率

左室駆出率（LVEF）を含む心エコーデータ及び心機能の全般的解釈は、ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団のみ要約した。心エコーを実施した試験では、心エコー図はベースライン時及び投与期間中（一般に各サイクルの Day 1）に収集した。評価パラメータには LVEF と心機能の全体的解釈を含めた。心エコー検査が実施できない場合は、マルチゲート法（MUGA スキャン）を許容した。

各被験者の各投与サイクルの欠測以外のすべての LVEF 評価から、最小値及び最大値を算出した。投与期間全体の最小値及び最大値も算出した。各サイクル及び投与期間全体のベースラインからの変化量は、これらの最小値及び最大値を用いて算出した。ベースライン後の最大値及び最小値の特定には、規定評価及び規定外評価の両方を用いた。

心機能の全般的解釈別の被験者数及び割合を投与サイクル別及びベースライン後の最悪解釈別に要約した。心機能の全般的解釈のベースラインからベースライン後の最悪時までの変化も要約した。

LVEF の最小値、最大値及びベースラインからの変化量を投与サイクル別及び投与期間全体に記述的に要約した。

（14）試験中の死亡

ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団について、主な死因及び剖検実施の有無を記述的に要約した。同様に、投与期間中の死亡を治験薬投与開始日から治験薬最終投与日後 30 日（+7 日）又は死亡日のいずれか早い日までと定義し、集計した。

（15）サブグループ解析

ISAS-mCRC 集団、ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団について、有害事象の概要、全有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象を以下のサブグループ別に記述的に要約した。

- 年齢区分 1（65 歳未満／65 歳以上）
- 年齢区分 2（65 歳未満／65 歳以上 74 歳未満／74 歳以上 85 歳未満／85 歳以上）
- 性別（男性／女性）
- 地域区分 1（中国／中国以外）
- 地域区分 2（米国／米国以外）
- 地域区分 3（北米／欧州／オーストラリア／アジア）
- ECOG performanve status（0／1）
- ベースライン時の肝転移（有／無）
- 人種区分 1（白人／非白人）
- 人種区分 2（白人／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／その他）
- ベースライン時の BMI（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 24 kg/m^2 未満／24 kg/m^2 以上）
- 転移後の罹患期間（18 ヵ月以下／18 ヵ月超）

また、ベースライン時の肝機能が ISS 統計解析計画書 4.2.15 に示した定義に該当した被験者について、AESI カテゴリ「肝機能異常」に該当する有害事象を SOC、PT 及び最悪 Grade 別に要約した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

FRESCO-2 試験、FRESCO 試験及び併合解析における全体的な曝露量を評価した。

併合解析では、すべての ISAS 集団の曝露状況に関する包括的データを ISS 2 に示した。

また、各集団の治験薬の曝露量の要約をそれぞれ ISS 表 ISS.1.2.1.1（ISAS-mCRC 集団）、表 ISS.2.2.1.1（ISAS-拡大 mCRC 集団及び ISAS-全体集団）、表 ISS.3.2.1.1（ISAS-拡大 mCRC 集団）及び表 ISS.5.2.1.1（ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）に示した。

本概要では、転移性結腸・直腸癌の適応取得のためにフルキンチニブの安全性を評価する目的で、併合解析結果として ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団のデータを示す。考察は ISAS-mCRC 集団の安全性データ及び ISAS-拡大 mCRC 集団の差異（該当する場合）に焦点を当てる。

ISAS-全体集団の安全性データ（表、図及び一覧を含む）は ISS（5.3.5.3-2）に示した。

単剤療法試験の各 ISAS 集団の被験者数を表 2.7.4.1-7 に示した。

FRESCO-2 試験のデータカットオフ日（2022 年 6 月 24 日）時点で、フルキンチニブを投与された被験者（ISAS-全体集団）は 1,371 例、フルキンチニブ 5 mg を 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールで投与を受けた被験者（ISAS-拡大 mCRC 集団）は 911 例であった。

ISAS-mCRC 集団のうち、フルキンチニブ 5 mg を 3 週間投与／1 週間休薬スケジュールで投与を受けた被験者は 781 例、プラセボの投与を受けた被験者は 391 例であった。

表 2.7.4.1-7　単剤療法試験の各 ISAS 集団の被験者数（安全性併合解析）

ISAS	Treatment Category	Number of Patients Who Received Fruquintinib or Placebo
ISAS-mCRC 集団	Fruquintinib 5 mg 3/1	781
	Placebo	391
ISAS-拡大 mCRC 集団	Fruquintinib 5 mg 3/1	911
ISAS-全体集団	Fruquintinib 5 mg 3/1	1371

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer
The term “3/1” means a dosing schedule of 3 weeks on/ 1 week off during each 28-day cycle.
Source: Table ISS.5.2.1.1 and Table ISS.2.2.1.1.

また、ISAS の対象とした臨床薬理試験 5 試験では、健康被験者 100 例がフルキンチニブ 5 mg の単回投与を受けた。

FRESCO-2 試験では 686 例（フルキンチニブ群：456 例、プラセボ群：230 例）が治験薬の投与を受けた（表 2.7.4.1-8）。また、FRESCO 試験では 415 例（フルキンチニブ群：278 例、プラセボ群：137 例）が治験薬の投与を受けた（表 2.7.4.1-9）。

2.7.4.1.2.1 フルキンチニブの曝露量の要約

（1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験における治験薬の曝露量の要約を表 2.7.4.1-8 に示した。

安全性評価は、治験薬の投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団の計 686 例（フルキンチニブ群 456 例、プラセボ群 230 例）を対象とした。

曝露期間の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して長かった〔フルキンチニブ群 3.06 ヵ月（範囲：0.3～19.1 ヵ月）、プラセボ群 1.84 ヵ月（範囲：0.3～12.0 ヵ月）〕。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。相対用量強度の中央値は、フルキンチニブ群で 91.625%（範囲：9.19%～114.29%）、プラセボ群で 97.619%（範囲：29.79%～107.69%）であった。

表 2.7.4.1-8　治験薬の曝露量の要約（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団）

Characteristics (Unit)	Fruquintinib + BSC (N = 456)	Placebo + BSC (N = 230)
Total Duration of Exposure (months)[a]		
n	456	230
Mean (Std Dev)	4.04 (3.120)	2.03 (1.362)
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 Cycles Treatment Received (cycle)[b]		
n	456	230
Mean (Std Dev)	4.34 (3.196)	2.31 (1.422)
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
Mean (Std Dev)	84.952 (17.6569)	89.328 (16.6819)
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

BSC = best supportive care; max = maximum; min = minimum; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; Std Dev = 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 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]).

Source: 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Tables 14.1.5.1 and 14.1.5.2.

（2）FRESCO 試験

FRESCO 試験における治験薬の曝露量の要約を表 2.7.4.1-9 に示した。

安全性評価は、治験薬の投与を 1 回以上受けた安全性解析対象集団の計 415 例（フルキンチニブ群 278 例、プラセボ群 137 例）を対象とした。

曝露期間の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して長かった〔フルキンチニブ群 3.68 ヵ月（範囲：0.1～21.9 ヵ月）、プラセボ群 1.84 ヵ月（範囲：0.1～11.1 ヵ月）〕。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（範囲：1～24 サイクル）、プラセボ群で 2.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.2）。累積投与量の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多く、フルキンチニブ群で 420.0 mg（範囲：10～2420 mg）、プラセボ群で 210.0 mg（範囲：10～1265 mg）であった。両投与群の服薬遵守率は良好であり、相対用量強度の中央値は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でいずれも 1.00（範囲：0.4～1.3）であった。

表 2.7.4.1-9　治験薬の曝露量の要約（FRESCO 試験、安全性解析対象集団）

Characteristics (Unit)	Fruquintinib + BSC (N = 278)	Placebo + BSC (N = 137)
Total exposure duration (months)[1]		
n	278	137
Mean (standard deviation)	4.93 (3.969)	1.89 (1.522)
Median	3.68	1.84
Minimum, maximum	0.1, 21.9	0.1, 11.1
Cumulative dose (mg)[2]		
n	278	137
Mean (standard deviation)	515.6 (422.56)	211.4 (168.77)
Median	420.0	210.0
Minimum, maximum	10, 2420	10, 1265
Dose intensity (mg/day)[3]		
n	278	137
Mean (standard deviation)	3.47 (0.546)	3.73 (0.489)
Median	3.70	3.80
Minimum, maximum	1.5, 5.0	1.5, 5.0
Relative dose intensity[4]		
n	278	137
Mean (standard deviation)	0.92 (0.141)	0.98 (0.129)
Median	1.00	1.00
Minimum, maximum	0.4, 1.3	0.4, 1.3

BSC = best supportive care

Note:

1. Total exposure duration (months) = (Cycle 1 end date - Cycle 1 start date) + 1+ (Cycle 2 end date - Cycle 2 start date) + 1 +……+ (Cycle N end date - Cycle N start date) +1) / 30.4725.
2. Cumulative dose (mg) = the total dose actually received by the subject during the exposure duration. Refer to Section 15.1 of the Statistical Analysis Plan for details.
3. Dose intensity (mg/day) = cumulative dose (mg) / total exposure duration (days).
4. Relative dose intensity = dose intensity (mg/day) / planned dose intensity (mg/day). According to the planned dose intensity of the protocol, the dose intensity is (5 mg × 21) / 28 = 3.75 mg/day.

Source: 2013-013-00CH1 (FRESCO) CSR, Table 14.1.6.1.

（3）併合解析

ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の治験薬の曝露量の要約を表 2.7.4.1-10 に示した。ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブの曝露期間の中央値は 3.65 ヵ月（範囲：0.3～22.1 ヵ月）であり、プラセボの曝露期間の中央値（1.84 ヵ月、範囲：0.2～17.5 ヵ月）の約 2 倍であった。ISAS-拡大 mCRC 集団のフルキンチニブの曝露期間の中央値は 3.68 ヵ月（範囲：0.3～23.0 ヵ月）であった。

表 2.7.4.1-10　治験薬の曝露量の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

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

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

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

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

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

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

Source: Table ISS.5.2.1.1.

2.7.4.1.2.2 治験薬の投与調節の概要

（1）FRESCO-2 試験

治験薬の投与調節の概要を表 2.7.4.1-11 に示した。

サイクルの延期（フルキンチニブ群 46.1%、プラセボ群 23.0%、以下同順）、減量（26.5%、4.3%）及び休薬（68.4%、47.8%）は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多く認められた。

有害事象により休薬（54.2%、30.4%）又は減量（25.4%、3.9%）した被験者は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多く認められた。しかし、有害事象により投与を中止した被験者の割合は投与群間で均衡していた（19.9%、17.5%）。投与調節（投与中止、減量及び休薬）に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4 に示した。

表 2.7.4.1-11　治験薬の投与調節の要約（FRESCO-2 試験）

	Number of Patients (%)	
	Fruquintinib + BSC	**Placebo + BSC**
Safety Population	N = 456	N = 230
Any Cycle Delay[a]	210 (46.1)	53 (23.0)
Any Dose Modification[b]	324 (71.1)	113 (49.1)
Any Drug Interruption	312 (68.4)	110 (47.8)
Reason for Drug Interruption[c]		
Adverse event	247 (54.2)	70 (30.4)
Other	164 (36.0)	50 (21.7)
Any Dose Reduction	121 (26.5)	10 (4.3)
Reduction from 5 to 4 mg	121 (26.5)	10 (4.3)
Reduction from 4 to 3 mg	45 (9.9)	0
Reason for Dose Reduction[c]		
Adverse event	116 (25.4)	9 (3.9)
Other	11 (2.4)	1 (0.4)
Number of Subjects Who Received Study Drug	N = 458	N = 228
Any Drug/Treatment Discontinuation[d]	438 (95.6)	227 (99.6)
Reason for Drug/Treatment Discontinuation[d]		
Adverse event	91 (19.9)	40 (17.5)
Radiologic PD	271 (59.2)	147 (64.5)
Consent withdrawn and did not agree to future follow-up	6 (1.3)	2 (0.9)
Patient decision and agreed to future follow-up	16 (3.5)	3 (1.3)
Investigator decision	31 (6.8)	18 (7.9)
Lost to follow-up	1 (0.2)	0
Death	4 (0.9)	4 (1.8)
Other	18 (3.9)	13 (5.7)

BSC = best supportive care; PD = progressive disease

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

[a] Cycle delay was defined as a cycle with duration longer than 28 days. The last cycle for a patient was not evaluated for cycle delay.

[b] Dose modification included either study drug interruption or dose reduction.

[c] A patient with multiple drug interruptions due to the same reason was counted only once for the reason, and a patient with multiple reasons was counted once in each category of reason.

[d] Percentages were based on the number of subjects who received study drug in All Enlolled Subjects.

Source: 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Table 14.1.1.1 and Table 14.1.5.3.

FRESCO-2 試験の安全性解析対象集団におけるの初回投与調節までの期間の要約を ISS 表 ISS.5.2.4.1 に要約した。

フルキンチニブ群では、462 例中 328 例が用量調節（休薬又は減量）を行った。初回用量調節までの期間の中央値は 5.57 週間（範囲：0.3～43.0 週間）、休薬までの期間の中央値は 5.86 週間（範囲：0.3～43.0 週間）、減量までの期間の中央値は 7.57 週間（範囲：1.4～72.9 週）であった。投与中止までの期間の中央値は 13.29 週間（範囲：1.3～81.0 週間）であった。

プラセボ群では、230 例中 110 例が用量調節（休薬又は減量）を行った。初回用量調節までの期間の中央値は 4.71 週間（範囲：0.4～44.3 週）、休薬までの期間の中央値は 4.86 週間（範囲：0.4～44.3 週間）、減量までの期間の中央値は 6.29 週間（範囲：4.1～46.3 週間）であった。投与中止までの期間の中央値は 8.14 週間（範囲：1.0～32.6 週間）であった。

（2）FRESCO 試験

治験薬の投与調節の概要を表 2.7.4.1-12 に示した。

治験薬の減量（フルキンチニブ群 24.8%、プラセボ群 4.4%、以下同順）及び休薬（57.2%、23.4%）は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多く認められた。

両投与群のほとんどの被験者がデータカットオフ日時点で投与を終了していた（91.4%、98.6%）。いずれの群でも主な理由は疾患進行による投与中止であった（70.9%、80.4%）。休薬後 14 日以内に Grade 1 又はベースライン値に回復しない有害事象による投与中止はフルキンチニブ群で 8.6%、プラセボ群で 4.3%、Grade 4 の肝機能異常、Grade 3 以上の出血、動脈血栓症、Grade 4 の有害事象及びその他の生命を脅かす有害事象による投与中止はフルキンチニブ群で 3.2%に認められ、プラセボ群では認められなかった。

投与調節（投与中止、減量及び休薬）に至った有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4 に示した。

表 2.7.4.1-12　治験薬の投与調節の要約（FRESCO 試験）

	Number of Patients (%)	
	Fruquintinib + BSC	**Placebo + BSC**
Safety Population	N = 278	N = 137
Any Dose Modification[a]	169 (60.8)	34 (24.8)
Any Drug Interruption	159 (57.2)	32 (23.4)
Any Dose Reduction	69 (24.8)	6 (4.4)
Reduction from 5 to 4 mg	69 (24.8)	6 (4.4)
Reduction from 4 to 3 mg	23 (8.3)	1 (0.7)
Number of Randomized Subjects	N = 278	N = 138
Drug/Treatment Discontinuation[b, c]	254 (91.4)	136 (98.6)
Reason for Drug/Treatment Discontinuation[c]		
Progressive Disease	197 (70.9)	111 (80.4)
Death	4 (1.4)	2 (1.4)
Unable to Return to <= AE Grade 1 or Baseline Values Within 14 Days After Drug Interruption	24 (8.6)	6 (4.3)
AE Grade 4 of Abnormal Liver Function and AE Grade 3 or Above of Bleeding; Any Severity of Arterial Thrombosis; AE Grade 4 of Any Other Life-Threatening	9 (3.2)	0
Pregnancy	0	0
Withdraw by Investigator for Subject's Best Interest	15 (5.4)	4 (2.9)
Withdraw by Subjects or Their Legal Representatives	5 (1.8)	13 (9.4)
Lost oo Follow Up	0	0
Poor Compliance and Cannot Comply With Study Protocol	0	0
Study Close Out	0	0

AE = adverse event; BSC = best supportive care

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

[a] Dose modification included either study drug interruption or dose reduction.

[b] Subjects who completed the treatment at the time of data cutoff.

[c] Percentage of subjects in each category relative to the total number of subjects randomized.

Source: 2013-013-00CH1 (FRESCO) CSR, Table 14.1.1.1 and Table 14.1.6.1.

FRESCO 試験の安全性解析対象集団における初回投与調節までの期間の要約を ISS 表 ISS.5.2.4.1 に要約した。

フルキンチニブ群では、278 例中 194 例が用量調節（休薬又は減量）を行った。初回用量調節までの期間の中央値は 4.29 週間（範囲：0.1～80.4 週間）、休薬までの期間の中央値は 4.29 週間（範囲：0.1～80.4 週間）、減量までの期間の中央値は 6.43 週間（範囲：1.1～61.9 週間）であった。投与中止までの期間の中央値は 16.14 週間（範囲：0.7～80.1 週間）であった。

プラセボ群では、137 例中 49 例が用量調節（休薬又は減量）を行った。初回用量調節までの期間の中央値は 4.14 週間（範囲：0.1～44.7 週間）、休薬までの期間の中央値は 4.14 週間（範囲：0.1～44.7 週間）、減量までの期間の中央値は 4.86 週間（範囲：1.3～12.4 週間）であった。投与中止までの期間の中央値は 8.00 週間（範囲：1.9～48.1 週間）であった。

（3）併合解析

ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団における治験薬の投与調節の要約を表 2.7.4.1-13 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、全体として、フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して用量調節（休薬及び減量）を必要とした被験者が多かった。

休薬又は減量の理由として最も多かったのは有害事象であった。

表 2.7.4.1-13　治験薬の投与調節の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Category	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781) n (%)	Placebo (N = 391) n (%)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911) n (%)
Number of patients with any dosing modification[a]			
	547 (70.0)	165 (42.2)	605 (66.4)
Frequency of dose modification[a]			
0	234 (30.0)	226 (57.8)	306 (33.6)
1	221 (28.3)	110 (28.1)	253 (27.8)
2	118 (15.1)	34 (8.7)	128 (14.1)
3	66 (8.5)	15 (3.8)	71 (7.8)
4	41 (5.2)	4 (1.0)	45 (4.9)
> 4	101 (12.9)	2 (0.5)	108 (11.9)
Number of patients with any drug interruption			
	525 (67.2)	161 (41.2)	559 (61.4)
Reason for drug interruption[b]			
Adverse Event	247 (31.6)	70 (17.9)	278 (30.5)
Other	164 (21.0)	50 (12.8)	176 (19.3)
Not Collected	213 (27.3)	51 (13.0)	213 (23.4)
Frequency of drug interruptions			
0	256 (32.8)	230 (58.8)	352 (38.6)
1	245 (31.4)	112 (28.6)	260 (28.5)
2	117 (15.0)	33 (8.4)	124 (13.6)
> 2	163 (20.9)	16 (4.1)	175 (19.2)
Number of patients with any dose reduction			
Reduction from 5 mg to 4 mg	203 (26.0)	17 (4.3)	242 (26.6)
Reduction from 5 mg to 3 mg	0	0	1 (0.1)
Reduction from 4 mg to 3 mg	71 (9.1)	1 (0.3)	78 (8.6)
Reason for dose reduction[b]			
Adverse Event	116 (14.9)	9 (2.3)	156 (17.1)
Other	11 (1.4)	1 (0.3)	12 (1.3)
Not Collected	82 (10.5)	7 (1.8)	82 (9.0)
Frequency of dose reduction			
0	578 (74.0)	374 (95.7)	668 (73.3)
1	131 (16.8)	16 (4.1)	164 (18.0)
2	72 (9.2)	1 (0.3)	79 (8.7)

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Dosing modification includes either study drug interruption or dose reduction.

[b] A patient with multiple times of the same reason was counted only once for the reason, and a patient with multiple reasons was counted once in each category of reason.

The term "3/1" meaning a dosing schedule of 3 weeks on/1 week off in each 28-day cycle.

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

Source: Table ISS.5.2.3.

2.7.4.1.2.3 健康被験者集団における曝露量の要約

ISAS-臨床薬理集団（全体）の治験薬の曝露量の要約を表 2.7.4.1-14 に要約した。

ISAS-臨床薬理集団では、100 例全例がフルキンチニブ 5 mg の単剤投与を 1 回以上受けた。曝露期間の中央値は 22.0 日（範囲：1～26 日）であった。試験期間の中央値は 25.5 日（範囲：2～36 日）であった。

ISAS-臨床薬理集団（中国）では、58 例全例がフルキンチニブ 5 mg の単剤投与を 1 回以上受けた。曝露期間の中央値は 23.0 日（範囲：11～26 日）であった。試験期間の中央値は 24.0 日（範囲：12～27 日）であった。

ISAS-臨床薬理集団（中国以外）では、42 例全例がフルキンチニブ 5 mg の単剤投与を 1 回以上受けた。曝露期間の中央値は 14.0 日（範囲：1～24 日）であった。試験期間の中央値は 26.0 日（範囲：2～36 日）であった。

表 2.7.4.1-14　治験薬の曝露量の要約（安全性併合解析、ISAS-臨床薬理集団）

	ISAS-ClinPharm Fruquintinib 5 mg single dose alone		
	China (N = 58)	Non-China (N = 42)	Overall (N = 100)
Duration of exposure (days) [a]			
Mean (SD)	22.2 (4.99)	13.9 (6.48)	18.7 (6.99)
Median (Q1, Q3)	23.0 (23.0, 26.0)	14.0 (7.0, 22.0)	22.0 (14.0, 23.5)
Min, Max	11, 26	1, 24	1, 26
Duration of study (days) [b]			
Mean (SD)	23.2 (4.99)	26.6 (7.48)	24.6 (6.35)
Median (Q1, Q3)	24.0 (24.0, 27.0)	26.0 (22.0, 36.0)	25.5 (22.0, 27.0)
Min, Max	12, 27	2, 36	2, 36

DDI = drug-drug interaction, ISAS = integrated safety analysis set; max = maximum; min = minimum; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; SD = standard deviation

[a] Duration of exposure was calculated differently for DDI studies and non-DDI studies. For non-DDI studies (2013-013-00CH2, 2014-013-00CH5, and 2015-013-00CH2), the duration of exposure was between the period from the first dose of fruquintinib to the date of study completion/discontinuation. For DDI studies (2020-013-00US1 and 2020-013-00US2), the duration of exposure was the period between the first dose of fruquintinib (Day 1) and the first dose date of DDI drug or end of study.

[b] Duration on study = date of study completion/ discontinuation - date of first study drug administration + 1.

Source: Table ISS.4.2.1.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

（1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は 2.7.3.2.1.1 (5)に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で概ね均衡していた。全体の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：25～86 歳）で、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 は 0 が 298 例（43.1%）、1 が 393 例（56.9%）であった。

（2）FRESCO 試験

FRESCO 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は 2.7.3.2.1.2 (5)に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、投与群間で概ね均衡していた。年齢の中央値は、フルキンチニブ群で 55.0 歳（範囲：23～75 歳）、プラセボ群で 57.0 歳（範囲：24～74 歳）であり、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。本治験に参加したすべての被験者がアジア人で、大半が男性であり、プラセボ群で男性の割合が高かった（フルキンチニブ群 56.8%、プラセボ群 70.3%）。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%）。

（3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の包括的データを ISS 3.2 に示した。また、人口統計学的特性のデータの特定のサブグループ〔2.7.4.1.1.5（3）〕別にも要約した。

ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.4.1-15 に示した。ISAS-mCRC 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で同様であり、各 ISAS 集団のフルキンチニブ投与群間でも同様であった。各 ISAS 集団のほとんどの被験者は男性で、65 歳未満であった（中央値：60.0～62.0 歳）。

表 2.7.4.1-15　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Category	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	Placebo (N = 391)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Age (years) [a]			
N	781	391	911
Mean (SD)	58.9 (11.46)	59.8 (10.50)	58.5 (11.32)
Median (Q1, Q3)	60.0 (51.0, 68.0)	62.0 (53.0, 67.0)	60.0 (51.0, 67.0)
Min, Max	23, 82	24, 86	23, 82
Age Group 1, n (%)			
< 65 years	507 (64.9)	243 (62.1)	603 (66.2)
≥ 65 years	274 (35.1)	148 (37.9)	308 (33.8)
Age Group 2, n (%)			
< 65	507 (64.9)	243 (62.1)	603 (66.2)
≥ 65 to < 74	206 (26.4)	121 (30.9)	237 (26.0)
≥ 74 to < 85	68 (8.7)	26 (6.6)	71 (7.8)
≥ 85	0	1 (0.3)	0
Gender, n (%)			
Male	434 (55.6)	253 (64.7)	507 (55.7)
Female	347 (44.4)	138 (35.3)	404 (44.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	20 (2.6)	14 (3.6)	22 (2.4)
Not Hispanic or Latino	720 (92.2)	359 (91.8)	847 (93.0)
Not Had/Unknown	41 (5.2)	18 (4.6)	42 (4.6)
Region Group 1, n (%)			
China	325 (41.6)	161 (41.2)	367 (40.3)
Non-China	456 (58.4)	230 (58.8)	544 (59.7)
Region Group 3, n (%)			
North America	80 (10.2)	41 (10.5)	162 (17.8)
Europe	327 (41.9)	167 (42.7)	327 (35.9)
Australia	10 (1.3)	5 (1.3)	10 (1.1)
Asia	364 (46.6)	178 (45.5)	412 (45.2)

表 2.7.4.1-15　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Category	ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	ISAS-mCRC Placebo (N = 391)	ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Race Category 1, n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.3)	0
Asian	367 (47.0)	180 (46.0)	419 (46.0)
Black or African American	13 (1.7)	7 (1.8)	21 (2.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.4)	2 (0.5)	3 (0.3)
White	364 (46.6)	190 (48.6)	431 (47.3)
Other	5 (0.6)	2 (0.5)	8 (0.9)
Multiple Races [b]	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Not Had/Unknown	27 (3.5)	9 (2.3)	27 (3.0)
Height (cm)			
N	779	389	902
Mean (SD)	167.20 (8.889)	167.72 (8.596)	167.58 (9.082)
Median (Q1, Q3)	167.60 (160.00, 173.00)	168.00 (162.00, 174.00)	168.00 (160.00, 174.00)
Min, Max	141.5, 195.5	143.0, 197.0	141.5, 198.1
Weight (kg)			
N	781	391	911
Mean (SD)	69.83 (15.534)	70.17 (16.339)	70.99 (16.687)
Median (Q1, Q3)	68.00 (59.60, 78.00)	69.00 (59.00, 79.00)	68.00 (60.00, 79.90)
Min, Max	40.0, 158.2	40.0, 144.2	40.0, 158.2
BMI (kg/m^2) [c]			
N	779	389	902
Mean (SD)	24.862 (4.6854)	24.774 (4.6455)	25.117 (4.9443)
Median (Q1, Q3)	24.212 (21.671, 27.289)	24.221 (21.605, 27.513)	24.340 (21.737, 27.513)
Min, Max	15.67, 56.72	15.63, 49.43	15.67, 56.72
ECOG Status, n (%)			
0	276 (35.3)	143 (36.6)	323 (35.5)
1	505 (64.7)	248 (63.4)	588 (64.5)

BMI = body mass index; ECOG = Eastern Cooperative Oncology group; ISAS = integrated safety analysis set; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; SD = standard deviation

[a] Age was calculated 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] Body mass index (BMI) was calculated as baseline weight (kg)/ baseline height $(m)^2$.

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

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

Source: Table ISS.5.1.2.

2.7.4.1.3.2 既往歴

（1）FRESCO-2 試験

転移性結腸・直腸癌以外の疾患／症状を有する被験者の割合は、投与群間で同程度であった（フルキンチニブ群 94.4%、プラセボ群 96.5%、以下同順）。全体の 10%以上の被験者で報告された既往歴は、高血圧（49.5%、52.6%）、2 型糖尿病（13.0%、10.9%）、腹痛（12.6%、13.9%）、貧血（10.6%、11.3%）及び便秘（9.8%、13.0%）であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.1.4.1.1）。

（2）FRESCO 試験

転移性結腸・直腸癌以外の疾患／症状を有する被験者の割合は、投与群間で同程度であった（フルキンチニブ群 90.3%、プラセボ群 93.5%、以下同順）。いずれかの投与群の 10%以上の被験者で報告された既往歴は、高血圧（32.7%、37.0%）、腎嚢胞（10.4%、8.7%）、血中乳酸脱水素酵素増加（8.3%、13.0%）、糖尿病（6.1%、12.3%）及び血中アルカリホスファターゼ増加（5.4%、10.1%）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.4.1）。

（3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における既往歴の包括的データを ISS　3.3 に示した。

ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団について、主な既往（ISAS-拡大 mCRC 集団で発現頻度の高い 10 事象）の被験者数及び割合を表 2.7.4.1-16 に要約した。

ISAS-mCRC 集団の既往歴は投与群間で同様であり、各 ISAS 集団のフルキンチニブ群間でも同様であった。すべての ISAS 集団で、10%以上の被験者に報告された既往は高血圧及び腹痛であった。ISAS-mCRC 集団では、高血圧はフルキンチニブ群で 42.4%、プラセボ群で 45.3%に、腹痛はフルキンチニブ群で 10.5%、プラセボ群で 11.0%に報告された。

表 2.7.4.1-16　主な既往歴（ISAS-拡大 mCRC 集団で発現頻度の高い 10 事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Medical History Preferred Term, n (%)		**Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)**	**Placebo (N = 391)**	**Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)**
Patients with Any Medical History		706 (90.4)	360 (92.1)	817 (89.7)
Hypertension	高血圧	331 (42.4)	177 (45.3)	396 (43.5)
Abdominal pain	腹痛	82 (10.5)	43 (11.0)	104 (11.4)
Anaemia	貧血	76 (9.7)	41 (10.5)	104 (11.4)
Fatigue	疲労	58 (7.4)	23 (5.9)	99 (10.9)
Constipation	便秘	58 (7.4)	41 (10.5)	88 (9.7)
Back pain	背部痛	67 (8.6)	20 (5.1)	86 (9.4)
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	67 (8.6)	32 (8.2)	73 (8.0)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	43 (5.5)	14 (3.6)	71 (7.8)
Diarrhoea	下痢	43 (5.5)	17 (4.3)	68 (7.5)
Cough	咳嗽	47 (6.0)	33 (8.4)	62 (6.8)

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term
Medical history is coded using MedDRA Version 25.0.
A patient with multiple medical histories in the same PT was only counted once within a particular PT.
The term “3/1” means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.
Source: Table ISS.5.1.3 and Table ISS.5.1.3.1.

2.7.4.1.3.3 結腸・直腸癌の前治療歴

（1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験の結腸・直腸癌の前治療歴の詳細は 2.7.3.2.1.1 (6)に示した。

前治療歴（治療ライン数の中央値及び使用した薬剤）は、投与群間で概して均衡していた。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団全体の TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む前治療のライン数の中央値は 4.0 ライン（範囲：2～16 ライン）であった。全体で、TAS-102 とレゴラフェニブのうち TAS-102 のみによる前治療を受けた被験者は 52.2%（361 例）、レゴラフェニブのみによる前治療を受けた被験者は 8.4%（58 例）、TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療を受けた被験者は 39.4%（272 例）であった。

（2）FRESCO 試験

FRESCO 試験の結腸・直腸癌の前治療歴の詳細は 2.7.3.2.1.2 (6)に示した。

すべての被験者は、フルオロウラシル、オキサリプラチン、イリノテカンによる前治療を受けていた。大部分の被験者は転移後の前治療歴が 3 ライン以下であった（フルキンチニブ群で 79.5%、プラセボ群で 77.5%、以下同順）。抗 VEGF 療法（30.2%、29.7%）及び抗 EGFR 療法（14.4%、13.8%）による前治療を受けた被験者の割合は、各投与群間で同程度であった。

（3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における前治療歴の包括的データを ISS　3.3 に示した。

ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団について、主な前治療薬〔ISAS-拡大 mCRC 集団で使用した被験者の割合の高い 10 事象〕を報告した被験者数及び割合を ATC レベル 2 及び PT 別に表 2.7.4.1-17 に要約した。

ISAS-mCRC 集団の前治療歴は投与群間で同様であり、各 ISAS 集団のフルキンチニブ投与群間でも同様であった。すべての被験者が過去に抗癌治療を受けており、過半数の被験者に投与された抗癌剤はオキサリプラチン、フルオロウラシル、イリノテカン、ベバシズマブ及びカペシタビンであった。

表 2.7.4.1-17　前治療薬（ISAS-拡大 mCRC 集団で使用した被験者の割合の高い 10 薬剤）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
ATC Therapeutic Subgroup Preferred Term, n (%)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	Placebo (N = 391)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Patients with Any Prior Anti-Cancer Medication	781 (100)	391 (100)	911 (100)
Antineoplastic agents			
Oxaliplatin	751 (96.2)	376 (96.2)	814 (89.4)
Fluorouracil	698 (89.4)	356 (91.0)	762 (83.6)
Irinotecan	655 (83.9)	333 (85.2)	718 (78.8)
Bevacizumab	507 (64.9)	244 (62.4)	585 (64.2)
Capecitabine	491 (62.9)	239 (61.1)	543 (59.6)
Tipiracil Hydrochloride;Trifluridine	333 (42.6)	174 (44.5)	367 (40.3)
Regorafenib	219 (28.0)	109 (27.9)	245 (26.9)
Cetuximab	155 (19.8)	73 (18.7)	177 (19.4)
All other therapeutic products			
Calcium Folinate	359 (46.0)	191 (48.8)	366 (40.2)
Folinic Acid	248 (31.8)	133 (34.0)	302 (33.2)

ATC = anatomical therapeutic chemical; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; PT = preferred term; WHO DD = World Health Organization Drug Dictionary
Medications were coded using WHO DD version Mar2022.A patient with multiple prior medication entries in the same ATC (PT) was only counted once within a particular ATC (PT).
The term “3/1” means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.
Source: Table ISS.5.1.6 and Table ISS.5.1.6.1.

2.7.4.1.3.4 結腸・直腸癌の病歴

（1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験のベースライン疾患特性の詳細は 2.7.3.2.1.1 (5)に示した。

結腸・直腸癌のベースラインの疾患特性は投与群間で概ね均衡していた。全体の結腸・直腸癌の初回診断からランダム化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、初回診時時の病期は、383 例（55.4%）でステージ IV であった。欠測（不明）の 1 例を除くすべての被験者に遠隔転移が認められ、ほとんどの被験者で複数の部位に転移し（84.7%）、肝転移が認められた（71.6%）。転移後の罹患期間の中央値は 39.03 ヵ月（範囲：6.0～192.8 ヵ月）であった。

（2）FRESCO 試験

FRESCO 試験のベースライン疾患特性の詳細は 2.7.3.2.1.2 (5)に示した。

結腸・直腸癌の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、以下同順）。各投与群の大部分の被験者の初回診断時の病期は、ステージ III（42.4%、37.0%）又はステージ IV（42.1%、45.7%）であった。すべての被験者に遠隔転移が認められ、ほとんどの被験者で複数の部位に転移していた（95.3%、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。転移後の罹患期間の中央値は、フルキンチニブ群で 16.03 ヵ月（範囲：0.9～79.0 ヵ月）、プラセボ群で 17.22 ヵ月（範囲：1.9～81.6 ヵ月）であった。

（3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における結腸・直腸癌の病歴の包括的データを ISS 3.4 に示した。ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の結腸・直腸癌の病歴を表 2.7.4.1-18 に要約した。

結腸・直腸癌の病歴は、ISAS-mCRC 集団（フルキンチニブ群及びプラセボ群）及び ISAS-拡大 mCRC 集団で同様であった。

表 2.7.4.1-18 結腸・直腸癌の病歴の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Category	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	Placebo (N = 391)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Time (months) since first diagnosis of cancer [a]			
N	780	391	910
Mean (SD)	42.29 (28.878)	45.27 (29.636)	42.73 (28.712)
Median (Q1, Q3)	35.45 (21.34, 56.44)	37.68 (23.95, 60.45)	36.32 (21.49, 56.84)
Min, Max	0.7, 242.4	3.7, 154.9	0.7, 242.4
Stage of cancer at first diagnosis, n (%)			
Stage I	31 (4.0)	11 (2.8)	32 (3.5)
Stage II	70 (9.0)	38 (9.7)	71 (7.8)
Stage III	267 (34.2)	142 (36.3)	270 (29.6)
Stage IV	403 (51.6)	191 (48.8)	486 (53.3)
Missing	10 (1.3)	9 (2.3)	52 (5.7)
Primary tumor location at first diagnosis, n (%)			
Colon	447 (57.2)	220 (56.3)	537 (58.9)
Rectum	289 (37.0)	140 (35.8)	328 (36.0)
Colon and Rectum	45 (5.8)	30 (7.7)	45 (4.9)
Other	0	0	1 (0.1)
Missing	0	1 (0.3)	0
RAS Status, n (%)			
Wild Type	326 (41.7)	158 (40.4)	350 (38.4)
Mutant	408 (52.2)	209 (53.5)	455 (49.9)
Missing	47 (6.0)	24 (6.1)	106 (11.6)
Duration (months) of metastatic disease [b]			
N	781	391	869
Mean (SD)	33.84 (23.341)	36.05 (25.095)	34.25 (23.230)
Median (Q1, Q3)	28.48 (17.18, 44.75)	29.57 (17.71, 48.13)	28.94 (17.38, 45.44)
Min, Max	0.8, 192.8	1.9, 147.2	0.8, 192.8
Category of Duration of Metastatic Disease, n (%)			
≤ 18 months	220 (28.2)	101 (25.8)	237 (26.0)
> 18 months	561 (71.8)	290 (74.2)	632 (69.4)
Missing	0	0	42 (4.6)
Liver metastases at baseline, n (%)			
Present	552 (70.7)	276 (70.6)	637 (69.9)
Absent	229 (29.3)	115 (29.4)	274 (30.1)
Prior anti-cancer therapy, n (%)			
Prior Anti-cancer Medication	781 (100)	391 (100)	911 (100)
Prior Anti-cancer Radiotherapy	248 (31.8)	120 (30.7)	327 (35.9)
Prior Anti-cancer Procedures	677 (86.7)	341 (87.2)	800 (87.8)

表 2.7.4.1-18　結腸・直腸癌の病歴の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Category	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	Placebo (N = 391)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Prior treatment with VEGF inhibitors, n (%)			
Yes	524 (67.1)	262 (67.0)	592 (65.0)
No	210 (26.9)	105 (26.9)	230 (25.2)
Missing	47 (6.0)	24 (6.1)	89 (9.8)
Prior treatment with EGFR inhibitors, n (%)			
Yes	219 (28.0)	106 (27.1)	272 (29.9)
No	515 (65.9)	261 (66.8)	550 (60.4)
Missing	47 (6.0)	24 (6.1)	89 (9.8)
Number of metastatic sites, n (%)			
Single	132 (16.9)	86 (22.0)	155 (17.0)
Multiple	649 (83.1)	305 (78.0)	756 (83.0)
Number of metastatic sites other than colon or rectum, n (%)			
Single	143 (18.3)	93 (23.8)	166 (18.2)
Multiple	638 (81.7)	297 (76.0)	745 (81.8)
Missing	0	1 (0.3)	0

EGFR = epidermal growth factor receptor; ISAS = integrated safety analysis set; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; PT = preferred term; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; RAS = rat sarcoma; SD = standard deviation; VEGF = vascular endothelial growth factor

[a] It was calculated as (first dose date of study drug – date of first diagnosis of cancer)/30.4375.

[b] It was calculated as (first dose date of study drug administration – date of diagnosis of metastasis disease)/30.4375.

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

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

Source: Table ISS.5.1.7.

2.7.4.1.3.5 併用薬

（1）FRESCO-2 試験

併用薬を使用した被験者の割合は、フルキンチニブ群（98.3%）とプラセボ群（96.5%）の間で概ね均衡していた。フルキンチニブ群で 25%以上の被験者に報告された併用薬（クラス別）は、鎮痛薬（フルキンチニブ群 72.7%、プラセボ群 68.7%、以下同順）、酸関連疾患薬（47.3%、46.1%）、レニン／アンジオテンシン系薬剤（51.8%、37.8%）、カルシウム拮抗薬（36.2%、19.1%）、抗血栓薬（34.9%、33.0%）、精神安定薬（29.9%、32.2%）、全身用抗菌剤（29.5%、24.8%）、全身性コルチコステロイド（28.4%、33.0%）、抗炎症薬及び抗リウマチ薬（28.0%、21.3%）、便秘薬（26.0%、24.8%）及び甲状腺療法（25.6%、10.4%）であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.1.4.3.1）。

（2）FRESCO 試験

併用薬を使用した被験者は、フルキンチニブ群で 97.1%、プラセボ群で 86.1%であった。有害事象のために使用された主な併用薬は、漢方薬（フルキンチニブ群 64.4%、プラセボ群 21.9%、以下同順）、ニフェジピン（17.6%、2.2%）及びグリチルリチン酸二アンモニウム（10.8%、3.6%）であった。合併症のために使用された主な併用薬は、漢方薬（8.6%、12.4%）、ニフェジピン（7.6%、6.6%）及びアムロジピンベシル酸塩（4.7%、5.1%）であった。疾患に関連する主な併用薬は、漢方薬（12.2%、9.5%）、ゾレドロン酸（7.6%、

2.9%）及び塩化カリウム（4.7%、6.6%）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.7）。

（3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における併用薬の包括的データを ISS　3.5 に示した。ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団について、ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者が使用した薬剤の使用例数及び頻度を ATC 及び PT 別に表 2.7.4.1-19 に要約した。

降圧薬（カルシウムチャネル遮断薬を含む）、甲状腺ホルモン療法及び漢方薬を使用した被験者は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多かった。その他の併用薬を投与された被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群の間で顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4.1-19　併用薬（ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者が使用した薬剤）（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
ATC Therapeutic Subgroup Preferred Term, n (%)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	Placebo (N = 391)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Patients with Any Concomitant Medication	763 (97.7)	362 (92.6)	893 (98.0)
Patients with Any Anti-Hypertensive concomitant medication	240 (30.7)	36 (9.2)	284 (31.2)
Unspecified herbal and traditional medicine			
Herbal preparation	228 (29.2)	63 (16.1)	228 (25.0)
Analgesic			
Paracetamol	186 (23.8)	83 (21.2)	225 (24.7)
Oxycodone hydrochloride	103 (13.2)	43 (11.0)	118 (13.0)
Fentanyl	84 (10.8)	41 (10.5)	97 (10.6)
Calcium channel blockers			
Amlodipine	117 (15.0)	31 (7.9)	157 (17.2)
Amlodipine besilate	104 (13.3)	22 (5.6)	127 (13.9)
Nifedipine	86 (11.0)	15 (3.8)	94 (10.3)
Drugs for acid related disorders			
Omeprazole	104 (13.3)	40 (10.2)	118 (13.0)
Thyroid therapy			
Levothyroxine sodium	98 (12.5)	17 (4.3)	110 (12.1)

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; PT = preferred term; WHO DD = World Health Organization Drug Dictionary
Medications were coded using WHO DD version Mar2022.
A patient with multiple prior medication entries in the same ATC (PT) was only counted once within a particular ATC (PT).
The term “3/1” means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (ie N).
Source: Table ISS.5.1.8.1, Table ISS.5.1.8.1.1, and Table ISS.5.1.8.2.

2.7.4.1.3.6 被験者の内訳

（1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験の被験者の内訳の概要を 2.7.3.2.1.1 (3)　図 2.7.3.2-1 に示した。

最終解析のデータカットオフ（2022 年 6 月 24 日）時点で、計 691 例がランダム化され、461 例がフルキンチニブ群、230 例がプラセボ群に 2：1 の割合で割り付けられた。

（2）FRESCO 試験

FRESCO 試験の被験者の内訳の概要を 2.7.3.2.1.2 (3)　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 例がランダム化され、278 例がフルキンチニブ群、138 例がプラセボ群に割り付けられた。

（3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団の被験者の内訳に関する包括的データを ISS　3.1 に示した。ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の被験者の内訳を表 2.7.4.1-20 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、データカットオフ日時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった（フルキンチニブ群 5.6%、プラセボ群 0.8%、以下同順）。治験薬投与を中止した主な理由は疾患進行であった（72.3%、79.8%）。有害事象による投与中止は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった（13.7%、10.2%）。

表 2.7.4.1-20 被験者の内訳の要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Category Parameter	ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781) n (%)	ISAS-mCRC Placebo (N = 391) n (%)	ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911) n (%)
Study Drug (Fruquintinib/Placebo) Disposition			
Ongoing [a]	44 (5.6)	3 (0.8)	49 (5.4)
Discontinued	737 (94.4)	388 (99.2)	862 (94.6)
Discontinuation Reason			
Disease Progression	565 (72.3)	312 (79.8)	657 (72.1)
Adverse Event	107 (13.7)	40 (10.2)	119 (13.1)
Death	9 (1.2)	6 (1.5)	13 (1.4)
Patient Lost to Follow-up	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Patient Withdrew Consent	12 (1.5)	17 (4.3)	19 (2.1)
Protocol Deviation	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Discontinuation by Investigator	23 (2.9)	6 (1.5)	31 (3.4)
Non-Compliance	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Unknown	0	0	1 (0.1)
Other	18 (2.3)	7 (1.8)	19 (2.1)
Study Disposition			
Ongoing [b]	124 (15.9)	46 (11.8)	142 (15.6)
Discontinued	657 (84.1)	345 (88.2)	769 (84.4)
Primary Reason for Discontinuation			
Disease Progression	0	0	1 (0.1)
Adverse Event	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Death	540 (69.1)	300 (76.7)	627 (68.8)
Patient Lost to Follow-up	8 (1.0)	2 (0.5)	11 (1.2)
Patient Withdrew Consent	18 (2.3)	13 (3.3)	24 (2.6)
Discontinuation by Investigator	0	1 (0.3)	0
Sponsor Terminated Study	0	0	14 (1.5)
Other	90 (11.5)	29 (7.4)	91 (10.0)

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer
[a] Percentages are based on the number of patients randomized.
[b] Patients who received study drug but have missing-end-of-treatment information were considered to be still on treatment.
The term “3/1” means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.
Source: Table ISS.5.1.1.

2.7.4.2 有害事象

本項では FRESCO-2 試験、FRESCO 試験及び安全性併合解析の有害事象の結果を要約する。

安全性併合解析の項では、すべての有害事象（因果関係を問わない）と Grade 3 以上の有害事象に分けて言及する。

- 表では、PT を ISAS-拡大 mCRC 集団の有害事象（全 Grade）の頻度順に示し、ISAS-拡大 mCRC 集団の有害事象（全 Grade）の数字に基づきカットオフした。
- 表では、ISAS-拡大 mCRC 集団の有害事象（全 Grade）の発現頻度がカットオフ値を超えた PT（すなわち、表に示したすべての PT）について、Grade 3 以上の事象の例数及び発現頻度を示す。本文中では、表中に示した Grade 3 以上の PT のみ記述する（表に表示されていない PT には触れない）。

・本文中で使用した Grade 3 以上の有害事象（SOC/PT）のカットオフは、表のカットオフとは異なる場合がある（特定の PT では Grade 3 以上の事象の発現頻度が低いため）。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1）有害事象の概要

1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象は、フルキンチニブ群で 456 例中 451 例（98.9%）、プラセボ群で 230 例中 213 例（92.6%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は、フルキンチニブ群で 286 例（62.7%）、プラセボ群で 116 例（50.4%）の被験者に認められ、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、フルキンチニブ群で 164 例（36.0%）、プラセボ群で 26 例（11.3%）に認められた。

死亡に至った有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群〔49 例（10.7%）〕と比較してプラセボ群〔45 例（19.6%）〕で高かった。重篤な有害事象の発現頻度は両投与群で同程度であった〔フルキンチニブ群 172 例（37.7%）、プラセボ群 88 例（38.3%）、以下同順〕。

特に注目すべき有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く〔368 例（80.7%）、122 例（53.0%）〕、Garde 3 以上の特に注目すべき有害事象もフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔169 例（37.1%）、44 例（19.1%）〕。

治験薬の休薬に至った有害事象〔213 例（46.7%）、61 例（26.5%）〕及び減量に至った有害事象〔110 例（24.1%）、9 例（3.9%）〕の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く、投与中止に至った有害事象〔93 例（20.4%）、49 例（21.3%）〕の発現頻度は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団）

	Number of Patients (%)	
Category	**Fruquintinib + BSC (N = 456)**	**Placebo + BSC (N = 230)**
Patients With Any TEAE	451 (98.9)	213 (92.6)
CTCAE Grade ≥ 3	286 (62.7)	116 (50.4)
Treatment-related	395 (86.6)	130 (56.5)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	164 (36.0)	26 (11.3)
Leading to dose reduction	110 (24.1)	9 (3.9)
Leading to dose interruption	213 (46.7)	61 (26.5)
Leading to treatment discontinuation	93 (20.4)	49 (21.3)
Treatment-related leading to dose reduction	93 (20.4)	7 (3.0)
Treatment-related leading to dose interruption	134 (29.4)	14 (6.1)
Treatment-related leading to treatment discontinuation	45 (9.9)	7 (3.0)
Leading to death	49 (10.7) [a]	45 (19.6)

49

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団）（続き）

Category	Number of Patients (%) Fruquintinib + BSC (N = 456)	Placebo + BSC (N = 230)
Patients With Any Serious TEAE	172 (37.7) [a]	88 (38.3)
CTCAE Grade ≥ 3	163 (35.7) [a]	85 (37.0)
Treatment-related	43 (9.4)	8 (3.5)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	38 (8.3)	6 (2.6)
Leading to dose reduction	8 (1.8)	1 (0.4)
Leading to dose interruption	63 (13.8)	25 (10.9)
Leading to treatment discontinuation	62 (13.6)	41 (17.8)
Treatment-related leading to dose reduction	4 (0.9)	0
Treatment-related leading to dose interruption	11 (2.4)	2 (0.9)
Treatment-related leading to treatment discontinuation	22 (4.8)	3 (1.3)
Leading to death	48 (10.5) [a]	45 (19.6)
Patients With Any AESI	368 (80.7)	122 (53.0)
CTCAE Grade ≥ 3	169 (37.1)	44 (19.1)
Serious	68 (14.9)	28 (12.2)
Treatment-related	296 (64.9)	53 (23.0)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	110 (24.1)	7 (3.0)
Leading to dose reduction	62 (13.6)	2 (0.9)
Leading to dose interruption	115 (25.2)	31 (13.5)
Leading to treatment discontinuation	38 (8.3)	14 (6.1)
Treatment-related leading to dose reduction	47 (10.3)	1 (0.4)
Treatment-related leading to dose interruption	72 (15.8)	5 (2.2)
Treatment-related leading to treatment discontinuation	27 (5.9)	2 (0.9)
Leading to death	8 (1.8)	3 (1.3)
Patients With Any COVID-19–related TEAEs	14 (3.1)	8 (3.5)
CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.2)	5 (2.2)
Serious	1 (0.2)	5 (2.2)
Treatment-related	0	0
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	0	0
Leading to dose reduction	0	0
Leading to dose interruption	6 (1.3)	4 (1.7)
Leading to treatment discontinuation	0	1 (0.4)
Treatment-related leading to dose reduction	0	0
Treatment-related leading to dose interruption	0	0
Treatment-related leading to treatment discontinuation	0	0
Leading to death	0	1 (0.4)

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BSC = best supportive care; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBL = database lock; EDC = electronic data capture; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

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

Source: 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Table 31.

2）FRESCO 試験

FRESCO 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

有害事象は、フルキンチニブ群で 278 例中 274 例（98.6%）、プラセボ群で 137 例中 121 例（88.3%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は、フルキンチニブ群で 170 例（61.2%）、プラセボ群で 27 例（19.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象は、フルキンチニブ群で 128 例（46.0%）、プラセボ群で 10 例（7.3%）に認められた。

死亡に至った有害事象はフルキンチニブ群で 9 例（3.2%）、プラセボ群で 2 例（1.5%）であった。重篤な有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群で 43 例（15.5%）、プラセボ群で 8 例（5.8%）であった。

治験薬の休薬に至った有害事象〔フルキンチニブ群 98 例（35.3%）、プラセボ群 14 例（10.2%）、以下同順〕、減量に至った有害事象〔67 例（24.1%）、6 例（4.4%）〕又は投与中止に至った有害事象〔42 例（15.1%）、8 例（5.8%）〕の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（FRESCO 試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Fruquintinib + BSC (N = 278) n (%)	Placebo + BSC (N = 137) n (%)
Patients with any TEAE	274 (98.6)	121 (88.3)
Grade ≥ 3	170 (61.2)	27 (19.7)
Treatment-related	266 (95.7)	97 (70.8)
Treatment-related, Grade ≥ 3	128 (46.0)	10 (7.3)
Serious TEAE	43 (15.5)	8 (5.8)
Adverse event of special interest	257 (92.4)	74 (54.0)
TEAE leading to drug interruption	98 (35.3)	14 (10.2)
TEAE leading to drug reduction	67 (24.1)	6 (4.4)
TEAE leading to treatment discontinuation	42 (15.1)	8 (5.8)
TEAE leading to death	9 (3.2)	2 (1.5)
Treatment-related TEAE leading to death	4 (1.4)	0

BSC = best supportive care; TEAE = treatment-emergent adverse event
The number of patients in each category as a percentage of the total number of patients in the relevant analysis sets. If more than 1 TEAE occurred in the patients, it was counted once according to the highest severity or the strongest correlation.
Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events that occurred or became serious during or after the first administration of the study drug and the time of occurrence is no later than 30 days after the last study treatment. Serious TEAEs related to the study drug that were collected 30 days after the last study treatment were also considered TEAEs. If the correlation data of the TEAE and study drug was missing, it was considered to be “possibly related” to the study drug.
Source: 2013-013-00CH1 (FRESCO) CSR, Table 14.3.1.1.

3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における有害事象の包括的な解析データを ISS　4.2 に示した。ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団の有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、有害事象はフルキンチニブ群で 781 例中 770 例（98.6%）、プラセボ群で 391 例中 355 例（90.8%）に発現し、投与群間で同程度であった。また、重篤な有害事象〔フルキンチニブ群 228 例（29.2%）、プラセボ群 101 例（25.8%）、以下同順〕及び投与中止に至った有害事象〔142 例（18.2%）、59 例（15.1%）〕の発現頻度も、投与群間で同程度であった。しかし、Grade 3 以上の有害事象〔489 例（62.6%）、151 例

（38.6%）〕、休薬に至った有害事象〔327 例（41.9%）、80 例（20.5%）〕、減量に至った有害事象〔190 例（24.3%）、15 例（3.8%）〕の発現頻度は、フルキンチニブ群ではプラセボと比較して高かった。死亡に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して低かった〔61 例（7.8%）、49 例（12.5%）〕。

その他の有害事象の概要は表 2.7.4.2-3 に示した。また、特に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4（4）に示した。

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Category, n (%) Parameter	ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	ISAS-mCRC Placebo (N = 391)	ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Patients with Any TEAEs	770 (98.6)	355 (90.8)	899 (98.7)
CTCAE Grade ≥ 3	489 (62.6)	151 (38.6)	578 (63.4)
Treatment-related	705 (90.3)	243 (62.1)	828 (90.9)
Leading to Dose Reduction	190 (24.3)	15 (3.8)	225 (24.7)
Leading to Dose Interruption	327 (41.9)	80 (20.5)	386 (42.4)
Leading to Treatment Discontinuation	142 (18.2)	59 (15.1)	164 (18.0)
Treatment-related Leading to Dose Reduction	166 (21.3)	10 (2.6)	198 (21.7)
Treatment-related Leading to Dose Interruption	234 (30.0)	27 (6.9)	275 (30.2)
Treatment-related Leading to Treatment Discontinuation	73 (9.3)	9 (2.3)	85 (9.3)
Leading to Death	61 (7.8) [a]	49 (12.5)	65 (7.1) [a]
Patients with Any Serious TEAEs	228 (29.2) [a]	101 (25.8)	274 (30.1) [a]
CTCAE Grade ≥ 3	208 (26.6) [a]	96 (24.6)	251 (27.6) [a]
Treatment-related	67 (8.6)	13 (3.3)	82 (9.0)
Leading to Dose Reduction	13 (1.7)	3 (0.8)	20 (2.2)
Leading to Dose Interruption	75 (9.6)	26 (6.6)	90 (9.9)
Leading to Treatment Discontinuation	88 (11.3)	46 (11.8)	103 (11.3)
Treatment-related Leading to Dose Reduction	8 (1.0)	0	13 (1.4)
Treatment-related Leading to Dose Interruption	13 (1.7)	3 (0.8)	19 (2.1)
Treatment-related Leading to Treatment Discontinuation	34 (4.4)	3 (0.8)	40 (4.4)
Leading to Death	60 (7.7) [a]	49 (12.5)	64 (7.0) [a]
Patients with Any Treatment-emergent AESIs	677 (86.7)	228 (58.3)	802 (88.0)
Serious	99 (12.7)	30 (7.7)	122 (13.4)
CTCAE Grade ≥ 3	317 (40.6)	63 (16.1)	377 (41.4)
Treatment-related	601 (77.0)	142 (36.3)	716 (78.6)
Leading to Dose Reduction	124 (15.9)	6 (1.5)	144 (15.8)
Leading to Dose Interruption	186 (23.8)	39 (10.0)	222 (24.4)
Leading to Treatment Discontinuation	69 (8.8)	19 (4.9)	82 (9.0)
Treatment-related Leading to Dose Reduction	106 (13.6)	4 (1.0)	123 (13.5)
Treatment-related Leading to Dose Interruption	138 (17.7)	11 (2.8)	165 (18.1)

表 2.7.4.2-3 有害事象の概要
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Category, n (%) Parameter	ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	ISAS-mCRC Placebo (N = 391)	ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)
Treatment-related Leading to Treatment Discontinuation	51 (6.5)	4 (1.0)	60 (6.6)
Leading to Death	17 (2.2)	5 (1.3)	19 (2.1)
Patients with Any Treatment-emergent AESIs	677 (86.7)	228 (58.3)	802 (88.0)
Dermatological toxicity	363 (46.5)	45 (11.5)	440 (48.3)
CTCAE Grade ≥ 3	69 (8.8)	1 (0.3)	79 (8.7)
Hypertension (SMQ)	371 (47.5)	46 (11.8)	450 (49.4)
CTCAE Grade ≥ 3	144 (18.4)	5 (1.3)	174 (19.1)
Thyroid dysfunction (SMQ)	260 (33.3)	17 (4.3)	312 (34.2)
CTCAE Grade ≥ 3	2 (0.3)	0	2 (0.2)
Proteinuria (SMQ)	257 (32.9)	59 (15.1)	326 (35.8)
CTCAE Grade ≥ 3	22 (2.8)	2 (0.5)	23 (2.5)
Hepatic function abnormal (SMQ)	284 (36.4)	92 (23.5)	343 (37.7)
CTCAE Grade ≥ 3	69 (8.8)	37 (9.5)	80 (8.8)
Haemorrhages (SMQ)	207 (26.5)	57 (14.6)	249 (27.3)
CTCAE Grade ≥ 3	16 (2.0)	4 (1.0)	21 (2.3)
Infections	183 (23.4)	52 (13.3)	222 (24.4)
CTCAE Grade ≥ 3	47 (6.0)	15 (3.8)	63 (6.9)
Embolic and thrombotic events (SMQ)	28 (3.6)	6 (1.5)	28 (3.1)
CTCAE Grade ≥ 3	17 (2.2)	3 (0.8)	17 (1.9)
Gastrointestinal perforation (SMQ)	22 (2.8)	2 (0.5)	23 (2.5)
CTCAE Grade ≥ 3	15 (1.9)	2 (0.5)	16 (1.8)
Left ventricular ejection fraction decreased (SMQ)	5 (0.6)	6 (1.5)	8 (0.9)
CTCAE Grade ≥ 3	4 (0.5)	2 (0.5)	5 (0.5)

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

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

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

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

Source: Table ISS.5.3.1.

（2）有害事象の事象別発現頻度

1）FRESCO-2 試験

フルキンチニブ群で 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。

フルキンチニブ群で 20%以上の被験者に認められた有害事象は、高血圧〔フルキンチニブ群 168 例（36.8%）、プラセボ群 20 例（8.7%）、以下同順〕、無力症〔155 例（34.0%）、52 例（22.6%）〕、食欲減退〔124 例（27.2%）、40 例（17.4%）〕、下痢〔110 例

（24.1%）、24 例（10.4%）〕、甲状腺機能低下症〔94 例（20.6%）、1 例（0.4%）〕及び疲労〔91 例（20.0%）、37 例（16.1%）〕であった。

フルキンチニブ群で 15%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高血圧〔132 例（28.9%）、12 例（5.2%）〕、無力症〔112 例（24.6%）、34 例（14.8%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔85 例（18.6%）、6 例（2.6%）〕、下痢〔82 例（18.0%）、14 例（6.1%）〕、食欲減退〔73 例（16.0%）、18 例（7.8%）〕及び甲状腺機能低下症〔71 例（15.6%）、1 例（0.4%）〕であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群（62.7%）でプラセボ群（50.4%）と比較して高く、フルキンチニブ群で 5%以上に認められた事象は、高血圧〔62 例（13.6%）、2 例（0.9%）〕、無力症〔35 例（7.7%）、9 例（3.9%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔29 例（6.4%）、0 例〕及び疾患進行〔27 例（5.9%）、28 例（12.2%）〕であった。Grade 4 の有害事象はフルキンチニブ群で 18 例（3.9%）、プラセボ群で 6 例（2.6%）に認められた（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.6.2）。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群（35.7%）でプラセボ群（10.9%）と比較して高く、フルキンチニブ群で 2%以上に認められた事象は、高血圧〔49 例（10.7%）、2 例（0.9%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔28 例（6.1%）、0 例〕、無力症〔24 例（5.3%）、3 例（1.3%）〕、疲労〔15 例（3.3%）、1 例（0.4%）〕及び下痢〔15 例（3.3%）、0 例〕であった。

表 2.7.4.2-4　フルキンチニブ群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Fruquintinib + BSC (N = 456)				Placebo + BSC (N = 230)			
		All		Related		All		Related	
		Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3-4 [a] n (%)	Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3-4 [a] n (%)
Patients With Any TEAE		451 (98.9)	286 (62.7)	395 (86.6)	163 (35.7)	213 (92.6)	116 (50.4)	130 (56.5)	25 (10.9)
Hypertension	高血圧	168 (36.8)	62 (13.6)	132 (28.9)	49 (10.7)	20 (8.7)	2 (0.9)	12 (5.2)	2 (0.9)
Asthenia	無力症	155 (34.0)	35 (7.7)	112 (24.6)	24 (5.3)	52 (22.6)	9 (3.9)	34 (14.8)	3 (1.3)
Decreased appetite	食欲減退	124 (27.2)	11 (2.4)	73 (16.0)	6 (1.3)	40 (17.4)	3 (1.3)	18 (7.8)	2 (0.9)
Diarrhoea	下痢	110 (24.1)	16 (3.5)	82 (18.0)	15 (3.3)	24 (10.4)	0	14 (6.1)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	94 (20.6)	2 (0.4)	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Fatigue	疲労	91 (20.0)	18 (3.9)	63 (13.8)	15 (3.3)	37 (16.1)	2 (0.9)	21 (9.1)	1 (0.4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	88 (19.3)	29 (6.4)	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
Abdominal pain	腹痛	83 (18.2)	14 (3.1)	15 (3.3)	0	37 (16.1)	7 (3.0)	6 (2.6)	3 (1.3)
Nausea	悪心	79 (17.3)	3 (0.7)	43 (9.4)	1 (0.2)	42 (18.3)	2 (0.9)	19 (8.3)	1 (0.4)
Proteinuria	蛋白尿	79 (17.3)	8 (1.8)	63 (13.8)	7 (1.5)	12 (5.2)	2 (0.9)	8 (3.5)	1 (0.4)
Constipation	便秘	78 (17.1)	2 (0.4)	21 (4.6)	0	22 (9.6)	0	5 (2.2)	0
Dysphonia	発声障害	74 (16.2)	0	63 (13.8)	0	12 (5.2)	0	10 (4.3)	0
Stomatitis	口内炎	67 (14.7)	8 (1.8)	60 (13.2)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)	5 (2.2)	0
Vomiting	嘔吐	66 (14.5)	7 (1.5)	38 (8.3)	3 (0.7)	28 (12.2)	4 (1.7)	11 (4.8)	1 (0.4)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	62 (13.6)	2 (0.4)	58 (12.7)	2 (0.4)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
Weight decreased	体重減少	56 (12.3)	3 (0.7)	20 (4.4)	1 (0.2)	21 (9.1)	1 (0.4)	7 (3.0)	0
Arthralgia	関節痛	50 (11.0)	4 (0.9)	18 (3.9)	2 (0.4)	10 (4.3)	0	2 (0.9)	0
AST increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (10.5)	10 (2.2)	24 (5.3)	2 (0.4)	11 (4.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
Back pain	背部痛	47 (10.3)	6 (1.3)	4 (0.9)	0	17 (7.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0
Pyrexia	発熱	46 (10.1)	2 (0.4)	7 (1.5)	0	23 (10.0)	0	3 (1.3)	0
ALT increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47 (10.3)	14 (3.1)	22 (4.8)	5 (1.1)	9 (3.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSC = best supportive care; G = Grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] One patient in each group had a Grade 5 treatment-related TEAE (intestinal perforation in the fruquintinib 5 mg 3/1 group and cardiac arrest in the placebo group.

Adverse events were coded using MedDRA, version 25.0.

55

Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC All Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetical order was applied.
Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified. Patients with > 1 TEAE were counted once at the worst severity category.
A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.
An AE was considered treatment-related in the summaries if it is assessed as related to the study treatment by the investigator or if the assessment of relationship to study treatment was missing.
During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever is earlier, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment or if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered TEAEs.
Source: 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Table 32.

56

2）FRESCO 試験

いずれかの投与群で 10%以上の被験者に認められた有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。

いずれかの投与群で 20%以上の被験者に認められた有害事象は、高血圧〔フルキンチニブ群 159 例（57.2%）、プラセボ群 21 例（15.3%）、以下同順〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔137 例（49.3%）、4 例（2.9%）〕、蛋白尿〔120 例（43.2%）、34 例（24.8%）〕、発声障害〔105 例（37.8%）、2 例（1.5%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔76 例（27.3%）、24 例（17.5%）〕、血中甲状腺刺激ホルモン増加〔71 例（25.5%）、3 例（2.2%）〕、血中ビリルビン増加〔70 例（25.2%）、20 例（14.6%）〕、下痢〔69 例（24.8%）、7 例（5.1%）〕、食欲減退〔69 例（24.8%）、19 例（13.9%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔62 例（22.3%）、15 例（10.9%）〕、体重減少〔59 例（21.2%）、12 例（8.8%）〕であった。いずれかの群で 20%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中甲状腺刺激ホルモン増加〔69 例（24.8%）、3 例（2.2%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔64 例（23.0%）、14 例（10.2%）〕、血中ビリルビン増加〔56 例（20.1%）、10 例（7.3%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔137 例（49.3%）、4 例（2.9%）〕、下痢〔56 例（20.1%）、3 例（2.2%）〕、高血圧〔154 例（55.4%）、21 例（15.3%）〕、蛋白尿〔117 例（42.1%）、34 例（24.8%）〕、発声障害〔100 例（36.0%）、2 例（1.5%）〕であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群〔170 例（61.2%）〕でプラセボ群〔27 例（19.7%）〕と比較して高かった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.7）。Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、フルキンチニブ群〔161 例（57.9%）〕でプラセボ群〔25 例（18.2%）〕と比較して高く、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた事象は、高血圧〔60 例（21.6%）、3 例（2.2%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔30 例（10.8%）、0 例〕、肝機能異常〔11 例（4.0%）、0 例〕、腹痛〔9 例（3.2%）、2 例（1.5%）〕、蛋白尿及び下痢〔各 9 例（3.2%）、0 例〕、血小板数減少〔8 例（2.9%）、0 例〕、血中ビリルビン増加〔7 例（2.5%）、7 例（5.1%）〕、腸閉塞〔7 例（2.5%）、2 例（1.5%）〕、低ナトリウム血症〔7 例（2.5%）、1 例（0.7%）〕、食欲減退〔6 例（2.2%）、1 例（0.7%）〕、抱合ビリルビン増加〔3 例（1.1%）、3 例（2.2%）〕及び貧血〔2 例（0.7%）、3 例（2.2%）〕であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.2）。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象が認められた被験者は、フルキンチニブ群〔124 例（44.6%）〕でプラセボ群〔10 例（7.3%）〕と比較して高く、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた事象は、血小板数減少〔7 例（2.5%）、0 例〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔30 例（10.8%）、0 例〕、下痢〔8 例（2.9%）、0 例〕、高血圧〔59 例（21.2%）、3 例（2.2%）〕及び蛋白尿〔9 例（3.2%）、0 例〕であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.3）。

表 2.7.4.2-5　いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）（FRESCO 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Fruquintinib + BSC (N = 278)				Placebo + BSC (N = 137)			
		All		Related		All		Related	
		Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3 n (%)
Number of patients with at least 1 TEAE		274 (98.6)	170 (61.2)	266 (95.7)	128 (46.0)	121 (88.3)	27 (19.7)	97 (70.8)	10 (7.3)
Hypertension	高血圧	159 (57.2)	60 (21.6)	154 (55.4)	59 (21.2)	21 (15.3)	3 (2.2)	21 (15.3)	3 (2.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	137 (49.3)	30 (10.8)	137 (49.3)	30 (10.8)	4 (2.9)	0	4 (2.9)	0
Proteinuria	蛋白尿	120 (43.2)	9 (3.2)	117 (42.1)	9 (3.2)	34 (24.8)	0	34 (24.8)	0
Dysphonia	発声障害	105 (37.8)	0	100 (36.0)	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	76 (27.3)	3 (1.1)	64 (23.0)	1 (0.4)	24 (17.5)	2 (1.5)	14 (10.2)	1 (0.7)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	71 (25.5)	0	69 (24.8)	0	3 (2.2)	0	3 (2.2)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	70 (25.2)	7 (2.5)	56 (20.1)	4 (1.4)	20 (14.6)	7 (5.1)	10 (7.3)	2 (1.5)
Diarrhoea	下痢	69 (24.8)	9 (3.2)	56 (20.1)	8 (2.9)	7 (5.1)	0	3 (2.2)	0
Decreased appetite	食欲減退	69 (24.8)	6 (2.2)	45 (16.2)	3 (1.1)	19 (13.9)	1 (0.7)	11 (8.0)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	62 (22.3)	2 (0.7)	50 (18.0)	2 (0.7)	15 (10.9)	2 (1.5)	12 (8.8)	2 (1.5)
Weight decreased	体重減少	59 (21.2)	4 (1.4)	31 (11.2)	3 (1.1)	12 (8.8)	0	5 (3.6)	0
Abdominal pain	腹痛	47 (16.9)	9 (3.2)	15 (5.4)	1 (0.4)	15 (10.9)	2 (1.5)	2 (1.5)	0
Stomatitis	口内炎	47 (16.9)	1 (0.4)	47 (16.9)	1 (0.4)	0	0	0	0
Occult blood positive	便潜血陽性	46 (16.5)	0	33 (11.9)	0	11 (8.0)	0	7 (5.1)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	46 (16.5)	0	43 (15.5)	0	3 (2.2)	0	3 (2.2)	0
Constipation	便秘	42 (15.1)	0	12 (4.3)	0	13 (9.5)	2 (1.5)	5 (3.6)	0
Back pain	背部痛	42 (15.1)	5 (1.8)	14 (5.0)	2 (0.7)	9 (6.6)	0	2 (1.5)	0
Cough	咳嗽	41 (14.7)	0	17 (6.1)	0	15 (10.9)	0	6 (4.4)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	40 (14.4)	8 (2.9)	37 (13.3)	7 (2.5)	3 (2.2)	0	3 (2.2)	0
Fatigue	疲労	39 (14.0)	5 (1.8)	33 (11.9)	3 (1.1)	15 (10.9)	2 (1.5)	10 (7.3)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	37 (13.3)	1 (0.4)	15 (5.4)	1 (0.4)	11 (8.0)	0	3 (2.2)	0
Asthenia	無力症	35 (12.6)	2 (0.7)	25 (9.0)	0	3 (2.2)	0	2 (1.5)	0

58

表 2.7.4.2-5　いずれかの投与群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）（FRESCO 試験、安全性解析対象集団）（続き）

Preferred Term		Fruquintinib + BSC (N = 278)				Placebo + BSC (N = 137)			
		All		Related		All		Related	
		Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3 n (%)	Any n (%)	G ≥ 3 n (%)
Anaemia	貧血	34 (12.2)	2 (0.7)	20 (7.2)	0	18 (13.1)	3 (2.2)	8 (5.8)	0
Protein urine present	尿中蛋白陽性	32 (11.5)	3 (1.1)	30 (10.8)	3 (1.1)	6 (4.4)	0	6 (4.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	31 (11.2)	3 (1.1)	20 (7.2)	2 (0.7)	13 (9.5)	1 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.7)
Pyrexia	発熱	31 (11.2)	1 (0.4)	6 (2.2)	0	9 (6.6)	0	2 (1.5)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	29 (10.4)	0	26 (9.4)	0	4 (2.9)	1 (0.7)	3 (2.2)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	28 (10.1)	1 (0.4)	11 (4.0)	0	6 (4.4)	0	3 (2.2)	0
Abdominal distension	腹部膨満	26 (9.4)	2 (0.7)	7 (2.5)	0	15 (10.9)	1 (0.7)	3 (2.2)	0

BSC = best supportive care; G = Grade; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

MedDRA version 19.1 was used to code adverse events.

The number of patients in each category as a percentage of the total number of patients in the relevant analysis sets. If more than one case of TEAE occurred in the patients, it was counted once according to the highest severity.

Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events that occurred or became serious during or after the first administration of the study drug and the time of occurrence is no later than 30 days after the last study treatment. Serious TEAEs related to the study drug that were collected 30 days after the last study treatment were also considered TEAEs.

Adverse events were sorted in descending order at the preferred terms level, according to patients who experienced the frequency of TEAEs that occurred at least once per class. When the frequency was similar, the preferred term was sorted in alphabetical order.

Source: 2013-013-00CH1 (FRESCO) CSR, Table 14.3.1.2 and Table 14.3.1.3.

59

3）併合解析

ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象を PT 別に表 2.7.4.2-6 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の発現頻度が 10%以上かつプラセボ群の 2 倍を超えて発現した有害事象は、高血圧〔フルキンチニブ群 349 例（44.7%）、プラセボ群 44 例（11.3%）、以下同順〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔255 例（32.7%）、12 例（3.1%）〕、蛋白尿〔222 例（28.4%）、52 例（13.3%）〕、発声障害〔204 例（26.1%）、16 例（4.1%）〕、下痢〔194 例（24.8%）、35 例（9.0%）〕、甲状腺機能低下症〔143 例（18.3%）、4 例（1.0%）〕、口内炎〔126 例（16.1%）、9 例（2.3%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔121 例（15.5%）、25 例（6.4%）〕、血中甲状腺刺激ホルモン増加〔114 例（14.6%）、7 例（1.8%）〕及び関節痛〔95 例（12.2%）、14 例（3.6%）〕であった。主な有害事象（フルキンチニブ群で 10%超の被験者に発現した事象）は、悪心を除いてフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多く発現したが、報告された事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった（図 2.7.4.2-1）。

ISAS-mCRC 集団では、Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった〔489 例（62.6%）、151 例（38.6%）〕。フルキンチニブ群で発現頻度が 2%以上かつプラセボ群の 2 倍を超えて発現した Grade 3 以上の有害事象は、高血圧〔134 例（17.2%）、5 例（1.3%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔66 例（8.5%）、0 例〕、無力症〔37 例（4.7%）、9 例（2.3%）〕、下痢〔27 例（3.5%）、0 例〕、疲労〔26 例（3.3%）、5 例（1.3%）〕、食欲減退〔19 例（2.4%）、4 例（1.0%）〕、蛋白尿〔18 例（2.3%）、2 例（0.5%）〕及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔16 例（2.0%）、3 例（0.8%）〕であった（図 2.7.4.2-2）。

表 2.7.4.2-6　ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

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

表 2.7.4.2-6　ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

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

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

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

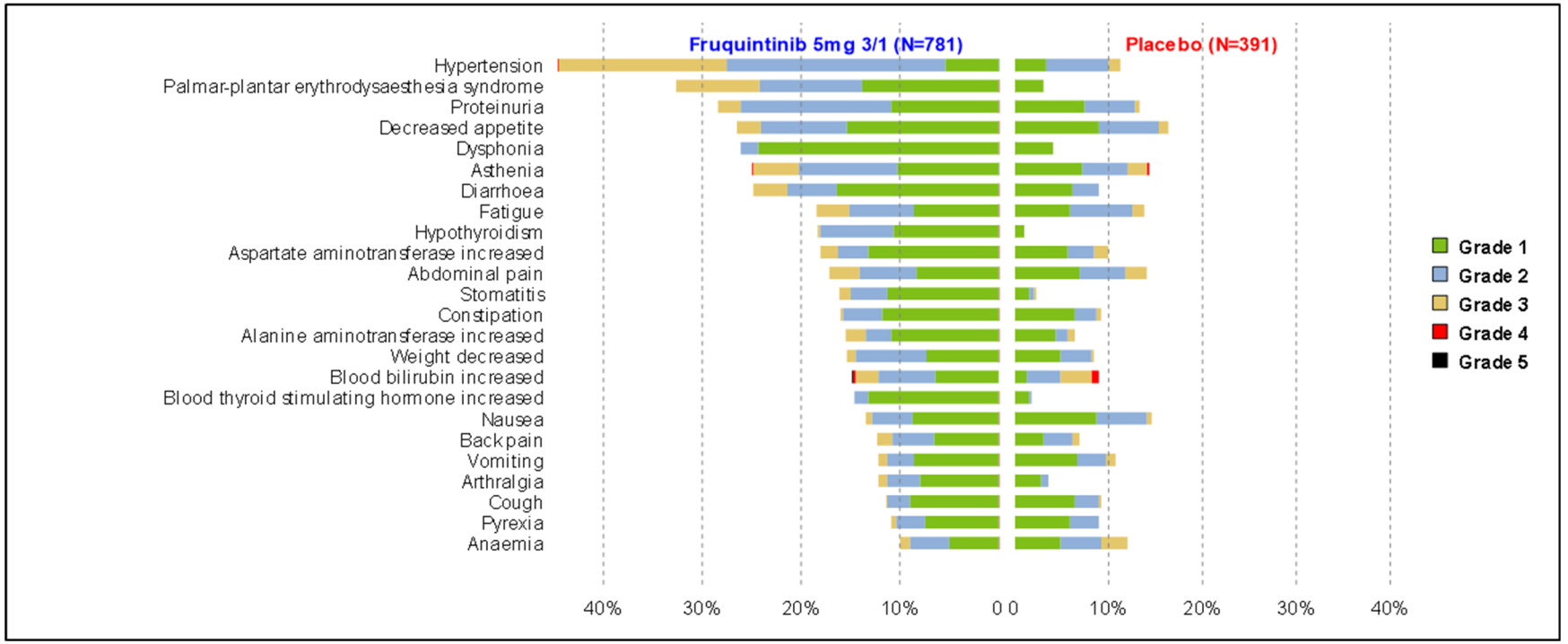
A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.

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

Source: Table ISS.5.3.2.2.2.

62

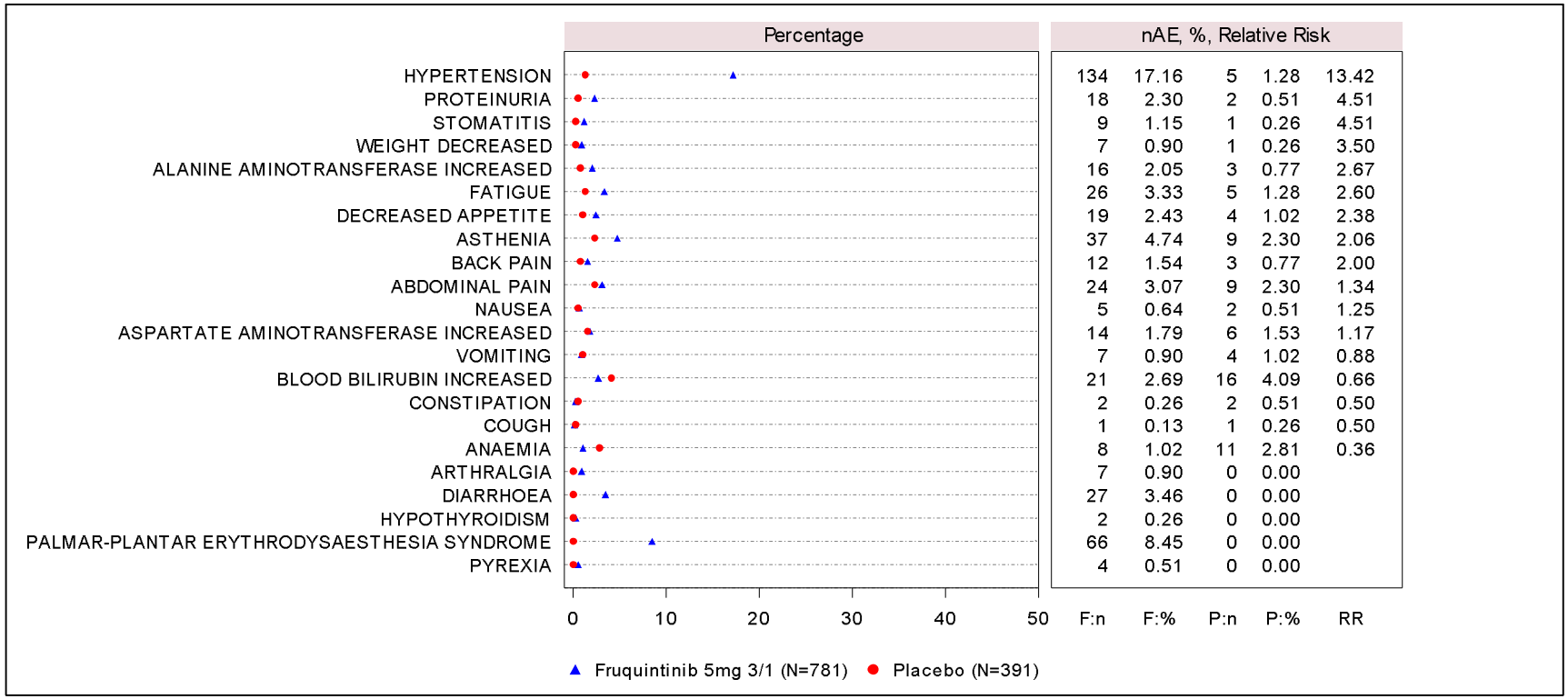
図 2.7.4.2-1　ISAS-mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 及び Grade 別）（安全性併合解析）



ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; PT = preferred term
Source: Figure ISS.1.3.5.6.

63

図 2.7.4.2-2　ISAS-mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の有害事象のプロット（PT 別）（安全性併合解析）



AE = adverse event; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; PT = preferred term
Source: Figure ISS.1.3.5.5.

64

（3）重症度別の有害事象

1）FRESCO-2 試験

有害事象（全 Grade）及び Grade 3 以上の有害事象を 2.7.4.2.1.1（2）1）に示した。

2）FRESCO 試験

有害事象（全 Grade）及び Grade 3 以上の有害事象を 2.7.4.2.1.1（2）2）に示した。

3）併合解析

ISAS-拡大 mCRC 集団で 10%以上の被験者に発現した有害事象の発現状況を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-6 に示した。有害事象（全 Grade）及び Grade 3 以上の有害事象を 2.7.4.2.1.1（2）3）に示した。

ISAS-mCRC 集団では、Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった〔フルキンチニブ群 489 例（62.6%）、プラセボ群 151 例（38.6%）〕。

（4）治験薬との因果関係別の有害事象

1）FRESCO-2 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全 Grade）及び Grade 3 以上の有害事象を 2.7.4.2.1.1（2）1）に示した。

2）FRESCO 試験

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全 Grade）及び Grade 3 以上の有害事象を 2.7.4.2.1.1（2）2）に示した。

3）併合解析

ISAS-拡大 mCRC 集団で 5%以上の被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-7 示した。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（全 Grade）の発現頻度は、一貫してフルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった〔フルキンチニブ群 781 例中 705 例（90.3%）、プラセボ群 391 例中 243 例（62.1%）、以下同順〕。

フルキンチニブ群で 10%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高血圧〔308 例（39.4%）、36 例（9.2%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔251 例（32.1%）、12 例（3.1%）〕、蛋白尿〔202 例（25.9%）、48 例（12.3%）〕、発声障害〔185 例（23.7%）、14 例（3.6%）〕、下痢〔150 例（19.2%）、20 例（5.1%）〕、無力症〔140 例（17.9%）、38 例（9.7%）〕、食欲減退〔127 例（16.3%）、34 例（8.7%）〕、口内炎〔118 例（15.1%）、6 例（1.5%）〕、甲状腺機能低下症〔117 例（15.0%）、4 例（1.0%）〕、疲労〔107 例（13.7%）、32 例（8.2%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔102 例（13.1%）、19 例（4.9%）〕、血中甲状腺刺激ホルモン増加〔98 例（12.5%）、6 例（1.5%）〕及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔82 例（10.5%）、14 例（3.6%）〕であった。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった〔318 例（40.7%）、41 例（10.5%）〕。フルキンチニブ群で 2%以上の被験者に発現した Grade 3 以上の因果関係が否定できない有害事象は、高血圧〔120 例（15.4%）、5 例（1.3%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔65 例（8.3%）、0 例〕、下痢〔25 例（3.2%）、0 例〕、無力症〔24 例（3.1%）、3 例（0.8%）〕、疲労〔20 例（2.6%）、1 例（0.3%）〕及び蛋白尿〔17 例（2.2%）、1 例（0.3%）〕であった。

表 2.7.4.2-7　ISAS-拡大 mCRC 集団で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any treatment-related TEAE		705 (90.3)	318 (40.7)	243 (62.1)	41 (10.5)	828 (90.9)	381 (41.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**394 (50.4)**	**61 (7.8)**	**89 (22.8)**	**4 (1.0)**	**458 (50.3)**	**74 (8.1)**
Diarrhoea	下痢	150 (19.2)	25 (3.2)	20 (5.1)	0	182 (20.0)	30 (3.3)
Stomatitis	口内炎	118 (15.1)	8 (1.0)	6 (1.5)	0	141 (15.5)	9 (1.0)
Nausea	悪心	55 (7.0)	3 (0.4)	29 (7.4)	1 (0.3)	73 (8.0)	4 (0.4)
Vomiting	嘔吐	48 (6.1)	3 (0.4)	18 (4.6)	1 (0.3)	57 (6.3)	4 (0.4)
Investigations	**臨床検査**	**333 (42.6)**	**50 (6.4)**	**83 (21.2)**	**10 (2.6)**	**411 (45.1)**	**67 (7.4)**
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	98 (12.5)	0	6 (1.5)	0	128 (14.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	102 (13.1)	4 (0.5)	19 (4.9)	3 (0.8)	120 (13.2)	4 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	82 (10.5)	7 (0.9)	14 (3.6)	2 (0.5)	100 (11.0)	8 (0.9)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	77 (9.9)	8 (1.0)	13 (3.3)	4 (1.0)	90 (9.9)	10 (1.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	66 (8.5)	8 (1.0)	5 (1.3)	1 (0.3)	77 (8.5)	8 (0.9)
Weight decreased	体重減少	53 (6.8)	4 (0.5)	12 (3.1)	0	62 (6.8)	5 (0.5)
Occult blood positive	便潜血陽性	40 (5.1)	0	9 (2.3)	0	49 (5.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	33 (4.2)	4 (0.5)	9 (2.3)	2 (0.5)	48 (5.3)	7 (0.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	34 (4.4)	0	3 (0.8)	0	46 (5.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**330 (42.3)**	**67 (8.6)**	**33 (8.4)**	**0**	**397 (43.6)**	**75 (8.2)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	251 (32.1)	65 (8.3)	12 (3.1)	0	307 (33.7)	73 (8.0)
Rash	発疹	44 (5.6)	0	6 (1.5)	0	59 (6.5)	0

67

表 2.7.4.2-7　ISAS-拡大 mCRC 集団で 5%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**334 (42.8)**	**51 (6.5)**	**87 (22.3)**	**6 (1.5)**	**390 (42.8)**	**57 (6.3)**
Asthenia	無力症	140 (17.9)	24 (3.1)	38 (9.7)	3 (0.8)	166 (18.2)	25 (2.7)
Fatigue	疲労	107 (13.7)	20 (2.6)	32 (8.2)	1 (0.3)	129 (14.2)	23 (2.5)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	58 (7.4)	2 (0.3)	6 (1.5)	0	59 (6.5)	2 (0.2)
Vascular disorders	**血管障害**	**313 (40.1)**	**123 (15.7)**	**39 (10.0)**	**6 (1.5)**	**377 (41.4)**	**151 (16.6)**
Hypertension	高血圧	308 (39.4)	120 (15.4)	36 (9.2)	5 (1.3)	372 (40.8)	148 (16.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**243 (31.1)**	**5 (0.6)**	**36 (9.2)**	**2 (0.5)**	**295 (32.4)**	**8 (0.9)**
Dysphonia	発声障害	185 (23.7)	0	14 (3.6)	0	229 (25.1)	0
Epistaxis	鼻出血	37 (4.7)	0	4 (1.0)	0	50 (5.5)	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**229 (29.3)**	**19 (2.4)**	**58 (14.8)**	**2 (0.5)**	**281 (30.8)**	**20 (2.2)**
Proteinuria	蛋白尿	202 (25.9)	17 (2.2)	48 (12.3)	1 (0.3)	254 (27.9)	18 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**189 (24.2)**	**19 (2.4)**	**49 (12.5)**	**6 (1.5)**	**238 (26.1)**	**25 (2.7)**
Decreased appetite	食欲減退	127 (16.3)	9 (1.2)	34 (8.7)	2 (0.5)	153 (16.8)	10 (1.1)
Endocrine disorders	**内分泌障害**	**128 (16.4)**	**2 (0.3)**	**5 (1.3)**	**0**	**141 (15.5)**	**2 (0.2)**
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	117 (15.0)	2 (0.3)	4 (1.0)	0	130 (14.3)	2 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**97 (12.4)**	**8 (1.0)**	**13 (3.3)**	**1 (0.3)**	**128 (14.1)**	**9 (1.0)**
Arthralgia	関節痛	45 (5.8)	3 (0.4)	4 (1.0)	0	61 (6.7)	3 (0.3)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
The term "3/1" means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.
AEs are coded using MedDRA version 25.0.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (ie N).
A patient with multiple TEAE entries in the same SOC (PT) was only counted once within a particular SOC (PT).
Number (%) of patients with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by ISAS-Expanded mCRC column). If the frequencies tie, an alphabetic order was applied.
Source: Table ISS.5.3.2.7.2.

68

2.7.4.2.1.2 死亡

（1）FRESCO-2 試験

死亡に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群と比較してプラセボ群で高かった〔フルキンチニブ群 49 例（10.7%）、プラセボ群 45 例（19.6%）、以下同順〕。主な死亡に至った有害事象は、疾患進行〔27 例（5.9%）、27 例（11.7%）〕、肺炎〔3 例（0.7%）、0 例〕、状態悪化〔2 例（0.4%）、1 例（0.4%）〕及び全身健康状態悪化〔2 例（0.4%）、2 例（0.9%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.2.10）。そのうち、フルキンチニブ群 1 例（腸管穿孔）及びプラセボ群 1 例（心停止）は、治験薬との因果関係が否定できなかった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.7.1.10）。

（2）FRESCO 試験

死亡に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 9 例（3.2%）、プラセボ群 2 例（1.5%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で認められた死亡に至った有害事象は、胃腸出血、喀血、死亡、多臓器機能不全症候群、突然死、肺感染、細菌感染、真菌性下気道感染及び脳梗塞（各 1 例、0.4%）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.8）。そのうち、4 例（胃腸出血、死亡、肺感染及び真菌性下気道感染）は、治験薬との因果関係が否定できなかった（FRESCO 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.25）。

（3）併合解析

安全性併合解析において死亡に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.4.2-8 に示した。

死亡に至った有害事象の発現頻度は、ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群と ISAS−拡大 mCRC 集団で同程度であり〔ISAS-mCRC 集団 61 例（7.8%）、ISAS-拡大 mCRC 集団 65 例（7.1%）〕、ISAS-mCRC 集団のプラセボ群（12.5%）と比較して低かった。

主な死亡に至った有害事象は疾患進行であった。ISAS-拡大 mCRC 集団でフルキンチニブ群の 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は、疾患進行（27 例、3.0%）、肺炎（4 例、0.4%）、喀血及び死亡（各 3 例、0.3%）、状態悪化、全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、突然死及び敗血症（各 2 例、0.2%）であった。フルキンチニブとの因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は、喀血（2 例）、血中ビリルビン増加、死亡（原因不明）、肺炎、真菌性下気道感染、胃腸出血及び腸管穿孔（各 1 例）であった（表 2.7.4.10-付録-3）。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象を精査した結果、以下の交絡があることが明らかになった。なお、死因不明の 1 例は情報が限られていたため、十分な因果関係は評価できなかった。

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

・腸管穿孔は、低容積腹膜疾患、ベバシズマブ治療歴及び複数の腹部手術の影響が考えられた。

表 2.7.4.2-8　死亡に至った有害事象（SOC、PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
System Organ Class Preferred Term		**Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781) n (%)**	**Placebo (N = 391) n (%)**	**Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911) n (%)**
Patients with any TEAE leading to death		61 (7.8)[a]	49 (12.5)	65 (7.1)[a]
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**36 (4.6)[a]**	**35 (9.0)**	**38 (4.2)[a]**
Disease progression	疾患進行	27 (3.5)[a]	27 (6.9)	27 (3.0)[a]
Death	死亡	2 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.3)
Condition aggravated	状態悪化	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Sudden death	突然死	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**8 (1.0)**	**1 (0.3)**	**9 (1.0)**
Pneumonia	肺炎	4 (0.5)	0	4 (0.4)
Sepsis	敗血症	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Bacterial infection	細菌感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lower respiratory tract infection fungal	真菌性下気道感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.1)	0	1 (0.1)
COVID-19	COVID-19	0	1 (0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (0.6)**	**5 (1.3)**	**6 (0.7)**
Haemoptysis	喀血	2 (0.3)	0	3 (0.3)
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pneumothorax	気胸	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.1)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.3)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	1 (0.3)	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	1 (0.3)	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**4 (0.5)**	**1 (0.3)**	**4 (0.4)**
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Intestinal perforation	腸管穿孔	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Subileus	亜イレウス	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (0.3)	0

表 2.7.4.2-8　死亡に至った有害事象（SOC、PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781) n (%)	Placebo (N = 391) n (%)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911) n (%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**3 (0.4)**	**2 (0.5)**	**3 (0.3)**
Lung cancer metastatic	遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Metastases to liver	肝転移	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Tumour invasion	腫瘍浸潤	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	0	1 (0.3)	0
Neoplasm progression	新生物進行	0	1 (0.3)	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (0.3)**	**2 (0.5)**	**2 (0.2)**
Biliary obstruction	胆道閉塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**2 (0.2)**
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Encephalopathy	脳症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Coma hepatic	肝性昏睡	0	1 (0.3)	0
Investigations	**臨床検査**	**1 (0.1)**	**0**	**1 (0.1)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (0.3)**	**0**
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3)	0
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (0.3)**	**0**
Shock	ショック	0	1 (0.3)	0

AE = adverse event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; EDC = electronic data capture; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

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

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

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

Source: Table ISS.5.3.2.14.1.

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験でいずれかの投与群で 1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。

重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 456 例中 172 例（37.7%）、プラセボ群で 230 例中 88 例（38.3%）に認められた。いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、疾患進行〔フルキンチニブ群 27 例（5.9%）、プラセボ群 28 例（12.2%）、以下同順〕、全身健康状態悪化〔10 例（2.2%）、5 例（2.2%）〕及び腸閉塞〔7 例（1.5%）、6 例（2.6%）〕であった。Grade 3 以上の重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 163 例（35.7%）、プラセボ群で 85 例（37.0%）に認められた。いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の重篤な有害事象は、疾患進行〔27 例（5.9%）、28 例（12.2%）〕、全身健康状態悪化〔10 例（2.2%）、5 例（2.2%）〕及び腸閉塞〔6 例（1.3%）、6 例（2.6%）〕であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 43 例（9.4%）、プラセボ群で 8 例（3.5%）に認められた。フルキンチニブ群で複数の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、高血圧〔6 例（1.3%）、0 例〕、腸管穿孔及び肺塞栓症〔各 3 例（0.7%）、0 例〕、高血圧クリーゼ、直腸出血及び口内炎〔各 2 例（0.4%）、0 例〕であった。プラセボ群で複数の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、発熱〔0 例、2 例（0.9%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.3.3.1）。

表 2.7.4.2-9　いずれかの群で 1%以上の被験者に発現した重篤な有害事象（PT 別）
（FRESCO-2 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Number of Patients (%)			
		Fruquintinib + BSC (N = 456)		Placebo + BSC (N = 230)	
		Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Patients With at Least 1 Serious TEAE		172 (37.7)[a]	163 (35.7)[a]	88 (38.3)	85 (37.0)
Disease progression	疾患進行	27 (5.9)[a]	27 (5.9)[a]	28 (12.2)	28 (12.2)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	10 (2.2)	10 (2.2)	5 (2.2)	5 (2.2)
Pneumonia	肺炎	8 (1.8)	8 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Abdominal pain	腹痛	7 (1.5)	7 (1.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
Intestinal obstruction	腸閉塞	7 (1.5)	6 (1.3)	6 (2.6)	6 (2.6)
Back pain	背部痛	6 (1.3)	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (1.3)	6 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)
Hypertension	高血圧	6 (1.3)	6 (1.3)	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
Asthenia	無力症	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
Pyrexia	発熱	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
Sepsis	敗血症	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	5 (1.1)	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)

AE = adverse event; BSC = best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DBL = database lock; EDC = electronic data capture; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.

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

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

Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetical order was applied.

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

Source: 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) CSR, Table 36.

（2）FRESCO 試験

FRESCO 試験でいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

FRESCO 試験において、重篤な有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 43 例（15.5%）、プラセボ群 8 例（5.8%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、腸閉塞〔7 例

（2.5%）、プラセボ群 1 例（0.7%）〕、肺感染〔3 例（1.1%）、0 例〕、腸管穿孔、亜イレウス、上部消化管出血、背部痛及び肝機能異常〔各 2 例（0.7%）、0 例〕であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群で 17 例（6.1%）、プラセボ群で 2 例（1.5%）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.1）。

表 2.7.4.2-10　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（SOC、PT 別）
（FRESCO 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class / Preferred Term		Fruquintinib + BSC (N = 278)				Placebo + BSC (N = 137)			
		Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5	Total	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5	Total
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects with at least 1 SAE		11 (4.0)	23 (8.3)	9 (3.2)	43 (15.5)	1 (0.7)	5 (3.6)	2 (1.5)	8 (5.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	5 (1.8)	14 (5.0)	1 (0.4)	20 (7.2)	0	2 (1.5)	0	2 (1.5)
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.4)	6 (2.2)	0	7 (2.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Intestinal perforation	腸管穿孔	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
Subileus	亜イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.5)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lung infection	肺感染	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	2 (0.7)	3 (1.1)	0	5 (1.8)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Back pain	背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	0

BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

Adverse events were coded using MedDRA Version 19.1.

The number of patients in each category as a percentage of the total number of patients in the relevant analysis sets. If more than one case of TEAE occurred in the patients, it was counted once according to the highest severity.

Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events that occurred or became serious during or after the first administration of the study drug and the time of occurrence is no later than 30 days after the last study treatment. Serious TEAEs related to the study drug that were collected 30 days after the last study treatment were also considered TEAEs.

Adverse events were sorted in descending order at the system organ class level and preferred terms level, according to patients who experienced the frequency of TEAEs that occurred at least once per class. When the frequency was similar, the system organ class/preferred term was sorted in alphabetical order.

Source: 2013-013-00CH1 (FRESCO) CSR, Table 14.3.1.4.

75

（3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における重篤な有害事象の包括的データを ISS 4.5.3 に示した。

ISAS-拡大 mCRC 集団で 6 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象の発現頻度を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-9 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群 781 例中 228 例（29.2%）、プラセボ群 391 例中 101 例（25.8%）、以下同順〕。フルキンチニブ群の発現頻度が 1%以上かつプラセボ群の 2 倍以上発現した重篤な有害事象は、腹痛〔8 例（1.0%）、2 例（0.5%）〕、肺炎〔11 例（1.4%）、1 例（0.3%）〕及び高血圧〔10 例（1.3%）、0 例）〕であった。

表 2.7.4.2-11　ISAS-拡大 mCRC 集団で 6 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any serious TEAE		228 (29.2)[a]	208 (26.6)[a]	101 (25.8)	96 (24.6)	274 (30.1)[a]	251 (27.6)[a]
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**79 (10.1)**	**69 (8.8)**	**28 (7.2)**	**28 (7.2)**	**94 (10.3)**	**83 (9.1)**
Intestinal obstruction	腸閉塞	16 (2.0)	14 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.8)	16 (1.8)	14 (1.5)
Abdominal pain	腹痛	8 (1.0)	8 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	14 (1.5)	14 (1.5)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (0.9)	7 (0.8)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**55 (7.0)**	**48 (6.1)**	**41 (10.5)**	**39 (10.0)**	**61 (6.7)**	**54 (5.9)**
Disease progression	疾患進行	27 (3.5)[a]	27 (3.5)[a]	28 (7.2)	28 (7.2)	27 (3.0)[a]	27 (3.0)[a]
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	10 (1.3)	10 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	10 (1.1)	10 (1.1)
Asthenia	無力症	6 (0.8)	5 (0.6)	0	0	7 (0.8)	6 (0.7)
Pyrexia	発熱	7 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.5)	0	7 (0.8)	2 (0.2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**32 (4.1)**	**31 (4.0)**	**13 (3.3)**	**13 (3.3)**	**43 (4.7)**	**42 (4.6)**
Pneumonia	肺炎	11 (1.4)	10 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	14 (1.5)	13 (1.4)
Sepsis	敗血症	5 (0.6)	5 (0.6)	0	0	7 (0.8)	7 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**19 (2.4)**	**18 (2.3)**	**12 (3.1)**	**11 (2.8)**	**26 (2.9)**	**24 (2.6)**
Dyspnoea	呼吸困難	6 (0.8)	6 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	9 (1.0)	9 (1.0)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**19 (2.4)**	**18 (2.3)**	**10 (2.6)**	**9 (2.3)**	**24 (2.6)**	**22 (2.4)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.7)	4 (0.4)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**16 (2.0)**	**14 (1.8)**	**3 (0.8)**	**3 (0.8)**	**17 (1.9)**	**14 (1.5)**
Acute kidney injury	急性腎障害	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.7)	5 (0.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**15 (1.9)**	**15 (1.9)**	**4 (1.0)**	**4 (1.0)**	**17 (1.9)**	**17 (1.9)**
Hypertension	高血圧	10 (1.3)	10 (1.3)	0	0	12 (1.3)	12 (1.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**14 (1.8)**	**11 (1.4)**	**3 (0.8)**	**3 (0.8)**	**15 (1.6)**	**12 (1.3)**
Back pain	背部痛	7 (0.9)	6 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.8)	6 (0.7)

表 2.7.4.2-11　ISAS-拡大 mCRC 集団で 6 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Investigations	**臨床検査**	**9 (1.2)**	**7 (0.9)**	**5 (1.3)**	**4 (1.0)**	**10 (1.1)**	**8 (0.9)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	6 (0.8)	4 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	7 (0.8)	5 (0.5)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; EDC = electronic data capture; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

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

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

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

Source: Table ISS.5.3.3.1.2.

78

ISAS-拡大 mCRC 集団で 3 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-12 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった〔フルキンチニブ群 67 例（8.6%）、プラセボ群 13 例（3.3%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で 3 例以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、高血圧〔10 例（1.3%）、0 例〕、腸管穿孔〔4 例（0.5%）、0 例〕、肺炎〔4 例（0.5%）、0 例〕及び肺塞栓症〔3 例（0.4%）、0 例〕であった。

表 2.7.4.2-12　ISAS-拡大 mCRC 集団で 3 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any serious treatment-related TEAE		67 (8.6)	54 (6.9)	13 (3.3)	11 (2.8)	82 (9.0)	67 (7.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**24 (3.1)**	**19 (2.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**27 (3.0)**	**22 (2.4)**
Intestinal perforation	腸管穿孔	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Vascular disorders	**血管障害**	**13 (1.7)**	**13 (1.7)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**15 (1.6)**	**15 (1.6)**
Hypertension	高血圧	10 (1.3)	10 (1.3)	0	0	12 (1.3)	12 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (0.6)**	**4 (0.5)**	**2 (0.5)**	**2 (0.5)**	**7 (0.8)**	**6 (0.7)**
Pulmonary embolism	肺塞栓症	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (0.6)**	**4 (0.5)**	**0**	**0**	**5 (0.5)**	**4 (0.4)**
Pneumonia	肺炎	4 (0.5)	3 (0.4)	0	0	4 (0.4)	3 (0.3)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (0.3)**	**1 (0.1)**	**0**	**0**	**4 (0.4)**	**3 (0.3)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)

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

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

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

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

Source: Table ISS.5.3.3.5.2.

80

治験薬の投与中止、減量又は休薬に至った重篤な有害事象は、それぞれ 2.7.4.2.1.4（1）、2.7.4.2.1.4（2）及び 2.7.4.2.1.4（3）に要約した。また、重篤な特に注目すべき有害事象の概要は 2.7.4.2.1.4（4）に示した。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は、個々の治験総括報告書に示した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）治験薬の投与中止に至った有害事象

1）FRESCO-2 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 93 例（20.4%）、プラセボ群で 49 例（21.3%）に認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 45 例（9.9%）、プラセボ群で 7 例（3.0%）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、疾患進行〔フルキンチニブ群 6 例（1.3%）、プラセボ群 8 例（3.5%）、以下同順〕及び全身健康状態悪化〔5 例（1.1%）、5 例（2.2%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書 表 14.3.1.2.6）。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は認められなかった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書 表 14.3.1.2.9）。投与中止に至った重篤な有害事象は、フルキンチニブ群の 62 例（13.6%）、プラセボ群の 41 例（17.8%）に認められた（FRESCO-2 試験　治験総括報告書 表 14.3.1.3.6）。

2）FRESCO 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 42 例（15.1%）、プラセボ群で 8 例（5.8%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、蛋白尿〔フルキンチニブ群 6 例（2.2%）、プラセボ群 1 例（0.7%）、以下同順〕、肝機能異常〔4 例（1.4%）、0 例〕、尿中蛋白陽性〔3 例（1.1%）、0 例〕、腸閉塞〔3 例（1.1%）、1 例（0.7%）〕、腸管穿孔及び下部消化管出血〔各 2 例（0.7%）、0 例〕であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.5）。

3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における治験薬の投与中止に至った有害事象の包括的データを ISS　4.5.2.3 に示した。ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-13 に示した。

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

Grade 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった〔111 例（14.2%）、52 例（13.3%）〕。フルキンチニブ群で 4 例（0.5%）以上の被験者に報告された Grade 3 以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、疾患進行〔6 例（0.8%）、8 例（2.0%）〕、腸閉塞〔5 例（0.6%）、2 例（0.5%）〕、肝機能異常〔5 例（0.6%）、1 例（0.3%）〕及び蛋白尿〔5 例（0.6%）、0 例〕であった。

表 2.7.4.2-13　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any TEAE leading to treatment discontinuation		142 (18.2)	111 (14.2)	59 (15.1)	52 (13.3)	164 (18.0)	128 (14.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**34 (4.4)**	**29 (3.7)**	**9 (2.3)**	**7 (1.8)**	**39 (4.3)**	**34 (3.7)**
Abdominal pain	腹痛	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Intestinal obstruction	腸閉塞	5 (0.6)	5 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**26 (3.3)**	**18 (2.3)**	**17 (4.3)**	**15 (3.8)**	**27 (3.0)**	**19 (2.1)**
Asthenia	無力症	8 (1.0)	4 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	8 (0.9)	4 (0.4)
Disease progression	疾患進行	6 (0.8)	6 (0.8)	8 (2.0)	8 (2.0)	6 (0.7)	6 (0.7)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	5 (0.6)	4 (0.5)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (0.5)	4 (0.4)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**13 (1.7)**	**7 (0.9)**	**1 (0.3)**	**0**	**14 (1.5)**	**7 (0.8)**
Proteinuria	蛋白尿	11 (1.4)	5 (0.6)	1 (0.3)	0	12 (1.3)	5 (0.5)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**10 (1.3)**	**9 (1.2)**	**6 (1.5)**	**6 (1.5)**	**13 (1.4)**	**11 (1.2)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (0.9)	6 (0.7)
Investigations	**臨床検査**	**10 (1.3)**	**7 (0.9)**	**4 (1.0)**	**3 (0.8)**	**12 (1.3)**	**9 (1.0)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**5 (0.6)**	**3 (0.4)**	**0**	**0**	**7 (0.8)**	**4 (0.4)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (0.5)	3 (0.4)	0	0	5 (0.5)	4 (0.4)

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

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

Number (%) of patients with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by Expanded mCRC, Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetic order was applied.

Source: Table ISS.5.3.2.10.2.

83

ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した投与中止に至った重篤な有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-14 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群の 781 例中 88 例（11.3%）、プラセボ群の 391 例中 46 例（11.8%）、以下同順〕。

治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった〔82 例（10.5%）、44 例（11.3%）〕。フルキンチニブ群で 4 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の重篤な有害事象は、疾患進行〔5 例（0.6%）、8 例（2.0%）〕及び腸閉塞〔5 例（0.6%）、2 例（0.5%）〕であった。

表 2.7.4.2-14　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した投与中止に至った重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any serious TEAE leading to treatment discontinuation		88 (11.3)	82 (10.5)	46 (11.8)	44 (11.3)	103 (11.3)	95 (10.4)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**29 (3.7)**	**26 (3.3)**	**7 (1.8)**	**7 (1.8)**	**34 (3.7)**	**31 (3.4)**
Abdominal pain	腹痛	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Intestinal obstruction	腸閉塞	5 (0.6)	5 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**13 (1.7)**	**12 (1.5)**	**15 (3.8)**	**14 (3.6)**	**14 (1.5)**	**13 (1.4)**
Disease progression	疾患進行	5 (0.6)	5 (0.6)	8 (2.0)	8 (2.0)	5 (0.5)	5 (0.5)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**6 (0.8)**	**5 (0.6)**	**5 (1.3)**	**5 (1.3)**	**9 (1.0)**	**7 (0.8)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (0.5)	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.7)	4 (0.4)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

Patients with more than 1TEAE were counted once at the worst severity category.

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

Number (%) of patients with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by Expanded mCRC, Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetic order was applied.

Source: Table ISS.5.3.3.8.2.

85

（2）治験薬の減量に至った有害事象

1）FRESCO-2 試験

治験薬の減量に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 110 例（24.1%）、プラセボ群で 9 例（3.9%）に認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない減量に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 93 例（20.4%）、プラセボ群で 7 例（3.0%）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 24 例（5.3%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、高血圧〔17 例（3.7%）、1 例（0.4%）〕及び無力症〔16 例（3.5%）、3 例（1.3%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.2.4）。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群の〔23 例（5.0%）、0 例〕、無力症〔15 例（3.3%）、3 例（1.3%）〕及び高血圧〔13 例（2.9%）、1 例（0.4%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.2.7）。減量に至った重篤な有害事象は、フルキンチニブ群の 8 例（1.8%）及びプラセボ群の 1 例（0.4%）に認められ、その内訳はフルキンチニブ群で口内炎〔2 例（0.4%）〕、心房細動、うっ血性心不全、胆管結石、クロストリジウム・ディフィシレ感染、リコール現象、肺塞栓症及び高血圧〔各 1 例（0.2%）〕、プラセボ群で亜イレウス〔1 例（0.4%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.3.4）。

2）FRESCO 試験

減量に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 67 例（24.1%）、プラセボ群で 6 例（4.4%）に認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.10）。

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に認められた減量又は休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 37 例（13.3%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、蛋白尿〔27 例（9.7%）。1 例（0.7%）〕、血小板数減少〔15 例（5.4%）、1 例（0.7%）〕、高血圧〔13 例（4.7%）、0 例〕、下痢〔10 例（3.6%）、0 例〕、血小板減少症〔10 例（3.6%）、0 例〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔8 例（2.9%）、1 例（0.7%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔7 例（2.5%）、1 例（0.7%）〕及び発熱〔1 例（0.4%）、3 例（2.2%）〕であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.6）。

3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における減量に至った有害事象の包括的データを ISS 4.5.2.1 に示した。ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した治験薬の減量に至った有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-15 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬の減量に至った有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 781 例中 190 例（24.3%）、プラセボ群 391 例中 15 例（3.8%）、以下同順〕。フルキンチニブ群で 5 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔49 例（6.3%）、0 例〕、高血圧〔28 例（3.6%）、1 例（0.3%）〕、蛋白尿〔20 例（2.6%）、1 例（0.3%）〕、無力症〔16 例（2.0%）、3 例（0.8%）〕、下痢〔12 例（1.5%）、0 例〕、血中ビリルビン増加〔8

例（1.0%）、0 例〕、疲労〔8 例（1.0%）、2 例（0.5%）〕、血小板数減少〔6 例（0.8%）、0 例〕及び食欲減退〔5 例（0.6%）、1 例（0.3%）〕であった。

Grade 3 以上の治験薬の減量に至った有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群の方がプラセボ群よりも高かった〔118 例（15.1%）、7 例（1.8%）〕。フルキンチニブ群で 5 例以上に発現した Grade 3 以上の治験薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔36 例（4.6%）、0 例〕、高血圧〔26 例（3.3%）、1 例（0.3%）〕、下痢〔10 例（1.3%）、0 例〕、無力症〔8 例（1.0%）、0 例〕、疲労及び蛋白尿〔各 5 例（0.6%）、1 例（0.3%）〕並びに食欲減退〔5 例（0.6%）、0 例〕であった。

表 2.7.4.2-15　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した減量に至った有害事象（SOC 及び PT 別）

（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

System Organ Class Preferred Term		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any TEAE leading to dose reduction		190 (24.3)	118 (15.1)	15 (3.8)	7 (1.8)	225 (24.7)	139 (15.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**49 (6.3)**	**36 (4.6)**	**1 (0.3)**	**0**	**58 (6.4)**	**39 (4.3)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	49 (6.3)	36 (4.6)	0	0	58 (6.4)	39 (4.3)
General disorders and administration site disorders	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**30 (3.8)**	**16 (2.0)**	**6 (1.5)**	**1 (0.3)**	**35 (3.8)**	**19 (2.1)**
Asthenia	無力症	16 (2.0)	8 (1.0)	3 (0.8)	0	17 (1.9)	8 (0.9)
Fatigue	疲労	8 (1.0)	5 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	12 (1.3)	8 (0.9)
Vascular disorders	**血管障害**	**28 (3.6)**	**26 (3.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**33 (3.6)**	**30 (3.3)**
Hypertension	高血圧	28 (3.6)	26 (3.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	33 (3.6)	30 (3.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**25 (3.2)**	**18 (2.3)**	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**30 (3.3)**	**22 (2.4)**
Diarrhoea	下痢	12 (1.5)	10 (1.3)	0	0	14 (1.5)	11 (1.2)
Stomatitis	口内炎	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**23 (2.9)**	**6 (0.8)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**29 (3.2)**	**6 (0.7)**
Proteinuria	蛋白尿	20 (2.6)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	26 (2.9)	5 (0.5)
Investigations	**臨床検査**	**27 (3.5)**	**9 (1.2)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**28 (3.1)**	**10 (1.1)**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	8 (1.0)	1 (0.1)	0	0	9 (1.0)	2 (0.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (0.8)	3 (0.4)	0	0	6 (0.7)	3 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**7 (0.9)**	**7 (0.9)**	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**12 (1.3)**	**10 (1.1)**
Decreased appetite	食欲減退	5 (0.6)	5 (0.6)	1 (0.3)	0	7 (0.8)	5 (0.5)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
The term "3/1" means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.
AEs were coded using MedDRA version 25.0.
Unless otherwise specified, percentages were based on the number of patients in each group (ie, N).
Patients with more than 1TEAE were counted once at the worst severity category.
A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.
Number (%) of patients with TEAE, sorted by PT in decreasing order of frequency (by Expanded mCRC, Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetic order was applied.
Source: Table ISS.5.3.2.8.2.

88

ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.2%以上の被験者に発現した治験薬の減量に至った重篤な有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-16 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬の減量に至った重篤な有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 781 例中 13 例（1.7%）、プラセボ群 391 例中 3 例（0.8%）、以下同順〕。治験薬の減量に至った Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現頻度は、投与群間で概ね同程度であった〔10 例（1.3%）、3 例（0.8%）〕。

フルキンチニブ群で 2 例以上に認められた治験薬の減量に至った Grade 3 以上の重篤な有害事象は、高血圧〔3 例（0.4%）、0 例〕及び口内炎〔2 例（0.3%）、0 例〕であった。

表 2.7.4.2-16　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.2%以上の被験者に発現した減量に至った重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any serious TEAE leading to dose reduction		13 (1.7)	10 (1.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	20 (2.2)	16 (1.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (0.6)**	**3 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**6 (0.7)**	**4 (0.4)**
Intestinal obstruction	腸閉塞	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
Stomatitis	口内炎	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (0.4)**	**3 (0.4)**	**0**	**0**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
Hypertension	高血圧	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

Patients with more than1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

Number (%) of patients with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by Expanded mCRC, Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetic order was applied.

Source: Table ISS.5.3.3.6.2.

90

（3）治験薬の休薬に至った有害事象

1）FRESCO-2 試験

治験薬の休薬に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 213 例（46.7%）、プラセボ群で 61 例（26.5%）に認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 134 例（29.4%）、プラセボ群で 14 例（6.1%）に認められた。

いずれかの群で 2%以上に認められた休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 29 例（6.4%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、蛋白尿〔26 例（5.7%）、6 例（2.6%）〕、無力症〔20 例（4.4%）、2 例（0.9%）〕、腹痛〔16 例（3.5%）、5 例（2.2%）〕、嘔吐〔14 例（3.1%）、6 例（2.6%）〕、高血圧〔14 例（3.1%）、1 例（0.4%）〕、疲労〔13 例（2.9%）、0 例〕、下痢〔11 例（2.4%）、0 例〕及び発熱〔9 例（2.0%）、2 例（0.9%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.2.5）。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔28 例（6.1%）、0 例〕、蛋白尿〔21 例（4.6%）、2 例（0.9%）〕、無力症〔13 例（2.9%）、1 例（0.4%）〕、高血圧〔12 例（2.6%）、1 例（0.4%）〕及び嘔吐〔10 例（2.2%）、2 例（0.9%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.2.8）。休薬に至った重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 63 例（13.8%）、プラセボ群で 25 例（10.9%）に認められた（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.3.5）。

2）FRESCO 試験

治験薬の休薬に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 98 例（35.3%）、プラセボ群で 14 例（10.2%）に認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.10）。

いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた減量又は休薬に至った有害事象は、2.7.4.2.1.4（2）2）に示した。

3）併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における治験薬の休薬に至った有害事象の包括的データを ISS　4.5.2.2 に示した。ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した休薬に至った有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-17 に示した。

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

Grade 3 以上の休薬に至った有害事象の発現頻度もフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔181 例（23.2%）、40 例（10.2%）〕。フルキンチニブ群で 5 例以上に報告された Grade 3 以上の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔28 例（3.6%）、0 例〕、高血圧〔20 例（2.6%）、0 例〕、無力症〔10 例（1.3%）、2 例

（0.5%）〕、疲労〔9 例（1.2%）、0 例〕、下痢〔8 例（1.0%）、0 例〕、蛋白尿〔7 例（0.9%）、1 例（0.3%）〕、腹痛〔6 例（0.8%）、4 例（1.0%）〕、腸閉塞〔6 例（0.8%）、2 例（0.5%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肺炎〔各 6 例（0.8%）、1 例（0.3%）〕並びに血小板数減少〔5 例（0.6%）、0 例〕であった。

表 2.7.4.2-17　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した休薬に至った有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any TEAE leading to dose interruption		327 (41.9)	181 (23.2)	80 (20.5)	40 (10.2)	386 (42.4)	217 (23.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**93 (11.9)**	**42 (5.4)**	**25 (6.4)**	**13 (3.3)**	**101 (11.1)**	**47 (5.2)**
Diarrhoea	下痢	19 (2.4)	8 (1.0)	0	0	21 (2.3)	9 (1.0)
Abdominal pain	腹痛	18 (2.3)	6 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.0)	18 (2.0)	6 (0.7)
Vomiting	嘔吐	14 (1.8)	3 (0.4)	7 (1.8)	3 (0.8)	16 (1.8)	3 (0.3)
Stomatitis	口内炎	9 (1.2)	4 (0.5)	0	0	9 (1.0)	4 (0.4)
Intestinal obstruction	腸閉塞	7 (0.9)	6 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	7 (0.8)	6 (0.7)
Nausea	悪心	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	6 (0.7)	2 (0.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	5 (0.5)	1 (0.1)
Rectal haemorrhage	直腸出血	5 (0.6)	2 (0.3)	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
Investigations	**臨床検査**	**58 (7.4)**	**26 (3.3)**	**16 (4.1)**	**8 (2.0)**	**77 (8.5)**	**35 (3.8)**
Platelet count decreased	血小板数減少	16 (2.0)	5 (0.6)	1 (0.3)	0	19 (2.1)	5 (0.5)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	11 (1.4)	4 (0.5)	6 (1.5)	4 (1.0)	18 (2.0)	5 (0.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (1.5)	6 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	13 (1.4)	6 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.0)	4 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	9 (1.0)	4 (0.4)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**55 (7.0)**	**24 (3.1)**	**9 (2.3)**	**3 (0.8)**	**69 (7.6)**	**31 (3.4)**
Asthenia	無力症	20 (2.6)	10 (1.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	21 (2.3)	11 (1.2)
Fatigue	疲労	14 (1.8)	9 (1.2)	0	0	17 (1.9)	10 (1.1)
Pyrexia	発熱	11 (1.4)	0	5 (1.3)	0	15 (1.6)	1 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**54 (6.9)**	**29 (3.7)**	**0**	**0**	**64 (7.0)**	**33 (3.6)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	50 (6.4)	28 (3.6)	0	0	59 (6.5)	32 (3.5)

93

表 2.7.4.2-17　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.5%以上の被験者に発現した休薬に至った有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**51 (6.5)**	**10 (1.3)**	**11 (2.8)**	**4 (1.0)**	**56 (6.1)**	**11 (1.2)**
Proteinuria	蛋白尿	43 (5.5)	7 (0.9)	7 (1.8)	1 (0.3)	46 (5.0)	7 (0.8)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**36 (4.6)**	**20 (2.6)**	**8 (2.0)**	**3 (0.8)**	**46 (5.0)**	**26 (2.9)**
Pneumonia	肺炎	10 (1.3)	6 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	13 (1.4)	8 (0.9)
COVID-19	COVID-19	5 (0.6)	0	2 (0.5)	0	6 (0.7)	0
Vascular disorders	**血管障害**	**24 (3.1)**	**22 (2.8)**	**2 (0.5)**	**0**	**29 (3.2)**	**27 (3.0)**
Hypertension	高血圧	22 (2.8)	20 (2.6)	1 (0.3)	0	27 (3.0)	25 (2.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**15 (1.9)**	**10 (1.3)**	**1 (0.3)**	**0**	**20 (2.2)**	**15 (1.6)**
Decreased appetite	食欲減退	7 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.3)	0	8 (0.9)	4 (0.4)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**12 (1.5)**	**2 (0.3)**	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**14 (1.5)**	**2 (0.2)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	12 (1.5)	2 (0.3)	0	0	14 (1.5)	2 (0.2)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

Number (%) of patients with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by Expanded mCRC, Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetic order was applied.

Source: Table ISS.5.3.2.9.2.

ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.2%以上の被験者で発現した重篤な休薬に至った有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-18 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、治験薬の休薬に至った重篤な有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 781 例中 75 例（9.6%）、プラセボ群 391 例中 26 例（6.6%）、以下同順〕。休薬に至った Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現頻度はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較してわずかに高かった〔66 例（8.5%）、22 例（5.6%）〕。

フルキンチニブ群で 2 例以上に認められた休薬に至った Grade 3 以上の重篤な有害事象は、腸閉塞〔5 例（0.6%）、2 例（0.5%）〕、肺炎〔5 例（0.6%）、1 例（0.3%）〕、高血圧〔4 例（0.5%）、0 例〕、腹痛〔3 例（0.4%）、1 例（0.3%）〕、小腸閉塞〔3 例（0.4%）、0 例〕、嘔吐〔2 例（0.3%）、2 例（0.5%）〕、背部痛〔2 例（0.3%）、1 例（0.3%）〕、無力症、大腿骨骨折、全身健康状態悪化、肝不全、低ナトリウム血症、直腸出血、敗血症、亜イレウス及び尿路感染〔各 2 例（0.3%）、0 例〕であった。

表 2.7.4.2-18　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.2%以上の被験者に発現した休薬に至った重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any serious TEAE leading to dose interruption		75 (9.6)	66 (8.5)	26 (6.6)	22 (5.6)	90 (9.9)	80 (8.8)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**28 (3.6)**	**23 (2.9)**	**10 (2.6)**	**10 (2.6)**	**30 (3.3)**	**25 (2.7)**
Intestinal obstruction	腸閉塞	6 (0.8)	5 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.5)
Abdominal pain	腹痛	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
Rectal haemorrhage	直腸出血	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Subileus	亜イレウス	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
Colitis	大腸炎	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
Vomiting	嘔吐	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**18 (2.3)**	**17 (2.2)**	**3 (0.8)**	**2 (0.5)**	**22 (2.4)**	**21 (2.3)**
Pneumonia	肺炎	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (0.9)	7 (0.8)
Sepsis	敗血症	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**8 (1.0)**	**5 (0.6)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**12 (1.3)**	**9 (1.0)**
Asthenia	無力症	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Pyrexia	発熱	3 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**6 (0.8)**	**6 (0.8)**	**1 (0.3)**	**0**	**7 (0.8)**	**7 (0.8)**
Hepatic failure	肝不全	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (0.5)**	**4 (0.5)**	**0**	**0**	**7 (0.8)**	**7 (0.8)**
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Vascular disorders	**血管障害**	**5 (0.6)**	**5 (0.6)**	**0**	**0**	**6 (0.7)**	**6 (0.7)**
Hypertension	高血圧	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue	**筋骨格系および結合組織障害**	**3 (0.4)**	**3 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
Back pain	背部痛	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)

96

表 2.7.4.2-18　ISAS-拡大 mCRC 集団で 0.2%以上の被験者に発現した休薬に至った重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (0.3)**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
Femur fracture	大腿骨骨折	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (0.3)**	**2 (0.3)**	**4 (1.0)**	**4 (1.0)**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
Pneumothorax	気胸	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = medical dictionary for regulatory activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

Number (%) of patients with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by Expanded mCRC, Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetic order was applied.

Source: Table ISS.5.3.3.7.2.

97

（4）特に注目すべき有害事象

1）FRESCO-2 試験

FRESCO-2 試験では、AESI カテゴリとして、出血、肝機能異常、感染症、高血圧、皮膚毒性、蛋白尿、甲状腺機能障害、塞栓・血栓事象、消化管穿孔、並びに LVEF 低下を設定とした。

特に注目すべき有害事象はフルキンチニブ群で 456 例中 368 例（80.7%）、プラセボ群で 230 例中 122 例（53.0%）に認められた。いずれかの群で 20%以上の被験者に認められた AESI カテゴリは、高血圧〔フルキンチニブ群 175 例（38.4%）、プラセボ群 20 例（8.7%）、以下同順〕、皮膚毒性〔157 例（34.4%）、27 例（11.7%）〕、甲状腺機能障害〔123 例（27.0%）、4 例（1.7%）〕、肝機能異常〔113 例（24.8%）、44 例（19.1%）〕及び感染症〔96 例（21.1%）、29 例（12.6%）〕であった。いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の AESI カテゴリは、高血圧〔64 例（14.0%）、2 例（0.9%）〕、皮膚毒性〔31 例（6.8%）、1 例（0.4%）〕、肝機能異常〔38 例（8.3%）、21 例（9.1%）〕及び感染症〔30 例（6.6%）、13 例（5.7%）〕であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.4.1）。

<u>肝機能異常</u>

AESI カテゴリ「肝機能異常」の発現頻度はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かったが、Grade 3 以上の AESI カテゴリ「肝機能異常」の発現頻度は投与群間で同程度であった。AESI カテゴリ「肝機能異常」に該当する有害事象（以下、肝機能異常関連事象）はフルキンチニブ群で 113 例（24.8%）、プラセボ群で 44 例（19.1%）に認められ、Grade 3 以上の肝機能異常関連事象はフルキンチニブ群で 38 例（8.3%）、プラセボ群で 21 例（9.1%）に認められた。

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた肝機能異常関連事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔フルキンチニブ群 48 例（10.5%）、プラセボ群 11 例（4.8%）、以下同順〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔47 例（10.3%）、9 例（3.9%）〕及び血中ビリルビン増加〔36 例（7.9%）、11 例（4.8%）〕であった。2 例（各群 1 例）に Grade 5 の肝不全が認められ、プラセボ群の 1 例に Grade 5 の肝機能異常が認められた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.4.1 及び一覧 16.2.7.1.14）。

また、フルキンチニブ群の 1 例（0.2%）及びプラセボ群の 3 例（1.4%）に Hy’s law の基準に該当する検査値異常が認められた。DILI のカテゴリに該当する被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較してわずかに低かった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.4.1.5）。

2）FRESCO 試験

FRESCO 試験では、AESI カテゴリとして、肝障害、出血、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、皮膚毒性、消化管穿孔、心筋虚血／梗塞、動脈及び静脈血栓症を設定した。

特に注目すべき有害事象はフルキンチニブ群で 278 例中 257 例（92.4%）、プラセボ群で 137 例中 74 例（54.0%）に認められ、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.2-2）。

いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた AESI カテゴリは、出血〔フルキンチニブ群 123 例（44.2%）、プラセボ群 30 例（21.9%）、以下同順〕、高血圧〔170 例（61.2%）、23 例（16.8%）〕、皮膚毒性〔155 例（55.8%）、8 例（5.8%）〕、蛋白尿〔149 例（53.6%）、39 例（28.5%）〕、甲状腺機能障害〔57 例（20.5%）、8 例（5.8%）〕であった。大部分は Grade 1 又は 2 であった。いずれかの群で 2%以上の Grade 3 の AESI カテゴリは、高血圧〔65 例（23.4%）、3 例（2.2%）〕、皮膚毒性〔31 例（11.2%）、0 例〕及び蛋白尿〔12 例（4.3%）、0 例〕であった。Grade 4 の特に注目すべき有害事象はフルキンチニブ群で 2 例（消化管穿孔）に、Grade 5 の注目すべき有害事象はフルキンチニブ群で 2 例（出血）、プラセボ群で 1 例（動脈又は静脈血栓症）に認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.14）。

フルキンチニブ群の 9 例（3.2%）及びプラセボ群の 2 例（1.5%）に肝障害が認められた。Grade 3 の肝障害が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度〔1 例（0.4%）、1 例（0.7%）〕であり、Grade 4 又は 5 の事象は認められなかった。肝障害が認められた 11 例のうち、フルキンチニブ群の 2 例を除き、残り 9 例（フルキンチニブ群 7 例、プラセボ群 2 例）では肝転移が認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.13）。最初の肝障害が発現するまでの期間の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して長く、フルキンチニブ群で 113.00 日（範囲：4～670 日）、プラセボ群で 29.00 日（範囲：27～31 日）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.15）。

3）併合解析

特に注目すべき有害事象は、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤の薬効分類内で認められた有害事象及びフルキンチニブの開発プログラムで報告された有害事象に基づき、個別に要約する。AESI カテゴリは、高血圧、皮膚毒性、甲状腺機能障害、蛋白尿、出血、消化管穿孔、感染症、塞栓・血栓事象、肝機能異常及び LVEF 低下とした。各 AESI カテゴリの定義を表 2.7.4.1-5 に示した。

単剤療法試験の各 ISAS 集団における特に注目すべき有害事象の包括的データを ISS 4.5.1 に示した。また、AESI カテゴリ別の概要を表 2.7.4.2-19 に、ISAS-拡大 mCRC 集団で 2.5%以上の被験者に発現した特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ、PT 別）を表 2.7.4.2-20 に示した。

高血圧

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「高血圧」に含まれる有害事象（以下、高血圧関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 371 例（47.5%）、プラセボ群 46 例（11.8%）、以下同順〕。また、Grade 3 以上の高血圧関連事象の発現頻度もフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔144 例（18.4%）、5 例（1.3%）〕。重篤な高血圧関連事象、治験薬の減量に至った高血圧関連事象、休薬に至った高血圧関連事象及び投与中止に至った高血圧関連事象は、フルキンチニブ

群及びプラセボ群でそれぞれ 12 例（1.5%）及び 0 例、29 例（3.7%）及び 1 例（0.3%）、24 例（3.1%）及び 1 例（0.3%）、4 例（0.5%）及び 0 例に認められた。

フルキンチニブ群における高血圧関連事象の発現までの期間の中央値は 15.0 日（範囲：1～232 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

「高血圧」（虚血性心疾患、心不全、中枢神経系血管障害、慢性腎臓病を含む）を発現した被験者で報告された潜在的な高血圧合併症を解析した結果、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較してこれらの事象の発現頻度の増加は認められなかった（ISS　表 ISS.5.3.5.1.2）。

以上から、高血圧関連事象の多くは、重症度は Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る事象は少なく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった。

皮膚毒性

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「皮膚毒性」に含まれる有害事象（以下、皮膚毒性関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 363 例（46.5%）、プラセボ群 45 例（11.5%）、以下同順〕。Grade 3 以上の皮膚毒性関連事象は、フルキンチニブ群で 69 例（8.8%）、プラセボ群で 1 例（0.3%）に認められた。重篤な皮膚毒性関連事象、治験薬の減量に至った皮膚毒性関連事象、休薬に至った皮膚毒性関連事象及び投与中止に至った皮膚毒性関連事象は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 3 例（0.4%）及び 0 例、49 例（6.3%）及び 1 例（0.3%）、54 例（6.9%）及び 0 例、5 例（0.6%）及び 0 例であった。

フルキンチニブ群における皮膚毒性関連事象の発現までの期間の中央値は 19.0 日（範囲：1～400 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

以上から、皮膚毒性関連事象の大部分は手掌・足底発赤知覚不全症候群であり、その大半の重症度は Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の投与中止に至る事象は少なく、標準的な支持療法及び／又は用量調節により概ね管理可能であった。

肝機能異常

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「肝機能異常」に含まれる有害事象（以下、肝機能異常関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 284 例（36.4%）、プラセボ群 92 例（23.5%）、以下同順〕。Grade 3 以上の肝機能異常関連事象、重篤な肝機能異常関連事象及び死亡に至った肝機能異常関連事象は、それぞれ 69 例（8.8%）及び 37 例（9.5%）、18 例（2.3%）及び 12 例（3.1%）、2 例（0.3%）及び 3 例（0.8%）であり、投与群間で同程度であった。治験薬の減量に至った肝機能異常関連事象、休薬に至った肝機能異常関連事象及び投与中止に至った肝機能異常関連事象は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 16 例（2.0%）及び 0 例、36 例（4.6%）及び 17 例（4.3%）、12 例（1.5%）及び 10 例（2.6%）であった。

フルキンチニブ群における肝機能異常関連事象の発現までの期間の中央値は 28.0 日（範囲：4～364 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った肝機能異常関連事象は 2 例（0.2%）に認められた。このうち 1 例の血中ビリルビン増加はフルキンチニブとの因果関係が否定できなかった

が、肝転移の進行とも関連があるかもしれないと判断された。もう 1 例の肝不全はフルキンチニブとの因果関係が否定された。

以上から、肝機能異常関連事象の大部分は肝機能検査値上昇の事象であり、その大半の重症度は Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の用量調節や投与中止に至る事象は少なかった。Grade 3 以上又は重篤な肝機能異常関連事象では、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して発現頻度の増加は認められなかった。

蛋白尿

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「蛋白尿」に含まれる有害事象（以下、蛋白尿関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 257 例（32.9%）、プラセボ群 59 例（15.1%）、以下同順〕。Grade 3 以上の蛋白尿関連事象の発現頻度も、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔22 例（2.8%）、2 例（0.5%）〕。重篤な蛋白尿関連事象、治験薬の減量に至った蛋白尿関連事象、休薬に至った蛋白尿関連事象及び投与中止に至った蛋白尿関連事象は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例（0.1%）及び 0 例、25 例（3.2%）及び 1 例（0.3%）、46 例（5.9%）及び 7 例（1.8%）、14 例（1.8%）及び 1 例（0.3%）であった。

フルキンチニブ群における蛋白尿関連事象の発現までの期間の中央値は 28.0 日（範囲：6～474 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

以上から、蛋白尿関連事象の多くは、重症度は Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることは少なく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった。

甲状腺機能障害

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「甲状腺機能障害」に含まれる有害事象（以下、甲状腺機能障害関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 260 例（33.3%）、プラセボ群 17 例（4.3%）、以下同順〕。Grade 3 以上の甲状腺機能障害関連事象の発現頻度は、フルキンチニブ群で 2 例（0.3%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。重篤な甲状腺機能障害関連事象及び治験薬の休薬に至った甲状腺機能障害関連事象は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例（0.1%）及び 0 例、4 例（0.5%）及び 0 例であった。治験薬の減量に至った甲状腺機能障害関連事象や投与中止に至った甲状腺機能障害関連事象は認められなかった。

フルキンチニブ群における甲状腺機能障害関連事象の発現までの期間の中央値は 56.0 日（範囲：18～503 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

以上から、甲状腺機能障害関連事象の大部分の重症度は Grade 1 又は 2、非重篤であり、治験薬の投与中止に至った事象はなく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった。

出血

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

207 例（26.5%）、プラセボ群 57 例（14.6%）、以下同順〕。Grade 3 以上の出血関連事象及び重篤な出血関連事象の発現頻度は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 16 例（2.0%）及び 4 例（1.0%）、18 例（2.3%）及び 4 例（1.0%）であった。死亡に至った出血関連事象は、フルキンチニブ群で 4 例（0.5%）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。治験薬の減量に至った出血関連事象、休薬に至った出血関連事象及び投与中止に至った出血関連事象の発現頻度は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 6 例（0.8%）及び 2 例（0.5%）、13 例（1.7%）及び 2 例（0.5%）、9 例（1.2%）及び 2 例（0.5%）であった。

フルキンチニブ群における出血関連事象の発現までの期間の中央値は 23.0 日（範囲：1～298 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った出血関連事象が 5 例（0.5%）に認められた。その内訳は、喀血（3 例）、胃腸出血（1 例）及び上部消化管出血（1 例）であった（ISS　表 ISS.5.3.4.11.1）。これらの死亡に至った出血関連事象のうち、3 例（喀血 2 例及び胃腸出血 1 例）はフルキンチニブとの因果関係が否定できなかった。このうち喀血の 2 例はフルキンチニブ投与の前に肺転移及び肺への放射性シード埋め込み（小線源療法）を伴っており、胃腸出血の 1 例は進行結腸・直腸癌を伴っていた〔2.7.4.2.1.2（3）〕。

感染症

ISAS-mCRC 集団では、AESI カテゴリ「感染症」に含まれる有害事象（以下、感染症関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 183 例（23.4%）、プラセボ群 52 例（13.3%）、以下同順〕。Grade 3 以上の感染症関連事象は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔47 例（6.0%）、15 例（3.8%）〕。重篤な感染症関連事象は、投与群間で同程度であった〔32 例（4.1%）、13 例（3.3%）〕。2 例以上に発現した重篤な感染症関連事象は、肺炎、敗血症及び尿路感染であった。このうち、重篤な肺炎及び敗血症は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多く報告され、重篤な肺炎はそれぞれ 11 例（1.4%）及び 1 例（0.3%）、重篤な敗血症はそれぞれ 5 例（0.6%）及び 0 例に発現した。重篤な尿路感染の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して低かった〔3 例（0.4%）、3 例（0.8%）〕（ISS　表 ISS.5.3.4.3.2）。治験薬の減量に至った感染症関連事象、休薬に至った感染症関連事象及び投与中止に至った感染症関連事象は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 4 例（0.5%）及び 1 例（0.3%）、36 例（4.6%）及び 8 例（2.0%）、7 例（0.9%）及び 2 例（0.5%）に認められた。

フルキンチニブ群における感染症関連事象の発現までの期間の中央値は 52.0 日（範囲：1～533 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

ISAS-拡大 mCRC 集団では、死亡に至った感染症関連事象が 9 例（1.0%）に認められた。その内訳は、肺炎（4 例）、敗血症（2 例）、細菌感染（1 例）、真菌性下気道感染（1 例）及び敗血症性ショック（1 例）であった（ISS　表 ISS.5.3.4.11.1）。このうち、肺炎及び真菌性下気道感染（1 例）は治験責任医師によりフルキンチニブと関連ありと判断されたが、これらの事象は肺転移、併存する食欲不振及び重度の栄養障害の影響が考えられた〔2.7.4.2.1.2（3）〕。

以上から、感染症関連事象の大半の重症度はGrade 1又は2、非重篤であり、用量調節又は投与中止に至る頻度は低かった。フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して、重篤な感染症関連事象の発現頻度の増加は認められなかった。

塞栓・血栓事象

ISAS-mCRC集団では、AESIカテゴリ「塞栓・血栓事象」に含まれる有害事象（以下、塞栓・血栓関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群28例（3.6%）、プラセボ群6例（1.5%）、以下同順〕。Grade 3以上の塞栓・血栓関連事象、重篤な塞栓・血栓関連事象及び死亡に至った塞栓・血栓関連事象のは、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ17例（2.2%）及び3例（0.8%）、11例（1.4%）及び3例（0.8%）、2例（0.3%）及び1例（0.3%）に発現した。治験薬の減量に至った塞栓・血栓関連事象、休薬に至った塞栓・血栓関連事象及び投与中止に至った塞栓・血栓関連事象は、それぞれ2例（0.3%）及び0例、0例及び1例（0.3%）、10例（1.3%）及び3例（0.8%）に認められた。

フルキンチニブ群における塞栓・血栓関連事象の発現までの期間の中央値は78.5日（範囲：2～295日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

ISAS-拡大mCRC集団では、死亡に至った塞栓・血栓関連事象（脳梗塞及び肺塞栓症）が2例（0.2%）に認められたが、いずれの事象もフルキンチニブとの因果関係は否定された（ISS　表 ISS.5.3.4.11.1及び一覧 ISS.2.3.6.7）。

消化管穿孔

ISAS-mCRC集団では、AESIカテゴリ「消化管穿孔」に含まれる有害事象（以下、消化管穿孔関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群22例（2.8%）、プラセボ群2例（0.5%）、以下同順〕。Grade 3以上の消化管穿孔関連事象及び重篤な消化管穿孔関連事象は、それぞれ15例（1.9%）及び2例（0.5%）、16例（2.0%）及び2例（0.5%）に認められた。治験薬の減量に至った消化管穿孔関連事象、休薬に至った消化管穿孔関連事象及び投与中止に至った消化管穿孔関連事象は、それぞれ0例及び1例（0.3%）、5例（0.6%）及び1例（0.3%）、10例（1.3%）及び0例に認められた。

フルキンチニブ群における消化管穿孔関連事象の発現までの期間の中央値は53.5日（範囲：13～271日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

ISAS-拡大mCRC集団では、死亡に至った腸管穿孔が1例（0.1%）に認められた（ISS 表 ISS.5.3.4.11.1）。当該事象はフルキンチニブとの因果関係が否定できなったが、低容積腹膜疾患、ベバシズマブによる治療歴及び複数の腹部手術の影響が考えられた〔2.7.4.2.1.2（3）〕。

左室駆出率低下

ISAS-mCRC集団では、AESIカテゴリ「LVEF低下」に含まれる有害事象（以下、LVEF低下関連事象）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して低かった〔フルキンチニブ群5例（0.6%）、プラセボ群6例（1.5%）、以下同順〕。Grade 3以上のLVEF低

下関連事象〔4 例（0.5%）、2 例（0.5%）〕及び重篤な LVEF 低下関連事象〔3 例（0.4%）、1 例（0.3%）〕の発現頻度は投与群間で同程度であった。フルキンチニブ群では治験薬の投与中止に至った LVEF 低下関連事象は発現しなかった。

フルキンチニブ群における LVEF 低下関連事象の発現までの期間の中央値は 33.0 日（範囲：16～112 日）であった（ISS　表 ISS.1.3.5.4）。

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

表 2.7.4.2-19　特に注目すべき有害事象の概要（カテゴリ別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

	ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
	CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
AESI Category	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any AESI	677 (86.7)	317 (40.6)	228 (58.3)	63 (16.1)	802 (88.0)	377 (41.4)
Hypertension 高血圧						
TEAE	371 (47.5)	144 (18.4)	46 (11.8)	5 (1.3)	450 (49.4)	174 (19.1)
Serious TEAE	12 (1.5)	12 (1.5)	0	0	14 (1.5)	14 (1.5)
Dose reduction	29 (3.7)	27 (3.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	34 (3.7)	31 (3.4)
Dose interruption	24 (3.1)	22 (2.8)	1 (0.3)	0	29 (3.2)	27 (3.0)
Treatment discontinuation	4 (0.5)	3 (0.4)	0	0	5 (0.5)	4 (0.4)
Death	0	0	0	0	0	0
Dermatological toxicity 皮膚毒性						
TEAE	363 (46.5)	69 (8.8)	45 (11.5)	1 (0.3)	440 (48.3)	79 (8.7)
Serious TEAE	3 (0.4)	1 (0.1)	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
Dose reduction	49 (6.3)	36 (4.6)	1 (0.3)	0	58 (6.4)	39 (4.3)
Dose interruption	54 (6.9)	29 (3.7)	0	0	64 (7.0)	33 (3.6)
Treatment discontinuation	5 (0.6)	3 (0.4)	0	0	7 (0.8)	4 (0.4)
Death	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal 肝機能異常						
TEAE	284 (36.4)	69 (8.8)	92 (23.5)	37 (9.5)	343 (37.7)	80 (8.8)
Serious TEAE	18 (2.3)	15 (1.9)	12 (3.1)	10 (2.6)	22 (2.4)	18 (2.0)
Dose reduction	16 (2.0)	3 (0.4)	0	0	17 (1.9)	4 (0.4)
Dose interruption	36 (4.6)	22 (2.8)	17 (4.3)	8 (2.0)	46 (5.0)	25 (2.7)
Treatment discontinuation	12 (1.5)	10 (1.3)	10 (2.6)	8 (2.0)	17 (1.9)	14 (1.5)
Death	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.2)	2 (0.2)

105

表 2.7.4.2-19　特に注目すべき有害事象の概要（カテゴリ別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

	ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
	CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
AESI Category	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Proteinuria 蛋白尿						
TEAE	257 (32.9)	22 (2.8)	59 (15.1)	2 (0.5)	326 (35.8)	23 (2.5)
Serious TEAE	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
Dose reduction	25 (3.2)	8 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	31 (3.4)	8 (0.9)
Dose interruption	46 (5.9)	8 (1.0)	7 (1.8)	1 (0.3)	50 (5.5)	8 (0.9)
Treatment discontinuation	14 (1.8)	6 (0.8)	1 (0.3)	0	15 (1.6)	6 (0.7)
Death	0	0	0	0	0	0
Thyroid dysfunction 甲状腺機能障害						
TEAE	260 (33.3)	2 (0.3)	17 (4.3)	0	312 (34.2)	2 (0.2)
Serious TEAE	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0
Dose reduction	0	0	0	0	0	0
Dose interruption	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)
Treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0
Haemorrhages 出血						
TEAE	207 (26.5)	16 (2.0)	57 (14.6)	4 (1.0)	249 (27.3)	21 (2.3)
Serious TEAE	18 (2.3)	13 (1.7)	4 (1.0)	4 (1.0)	23 (2.5)	17 (1.9)
Dose reduction	6 (0.8)	0	2 (0.5)	0	6 (0.7)	0
Dose interruption	13 (1.7)	2 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	18 (2.0)	4 (0.4)
Treatment discontinuation	9 (1.2)	7 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	12 (1.3)	9 (1.0)
Death	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Infections 感染症						
TEAE	183 (23.4)	47 (6.0)	52 (13.3)	15 (3.8)	222 (24.4)	63 (6.9)
Serious TEAE	32 (4.1)	31 (4.0)	13 (3.3)	13 (3.3)	43 (4.7)	42 (4.6)
Dose reduction	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.4)	2 (0.2)
Dose interruption	36 (4.6)	20 (2.6)	8 (2.0)	3 (0.8)	46 (5.0)	26 (2.9)
Treatment discontinuation	7 (0.9)	7 (0.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	7 (0.8)	7 (0.8)
Death	8 (1.0)	8 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	9 (1.0)	9 (1.0)

106

表 2.7.4.2-19　特に注目すべき有害事象の概要（カテゴリ別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

	ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
	CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
AESI Category	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Embolic and thrombotic events 塞栓・血栓事象						
TEAE	28 (3.6)	17 (2.2)	6 (1.5)	3 (0.8)	28 (3.1)	17 (1.9)
Serious TEAE	11 (1.4)	11 (1.4)	3 (0.8)	3 (0.8)	11 (1.2)	11 (1.2)
Dose reduction	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
Dose interruption	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Treatment discontinuation	10 (1.3)	10 (1.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	10 (1.1)	10 (1.1)
Death	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
Gastrointestinal perforation 消化管穿孔						
TEAE	22 (2.8)	15 (1.9)	2 (0.5)	2 (0.5)	23 (2.5)	16 (1.8)
Serious TEAE	16 (2.0)	14 (1.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	17 (1.9)	15 (1.6)
Dose reduction	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Dose interruption	5 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.3)	0	5 (0.5)	3 (0.3)
Treatment discontinuation	10 (1.3)	10 (1.3)	0	0	11 (1.2)	11 (1.2)
Death	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Left ventricular ejection fraction decreased LVEF 低下						
TEAE	5 (0.6)	4 (0.5)	6 (1.5)	2 (0.5)	8 (0.9)	5 (0.5)
Serious TEAE	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
Dose reduction	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Dose interruption	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
Treatment discontinuation	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Death	0	0	0	0	0	0

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; LVEF = left ventricular ejection fraction decreased; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
The term "3/1" means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.
AEs were coded using MedDRA version 25.0.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (ie, N).
A patient with multiple TEAE entries in the same AESI category (PT) was only counted once within a particular AESI category (PT).
Number (%) of patients with TEAE, sorted by AESI category in decreasing order of frequency (by ISAS-Expanded mCRC column). If the frequencies tie, an alphabetic order was applied.
Source: Table ISS.5.3.4.1.2, Table ISS.5.3.4.3.2, Table ISS.5.3.4.5.2, Table ISS.5.3.4.6.2, Table ISS.5.3.4.7.2 and Table ISS.5.3.4.11.1.

107

表 2.7.4.2-20　ISAS-拡大 mCRC 集団で 2.5%以上の被験者に発現した特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ、PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
AESI Category Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Patients with any AESI		677 (86.7)	317 (40.6)	228 (58.3)	63 (16.1)	802 (88.0)	377 (41.4)
Hypertension	**高血圧**	**371 (47.5)**	**144 (18.4)**	**46 (11.8)**	**5 (1.3)**	**450 (49.4)**	**174 (19.1)**
Hypertension	高血圧	349 (44.7)	134 (17.2)	44 (11.3)	5 (1.3)	426 (46.8)	164 (18.0)
Dermatological toxicity	**皮膚毒性**	363 (46.5)	69 (8.8)	45 (11.5)	1 (0.3)	440 (48.3)	79 (8.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	255 (32.7)	66 (8.5)	12 (3.1)	0	315 (34.6)	76 (8.3)
Rash	発疹	50 (6.4)	0	10 (2.6)	1 (0.3)	66 (7.2)	0
Pruritus	そう痒症	17 (2.2)	0	6 (1.5)	0	28 (3.1)	0
Hepatic function abnormal	**肝機能異常**	**284 (36.4)**	**69 (8.8)**	**92 (23.5)**	**37 (9.5)**	**343 (37.7)**	**80 (8.8)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	141 (18.1)	14 (1.8)	39 (10.0)	6 (1.5)	172 (18.9)	17 (1.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	121 (15.5)	16 (2.0)	25 (6.4)	3 (0.8)	149 (16.4)	20 (2.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	116 (14.9)	21 (2.7)	35 (9.0)	16 (4.1)	132 (14.5)	24 (2.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	35 (4.5)	9 (1.2)	13 (3.3)	6 (1.5)	42 (4.6)	12 (1.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	28 (3.6)	12 (1.5)	6 (1.5)	2 (0.5)	33 (3.6)	13 (1.4)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	23 (2.9)	3 (0.4)	4 (1.0)	3 (0.8)	27 (3.0)	4 (0.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	8 (1.0)	1 (0.1)	4 (1.0)	1 (0.3)	23 (2.5)	1 (0.1)
Proteinuria	**蛋白尿**	**257 (32.9)**	**22 (2.8)**	**59 (15.1)**	**2 (0.5)**	**326 (35.8)**	**23 (2.5)**
Proteinuria	蛋白尿	222 (28.4)	18 (2.3)	52 (13.3)	2 (0.5)	282 (31.0)	19 (2.1)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	34 (4.4)	3 (0.4)	7 (1.8)	0	46 (5.0)	3 (0.3)
Thyroid dysfunction	**甲状腺機能障害**	**260 (33.3)**	**2 (0.3)**	**17 (4.3)**	**0**	**312 (34.2)**	**2 (0.2)**
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	143 (18.3)	2 (0.3)	4 (1.0)	0	163 (17.9)	2 (0.2)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	114 (14.6)	0	7 (1.8)	0	145 (15.9)	0

表 2.7.4.2-20　ISAS-拡大 mCRC 集団で 2.5%以上の被験者に発現した特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ、PT 別）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

		ISAS-mCRC				ISAS-Expanded mCRC	
		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)		Placebo (N = 391)		Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 911)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
AESI Category Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Haemorrhages	**出血**	**207 (26.5)**	**16 (2.0)**	**57 (14.6)**	**4 (1.0)**	**249 (27.3)**	**21 (2.3)**
Occult blood positive	便潜血陽性	55 (7.0)	1 (0.1)	14 (3.6)	0	65 (7.1)	1 (0.1)
Epistaxis	鼻出血	44 (5.6)	0	5 (1.3)	0	61 (6.7)	0
Haematuria	血尿	28 (3.6)	1 (0.1)	13 (3.3)	1 (0.3)	34 (3.7)	2 (0.2)
Urinary occult blood positive	尿潜血陽性	14 (1.8)	0	3 (0.8)	0	24 (2.6)	0
Infections	**感染症**	**183 (23.4)**	**47 (6.0)**	**52 (13.3)**	**15 (3.8)**	**222 (24.4)**	**63 (6.9)**
Urinary tract infection	尿路感染	47 (6.0)	6 (0.8)	16 (4.1)	4 (1.0)	62 (6.8)	11 (1.2)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	25 (3.2)	1 (0.1)	4 (1.0)	0	29 (3.2)	1 (0.1)
Pneumonia	肺炎	19 (2.4)	14 (1.8)	5 (1.3)	1 (0.3)	23 (2.5)	17 (1.9)

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

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

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

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

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

Source: Table ISS.5.3.4.1.2.

109

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.1～2.7.4.2.1.4 に SOC 別の有害事象発現頻度を示した。

2.7.4.2.2 健康被験者集団における有害事象（併合解析）

健康被験者集団における曝露の詳細は 2.7.4.1.2.3 に示した。

2 例以上の健康被験者に発現した有害事象の SOC、PT 及び Grade 別の発現頻度を表 2.7.4.2-21 に示した。

ISAS-臨床薬理集団（全体）では、有害事象は 100 例中 20 例（20.0%）に認められた。有害事象の発現頻度は、中国以外の被験者〔2 例（4.8%）〕よりも中国の被験者〔18 例（31.0%）〕で高かった。2 例以上の健康被験者に発現した事象は、浮動性めまい〔中国 5 例（8.6%）、中国以外 0 例、全体 5 例（5.0%）。以下同順〕、白血球数減少〔4 例（6.9%）、0 例、4 例（4.0%）〕、尿中アルブミン／クレアチニン比増加（3 例（5.2%）、0 例、3 例（3.0%））、血中ビリルビン増加〔2 例（3.4%）、0 例、2 例（2.0%）〕及び白血球減少症〔2 例（3.4%）、0 例、2 例（2.0%）〕であった。

ISAS-臨床薬理集団では、Grade 3 以上の有害事象を発現した健康被験者はいなかった。また、重篤な有害事象も報告されなかった（ISS　一覧 ISS.4.3.1）。

表 2.7.4.2-21　2 例以上の健康被験者に発現した有害事象（SOC、PT 別）

（安全性併合解析、ISAS- 臨床薬理集団）

		ISAS-ClinPharm Fruquintinib 5 mg single dose alone					
		China (N = 58)		Outside-of-China (N = 42)		Overall (N = 100)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Subjects with any TEAE		18 (31.0)	0	2 (4.8)	0	20 (20.0)	0
Investigations	**臨床検査**	**10 (17.2)**	**0**	**0**	**0**	**10 (10.0)**	**0**
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (6.9)	0	0	0	4 (4.0)	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3 (5.2)	0	0	0	3 (3.0)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (3.4)	0	0	0	2 (2.0)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**6 (10.3)**	**0**	**0**	**0**	**6 (6.0)**	**0**
Dizziness	浮動性めまい	5 (8.6)	0	0	0	5 (5.0)	0
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.0)**	**0**
Leukopenia	白血球減少症	2 (3.4)	0	0	0	2 (2.0)	0

CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

AEs are coded using MedDRA version 25.0.

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

Subjects with more than one TEAE are counted once at the worst severity category. A subject with multiple TEAE entries in the same SOC (PT) is only counted once within a particular SOC (PT).

Number (%) of subjects with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by Overall column). If the frequencies tied, an alphabetic order was applied.

Source: Table ISS.4.3.2.1.2.

111

健康被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-22 に示した。

ISAS-臨床薬理集団では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者は、全体で 100 例中 3 例（3.0%）、中国の被験者で 58 例中 3 例（5.2%）であり、中国以外の被験者では認められなかった。報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象は臨床検査（SOC）の白血球数減少のみであった〔中国 3 例（5.2%）、中国以外 0 例、全体 3 例（3.0%）〕。

ISAS-臨床薬理集団では、Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した健康被験者はいなかった。

表 2.7.4.2-22　健康被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC、PT 別）（安全性併合解析、ISAS-臨床薬理集団）

		ISAS-ClinPharm Fruquintinib 5 mg single dose alone					
		China (N = 58)		Outside-of-China (N = 100)		Overall (N = 100)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
System Organ Class Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Subjects with any treatment-related TEAE		3 (5.2)	0	0	0	3 (3.0)	0
Investigations	**臨床検査**	**3 (5.2)**	**0**	**0**	**0**	**3 (3.0)**	**0**
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (5.2)	0	0	0	3 (3.0)	0

AE = adverse event; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs are coded using MedDRA version 25.0.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of subjects in each group (ie, N).
Subjects with more than one TEAE are counted once at the worst severity category. A subject with multiple TEAE entries in the same SOC (PT) is only counted once within a particular SOC (PT).
Number (%) of subjects with TEAE, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (by Overall column). If the frequencies tied, alphabetic order was applied.
Source: Table ISS.4.3.2.3.2.

2 例以上の健康被験者に発現した特に注目すべき有害事象を SOC、PT 及び Grade 別に表 2.7.4.2-23 に示した。

ISAS-臨床薬理集団では、特に注目すべき有害事象は全体で 100 例中 7 例（7.0%）、中国の被験者で 58 例中 7 例（12.1%）に発現し、中国以外の被験者では認められなかった。2 例以上の健康被験者に発現した特に注目すべき有害事象は、尿中アルブミン／クレアチニン比増加〔中国 3 例（5.2%）、中国以外 0 例、全体 3 例（3.0%）、以下同順〕及び血中ビリルビン増加〔2 例（3.4%）、0 例、2 例（2.0%）〕であった。

ISAS-臨床薬理集団では、Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象を発現した健康被験者はいなかった。

健康被験者におけるフルキンチニブの安全性プロファイルは、試験全体で忍容性が認められた。有害事象の発現頻度は、中国の健康被験者で中国以外の健康被験者と比較して数値的

に高かったが（中国 31.0%、中国以外 4.8%）、この差は全体の有害事象発現件数が少ないこと及び異なる時期に実施された対照群のない単回投与（反復投与、定常状態ではない）試験であることに起因する。これらの有害事象はいずれも重症度は Grade 1 又は 2 であり、重篤な有害事象はなかった。また、有害事象の大部分は治験薬との因果関係が否定された。

全体として、健康被験者（臨床薬理試験）で得られたデータ全体から、有害事象の発現頻度に認められた地域差は、癌患者におけるフルキンチニブの全体的な安全性プロファイルに影響を及ぼすような臨床的に意義のあるものではないと考えられる。

表 2.7.4.2-23　2 例以上の健康被験者に発現した特に注目すべき有害事象
（AESI カテゴリ、PT 別）（安全性併合解析、ISAS-臨床薬理集団）

		ISAS-ClinPharm Fruquintinib 5 mg single dose alone					
		China (N = 58)		Outside-of-China (N = 42)		Overall (N = 100)	
		CTCAE Grade		CTCAE Grade		CTCAE Grade	
AESI category Preferred Term		Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)	Any n (%)	≥ 3 n (%)
Subjects with any Special Interest TEAE		7 (12.1)	0	0	0	7 (7.0)	0
Proteinuria	**蛋白尿**	**3 (5.2)**	**0**	**0**	**0**	**3 (3.0)**	**0**
Urine albumin/creatinine ratio increased	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3 (5.2)	0	0	0	3 (3.0)	0
Hepatic function abnormal	**肝機能異常**	**2 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.0)**	**0**
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	2 (3.4)	0	0	0	2 (2.0)	0

AESI = adverse event of special interest; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; ISAS = integrated safety analysis set; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs are coded using MedDRA version 25.0.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of subjects in each group (ie, N).
A patient with multiple TEAE entries in the same AESI Category (PT) is only counted once within a particular AESI Category (PT).
Number (%) of subjects with TEAE, sorted by AESI Category followed by PT in decreasing order of frequency (by Overall column). If the frequencies tied, an alphabetic order was applied.
Source: Table ISS.4.3.4.1.2.

2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明

以下の被験者の叙述を各臨床試験の治験総括報告書に示した。

- 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡
- 試験治療下で発現した重篤な有害事象
- 治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内に発現した Grade 3 又は 4 の特に注目すべき有害事象
- 試験治療下で発現した投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.4 安全性に関する曝露－反応解析

安全性に関する曝露－反応（E-R）解析の結果を 2.7.2.3.3.3 (2)に示した。

フルキンチニブ又は代謝物 M11 の曝露量と安全性評価項目との関係を探索するため、広範な用量（1～6 mg）のフルキンチニブ及び 2 種類のレジメン（1 日 1 回連日投与又は 1 日 1 回の 3 週間投与／1 週間休薬）を含む臨床試験 4 試験（FRESCO-2 試験、2015-013-00US1 試

験、2012-013-00CH3 試験及び 2009-013-00CH1 試験）を併合したデータに基づき E-R 解析を実施し、特に注目すべき有害事象の 5 つのカテゴリ「皮膚毒性」「高血圧」「肝機能異常」「蛋白尿」及び「出血」の有害事象（全 Grade 及び Grade 3 以上）について曝露量と発現割合の関係を検討した。解析の結果、モデルから予測されたフルキンチニブ又は M11 の曝露量〔AUC_{ave}、$C_{max,ss}$ 又は $C_{max,ss}$＋レジメン（1 日 1 回連日投与又は 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬〕と以下の有害事象との間に統計学的に有意な E-R 関係が認められた。

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

これらの安全性評価項目とフルキンチニブ＋M11 の曝露量との間には統計学的に有意な関係は認められなかった。統計学的に有意な E-R 関係を有する上記の安全性評価項目について共変量解析を実施した結果、「皮膚毒性」（全 Grade）（共変量：人種及び ECOG perdormance status）、「蛋白尿」（全 Grade）（共変量：人種、性別及び体重）及び「肝機能異常」（Grade 3 以上）（共変量：AST）の E-R 関係は、統計学的に有意とはみなされなかった。「皮膚毒性」（Grade 3 以上）のみ、フルキンチニブの曝露量（$C_{max,ss}$）及び 1 日 1 回連日投与レジメンとの間に統計学的に有意な関係がみられた。「出血」（全 Grade）及び「蛋白尿」（Grade 3 以上）の有害事象は 1 日 1 回連日投与レジメンと統計学的に有意な関係を示したが、曝露とは関係しなかった。検討したその他の安全性評価項目〔「高血圧」（全 Grade 及び Grade 3 以上）、「出血」（Grade 3 以上）及び「肝機能異常」（全 Grade）〕とフルキンチニブ又は M11 の曝露量の間に、E-R 関係は特定されなかった。

これらの結果に基づき、1 日 1 回連日投与レジメンは 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬レジメンと比較して、「皮膚毒性」（Grade 3 以上）、「出血」（全 Grade）、「蛋白尿」（Grade 3 以上）の発現割合増加と関連していた。さらに、フルキンチニブの $C_{max,ss}$ が高いほど、「皮膚毒性」（Grade 3 以上）の発現割合が高かった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価（併合解析）

本項では、Grade 0 の検査値を注目すべき事象がないことと定義する。

2.7.4.3.1 血液学的検査

単剤療法試験の各 ISAS 集団における血液学的検査の包括的データを ISS 5.1 に示した。血液学的検査項目のベースラインから最大 Grade への変化を ISS 表 ISS.5.4.1.4 に示した。本項では、主にベースラインから Grade 3 及び 4 への変動に焦点を当てる。

なお、ベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、表 2.7.4.3-1～表 2.7.4.3-5 の Grade 3 及び 4 に変動した被験者数を、ベースライン値があり、かつベースライン後の値が 1 つ以上ある被験者数で除して算出した。

2.7.4.3.1.1 ヘモグロビン（貧血）

ヘモグロビン（貧血）のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-1 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、ヘモグロビン値がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群と比べてプラセボ群で高かった〔フルキンチニブ群 6 例（0.8%）、プラセボ群 13 例（3.5%）〕。フルキンチニブ群は、プラセボ群と比較してベースライン後の悪化の頻度の増加は認められなかった。

表 2.7.4.3-1　ヘモグロビン（貧血）のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	896	Grade 0	434 (82.5)	74 (14.1)	16 (3.0)	2 (0.4)	0	**526 (58.7)**
		Grade 1	69 (22.4)	202 (65.6)	36 (11.7)	1 (0.3)	0	**308 (34.4)**
		Grade 2	3 (4.8)	33 (53.2)	23 (37.1)	3 (4.8)	0	**62 (6.9)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**506 (56.5)**	**309 (34.5)**	**75 (8.4)**	**6 (0.7)**	**0**	**896 (98.4)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5mg 3/1[c](N = 781)	768	Grade 0	308 (77.0)	74 (18.5)	16 (4.0)	2 (0.5)	0	**400 (52.1)**
		Grade 1	69 (22.5)	200 (65.4)	36 (11.8)	1 (0.3)	0	**306 (39.8)**
		Grade 2	3 (4.8)	33 (53.2)	23 (37.1)	3 (4.8)	0	**62 (8.1)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**380 (49.5)**	**307 (40.0)**	**75 (9.8)**	**6 (0.8)**	**0**	**768 (98.3)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	374	Grade 0	123 (67.2)	52 (28.4)	6 (3.3)	2 (1.1)	0	**183 (48.9)**
		Grade 1	10 (6.8)	95 (64.2)	37 (25.0)	6 (4.1)	0	**148 (39.6)**
		Grade 2	1 (2.4)	5 (11.9)	31 (73.8)	5 (11.9)	0	**42 (11.2)**
		Grade 3	0	0	0	1 (100)	0	**1 (0.3)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**134 (35.8)**	**152 (40.6)**	**74 (19.8)**	**14 (3.7)**	**0**	**374 (95.7)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

[c] The term "3/1" means a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off during each 28-day cycle.

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.1.4.

116

2.7.4.3.1.2 好中球（好中球数減少）

好中球数減少のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-2 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、好中球数の変動はほとんど認められなかった。好中球数減少がベースライン後に Grade 1 又は 2 に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 71 例（9.3%）、プラセボ群 7 例（1.9%）〕。好中球数減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 6 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.3%）認められた。

表 2.7.4.3-2　好中球数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	895	Grade 0	794 (90.1)	54 (6.1)	26 (3.0)	2 (0.2)	5 (0.6)	**881 (98.4)**
		Grade 1	7 (50.0)	4 (28.6)	2 (14.3)	1 (7.1)	0	**14 (1.6)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**801 (89.5)**	**58 (6.5)**	**28 (3.1)**	**3 (0.3)**	**5 (0.6)**	**895 (98.2)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	767	Grade 0	679 (89.9)	47 (6.2)	23 (3.0)	2 (0.3)	4 (0.5)	**755 (98.4)**
		Grade 1	7 (58.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	**12 (1.6)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**686 (89.4)**	**51 (6.6)**	**24 (3.1)**	**2 (0.3)**	**4 (0.5)**	**767 (98.2)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	374	Grade 0	363 (97.8)	5 (1.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	**371 (99.2)**
		Grade 1	3 (100)	0	0	0	0	**3 (0.8)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**366 (97.9)**	**5 (1.3)**	**2 (0.5)**	**0**	**1 (0.3)**	**374 (95.7)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.1.4.

118

2.7.4.3.1.3 白血球（白血球数減少）

白血球減少のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-3 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、白血球数の変動はほとんど認められなかった。白血球数減少がベースライン後に Grade 1 又は 2 に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 112 例（14.6%）、プラセボ群 13 例（3.5%）〕。白血球数減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、投与群間で同程度であった〔4 例（0.5%）、1 例（0.3%）〕。

表 2.7.4.3-3　白血球数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	896	Grade 0	728 (85.6)	93 (10.9)	25 (2.9)	4 (0.5)	0	**850 (94.9)**
		Grade 1	12 (30.8)	17 (43.6)	10 (25.6)	0	0	**39 (4.4)**
		Grade 2	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	0	**6 (0.7)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	1 (100)	**1 (0.1)**
		Total	**741 (82.7)**	**112 (12.5)**	**38 (4.2)**	**4 (0.4)**	**1 (0.1)**	**896 (98.4)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	768	Grade 0	621 (85.4)	80 (11.0)	22 (3.0)	4 (0.6)	0	**727 (94.7)**
		Grade 1	10 (27.8)	16 (44.4)	10 (27.8)	0	0	**36 (4.7)**
		Grade 2	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	**4 (0.5)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	1 (100)	**1 (0.1)**
		Total	**632 (82.3)**	**98 (12.8)**	**33 (4.3)**	**4 (0.5)**	**1 (0.1)**	**768 (98.3)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	374	Grade 0	343 (96.1)	10 (2.8)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	**357 (95.5)**
		Grade 1	11 (78.6)	3 (21.4)	0	0	0	**14 (3.7)**
		Grade 2	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	0	**3 (0.8)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**356 (95.2)**	**14 (3.7)**	**3 (0.8)**	**0**	**1 (0.3)**	**374 (95.7)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.1.4.

120

2.7.4.3.1.4 血小板（血小板数減少）

血小板数減少のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-4 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、血小板数の変動はほとんど認められなかった。血小板数減少がベースライン後に Grade 1 又は 2 に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 216 例（28.1%）、プラセボ群 18 例（4.8%）〕。血小板数減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 12 例（1.6%）、プラセボ群で 2 例（0.5%）認められ、フルキンチニブ群でベースライン後に Grade 4 の血小板数減少が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-4　血小板数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	896	Grade 0	591 (71.5)	197 (23.8)	27 (3.3)	11 (1.3)	0	**826 (92.2)**
		Grade 1	6 (8.6)	40 (57.1)	23 (32.9)	1 (1.4)	0	**70 (7.8)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**597 (66.6)**	**237 (26.5)**	**50 (5.6)**	**12 (1.3)**	**0**	**896 (98.4)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	768	Grade 0	501 (70.8)	173 (24.4)	23 (3.2)	11 (1.6)	0	**708 (92.2)**
		Grade 1	4 (6.7)	35 (58.3)	20 (33.3)	1 (1.7)	0	**60 (7.8)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**505 (65.8)**	**208 (27.1)**	**43 (5.6)**	**12 (1.6)**	**0**	**768 (98.3)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	374	Grade 0	323 (94.4)	15 (4.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	1(0.3)	**342 (91.4)**
		Grade 1	7 (21.9)	24 (75.0)	1 (3.1)	0	0	**32 (8.6)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**330 (88.2)**	**39 (10.4)**	**3 (0.8)**	**1 (0.3)**	**1(0.3)**	**374 (95.7)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer.

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.1.4.

122

2.7.4.3.1.5 リンパ球（リンパ球数減少）

リンパ球数減少のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-5 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、リンパ球数の変動はほとんど認められなかった。リンパ球数減少がベースライン後に Grade 1 又は 2 に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった〔フルキンチニブ群 121 例（15.8%）、プラセボ群 65 例（17.4%）、以下同順〕。リンパ球数減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、投与群間で同程度であった〔28 例（3.7%）、10 例（2.7%）〕。

表 2.7.4.3-5　リンパ球数減少のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	895	Grade 0	561 (81.0)	71 (10.2)	51 (7.4)	9 (1.3)	1 (0.1)	**693 (77.4)**
		Grade 1	11 (10.9)	49 (48.5)	31 (30.7)	10 (9.9)	0	**101 (11.3)**
		Grade 2	5 (6.0)	17 (20.2)	44 (52.4)	16 (19.0)	2 (2.4)	**84 (9.4)**
		Grade 3	0	1 (6.3)	4 (25.0)	11 (68.8)	0	**16 (1.8)**
		Grade 4	0	0	0	0	1 (100)	**1 (0.1)**
		Total	**577 (64.5)**	**138 (15.4)**	**130 (14.5)**	**46 (5.1)**	**4 (0.4)**	**895 (98.2)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	767	Grade 0	500 (82.4)	59 (9.7)	40 (6.6)	7 (1.2)	1 (0.2)	**607 (79.1)**
		Grade 1	9 (11.4)	41 (51.9)	22 (27.8)	7 (8.9)	0	**79 (10.3)**
		Grade 2	5 (7.6)	14 (21.2)	34 (51.5)	11 (16.7)	2 (3.0)	**66 (8.6)**
		Grade 3	0	1 (7.1)	4 (28.6)	9 (64.3)	0	**14 (1.8)**
		Grade 4	0	0	0	0	1 (100)	**1 (0.1)**
		Total	**514 (67.0)**	**115 (15.0)**	**100 (13.0)**	**34 (4.4)**	**4 (0.5)**	**767 (98.2)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	374	Grade 0	238 (81.0)	27 (9.2)	26 (8.8)	3 (1.0)	0	**294 (78.6)**
		Grade 1	6 (14.0)	21 (48.8)	12 (27.9)	4 (9.3)	0	**43 (11.5)**
		Grade 2	3 (10.7)	1 (3.6)	21 (75.0)	3 (10.7)	0	**28 (7.5)**
		Grade 3	0	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (71.4)	0	**7 (1.9)**
		Grade 4	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	**2 (0.5)**
		Total	**247 (66.0)**	**50 (13.4)**	**60 (16.0)**	**16 (4.3)**	**1 (0.3)**	**374 (95.7)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.1.4.

124

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

単剤療法試験の各 ISAS 集団における血液生化学的検査の包括的データを ISS　5.2 に示した。血液生化学的検査項目のベースラインから最大 Grade への変化を ISS　表 ISS.5.4.2.4 に示した。本項では、主にベースラインから Grade 3 及び 4 への変動に焦点を当てる。

なお、ベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、表 2.7.4.3-6～表 2.7.4.3-11 の Grade 3 及び 4 に変動した被験者数を、ベースライン値があり、かつベースライン後の値が 1 つ以上ある被験者数で除して算出した。

2.7.4.3.2.1 アルカリホスファターゼ増加

ALP 増加のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-6 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、ALP 増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、投与群間で同様であり〔フルキンチニブ群 21 例（2.7%）、プラセボ群 11 例（2.9%）〕、Grade 4 の ALP 増加が認められた被験者はいなかった。ベースライン時に Grade 3 の ALP 増加が認められた被験者は、フルキンチニブ群で 17 例（2.2%）、プラセボ群で 14 例（3.7%）であった。ベースライン時に Grade 4 の ALP 増加が認められた被験者は、フルキンチニブ群では認められず、プラセボ群で 1 例（0.3%）であった。

表 2.7.4.3-6　アルカリホスファターゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	894	Grade 0	274 (59.6)	154 (33.5)	24 (5.2)	8 (1.7)	0	**460 (51.5)**
		Grade 1	154 (44.9)	108 (31.5)	65 (19.0)	16 (4.7)	0	**343 (38.4)**
		Grade 2	49 (69.0)	5 (7.0)	10 (14.1)	7 (9.9)	0	**71 (7.9)**
		Grade 3	14 (70.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	0	**20 (2.2)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**491 (54.9)**	**268 (30.0)**	**100 (11.2)**	**35 (3.9)**	**0**	**894 (98.1)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	766	Grade 0	241 (61.5)	129 (32.9)	15 (3.8)	7 (1.8)	0	**392 (51.2)**
		Grade 1	151 (51.9)	77 (26.5)	54 (18.6)	9 (3.1)	0	**291 (38.0)**
		Grade 2	48 (72.7)	5 (7.6)	8 (12.1)	5 (7.6)	0	**66 (8.6)**
		Grade 3	14 (82.4)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	**17 (2.2)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**454 (59.3)**	**212 (27.7)**	**78 (10.2)**	**22 (2.9)**	**0**	**766 (98.1)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	374	Grade 0	107 (60.1)	61 (34.3)	9 (5.1)	1 (0.6)	0	**178 (47.6)**
		Grade 1	65 (45.1)	43 (29.9)	28 (19.4)	8 (5.6)	0	**144 (38.5)**
		Grade 2	22 (59.5)	5 (13.5)	8 (21.6)	2 (5.4)	0	**37 (9.9)**
		Grade 3	12 (85.7)	0	2 (14.3)	0	0	**14 (3.7)**
		Grade 4	1 (100)	0	0	0	0	**1 (0.3)**
		Total	**207 (55.3)**	**109 (29.1)**	**47 (12.6)**	**11 (2.9)**	**0**	**374 (95.7)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer.

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.2.4.

126

2.7.4.3.2.2 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

ALT 増加のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-7 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、ALT 増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く〔フルキンチニブ群 29 例（3.8%）、プラセボ群 5 例（1.3%）〕、ALT 増加がベースライン後に Grade 4 に変動した被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

表 2.7.4.3-7　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	895	Grade 0	482 (62.2)	228 (29.4)	35 (4.5)	30 (3.9)	0	**775 (86.6)**
		Grade 1	45 (40.2)	51 (45.5)	10 (8.9)	6 (5.4)	0	**112 (12.5)**
		Grade 2	5 (71.4)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	**7 (0.8)**
		Grade 3	0	1 (100)	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**532 (59.4)**	**281 (31.4)**	**46 (5.1)**	**36 (4.0)**	**0**	**895 (98.2)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	767	Grade 0	409 (62.3)	193 (29.4)	30 (4.6)	25 (3.8)	0	**657 (85.7)**
		Grade 1	43 (42.2)	46 (45.1)	9 (8.8)	4 (3.9)	0	**102 (13.3)**
		Grade 2	5 (71.4)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	**7 (0.9)**
		Grade 3	0	1 (100)	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**457 (59.6)**	**241 (31.4)**	**40 (5.2)**	**29 (3.8)**	**0**	**767 (98.2)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	373	Grade 0	250 (78.6)	59 (18.6)	5 (1.6)	4 (1.3)	0	**318 (85.3)**
		Grade 1	21 (42.0)	23 (46.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0	**50 (13.4)**
		Grade 2	3 (100)	0	0	0	0	**3 (0.8)**
		Grade 3	2 (100)	0	0	0	0	**2 (0.5)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**276 (74.0)**	**82 (22.0)**	**10 (2.7)**	**5 (1.3)**	**0**	**373 (95.4)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer.

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.2.4.

128

2.7.4.3.2.3 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

AST 増加のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-8 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、AST 増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く〔フルキンチニブ群 30 例（3.9%）、プラセボ群 8 例（2.2%）〕、ベースライン後に Grade 4 に変動した被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-8　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	893	Grade 0	344 (52.3)	270 (41.0)	24 (3.6)	20 (3.0)	0	**658 (73.7)**
		Grade 1	68 (30.8)	116 (52.5)	24 (10.9)	13 (5.9)	0	**221 (24.7)**
		Grade 2	7 (53.8)	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (15.4)	0	**13 (1.5)**
		Grade 3	1 (100)	0	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**420 (47.0)**	**389 (43.6)**	**49 (5.5)**	**35 (3.9)**	**0**	**893 (98.0)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	765	Grade 0	284 (51.5)	229 (41.6)	20 (3.6)	18 (3.3)	0	**551 (72.0)**
		Grade 1	67 (33.5)	104 (52.0)	19 (9.5)	10 (5.0)	0	**200 (26.1)**
		Grade 2	7 (53.8)	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (15.4)	0	**13 (1.7)**
		Grade 3	1 (100)	0	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**359 (46.9)**	**336 (43.9)**	**40 (5.2)**	**30 (3.9)**	**0**	**765 (98.0)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	372	Grade 0	183 (68.3)	78 (29.1)	5 (1.9)	2 (0.7)	0	**268 (72.0)**
		Grade 1	31 (33.0)	51 (54.3)	6 (6.4)	6 (6.4)	0	**94 (25.3)**
		Grade 2	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	0	0	**8 (2.2)**
		Grade 3	2 (100)	0	0	0	0	**2 (0.5)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**219 (58.9)**	**131 (35.2)**	**14 (3.8)**	**8 (2.2)**	**0**	**372 (95.1)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer.

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.2.4.

2.7.4.3.2.4 血中ビリルビン増加

血中ビリルビン増加のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-9 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、いずれの投与群でもベースライン時に Grade 3 以上の血中ビリルビン増加が認められた被験者はいなかった。血中ビリルビン増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群と比較してプラセボ群で高かった〔フルキンチニブ群 49 例（6.4%）、プラセボ群 31 例（8.3%）〕。

表 2.7.4.3-9　血中ビリルビン増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	895	Grade 0	582 (69.4)	142 (16.9)	67 (8.0)	35 (4.2)	13 (1.5)	839 (93.7)
		Grade 1	8 (15.7)	15 (29.4)	23 (45.1)	5 (9.8)	0	51 (5.7)
		Grade 2	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	**5 (0.6)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**591 (66.0)**	**159 (17.8)**	**91 (10.2)**	**41 (4.6)**	**13 (1.5)**	**895 (98.2)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	767	Grade 0	481 (67.4)	132 (18.5)	58 (8.1)	32 (4.5)	11 (1.5)	**714 (93.1)**
		Grade 1	8 (16.3)	13 (26.5)	23 (46.9)	5 (10.2)	0	**49 (6.4)**
		Grade 2	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	**4 (0.5)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**490 (63.9)**	**146 (19.0)**	**82 (10.7)**	**38 (5.0)**	**11 (1.4)**	**767 (98.2)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	373	Grade 0	268 (77.9)	37 (10.8)	19 (5.5)	15 (4.4)	5 (1.5)	**344 (92.2)**
		Grade 1	3 (11.5)	5 (19.2)	7 (26.9)	10 (38.5)	1 (3.8)	**26 (7.0)**
		Grade 2	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	0	**3 (0.8)**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**273 (73.2)**	**42 (11.3)**	**27 (7.2)**	**25 (6.7)**	**6 (1.6)**	**373 (95.4)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.2.4.

132

2.7.4.3.2.5 血清中アミラーゼ増加

血清中アミラーゼ増加のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-10 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、血清アミラーゼ増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 8 例（2.5%）、プラセボ群 0 例〕。この 8 例のうち、急性膵炎を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-10　血清アミラーゼ増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	315	Grade 0	271 (88.3)	27 (8.8)	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	**307 (97.5)**
		Grade 1	1 (12.5)	4 (50.0)	0	3 (37.5)	0	**8 (2.5)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**272 (86.3)**	**31 (9.8)**	**4 (1.3)**	**6 (1.9)**	**2 (0.6)**	**315 (34.6)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	315	Grade 0	271 (88.3)	27 (8.8)	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	**307 (97.5)**
		Grade 1	1 (12.5)	4 (50.0)	0	3 (37.5)	0	**8 (2.5)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**272 (86.3)**	**31 (9.8)**	**4 (1.3)**	**6 (1.9)**	**2 (0.6)**	**315 (40.3)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	155	Grade 0	147 (94.8)	7 (4.5)	1 (0.6)	0	0	**155 (100)**
		Grade 1	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**147 (94.8)**	**7 (4.5)**	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**155 (39.6)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.2.4.

134

2.7.4.3.2.6 クレアチニン増加

クレアチニン増加のベースラインから最大 Grade への変化を表 2.7.4.3-11 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、クレアチニン増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者の割合は、フルキンチニブ群と比較してプラセボ群で高かった〔フルキンチニブ群 2 例（0.3%）、プラセボ群 4 例（1.1%）〕。ベースライン後に Grade 4 のクレアチニン増加が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.4.3-11　クレアチニン増加のベースラインから最大 Grade へのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Treatment	n[b]	Baseline Grade	Maximum post-baseline grade[a]					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
ISAS-Expanded mCRC (N = 911)	896	Grade 0	381 (45.4)	414 (49.3)	43 (5.1)	2 (0.2)	0	**840 (93.8)**
		Grade 1	8 (14.8)	41 (75.9)	5 (9.3)	0	0	**54 (6.0)**
		Grade 2	1 (100)	0	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 3	1 (100)	0	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**391(43.6)**	**455 (50.8)**	**48 (5.4)**	**2 (0.2)**	**0**	**896 (98.4)**
ISAS-mCRC: Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 781)	768	Grade 0	363 (50.6)	313 (43.7)	39 (5.4)	2 (0.3)	0	**717 (93.4)**
		Grade 1	6 (12.2)	38 (77.6)	5 (10.2)	0	0	**49 (6.4)**
		Grade 2	1 (100)	0	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 3	1 (100)	0	0	0	0	**1 (0.1)**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**371 (48.3)**	**351 (45.7)**	**44 (5.7)**	**2 (0.3)**	**0**	**768 (98.3)**
ISAS-mCRC: Placebo (N = 391)	374	Grade 0	212 (59.2)	125 (34.9)	17 (4.7)	4 (1.1)	0	**358 (95.7)**
		Grade 1	1 (6.3)	15 (93.8)	0	0	0	**16 (4.3)**
		Grade 2	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 3	0	0	0	0	0	**0**
		Grade 4	0	0	0	0	0	**0**
		Total	**213 (57.0)**	**140 (37.4)**	**17 (4.5)**	**4 (1.1)**	**0**	**374 (95.7)**

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

[b] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

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

For each parameter, the percentage in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentage in the other column/rows are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.2.4.

136

2.7.4.3.2.7 肝機能検査値異常の要約

単剤療法試験の各 ISAS 集団における肝機能検査値異常の包括的データを ISS 5.2 に示した。肝機能検査値異常が 1 件以上認められた被験者数及びその頻度を表 2.7.4.3-12 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、肝機能検査値（ALT、AST、ALP 及び総ビリルビン）の上昇が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。DILI の可能性を示唆する Hy's law の基準に該当した被験者の割合は、投与群間で同程度であった。以下に詳述する。

（1）アラニンアミノトランスフェラーゼ

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の 781 例中 767 例及びプラセボ群の 391 例中 374 例で ALT 値の欠測はなかった。いずれの投与群でも ALT 増加が ULN の 20 倍を超えた被験者はいなかった。ULN の 3 倍超～20 倍以下の ALT 増加が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった〔フルキンチニブ群 107 例（13.9%）、プラセボ群 22 例（5.9%）〕。ALT 増加が 5 週間を超えて ULN の 5 倍超であった被験者は、フルキンチニブ群で 1 例（0.1%）であり、プラセボ群では認められなかった。

肝転移の有無別に検討した。フルキンチニブ群では、肝転移が認められた被験者 541 例及び肝転移が認められなかった被験者 226 例に ALT 値の欠測はなかった。各基準の被験者の割合は、ULN の 3 倍超～5 倍以下（肝転移あり 10.0%、肝転移なし 4.4%）を除き、肝転移の有無にかかわらず同程度（5%未満の差）であった。

プラセボ群では、肝転移が認められた被験者 263 例及び肝転移が認められなかった被験者 111 例に ALT 値の欠測はなかった。各基準の被験者の割合は、肝転移の有無にかかわらず同程度（5%未満の差）であった（ISS 表 ISS.5.4.1.5）。

（2）アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の 781 例中 767 例及びプラセボ群の 391 例中 374 例で AST 値の欠測はなかった。いずれの投与群でも AST 増加が ULN の 20 倍を超えた被験者はいなかった。ULN の 3 倍超～20 倍以下の AST 増加が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群 135 例（17.6%）、プラセボ群 63 例（16.8%）〕。AST 増加が 5 週間を超えて ULN の 5 倍超であった被験者は、フルキンチニブ群で 1 例（0.1%）、プラセボ群で 2 例（0.5%）であった。

肝転移の有無別に検討した。フルキンチニブ群では、肝転移が認められた被験者 541 例及び肝転移が認められなかった被験者 226 例に AST 値の欠測はなかった。各基準の被験者の割合は、ULN の 3 倍超～5 倍以下（肝転移あり 15.0%、肝転移なし 3.1%）を除き、肝転移の有無にかかわらず同程度（5%未満の差）であった。

プラセボ群では、肝転移が認められた被験者 263 例及び肝転移が認められなかった被験者 111 例に AST 値の欠測はなかった。各基準の被験者の割合は、ULN の 3 倍超～5 倍以下（肝転移あり 13.7%、肝転移なし 0%）及び 5 倍超～8 倍以下（肝転移あり 7.2%、肝転移なし 0.9%）を除き、肝転移の有無にかかわらず同程度（5%未満の差）であった（ISS 表 ISS.5.4.1.5）。

（3）総ビリルビン

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の 781 例中 767 例、プラセボ群の 391 例中 373 例で総ビリルビン値の欠測はなかった。総ビリルビン増加が ULN の 1.5 倍超～2 倍以下であった被験者は、フルキンチニブ群で 80 例（10.4%）、プラセボ群で 32 例（8.6%）であり、ULN の 2 倍超の被験者は、フルキンチニブ群で 86 例（11.2%）、プラセボ群で 39 例（10.5%）であった。

肝転移の有無別に検討した。フルキンチニブ群では、肝転移が認められた被験者 541 例及び肝転移が認められなかった被験者 226 例に総ビリルビン値の欠測はなかった。総ビリルビン増加が ULN の 1.5 倍超～2 倍以下の被験者の割合は、肝転移の有無にかかわらず同程度（5%未満の差）であったが、ULN の 2 倍超の被験者の割合は、肝転移が認められた被験者では肝転移が認められなかった被験者と比較して高かった（肝転移あり 14.6%、肝転移なし 3.1%）。

プラセボ群では、肝転移が認められた被験者 262 例及び肝転移が認められなかった被験者 111 例に総ビリルビン値の欠測はなかった。総ビリルビン増加が ULN の 1.5 倍超～2 倍以下の被験者の割合は、肝転移が認められた被験者で 12.2%、肝転移が認められなかった被験者で 0%、ULN の 2 倍超の被験者の割合は、肝転移が認められた被験者で 14.5%及び肝転移が認められなかった被験者で 0.9%であった（ISS　表 ISS.5.4.1.5）。

（4）アルカリホスファターゼ

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の 781 例中 767 例及びプラセボ群の 391 例中 374 例で ALP 値の欠測はなかった。ALP 増加が ULN の 1.5 倍超～2 倍以下の被験者は、フルキンチニブ群で 254 例（33.1%）、プラセボ群で 90 例（24.1%）であり、ULN の 2 倍超の被験者は、フルキンチニブ群で 269 例（35.1%）、プラセボ群で 137 例（36.6%）であった。

肝転移の有無別に検討した。フルキンチニブ群では、肝転移が認められた被験者 541 例及び肝転移が認められなかった被験者 226 例に ALP 値の欠測はなかった。いずれの基準でも肝転移が認められた被験者の割合は肝転移が認められなかった被験者と比較して高く、ULN の 1.5 倍超～2 倍以下の被験者の割合は肝転移が認められた被験者で 38.8%、肝転移が認められなかった被験者で 19.5%、ULN の 2 倍超の被験者の割合は肝転移が認められた被験者で 45.7%、肝転移が認められなかった被験者で 9.7%であった。

プラセボ群では、肝転移が認められた被験者 263 例及び肝転移が認められなかった被験者 111 例に ALP 値の欠測はなかった。ALP 増加が ULN の 1.5 倍超～2 倍以下の被験者の割合は肝転移が認められた被験者で 27.4%、肝転移が認められなかった被験者で 16.2%、ULN の 2 倍超の被験者の割合は肝転移が認められた被験者で 47.5%、肝転移が認められなかった被験者で 10.8%であった（ISS　表 ISS.5.4.1.5）。

（5）重篤な薬物肝毒性の評価

ISAS-mCRC 集団では、重篤な薬物肝毒性の評価（eDISH）基準に該当する被験者の割合は、投与群間で同程度であった。

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群及びプラセボ群ともに、eDISH の各基準における被験者の割合は、肝転移が認められた被験者で肝転移が認められなかった被験者と比較して高かった（ISS　表 ISS.5.4.1.5）。

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群及びプラセボ群における eDISH プロットを図 2.7.4.3-1 に示した。eDISH プロットは、薬剤の重篤な肝毒性プロファイルを評価するためのスクリーニングツールであり、総ビリルビンと ALT の最大測定値の相関をいずれも ULN の倍数単位の対数／対数で示し、Hy's law の閾値（ALT が ULN の 3 倍かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍）を水平及び垂直の線で示した。eDISH プロットでは、Hy's law の基準（すなわち、ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ ALP が ULN の 2 倍未満）に該当する可能性のある被験者が右上の区分に表示される。これらのプロットに基づくと、ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群及びプラセボ群ともに、ほとんどの被験者の肝機能検査値は正常範囲内であった。eDISH プロットの右上の Hy's law の基準に該当する被験者は、フルキンチニブ群で 30 例（3.8%）、プラセボ群で 9 例（2.3%）であったが、eDISH プロットには 2 つの明らかな限界があることが認識されている。1 つは、ALT とビリルビンの最大測定値がみられた順序（どちらが先か）及び両最大値が発現した時期の間隔が示されていないことである。臨床的観点からは、ALT 増加と同時又はその直後にビリルビンが増加した場合のみが肝障害による肝機能低下を示す可能性があるため、これらの最大測定値が観察された時期は極めて重要である。また、最大測定値が観察された時期の間隔が長い（例えば 4 週間を超える）場合も、因果関係が否定される可能性がある。もう 1 つは、ALT 増加の最大観察値の時点の ALP 値が示されないことである。したがって、標準的な eDISH プロットは、一般に薬剤の肝安全性プロファイルを評価するスクリーニングツールとして使用される。

このように、eDISH プロット及び表 2.7.4.3-12 から、Hy's law を示唆する肝機能検査値上昇が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった。

（6）Hy’s Law

Hy’s law の基準は、ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ ALP が ULN の 2 倍未満である。

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の 781 例中 767 例及びプラセボ群の 391 例中 373 例で Hy's law を評価する項目の欠測はなかった。Hy's law の基準に該当した被験者は、フルキンチニブ群で 2 例（0.3%）、プラセボ群で 3 例（0.8%）であった。フルキンチニブ群で Hy's law の基準に該当した 2 例を以下に示す。

- 被験者 [redacted] は、FRESCO 試験に参加した 5[redacted] 歳のアジア人（漢民族、ヒスパニック／ラテン系以外）の中国人女性で、ステージ III の結腸・直腸癌を有し、骨、肝臓及び肺への転移が認められた。被験者は、ラルチトレキセド、ホリナートカルシウム、フルオロウラシル、オキサリプラチン、植物製剤（brucea javanica 油エマルジョン）及びイリノテカンを含む複数の全身化学療法を受けていた。肝臓に対する放射線療法歴及び発熱の既往があった。ベースライン時の肝機能検査値は正常であった。フルキンチニブの初回投与から 22 日後に肝機能検査値の上昇が認められ、総ビリルビン値 30.1 µmol/L（ULN の 1.4 倍）及び直接ビリルビン値 8.3 µmol/L（ULN の 1.2 倍）であった。ALT、

AST 及び ALP は正常範囲内であった〔ALT 値 30 U/L（正常範囲：10～49 U/L）、AST 値 42 U/L（正常範囲：0～45 U/L）、ALP 値 100 U/L（正常範囲：45～129 U/L）〕。被験者は、Day 29 から Day 37 までポリエンホスファチジルコリン 1.368 g を 1 日 1 回経口投与を受けた。Day 36 に ALT 増加（2018 U/L、ULN の 40 倍超）、AST 増加（1465 U/L、ULN の 30 倍超）、総ビリルビン増加（48.2 µmol/L、ULN の 2.3 倍）、直接ビリルビン増加（27.6 µmol/L、ULN の 4.1 倍）及び ALP 増加（255 U/L、ULN の 2 倍）が認められた。その後、被験者は重篤な肝機能異常（Grade 4）により同日入院した。被験者はポリエンホスファチジルコリン及びビフェンダートで治療された。Day 36 に実施した腹部ドップラー超音波検査で肝臓に不均一なエコー腫瘤を認め、それは以前の検査（日付の報告なし）よりも大きかった。同日、肝機能異常により治験薬の投与は中止された。被験者は、ポリエンホスファチジルコリン、イソグリチルリチン酸マグネシウム、グルタチオン及びウルソデオキシコール酸を含む支持療法を継続した。初回投与 85 日後の臨床検査では、ALT（6 U/L）、AST（21 U/L）及び総ビリルビン（15.3 µmol/L）は正常範囲内、ALP 値 134 U/L（ULN の 1 倍）、直接ビリルビン値 8.4 µmol/L（ULN の 1.2 倍）であり、肝機能検査値の低下が認められた。疲労及び皮膚黄疸が認められた（観察日の報告なし）。ウイルス検査は陰性であった。肝機能異常の事象は、被験者が試験を中止した時点で未回復であった。治験責任医師は、Grade 4 の肝機能異常はフルキンチニブと関連があるかもしれないと評価した。治験依頼者は、事象の時間的関連性及び本剤の既知の薬理作用に基づき、Grade 4 の肝機能異常はフルキンチニブと関連があるかもしれないと評価した。しかし、Day 36 のエコー検査でベースラインにみられた肝転移の増大がみられており、これも肝機能異常の原因の 1 つとなりうる（FRESCO 試験　Patient Narratives）。

- 被験者 [redacted] は、FRESCO-2 試験に参加したスペインの 6[redacted] 歳白人（ヒスパニック系／ラテン系以外）男性で、結腸（左脾彎曲部、下行結腸、横行結腸、S 状結腸）及び直腸に Stage IV の結腸・直腸癌を有し、肺及びリンパ節（縦隔／肺門／後腹膜）への転移がみられた。過去に投与された抗がん治療は、ベバシズマブ及びホリナートカルシウム／フルオロウラシル／イリノテカン塩酸塩、カペシタビン／オキサリプラチン、セツキシマブ及びイリノテカン、チピラシル塩酸塩／トリフルリジン及びレゴラフェニブであった。放射線療法歴はなかった。2 型糖尿病及び高血圧の既往があった。併用薬は、フェノフィブラート、メトホルミン、ピタバスタチン、メタミゾール及びコデインなどであった。被験者は、1 サイクルの治験薬投与を完了後、疾患進行のため治験薬の投与を中止した。スクリーニング時の肝機能検査値は正常であり、AST 値 29 U/L、ALT 値 14 U/L、ALP 値 31 U/L であった。サイクル 1 の Day 21 の肝機能検査値は AST 値 26 U/L、ALT 値 15 U/L、ALP 値 32 U/L であった。しかし、治験薬初回投与から 58 日後に肝機能検査値が上昇し、AST 値 171 U/L（正常範囲：5～33 U/L）、ALT 値 270 U/L（正常範囲：5～45 U/L）、ALP 値 109 U/L（正常範囲：40～130 U/L）、総ビリルビン値 4.8 mg/dL（正常範囲：0.2～1.0 mg/dL）であった。また、血糖値は 213 mg/dL（正常範囲：70～110 mg/dL）、乳酸脱水素酵素は 260 U/L（正常範囲：135～225 U/L）と高かった。これらの肝機能検査値上昇は、治験責任医師により臨床的に重要ではなく、有害事象ではないと判断された。

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、肝転移が認められた被験者 541 例及び肝転移が認められなかった被験者 226 例の肝機能検査値に欠測はなかった。Hy's law の基準に該当する肝機能異常を発現した被験者の割合は、肝転移が認められた被験者で 0.2%、肝転移が認められなかった被験者で 0.4%であった。ISAS-mCRC 集団のプラセボ群では、肝転移が認められた被験者 262 例及び肝転移が認められなかった被験者 111 例の肝機能検査値に欠測はなかった。Hy's law の基準に該当する肝機能異常を発現した被験者の割合は、肝転移が認められた被験者で 1.1%であり、肝転移が認められなかった被験者では該当する被験者はいなかった（ISS　表 ISS.5.4.1.5）。

表 2.7.4.3-12 肝機能検査値異常が 1 件以上認められた被験者の割合
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Parameter (units)	Criteria	ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 [a] (N = 781)	ISAS-mCRC Placebo (N = 391)	ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1[a] (N = 911)
ALT (U/L)	n	767	374	895
	> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	64 (8.3)	16 (4.3)	73 (8.2)
	> 5 x ULN and ≤ 8 x ULN	30 (3.9)	5 (1.3)	34 (3.8)
	> 8 x ULN and ≤ 10 x ULN	6 (0.8)	1 (0.3)	9 (1.0)
	> 10 x ULN and ≤ 20 x ULN	7 (0.9)	0	8 (0.9)
	> 20 x ULN	0	0	0
	> 5 x ULN for more than 5 weeks	1 (0.1)	0	1 (0.1)
AST (U/L)	n	767	374	895
	> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	88 (11.5)	36 (9.6)	100 (11.2)
	> 5 x ULN and ≤ 8 x ULN	33 (4.3)	20 (5.3)	37 (4.1)
	> 8 x ULN and ≤ 10 x ULN	3 (0.4)	4 (1.1)	5 (0.6)
	> 10 x ULN and ≤ 20 x ULN	11 (1.4)	3 (0.8)	11 (1.2)
	> 20 x ULN	0	0	0
	> 5 x ULN for more than 5 weeks	1 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.1)
ALT (U/L) or AST (U/L)	n	767	374	895
	> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	115 (15.0)	45 (12.0)	131 (14.6)
	> 5 x ULN and ≤ 8 x ULN	50 (6.5)	23 (6.1)	57 (6.4)
	> 8 x ULN and ≤ 10 x ULN	7 (0.9)	5 (1.3)	12 (1.3)
	> 10 x ULN and ≤ 20 x ULN	16 (2.1)	3 (0.8)	17 (1.9)
	> 20 x ULN	0	0	0
	> 5 x ULN for more than 5 weeks	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.2)
Total bilirubin (μmol/L)	n	767	373	895
	> 1.5 x ULN and ≤ 2 x ULN	80 (10.4)	32 (8.6)	91 (10.2)
	> 2 x ULN	86 (11.2)	39 (10.5)	93 (10.4)
ALP (U/L)	n	767	374	895
	> 1.5 x ULN and ≤ 2 x ULN	254 (33.1)	90 (24.1)	299 (33.4)
	> 2 x ULN	269 (35.1)	137 (36.6)	317 (35.4)
DILI	n	767	374	895
	AST or ALT > 3 x ULN and (total bilirubin > 2 x ULN or INR > 1.5)	44 (5.7)	22 (5.9)	52 (5.8)
	AST or ALT > 3 x ULN and total bilirubin > 1.5 x ULN	55 (7.2)	28 (7.5)	62 (6.9)
	AST or ALT > 3 x ULN and total bilirubin > 2 x ULN	44 (5.7)	21 (5.6)	50 (5.6)
Hy's law	n	767	373	895
	ALT or AST > 3 x ULN, and ALP < 2 x ULN, and total bilirubin > 2 x ULN	2 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.2)

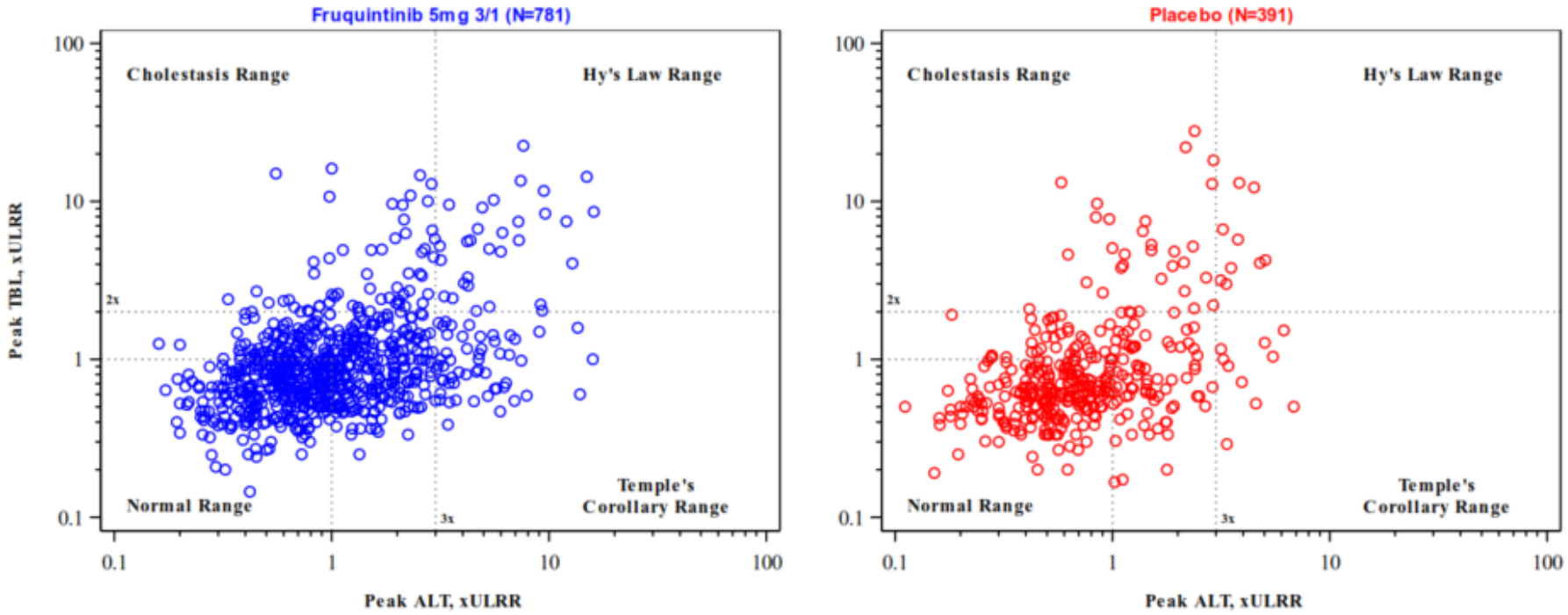
ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; DILI = drug induced liver injury; INR = international normalized ratio; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; ULN = upper limit normal

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

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.4.1.5.

図 2.7.4.3-1　eDISH プロット（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団）



ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; eDISH = evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; TBL = Total bilirubin; ULRR = Upper limit of the reference range

Hy's Law Range: AST and/or ALT ≥ 3 x ULRR and total bilirubin ≥ 2 x ULRR.

Cholestasis Range: AST and/or ALT < 3 x ULRR and total bilirubin ≥ 2 x ULRR.

Temple's Corollary Range: AST and/or ALT ≥ 3x ULRR and total bilirubin < 2 x ULRR.

Normal Range: AST and/or ALT ≤ ULRR and total bilirubin ≤ ULRR.

The term "3/1" meaning a dosing schedule of 3-weeks on/ 1-week off of each 28-day cycle.

Integrated Safety Analysis Set - Metastatic Colorectal Cancer (ISAS-mCRC) includes data from all patients in the three randomized, double-blind, placebo controlled mCRC studies (ie 2012-013-00CH1; 2013-013-00CH1/FRESCO; 2019-013-GLOB1/FRESCO-2) who received at least 1 dose of study drug (fruquintinib or placebo).

Source: Figure ISS.1.3.5.7.

143

2.7.4.3.3 尿検査

尿検査のデータは、試験ごとに様々な報告及び収集方法で収集された。したがって、尿検査データは併合しなかった（ISS 統計解析計画書）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目（併合解析）

2.7.4.4.1 バイタルサイン

単剤療法試験の各 ISAS 集団におけるバイタルサインの包括的データを ISS　11.2 に示した。投与期間中に臨床的に意義のあると思われるバイタルサイン測定結果が 1 回以上みられた被験者の要約を表 2.7.4.4-1 に示した。なお、表中の割合の母数は、バイタルサイン項目ごとの欠測値のない被験者数とした。

ISAS-mCRC 集団では、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの上昇がみられた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった（収縮期血圧の 20 mmHg 超上昇：フルキンチニブ群 48.0%及びプラセボ群 14.7%、拡張期血圧の 20 mmHg 超上昇：フルキンチニブ群 27.5%及びプラセボ群 5.9%、以下同順）。収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの低下がみられた被験者の割合は投与群間で同程度であった（収縮期血圧の 20 mmHg 超低下：20.1%及び 19.6%、拡張期血圧の 20 mmHg 超低下：3.8%及び 4.0%）。

心拍数のベースラインからの増加がみられた被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった（20 拍／分を超える増加：26.6%及び 23.2%）。心拍数のベースラインからの減少がみられた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった（20 拍／分を超える減少：16.2%及び 8.1%）。

体重のベースラインからの増加がみられた被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった（5%以上の増加：9.4%及び 10.5%）。体重のベースラインからの減少がみられた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群よりも高かった（5%以上の減少：69.4%及び 27.8%）。

ISAS-拡大 mCRC 集団のバイタルサインの結果は、概して ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群と同等であった。

表 2.7.4.4-1 投与期間中に発現した臨床的に意義がある可能性があるバイタルサインの要約
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

		ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
		Fruquintinib 5 mg 3/1 [a]	Placebo	Fruquintinib 5 mg 3/1 [a]
Parameter (units)	Criteria	(N = 781)	(N = 391)	(N = 911)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	767	374	895
	≥ 160 - < 180	95 (12.4)	9 (2.4)	117 (13.1)
	≥ 180	13 (1.7)	1 (0.3)	18 (2.0)
	≤ 90	33 (4.3)	11 (2.9)	35 (3.9)
	n	767	373	895
	≥ 180 and an increase ≥ 20 from baseline	13 (1.7)	0	18 (2.0)
	increase from baseline			
	> 20 - ≤ 40	311 (40.5)	53 (14.2)	386 (43.1)
	> 40	57 (7.4)	2 (0.5)	69 (7.7)
	decrease from baseline			
	> 20 - ≤ 40	147 (19.2)	65 (17.4)	178 (19.9)
	> 40	7 (0.9)	8 (2.1)	7 (0.8)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	767	374	895
	≥ 100 - < 105	101 (13.2)	4 (1.1)	127 (14.2)
	≥ 105	64 (8.3)	4 (1.1)	76 (8.5)
	≤ 50	11 (1.4)	8 (2.1)	11 (1.2)
	n	767	373	895
	≥ 105 and an increase ≥ 15 from baseline	63 (8.2)	4 (1.1)	75 (8.4)
	increase from baseline			
	> 20 - ≤ 40	203 (26.5)	20 (5.4)	248 (27.7)
	> 40	8 (1.0)	2 (0.5)	9 (1.0)
	decrease from baseline			
	> 20 - ≤ 40	28 (3.7)	15 (4.0)	37 (4.1)
	> 40	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Heart Rate (beats/min)	n	766	372	894
	≥ 120	34 (4.4)	19 (5.1)	47 (5.3)
	≤ 50	9 (1.2)	3 (0.8)	15 (1.7)
	n	766	370	894
	increase from baseline			
	> 20 - ≤ 40	189 (24.7)	78 (21.1)	231 (25.8)
	> 40	15 (2.0)	8 (2.2)	20 (2.2)
	decrease from baseline			
	> 20 - ≤ 40	112 (14.6)	28 (7.6)	153 (17.1)
	> 40	12 (1.6)	2 (0.5)	16 (1.8)

表 2.7.4.4-1　投与期間中に発現した臨床的に意義がある可能性があるバイタルサインの要約（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

		ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
		Fruquintinib 5 mg 3/1 [a]	Placebo	Fruquintinib 5 mg 3/1 [a]
Parameter (units)	Criteria	(N = 781)	(N = 391)	(N = 911)
Weight (kg)	n	767	371	853
	percentage increase from baseline			
	≥ 5 – < 10%	51 (6.6)	29 (7.8)	55 (6.4)
	≥ 10 - < 20%	18 (2.3)	9 (2.4)	20 (2.3)
	≥ 20%	3 (0.4)	1 (0.3)	4 (0.5)
	percentage decrease from baseline			
	≥ 5 – < 10%	342 (44.6)	72 (19.4)	393 (46.1)
	≥ 10 - < 20%	166 (21.6)	29 (7.8)	189 (22.2)
	≥ 20%	24 (3.1)	2 (0.5)	26 (3.0)

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

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

The percentages are based on the number of patients (n) with non-missing values of the specified parameters during the treatment period.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.6.1.2.

2.7.4.4.2 身体的所見

フルキンチニブの臨床試験では、身体的所見に関する個別のデータは収集しなかった。なお、体重の評価は 2.7.4.4.1 に記載した。

2.7.4.4.3 安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.3.1 心電図

（1）全般情報

Human *ether-à-go-go* 関連遺伝子（hERG）アッセイの結果、フルキンチニブ及びそのヒト主要代謝物である M11 の 50%阻害濃度は臨床での最高血漿中濃度（C_{max}）値を大きく上回ったことから、心拍数で補正した QT 間隔（QTc）延長の可能性は低いことが示された（2.6.2.4.1.1）。また、濃度－QTc 解析（2.7.2.3.3.4）の結果、フルキンチニブ濃度と対象集団固有のべき係数で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcP）の間に統計学的に有意な関係は認められなかった。また、M11 濃度とΔQTcP との相関は統計学的に有意であったものの、フルキンチニブの臨床推奨用量を投与時の定常状態における M11 濃度の 2 倍の濃度におけるプラセボで補正したΔQTcP（ΔΔQTcP）の平均値の 90% CI の上限は 10 msec を十分に下回っていた。さらに、カテゴリカル解析及び時点別解析のいずれにおいても、フルキンチニブの臨床推奨用量を投与後に臨床的に意味のある QT 延長は認められなかった。

フルキンチニブ投与中にみられたベースラインからの QT 延長はほとんどが一過性であり、治験薬の投与を変更することなく回復した。これらの変化及び心臓の QT 関連事象の評価における交絡因子には、糖尿病、心血管疾患、血栓・塞栓事象、甲状腺機能障害などの併存す

る全身性疾患、複数の併用薬の使用、及び少数例ではあるが試験登録前の心臓ペースメーカーの装着が含まれる。

FRESCO-2 試験及び安全性併合解析（ISAS-mCRC 集団）では、500 msec を超える QTcF 延長及び／又はベースラインから 60 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であった。

安全性併合解析の ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団における臨床的に意義がある可能性のある QT 延長を示す有害事象を検索した結果、特定された事象はわずかであり（心電図 QT 延長、失神、突然死、心室性不整脈及び心停止）、これらの発現頻度は投与群間で同程度であった（ISS　表 ISS.5.3.2.16.2）。これらの症例を詳細に評価した結果、併存する全身性疾患（心疾患及びそれ以外の疾患）を含む交絡因子又は合併症の存在が示され、これらの事象が QT 延長に関連することを示唆するエビデンスはない。

これまでに得られたすべての非臨床及び臨床の心臓に関する安全性データから、フルキンチニブは臨床的に意義のある QT 延長と関連しないことが示唆されている。詳細は QT 評価報告書に示した（5.3.5.3-6）。

（2）心電図データの併合解析

単剤療法試験の各 ISAS 集団における心電図の包括的データを ISS　11.1 に示した。投与期間中に臨床的に意義があると思われる 12 誘導心電図の結果が 1 回以上みられた被験者の要約を表 2.7.4.4-2 に示した。

心拍数、PR 間隔及び RR 間隔の変化がみられた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。

ISAS-mCRC 集団では、QTcF のベースラインから 30 msec を超える延長がみられた被験者の割合で 5.0%を超える差があった（フルキンチニブ群 15.8%、プラセボ群 8.5%）。QTcF が 500 msec を超えた被験者は、フルキンチニブ群で 12 例（1.5%）、プラセボ群で 2 例（0.5%）であった。

表 2.7.4.4-2　投与期間中に発現した臨床的に意義がある可能性がある 12 誘導心電図所見の要約（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Parameter (units)	Criteria	ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 [a] (N = 781)	ISAS-mCRC Placebo (N = 391)	ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 [a] (N = 911)
Heart rate (bpm)	N	781	389	911
	< 50 bpm	34 (4.4)	5 (1.3)	45 (4.9)
	> 120 bpm	31 (4.0)	15 (3.9)	36 (4.0)
PR Interval (msec)	N	777	383	906
	≥ 210 msec	25 (3.2)	7 (1.8)	40 (4.4)
RR Interval (msec)	N	774	383	904
	< 500 msec	39 (5.0)	19 (5.0)	69 (7.6)
	> 1200 msec	25 (3.2)	3 (0.8)	34 (3.8)
QRS Interval (msec)	N	781	388	911
	≤ 50 msec	8 (1.0)	1 (0.3)	11 (1.2)
	≥ 120 msec	54 (6.9)	28 (7.2)	65 (7.1)
QT Interval (msec)	N	781	388	911
	≤ 300 msec	53 (6.8)	17 (4.4)	60 (6.6)
	≥ 500 msec	10 (1.3)	1 (0.3)	10 (1.1)
QTc Fridericia Interval (msec)	N	780	389	910
	≤ 300 msec	6 (0.8)	1 (0.3)	6 (0.7)
	> 450 msec	86 (11.0)	29 (7.5)	123 (13.5)
	> 480 msec	23 (2.9)	4 (1.0)	32 (3.5)
	> 500 msec	12 (1.5)	2 (0.5)	18 (2.0)
	Increase from baseline > 30 msec	123 (15.8)	33 (8.5)	146 (16.0)
	Increase from baseline > 60 msec	27 (3.5)	7 (1.8)	36 (4.0)
	> 450 msec and increase from baseline > 30 msec	39 (5.0)	9 (2.3)	56 (6.2)
	> 450 msec and increase from baseline > 60 msec	20 (2.6)	2 (0.5)	28 (3.1)
	> 480 msec and increase from baseline > 30 msec	17 (2.2)	1 (0.3)	24 (2.6)
	> 480 msec and increase from baseline > 60 msec	13 (1.7)	1 (0.3)	18 (2.0)
	> 500 msec and increase from baseline > 30 msec	11 (1.4)	1 (0.3)	16 (1.8)
	> 500 msec and increase from baseline > 60 msec	10 (1.3)	1 (0.3)	15 (1.6)

ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

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

The percentages are based on the number of patients (n) with non-missing values of the specified parameters during the treatment period.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.5.1.2.

2.7.4.4.3.2 ECOG Performance Status

単剤療法試験の各 ISAS 集団における ECOG performance status の包括的データを ISS 11.3 に示した。投与サイクル別の ECOG performance status の要約を ISS　表 ISS.5.7.1.1 に

示した。また、ECOG performance status のベースライン値と最悪値のシフトテーブルを表 2.7.4.4-3 に示した。

ベースライン後の ECOG performance status が 5 であった被験者はいなかった。

ISAS-mCRC 集団では、フルキンチニブ群の 781 例中 764 例（97.8%）及びプラセボ群の 391 例中 372 例（95.1%）で ECOG スコアの欠測はなかった。ベースライン後に ECOG performance status 2 以上に変動した被験者の割合は、投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群 203 例（26.6%）、プラセボ群 90 例（24.2%）〕。

表 2.7.4.4-3　ECOG performance status スコアのベースラインから最大スコアへのシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

			Maximum Post-baseline Grade[b]						
Treatment	**n[a]**	**Baseline Grade**	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Grade 5**	**Total**
ISAS-Expanded mCRC	892	Grade 0	109 (34.2)	153 (48.0)	41 (12.9)	14 (4.4)	2 (0.6)	0	**319 (35.8)**
Fruquintinib 5 mg 3/1[c]		Grade 1	6 (1.0)	397 (69.3)	111 (19.4)	53 (9.2)	6 (1.0)	0	**573 (64.2)**
(N = 911)		**Total**	**115 (12.9)**	**550 (61.7)**	**152 (17.0)**	**67 (7.5)**	**8 (0.9)**	**0**	**892 (97.9)**
ISAS-mCRC	764	Grade 0	93 (34.1)	128 (46.9)	38 (13.9)	13 (4.8)	1 (0.4)	0	**273 (35.7)**
Fruquintinib 5 mg 3/1 [c]		Grade 1	5 (1.0)	335 (68.2)	94 (19.1)	51 (10.4)	6 (1.2)	0	**491 (64.3)**
(N = 781)		**Total**	**98 (12.8)**	**463 (60.6)**	**132 (17.3)**	**64 (8.4)**	**7 (0.9)**	**0**	**764 (97.8)**
ISAS-mCRC	372	Grade 0	62 (44.6)	55 (39.6)	16 (11.5)	5 (3.6)	1 (0.7)	0	**139 (37.4)**
Placebo		Grade 1	4 (1.7)	161 (69.1)	40 (17.2)	24 (10.3)	4 (1.7)	0	**233 (62.6)**
(N = 391)		**Total**	**66 (17.7)**	**216 (58.1)**	**56 (15.1)**	**29 (7.8)**	**5 (1.3)**	**0**	**372 (95.1)**

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer

[a] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least 1 non-missing post-baseline laboratory test results.

[b] Maximum post-baseline grade is the worst grade among all post-baseline assessments during the treatment period.

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

For each parameter, the percentages in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentages in the other column/row are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.7.1.2.

150

2.7.4.4.3.3 左室駆出率

単剤療法試験の各 ISAS 集団における LVEF の包括的データを ISS 11.4 に示した。心機能（LVEF 評価）の投与前後のシフトテーブルを表 2.7.4.4-4 に示した。

ISAS-mCRC 集団では、ベースライン後に臨床的に意義のある LVEF 値の変動がみられた被験者の割合はフルキンチニブ群で 685 例中 13 例（1.9%）、プラセボ群で 298 例中 4 例（1.3%）であり、投与群間で同程度であった。

表 2.7.4.4-4 LVEF 評価の投与前後のシフトテーブル
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

			Maximum Post-baseline Interpretation[b]			
Treatment	n[a]	Baseline Interpretation	Normal	Abnormal - NCS	Abnormal – CS	Total
ISAS-Expanded mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1[c] (N = 911)	790	Normal	481 (82.6)	87 (14.9)	14 (2.4)	**582 (73.7)**
		Abnormal - NCS	39 (19.5)	158 (79.0)	3 (1.5)	**200 (25.3)**
		Abnormal – CS	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	**8 (1.0)**
		Total	**523 (66.2)**	**248 (31.4)**	**19 (2.4)**	**790 (86.7)**
ISAS-mCRC Fruquintinib 5 mg 3/1 [c] (N = 781)	685	Normal	404 (82.3)	76 (15.5)	11 (2.2)	**491 (71.7)**
		Abnormal - NCS	35 (18.7)	150 (80.2)	2 (1.1)	**187 (27.3)**
		Abnormal – CS	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	**7 (1.0)**
		Total	**442 (64.5)**	**228 (33.3)**	**15 (2.2)**	**685 (87.7)**
ISAS-mCRC Placebo (N = 391)	298	Normal	181 (87.4)	24 (11.6)	2 (1.0)	**207 (69.5)**
		Abnormal - NCS	14 (16.7)	68 (81.0)	2 (2.4)	**84 (28.2)**
		Abnormal – CS	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	**7 (2.3)**
		Total	**197 (66.1)**	**94 (31.5)**	**7 (2.3)**	**298 (76.2)**

CS = clinically significant; ISAS = integrated safety analysis set; LVEF = left ventricular ejection fraction; mCRC = metastatic colorectal cancer; NCS = non-clinically significant

[a] (n) is the number of patients with non-missing baseline and at least one non-missing post-baseline laboratory test results.

[b] Maximum post-baseline grade is the worst interpretation among all post-baseline assessments during the treatment period.

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

For each parameter, the percentages in Total column/row are based on n; the percentage in cross cell of Total column/row is based on the number of safety patients (N) in treatment group; the percentages in the other column/row are based on the row Total in treatment group.

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: Table ISS.5.8.1.2.

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性（併合解析）

2.7.4.5.1 内因性要因

有害事象の概要のサブグループ解析結果を表 2.7.4.5-1 に、Grade 3 以上の有害事象の概要のサブグループ解析結果を表 2.7.4.5-2 に示した。各サブグループの結果を以下に記載した。

2.7.4.5.1.1 年齢

年齢サブグループ間のフルキンチニブの安全性プロファイルは、概して一貫して類似しており、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。85 歳以上のサブグループについては、フルキンチニブ群で該当者がなく比較できなかった。

単剤療法試験の各 ISAS 集団における年齢カテゴリ別の有害事象の概要を ISS 4.3.1.1 に示した。

臨床試験 6 試験（2009-013-00CH1 試験、2012-013-00CH3 試験、2015-013-00US1 試験、FRESCO-2 試験、2020-013-00US1 試験及び 2020-013-00US2 試験）で得られたフルキンチニブの血漿中濃度データを用いた母集団 PK 解析において、年齢はフルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.2）。

（1）年齢区分 1（65 歳未満／65 歳以上）

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象、重篤な有害事象、減量に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象、Grade 3 以上の重篤な有害事象及び Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象の発現頻度は、年齢サブグループ間（65 歳未満／65 歳以上）で同程度であった（表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2）。特に注目すべき有害事象の発現頻度は、65 歳未満の被験者で 65 歳以上の被験者よりも高かった（65 歳未満 91.1%、65 歳以上 78.5%）（表 2.7.4.5-1）。

有害事象の概要のうち一部の発現頻度に一定の差異はみられたものの、全体的な安全性プロファイルは概ね同様であると考えられた。

（2）年齢区分 2（65 歳未満／65 歳以上 74 歳未満／74 歳以上 85 歳未満／85 歳以上）

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、特に注目すべき有害事象の発現頻度は、65 歳未満の被験者で 65 歳以上 74 歳未満又は 74 歳以上 85 歳未満の被験者と比較して高かった。重篤な有害事象及び減量に至った有害事象の発現頻度は、74 歳以上 85 歳未満の被験者で 65 歳未満又は 65 歳以上 74 歳未満の被験者と比較して高かった（表 2.7.4.5-1）。Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象の発現頻度は、年齢サブグループ間（65 歳未満／65 歳以上 74 歳未満／74 歳以上 85 歳未満）で同程度であった。Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現頻度は、74 歳以上 85 歳未満の被験者で高かった（表 2.7.4.5-2）。

フルキンチニブ群の有害事象の概要は年齢サブグループ間で概ね同様であり、上述の発現頻度の違いに一貫した傾向は認められなかった。85 歳以上のサブグループについては、ISAS-mCRC 集団のプラセボ群の 1 例のみであったため比較できなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

性別サブグループ間のフルキンチニブの安全性プロファイルは、概して一貫して類似しており、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。

単剤療法試験の各 ISAS 集団における性別カテゴリ別の有害事象の概要を ISS　4.3.1.2 に示した。

母集団 PK 解析において、性別（男女）はフルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.2）。

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡の発現頻度は、男女間で同程度であった。減量に至った有害事象の発現頻度は女性で男性と比較して高かった（表 2.7.4.5-1）。Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現頻度は、男女間で同程度

であった。Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象の発現頻度は、女性で男性と比較して高かった（表 2.7.4.5-2）。

有害事象の概要のうち一部の発現頻度に一定の差異はみられたものの、全体的な安全性プロファイルは概ね同様であると考えられた。

2.7.4.5.1.3 地域

地域サブグループ間のフルキンチニブの安全性プロファイルは、概して一貫して類似しており、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。オーストラリアのサブグループ（ISAS-拡大 mCRC 集団で 10 例）については、例数が少なく比較できなかった。

単剤療法試験の各 ISAS 集団における地域カテゴリ別の有害事象の概要を ISS　4.3.1.3 に示した。

母集団 PK 解析において、国（日本／中国／その他の地域）はフルキンチニブの PK に統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.2）。

（1）地域区分 1（中国／中国以外）

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、地域サブグループ間で同程度であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現頻度は、中国以外で中国と比較して高かった。特に注目すべき有害事象の発現頻度は、中国で中国以外と比較して高かった（表 2.7.4.5-1）。Grade 3 以上の有害事象及び Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象の発現頻度は、地域サブグループ間で同程度であった。Grade 3 以上の重篤な有害事象の発現頻度は、中国以外で中国と比較して高かった（表 2.7.4.5-2）。

有害事象の概要は、地域サブグループ間で概ね同様であり、上述の発現頻度の違いに一貫した傾向は認められなかった。

（2）地域区分 3（北米／欧州／オーストラリア／アジア）

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、地域サブグループ間（北米／欧州／アジア）で同様であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現頻度は北米及び欧州でアジアと比較して高かった。特に注目すべき有害事象の発現頻度は、アジアで北米及び欧州と比較して高かった（表 2.7.4.5-1）。Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、ISAS-拡大 mCRC 集団では北米で欧州及びアジアと比較して高かったが、ISAS-mCRC 集団では地域間で同程度であった（表 2.7.4.5-2）。

有害事象の概要は、地域サブグループ間で概ね同様であり、上述の発現頻度の違いに一貫した傾向は認められなかった。オーストラリアのサブグループは、被験者が少なく意味のある結論を導き出すのに十分ではなかった。

2.7.4.5.1.4 ECOG Performance Status

ECOG performance status サブグループ間のフルキンチニブの安全性プロファイルは、概して一貫して類似しており、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。

単剤療法試験の各 ISAS 集団における ECOG performance status カテゴリ別の有害事象の概要を ISS　4.3.1.4 に示した。

母集団 PK 解析において、ECOG performance status はフルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.2）。

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象の概要の発現頻度は、いずれの項目も ECOG performance status サブグループ間（0／1）で同程度であった（表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2）。

2.7.4.5.1.5 ベースライン時の肝転移の有無

ベースライン時の肝転移の有無別サブグループ間のフルキンチニブの安全性プロファイルは、概して一貫して類似しており、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。

単剤療法試験の各 ISAS 集団におけるベースライン時の肝転移の有無別の有害事象の概要を ISS　4.3.1.5 に示した。

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象の概要の発現頻度は、いずれの項目も肝転移の有無のサブグループ間で同程度であった（表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2）。

2.7.4.5.1.6 人種及び民族

人種別サブグループ間のフルキンチニブの安全性プロファイルは、概して一貫して類似しており、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。黒人又はアフリカ系アメリカ人（ISAS-拡大 mCRC 集団で 21 例）及びその他の人種（ISAS-拡大 mCRC 集団で 40 例）については、例数が少なく比較できなかった。

単剤療法試験の各 ISAS 集団における人種別の有害事象の概要を ISS　4.3.1.6 に示した。

母集団 PK 解析において、人種（白人／黒人／アジア人／ハワイ又は太平洋諸島系／混血／その他の人種）及び民族（ヒスパニック又はラテン系／ヒスパニック又はラテン系以外）はフルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.2）。

（1）人種区分 2（白人／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／その他）

白人及びアジア人サブグループにおけるフルキンチニブの安全性プロファイルは、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団で同等であった（表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2）。また、白人及びアジア人サブグループ間と人種カテゴリ 1 のサブグループ間（白人／非白人）では同様の傾向が認められた。

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、人種サブグループ間（白人／アジア人）で同様であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現頻度は、白人でアジア人

と比較して高かった（表 2.7.4.5-1）。Grade 3 以上の重篤な有害事象は白人でアジア人と比較して高く、Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象はアジア人で白人と比較して高かった（表 2.7.4.5-2）。

有害事象の概要は、人種サブグループ間で概ね同様であり、上述の発現頻度の違いに一貫した傾向は認められなかった。黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他の人種サブグループは、被験者数が少なく意味のある結論を導き出すのに十分ではなかった。

2.7.4.5.1.7 ベースライン時の BMI

BMI サブグループ間の安全性プロファイルは、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。

単剤療法試験の各 ISAS 集団におけるベースライン時の BMI カテゴリ別の有害事象の概要を ISS　4.3.1.7 に示した。

母集団 PK 解析において、体重はフルキンチニブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.2）。

ISAS-mCRC 集団のフルキンチニブ群では、有害事象、特に注目すべき有害事象及び減量に至った有害事象の発現頻度は、BMI サブグループ間（18.5 kg/m^2 未満／18.5 kg/m^2 以上 24 kg/m^2 未満／24 kg/m^2 以上）で同程度であった。その他の有害事象の概要の発現頻度も、BMI 18.5 kg/m^2 以上 24 kg/m^2 未満の被験者と BMI 24 kg/m^2 以上の被験者で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の発現頻度は、BMI 18.5 kg/m^2 未満の被験者で他のサブグループと比較して高かったが、これは BMI 18.5 kg/m^2 未満の被験者数が他のサブグループよりも少なかったためと考えられる。

2.7.4.5.1.8 転移後の罹患期間

転移後の罹患期間サブグループ間のフルキンチニブの安全性プロファイルは、全体集団におけるフルキンチニブの安全性プロファイル（表 2.7.4.2-3）と一致していた。

単剤療法試験の各 ISAS 集団における転移後の罹患期間カテゴリ別の有害事象の概要を ISS　4.3.1.8 に示した。

ISAS-mCRC 集団の有害事象、特に注目すべき有害事象及び死亡に至った有害事象の発現頻度は転移後の罹患期間サブグループ間（18 ヵ月以下／18 ヵ月超）で同程度であった。重篤な有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は、転移後の罹患期間が 18 ヵ月超の被験者で 18 ヵ月以下と比較して高かった。

2.7.4.5.1.9 その他の内因性要因

母集団 PK 解析の結果、軽度又は中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：32.6 mL/min 以上 90 mL/min 未満）及び軽度の肝機能障害（米国国立がん研究所の基準に基づく）は、フルキンチニブの PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.3.2）。進行中の臨床薬理試験（2.7.2.2.4）の中間解析結果から、中等度の肝機能障害（Child-Pugh クラス B）又は中等度から重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：15～59 mL/min）を有する非癌患者におけるフルキンチニブの曝露量は、肝機能／腎機

能正常被験者の過去のデータと比較して臨床的に意味のある差はないことが示された。重度の肝機能障害がフルキンチニブの PK に及ぼす影響は検討していない。

表 2.7.4.5-1 安全性サブグループ解析の概要（全 Grade 有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (Any CTCAE Grade)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
Age Category 1			
Age < 65, N	507	243	603
TEAE, n (%)	499 (98.4)	216 (88.9)	594 (98.5)
Serious TEAE, n (%)	141 (27.8)	51 (21.0)	171 (28.4)
Treatment-emergent AESI, n (%)	462 (91.1)	144 (59.3)	554 (91.9)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	116 (22.9)	10 (4.1)	140 (23.2)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	84 (16.6)	31 (12.8)	97 (16.1)
TEAE leading to Death, n (%)	37 (7.3)	23 (9.5)	39 (6.5)
Age ≥ 65, N	274	148	308
TEAE, n (%)	271 (98.9)	139 (93.9)	305 (99.0)
Serious TEAE, n (%)	86 (31.4)	50 (33.8)	102 (33.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	215 (78.5)	84 (56.8)	248 (80.5)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	74 (27.0)	5 (3.4)	85 (27.6)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%) table	58 (21.2)	28 (18.9)	67 (21.8)
TEAE leading to Death, n (%)	23 (8.4)	26 (17.6)	25 (8.1)
Age Category 2			
Age < 65, N	507	243	603
TEAE, n (%)	499 (98.4)	216 (88.9)	594 (98.5)
Serious TEAE, n (%)	141 (27.8)	51 (21.0)	171 (28.4)
Treatment-emergent AESI, n (%)	462 (91.1)	144 (59.3)	554 (91.9)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	116 (22.9)	10 (4.1)	140 (23.2)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	84 (16.6)	31 (12.8)	97 (16.1)
TEAE leading to Death, n (%)	37 (7.3)	23 (9.5)	39 (6.5)
Age ≥ 65 to < 74, N	206	121	237
TEAE, n (%)	203 (98.5)	114 (94.2)	234 (98.7)
Serious TEAE, n (%)	57 (27.7)	36 (29.8)	71 (30.0)
Treatment-emergent AESI, n (%)	158 (76.7)	66 (54.5)	189 (79.7)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	51 (24.8)	5 (4.1)	61 (25.7)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	42 (20.4)	21 (17.4)	51 (21.5)
TEAE leading to Death, n (%)	18 (8.7)	19 (15.7)	20 (8.4)
Age ≥ 74 to < 85, N	68	26	71
TEAE, n (%)	68 (100)	25 (96.2)	71 (100)
Serious TEAE, n (%)	29 (42.6)	14 (53.8)	31 (43.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	57 (83.8)	18 (69.2)	59 (83.1)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	23 (33.8)	0	24 (33.8)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	16 (23.5)	7 (26.9)	16 (22.5)
TEAE leading to Death, n (%)	5 (7.4)	7 (26.9)	5 (7.0)

表 2.7.4.5-1 安全性サブグループ解析の概要（全 Grade 有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (Any CTCAE Grade)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
Age ≥ 85, N	0	1	0
TEAE, n (%)	0	0	0
Serious TEAE, n (%)	0	0	0
Treatment-emergent AESI, n (%)	0	0	0
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	0	0	0
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	0	0	0
TEAE leading to Death, n (%)	0	0	0
Gender			
Male, N	434	253	507
TEAE, n (%)	427 (98.4)	227 (89.7)	499 (98.4)
Serious TEAE, n (%)	124 (28.6)	67 (26.5)	149 (29.4)
Treatment-emergent AESI, n (%)	372 (85.7)	145 (57.3)	441 (87.0)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	86 (19.8)	4 (1.6)	102 (20.1)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	69 (15.9)	35 (13.8)	81 (16.0)
TEAE leading to Death, n (%)	30 (6.9)	32 (12.6)	33 (6.5)
Female, N	347	138	404
TEAE, n (%)	343 (98.8)	128 (92.8)	400 (99.0)
Serious TEAE, n (%)	103 (29.7)	34 (24.6)	124 (30.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	305 (87.9)	83 (60.1)	361 (89.4)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	104 (30.0)	11 (8.0)	123 (30.4)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	73 (21.0)	24 (17.4)	83 (20.5)
TEAE leading to Death, n (%)	30 (8.6)	17 (12.3)	31 (7.7)
Region Category 1			
China, N	325	161	367
TEAE, n (%)	319 (98.2)	142 (88.2)	361 (98.4)
Serious TEAE, n (%)	56 (17.2)	12 (7.5)	65 (17.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	308 (94.8)	106 (65.8)	350 (95.4)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	80 (24.6)	6 (3.7)	89 (24.3)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	49 (15.1)	10 (6.2)	58 (15.8)
TEAE leading to Death, n (%)	12 (3.7)	4 (2.5)	13 (3.5)
Outside-of-China, N	456	230	544
TEAE, n (%)	451 (98.9)	213 (92.6)	538 (98.9)
Serious TEAE, n (%)	171 (37.5)	89 (38.7)	208 (38.2)
Treatment-emergent AESI, n (%)	369 (80.9)	122 (53.0)	452 (83.1)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	110 (24.1)	9 (3.9)	136 (25.0)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	93 (20.4)	49 (21.3)	106 (19.5)
TEAE leading to Death, n (%)	48 (10.5)	45 (19.6)	51 (9.4)
Region Category 3			
North America, N	80	41	162
TEAE, n (%)	79 (98.8)	39 (95.1)	160 (98.8)
Serious TEAE, n (%)	36 (45.0)	15 (36.6)	71 (43.8)
Treatment-emergent AESI, n (%)	68 (85.0)	20 (48.8)	145 (89.5)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	17 (21.3)	0	41 (25.3)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	14 (17.5)	8 (19.5)	26 (16.0)
TEAE leading to Death, n (%)	9 (11.3)	5 (12.2)	11 (6.8)

表 2.7.4.5-1 安全性サブグループ解析の概要（全 Grade 有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (Any CTCAE Grade)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
Europe, N	327	167	327
TEAE, n (%)	324 (99.1)	155 (92.8)	324 (99.1)
Serious TEAE, n (%)	118 (36.1)	69 (41.3)	118 (36.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	257 (78.6)	89 (53.3)	257 (78.6)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	71 (21.7)	8 (4.8)	71 (21.7)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	71 (21.7)	38 (22.8)	71 (21.7)
TEAE leading to Death, n (%)	34 (10.4)	37 (22.2)	34 (10.4)
Australia, N	10	5	10
TEAE, n (%)	10 (100)	5 (100)	10 (100)
Serious TEAE, n (%)	1 (10.0)	2 (40.0)	1 (10.0)
Treatment-emergent AESI, n (%)	10 (100)	3 (60.0)	10 (100)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	3 (30.0)	0	3 (30.0)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	2 (20.0)	2 (40.0)	2 (20.0)
TEAE leading to Death, n (%)	1 (10.0)	0	1 (10.0)
Asia, N	364	178	412
TEAE, n (%)	357 (98.1)	156 (87.6)	405 (98.3)
Serious TEAE, n (%)	72 (19.8)	15 (8.4)	83 (20.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	342 (94.0)	116 (65.2)	390 (94.7)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	99 (27.2)	7 (3.9)	110 (26.7)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	55 (15.1)	11 (6.2)	65 (15.8)
TEAE leading to Death, n (%)	16 (4.4)	7 (3.9)	18 (4.4)
ECOG performance status			
0, N	276	143	323
TEAE, n (%)	272 (98.6)	130 (90.9)	319 (98.8)
Serious TEAE, n (%)	79 (28.6)	34 (23.8)	92 (28.5)
Treatment-emergent AESI, n (%)	249 (90.2)	82 (57.3)	293 (90.7)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	84 (30.4)	3 (2.1)	94 (29.1)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	41 (14.9)	19 (13.3)	47 (14.6)
TEAE leading to Death, n (%)	17 (6.2)	11 (7.7)	18 (5.6)
1, N	505	248	588
TEAE, n (%)	498 (98.6)	225 (90.7)	580 (98.6)
Serious TEAE, n (%)	148 (29.3)	67 (27.0)	181 (30.8)
Treatment-emergent AESI, n (%)	428 (84.8)	146 (58.9)	509 (86.6)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	106 (21.0)	12 (4.8)	131 (22.3)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	101 (20.0)	40 (16.1)	117 (19.9)
TEAE leading to Death, n (%)	43 (8.5)	38 (15.3)	46 (7.8)
Liver metastases present at baseline			
Present, N	552	276	637
TEAE, n (%)	545 (98.7)	253 (91.7)	630 (98.9)
Serious TEAE, n (%)	158 (28.6)	71 (25.7)	188 (29.5)
Treatment-emergent AESI, n (%)	475 (86.1)	167 (60.5)	558 (87.6)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	125 (22.6)	7 (2.5)	144 (22.6)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	102 (18.5)	43 (15.6)	115 (18.1)
TEAE leading to Death, n (%)	46 (8.3)	40 (14.5)	49 (7.7)

表 2.7.4.5-1 安全性サブグループ解析の概要（全 Grade 有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (Any CTCAE Grade)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
Absent, N	229	115	274
TEAE, n (%)	225 (98.3)	102 (88.7)	269 (98.2)
Serious TEAE, n (%)	69 (30.1)	30 (26.1)	85 (31.0)
Treatment-emergent AESI, n (%)	202 (88.2)	61 (53.0)	244 (89.1)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	65 (28.4)	8 (7.0)	81 (29.6)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	40 (17.5)	16 (13.9)	49 (17.9)
TEAE leading to Death, n (%)	14 (6.1)	9 (7.8)	15 (5.5)
Race Category 2			
White, N	364	190	431
TEAE, n (%)	360 (98.9)	178 (93.7)	426 (98.8)
Serious TEAE, n (%)	131 (36.0)	74 (38.9)	158 (36.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	289 (79.4)	103 (54.2)	352 (81.7)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	78 (21.4)	7 (3.7)	97 (22.5)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	73 (20.1)	42 (22.1)	84 (19.5)
TEAE leading to Death, n (%)	39 (10.7)	37 (19.5)	41 (9.5)
Asian, N	367	180	419
TEAE, n (%)	360 (98.1)	158 (87.8)	412 (98.3)
Serious TEAE, n (%)	74 (20.2)	16 (8.9)	86 (20.5)
Treatment-emergent AESI, n (%)	345 (94.0)	116 (64.4)	397 (94.7)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	100 (27.2)	7 (3.9)	113 (27.0)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	56 (15.3)	11 (6.1)	66 (15.8)
TEAE leading to Death, n (%)	16 (4.4)	7 (3.9)	18 (4.3)
Black or African American, N	13	7	21
TEAE, n (%)	13 (100)	7 (100)	21 (100)
Serious TEAE, n (%)	7 (53.8)	4 (57.1)	12 (57.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	13 (100)	4 (57.1)	20 (95.2)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	3 (23.1)	0	6 (28.6)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	3 (23.1)	1 (14.3)	4 (19.0)
TEAE leading to Death, n (%)	1 (7.7)	3 (42.9)	1 (4.8)
Other, N	37	14	40
TEAE, n (%)	37 (100)	12 (85.7)	40 (100)
Serious TEAE, n (%)	15 (40.5)	7 (50.0)	17 (42.5)
Treatment-emergent AESI, n (%)	30 (81.1)	5 (35.7)	33 (82.5)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	9 (24.3)	1 (7.1)	9 (22.5)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	10 (27.0)	5 (35.7)	10 (25.0)
TEAE leading to Death, n (%)	4 (10.8)	2 (14.3)	4 (10.0)
Baseline BMI (kg/m^2)			
<18.5, N	46	22	50
TEAE, n (%)	46 (100)	22 (100)	50 (100)
Serious TEAE, n (%)	21 (45.7)	6 (27.3)	22 (44.0)
Treatment-emergent AESI, n (%)	40 (87.0)	15 (68.2)	44 (88.0)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	10 (21.7)	4 (18.2)	12 (24.0)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	15 (32.6)	5 (22.7)	15 (30.0)
TEAE leading to Death, n (%)	11 (23.9)	4 (18.2)	11 (22.0)

表 2.7.4.5-1 安全性サブグループ解析の概要（全 Grade 有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (Any CTCAE Grade)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
≥ 18.5 to < 24, N	323	166	365
TEAE, n (%)	318 (98.5)	152 (91.6)	359 (98.4)
Serious TEAE, n (%)	99 (30.7)	40 (24.1)	112 (30.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	285 (88.2)	103 (62.0)	325 (89.0)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	82 (25.4)	7 (4.2)	90 (24.7)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	50 (15.5)	21 (12.7)	59 (16.2)
TEAE leading to Death, n (%)	26 (8.0)	21 (12.7)	27 (7.4)
≥ 24, N	410	201	487
TEAE, n (%)	404 (98.5)	179 (89.1)	481 (98.8)
Serious TEAE, n (%)	107 (26.1)	55 (27.4)	137 (28.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	350 (85.4)	109 (54.2)	425 (87.3)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	98 (23.9)	4 (2.0)	121 (24.8)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	76 (18.5)	33 (16.4)	88 (18.1)
TEAE leading to Death, n (%)	23 (5.6)	24 (11.9)	26 (5.3)
Duration of Metastatic Disease			
≤ 18 months, N	220	101	237
TEAE, n (%)	213 (96.8)	87 (86.1)	229 (96.6)
Serious TEAE, n (%)	32 (14.5)	14 (13.9)	40 (16.9)
Treatment-emergent AESI, n (%)	198 (90.0)	63 (62.4)	212 (89.5)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	41 (18.6)	4 (4.0)	43 (18.1)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	24 (10.9)	7 (6.9)	26 (11.0)
TEAE leading to Death, n (%)	10 (4.5)	4 (4.0)	10 (4.2)
> 18 months, N	561	290	632
TEAE, n (%)	557 (99.3)	268 (92.4)	628 (99.4)
Serious TEAE, n (%)	195 (34.8)	87 (30.0)	224 (35.4)
Treatment-emergent AESI, n (%)	479 (85.4)	165 (56.9)	548 (86.7)
TEAE leading to Dose Reduction, n (%)	149 (26.6)	11 (3.8)	173 (27.4)
TEAE leading to Treatment Discontinuation, n (%)	118 (21.0)	52 (17.9)	129 (20.4)
TEAE leading to Death, n (%)	50 (8.9)	45 (15.5)	53 (8.4)

AESI = adverse event of special interest; BMI = body mass index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG 0 = fully active; ECOG 1 = Restricted in physically strenuous activity; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; TEAE = treatment-emergent adverse event
The term “3/1” means a dosing schedule of 3-weeks on/1-week off during each 28-day cycle.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (i.e. N).
Source: Tables ISS.5.3.6.1, ISS.5.3.6.2, ISS.5.3.6.3, ISS.5.3.6.4, ISS.5.3.6.6, ISS.5.3.6.7, ISS.5.3.6.8, ISS.5.3.6.9, ISS.5.3.6.10, ISS.5.3.6.11, and ISS.5.3.6.12.

表 2.7.4.5-2 安全性サブグループ解析の概要（Grade 3 以上の有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (CTCAE Grade ≥ 3)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
Age Category 1			
Age < 65, N	507	243	603
TEAE, n (%)	313 (61.7)	83 (34.2)	378 (62.7)
Serious TEAE, n (%)	125 (24.7)	49 (20.2)	152 (25.2)
Treatment-emergent AESI, n (%)	211 (41.6)	36 (14.8)	253 (42.0)
Age ≥ 65, N	274	148	308
TEAE, n (%)	176 (64.2)	68 (45.9)	200 (64.9)
Serious TEAE, n (%)	82 (29.9)	47 (31.8)	98 (31.8)
Treatment-emergent AESI, n (%)	106 (38.7)	27 (18.2)	124 (40.3)
Age Category 2			
Age < 65, N	507	243	603
TEAE, n (%)	313 (61.7)	83 (34.2)	378 (62.7)
Serious TEAE, n (%)	125 (24.7)	49 (20.2)	152 (25.2)
Treatment-emergent AESI, n (%)	211 (41.6)	36 (14.8)	253 (42.0)
Age ≥ 65 to < 74, N	206	121	237
TEAE, n (%)	128 (62.1)	54 (44.6)	149 (62.9)
Serious TEAE, n (%)	54 (26.2)	36 (29.8)	68 (28.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	76 (36.9)	22 (18.2)	92 (38.8)
Age ≥ 74 to < 85, N	68	26	71
TEAE, n (%)	48 (70.6)	14 (53.8)	51 (71.8)
Serious TEAE, n (%)	28 (41.2)	11 (42.3)	30 (42.3)
Treatment-emergent AESI, n (%)	30 (44.1)	5 (19.2)	32 (45.1)
Age ≥ 85, N	0	1	0
TEAE, n (%)	0	0	0
Serious TEAE, n (%)	0	0	0
Treatment-emergent AESI, n (%)	0	0	0
Gender			
Male, N	434	253	507
TEAE, n (%)	256 (59.0)	94 (37.2)	301 (59.4)
Serious TEAE, n (%)	114 (26.3)	63 (24.9)	138 (27.2)
Treatment-emergent AESI, n (%)	156 (35.9)	43 (17.0)	189 (37.3)
Female, N	347	138	404
TEAE, n (%)	233 (67.1)	57 (41.3)	277 (68.6)
Serious TEAE, n (%)	93 (26.8)	33 (23.9)	112 (27.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	161 (46.4)	20 (14.5)	188 (46.5)
Region Category 1			
China, N	325	161	367
TEAE, n (%)	202 (62.2)	35 (21.7)	226 (61.6)
Serious TEAE, n (%)	45 (13.8)	11 (6.8)	53 (14.4)
Treatment-emergent AESI, n (%)	147 (45.2)	19 (11.8)	165 (45.0)
Outside-of-China, N	456	230	544
TEAE, n (%)	287 (62.9)	116 (50.4)	352 (64.7)
Serious TEAE, n (%)	162 (35.5)	85 (37.0)	197 (36.2)
Treatment-emergent AESI, n (%)	170 (37.3)	44 (19.1)	212 (39.0)
Region Category 3			
North America, N	80	41	162
TEAE, n (%)	54 (67.5)	19 (46.3)	116 (71.6)
Serious TEAE, n (%)	32 (40.0)	14 (34.1)	65 (40.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	31 (38.8)	6 (14.6)	71 (43.8)

表 2.7.4.5-2 安全性サブグループ解析の概要（Grade 3 以上の有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (CTCAE Grade ≥ 3)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
Europe, N	327	167	327
TEAE, n (%)	200 (61.2)	89 (53.3)	200 (61.2)
Serious TEAE, n (%)	114 (34.9)	66 (39.5)	114 (34.9)
Treatment-emergent AESI, n (%)	115 (35.2)	35 (21.0)	115 (35.2)
Australia, N	10	5	10
TEAE, n (%)	5 (50.0)	3 (60.0)	5 (50.0)
Serious TEAE, n (%)	1 (10.0)	2 (40.0)	1 (10.0)
Treatment-emergent AESI, n (%)	2 (20.0)	2 (40.0)	2 (20.0)
Asia, N	364	178	412
TEAE, n (%)	230 (63.2)	40 (22.5)	257 (62.4)
Serious TEAE, n (%)	60 (16.5)	14 (7.9)	70 (17.0)
Treatment-emergent AESI, n (%)	169 (46.4)	20 (11.2)	189 (45.9)
ECOG performance status			
0, N	276	143	323
TEAE, n (%)	173 (62.7)	46 (32.2)	199 (61.6)
Serious TEAE, n (%)	68 (24.6)	31 (21.7)	80 (24.8)
Treatment-emergent AESI, n (%)	115 (41.7)	17 (11.9)	131 (40.6)
1, N	505	248	588
TEAE, n (%)	316 (62.6)	105 (42.3)	379 (64.5)
Serious TEAE, n (%)	139 (27.5)	65 (26.2)	170 (28.9)
Treatment-emergent AESI, n (%)	202 (40.0)	46 (18.5)	246 (41.8)
Liver metastases present at baseline			
Present, N	552	276	637
TEAE, n (%)	349 (63.2)	111 (40.2)	409 (64.2)
Serious TEAE, n (%)	145 (26.3)	69 (25.0)	173 (27.2)
Treatment-emergent AESI, n (%)	228 (41.3)	51 (18.5)	272 (42.7)
Absent, N	229	115	274
TEAE, n (%)	140 (61.1)	40 (34.8)	169 (61.7)
Serious TEAE, n (%)	62 (27.1)	27 (23.5)	77 (28.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	89 (38.9)	12 (10.4)	105 (38.3)
Race Category 2			
White, N	364	190	431
TEAE, n (%)	223 (61.3)	97 (51.1)	272 (63.1)
Serious TEAE, n (%)	124 (34.1)	71 (37.4)	149 (34.6)
Treatment-emergent AESI, n (%)	128 (35.2)	39 (20.5)	161 (37.4)
Asian, N	367	180	419
TEAE, n (%)	231 (62.9)	41 (22.8)	262 (62.5)
Serious TEAE, n (%)	61 (16.6)	15 (8.3)	72 (17.2)
Treatment-emergent AESI, n (%)	170 (46.3)	20 (11.1)	191 (45.6)
Black or African American, N	13	7	21
TEAE, n (%)	9 (69.2)	5 (71.4)	16 (76.2)
Serious TEAE, n (%)	7 (53.8)	4 (57.1)	12 (57.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	6 (46.2)	1 (14.3)	10 (47.6)
Other, N	37	14	40
TEAE, n (%)	26 (70.3)	8 (57.1)	28 (70.0)
Serious TEAE, n (%)	15 (40.5)	6 (42.9)	17 (42.5)
Treatment-emergent AESI, n (%)	13 (35.1)	3 (21.4)	15 (37.5)

表 2.7.4.5-2 安全性サブグループ解析の概要（Grade 3 以上の有害事象）
（安全性併合解析、ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Subgroup category	ISAS-mCRC		ISAS-Expanded mCRC
Subgroup	Fruquintinib		Fruquintinib
Event (CTCAE Grade ≥ 3)	5 mg 3/1	Placebo	5 mg 3/1
Baseline BMI (kg/m^2)			
<18.5, N	46	22	50
TEAE, n (%)	32 (69.6)	9 (40.9)	35 (70.0)
Serious TEAE, n (%)	19 (41.3)	6 (27.3)	20 (40.0)
Treatment-emergent AESI, n (%)	20 (43.5)	3 (13.6)	22 (44.0)
≥ 18.5 to < 24, N	323	166	365
TEAE, n (%)	212 (65.6)	69 (41.6)	239 (65.5)
Serious TEAE, n (%)	85 (26.3)	37 (22.3)	98 (26.8)
Treatment-emergent AESI, n (%)	139 (43.0)	30 (18.1)	159 (43.6)
≥ 24, N	410	201	487
TEAE, n (%)	243 (59.3)	71 (35.3)	296 (60.8)
Serious TEAE, n (%)	103 (25.1)	53 (26.4)	130 (26.7)
Treatment-emergent AESI, n (%)	156 (38.0)	29 (14.4)	190 (39.0)
Duration of metastatic disease			
≤ 18 months, N	220	101	237
TEAE, n (%)	129 (58.6)	24 (23.8)	141 (59.5)
Serious TEAE, n (%)	26 (11.8)	14 (13.9)	33 (13.9)
Treatment-emergent AESI, n (%)	96 (43.6)	7 (6.9)	101 (42.6)
> 18 months, N	561	290	632
TEAE, n (%)	360 (64.2)	127 (43.8)	413 (65.3)
Serious TEAE, n (%)	181 (32.3)	82 (28.3)	209 (33.1)
Treatment-emergent AESI, n (%)	221 (39.4)	56 (19.3)	258 (40.8)

AESI = adverse event of special interest; BMI = body mass index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG 0 = fully active; ECOG 1 = Restricted in physically strenuous activity; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: The term "3/1" means a dosing schedule of 3-weeks on/1-week off during each 28-day cycle.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (i.e. N).
Source: Tables ISS.5.3.6.1, ISS.5.3.6.2, ISS.5.3.6.3, ISS.5.3.6.4, ISS.5.3.6.6, ISS.5.3.6.7, ISS.5.3.6.8, ISS.5.3.6.9, ISS.5.3.6.10, ISS.5.3.6.11, and ISS.5.3.6.12.

2.7.4.5.2 外因性要因

健康被験者を対象とした食事の影響試験では、食事（高脂肪食・高カロリー食）はフルキンチニブの吸収に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（2.7.1.3.2）。いずれの試験でも、食後及び空腹時投与のフルキンチニブの忍容性は良好であった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

（1）他の薬剤がフルキンチニブに及ぼす影響

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾール又は CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールとフルキンチニブの併用投与は、フルキンチニブの曝露量に影響を及ぼさなかった。したがって、酸抑制剤又は CYP3A 阻害剤と併用投与する場合のフルキンチニブの用量調節は不要である。強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとフルキンチニブの併用投与により、フルキンチニブの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 65%減少した。生理学的薬物速度論（PBPK）解析から、エファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）及びデキサメタゾン（弱い CYP3A 誘導剤）はフルキンチニブの AUC をそれぞれ 31%及び 10%減少させるが、

フルキンチニブの C_{max} には影響しないと予測された（2.7.2.3.3.1）。したがって、強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与は避け、CYP3A 誘導作用の懸念がない代替薬との併用を検討することが推奨される。

他の薬剤がフルキンチニブに及ぼす影響の詳細は 2.7.2.2.5.1 を参照のこと。

（2）フルキンチニブが他の薬剤に及ぼす影響

In vitro において、フルキンチニブは P-gp 及び BCRP のトランスポーターを阻害することが示された（2.6.4.7.2.2）。薬物相互作用試験では、フルキンチニブ 5 mg と P-gp の基質であるダビガトランエテキシラート又は BCRP の基質であるロスバスタチンを単回併用投与しても、ダビガトラン又はロスバスタチンの全身曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。PBPK 解析の結果、フルキンチニブ 5 mg の反復投与は、P-gp の基質であるジゴキシン又はロスバスタチンの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと予測された。これらの結果から、フルキンチニブと併用投与する場合、P-gp 又は BCRP の基質となる薬剤の用量調節は不要である。フルキンチニブが他の薬剤に及ぼす影響の詳細は 2.7.2.2.5.2 を参照のこと。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床毒性試験において、母体の生存胎児数の減少、並びに胎児の外表、内臓及び骨格の異常が認められた（2.6.6.6.3）。妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していない。

妊婦及び授乳婦はフルキンチニブの臨床試験から除外されている。

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性は、フルキンチニブの投与中及び最終投与後少なくとも 4 週間は有効な避妊法による避妊をしなければならない（1.8.1）。

なお、フルキンチニブの臨床試験では妊娠は報告されなかった。また、パートナーの妊娠情報は収集しなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

1 日 10 mg 以上のフルキンチニブの投与を受けた被験者を過量投与例と定義した。ISAS-mCRC 集団及び ISAS-拡大 mCRC 集団で投与されたフルキンチニブの用法・用量は、本剤 5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬、28 日間サイクルであった。

治験実施中に過量投与に関する情報は収集しなかったが、ISAS-拡大 mCRC 集団で過量投与の定義を満たす被験者が 3 例報告された（ISS　一覧 ISS.2.2.4）。以下に関連情報を示す。

・2013-013-00 CH1（FRESCO）試験の被験者（[redacted]）は、5[redacted]歳女性で中国から治験に参加し肝転移が認められていた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の投与を開始後、過量投与が 2 件発現した。当該被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日にフルキンチニブを 5 mg ではなく 10 mg 服用した。当該被験者では、同時期（5 日以内）に以下の有害事象の発現が報告された：甲状腺機能低下症〔　*Day 150～178（29 日間）、Grade 1、治験薬との関連あり、非重篤、追加情報なく回復〕、白

血球数減少〔 *Day 150～178 （29 日間）、Grade 1、治験薬との関連あり、非重篤、追加情報なく回復〕（FRESCO 試験 Patient Profiles、ISS 一覧 ISS.2.3.1）。

- 2015-013-00US1 試験の被験者（[redacted]）は、4[redacted] 歳の白人（ヒスパニック／ラテン系以外）女性で、米国から治験に参加し、肝、腹膜、肺及び骨盤に転移が認められていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を開始後、過量投与が 1 件発現した。当該被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にフルキンチニブを 5 mg ではなく 10 mg 服用した。当該被験者では、同時期に以下の有害事象の発現が報告された：食道炎〔 *Day 110～112 （3 日間）、Grade 2、治験薬との関連なし、 *Day 110 から入院のため重篤、用量変更なしで回復〕、低アルブミン血症（ *Day 112 から治験終了時点で継続中、Grade 1、治験薬との関連なし、非重篤、追加情報なく未回復）（ISS 一覧 ISS.2.1.3、一覧 ISS.2.2.4、一覧 ISS.2.3.1 及び 2015-013-00US1 試験 治験総括報告書 一覧 16.2.4.1、一覧 16.2.4.3）。
- FRESCO-2 試験の被験者（[redacted]）は、6[redacted] 歳の白人（ヒスパニック／ラテン系以外）男性で、フランスから治験に参加し、肝、肺及び腹腔に転移が認められていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬投与を開始後、過量投与が 1 件発現した。当該被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にフルキンチニブを 5 mg ではなく 10 mg 服用した。過量投与と同時期（5 日以内）に発現した有害事象は報告されなかった（FRESCO-2 試験 一覧 16.2.4.1、一覧 16.2.6.1.1 及び 一覧 16.2.6.1.2、ISS 一覧 ISS.2.2.4 及び一覧 ISS.2.3.1）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

現在使用されている抗悪性腫瘍薬が薬物乱用につながる可能性は低い。これらの薬物の作用機序に、薬物依存に関連することが知られている受容体や神経伝達物質は関与していない。また、87 種類の受容体、イオンチャネル及び酵素のパネルを用いてフルキンチニブを評価した副次的薬理スクリーニングでは、いずれの標的に対しても 50%を超える阻害又は結合は認められなかった（2.6.2.3）。これらの結果は、フルキンチニブのオフターゲット効果の可能性が低いことを示しており、高い選択性プロファイルを更に裏付けている。

したがって、フルキンチニブの薬物乱用の可能性は低いと考えられる。現時点で、フルキンチニブの薬物乱用の可能性を示唆する非臨床又は臨床データはない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び／又は反跳現象を評価する試験は実施していない。VEGFR 阻害剤は離脱作用及び反跳作用を生じにくいことが知られている。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転及び機械の操作に対するフルキンチニブの影響を評価する試験は実施していない。フルキンチニブ投与期間中に集中力又は反応時間に影響を及ぼす可能性のある症状が発現した場合は、症状が治まってから自動車の運転又は機械の操作を行うことが推奨される。

2.7.4.6 日本人部分集団における安全性（FRESCO-2 試験）

2.7.4.6.1 安全性導入期における日本人の安全性成績

FRESCO-2 試験では、主要パートに日本人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、PK 及び第 2 相試験推奨用量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。

FRESCO-2 試験の日本人の安全性導入期には、日本人 6 例がフルキンチニブの投与を受けた。この 6 例を安全性解析対象集団として安全性を評価した。

2.7.4.6.1.1 人口統計学的特性及び曝露状況

安全性導入期の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を 2.7.6.12.2.2 に、投与調節を含む曝露状況を 2.7.6.12.2.3 (1)に示した。

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 は全例で 0 であった。2 例（33.3%）が女性、4 例（66.7%）が男性であった。BMI の中央値は 23.25 kg/m^2（範囲：18.0～27.3 kg/m^2）であり、5 例（83.3%）が 18.5 kg/m^2 以上であった。

全例がフルキンチニブの投与を 2 サイクル以上受け、曝露期間の中央値は 4.88 ヵ月（範囲：2.07～8.41 ヵ月）であった。

2.7.4.6.1.2 有害事象

（1）DLT 評価

DLT 評価可能症例の 6 例全例で DLT は認められなかった（2.7.6.12.2.3）。

（2）有害事象

安全性導入期の有害事象、臨床検査値及びその他の安全性関連の項目の結果を 2.7.6.12.2.3 に示した。

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例（100%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 3 例（50.0%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔5 例（83.3%）〕、下痢及び尿路感染〔各 2 例（33.3%）〕であった。Grade 3 以上の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、気胸及び突然死〔各 1 例（16.7%）〕であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与期間中の死亡は 2 例（33.3%）に認められ、死因はそれぞれ疾患進行及び突然死であった。突然死（1 例）は、治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象は 2 例（33.3%）にそれぞれ気胸及び突然死が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。Grade 3 以上の重篤な有害事象は 2 例（33.3%）に認められ、そのうち 1 例は原因不明の突然死（上述）であった。

治験薬の休薬に至った有害事象は 5 例（83.3%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（16.7%）に認められた。

特に注目すべき有害事象は全例（100%）に認められ、うち 1 例（16.7%）に Grade 3 以上の特に注目すべき有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められた。

2.7.4.6.2 主要パートにおける日本人の安全性成績

2.7.4.6.2.1 被験者の内訳

最終解析のデータカットオフ日（2022 年 6 月 24 日）時点の被験者（日本人部分集団）の内訳の詳細を 2.7.3.3.3.1 に示した。登録された被験者（日本人部分集団）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。日本人部分集団の安全性は、フルキンチニブ群 39 例及びプラセボ群 17 例のデータで評価した（2.7.3.3.3.2）。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。

2.7.4.6.2.2 全般的な曝露状況

（1）フルキンチニブの曝露量の要約

FRESCO-2 試験日本人部分集団における治験薬の曝露量の要約を表 2.7.4.6-1 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団の曝露量は、全体集団の曝露量〔2.7.4.1.2.1（1）〕と概ね同程度であった。

曝露期間の中央値は、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。

日本人部分集団におけるフルキンチニブ群の曝露期間の中央値及び相対用量強度の中央値は、全体集団におけるフルキンチニブ群〔2.7.4.1.2.1（1）〕と同程度であった。全体集団及び日本人部分集団におけるフルキンチニブ群の曝露期間の中央値はそれぞれ 3.06 ヵ月及び 3.61 ヵ月、相対用量強度の中央値はそれぞれ 91.625%及び 87.464%であった。

表 2.7.4.6-1　治験薬の曝露量の要約
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

	Fruquintinib + BSC (N = 39)	Placebo + BSC (N = 17)
Total Duration of Exposure (months)[a]		
n	39	17
Mean (Std Dev)	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 (Std Dev)	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 (Std Dev)	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

BSC = best supportive care; max = maximum; min = minimum; Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; Std Dev = 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 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]).

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

（2）治験薬の投与調節の概要

治験薬の投与調節の要約を表 2.7.4.6-2 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団の投与調節（サイクルの延期、減量、休薬及び投与中止）のうち、サイクルの延期及び投与中止の状況は、全体集団の投与調節〔2.7.4.1.2.2（1）〕と同様であった。日本人部分集団（安全性解析対象集団）において、サイクルの延期はフルキンチニブ群で 41.0%及びプラセボ群で 17.6%（以下同順）に認められた。日本人部分集団（治験薬の投与を受けた被験者）において、投与中止はそれぞれ 92.5%及び 100%に認められ、有害事象により投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 17.5%及び 6.3%であった。全体集団〔2.7.4.1.2.2（1）〕及び日本人部分集団におけるフルキンチニブ群のサイクル延期はそれぞれ 46.1%及び 41.0%、投与中止はそれぞれ 95.6%及び 92.5%に認められた。

日本人部分集団におけるフルキンチニブ群の有害事象による休薬又は減量した被験者の割合は、全体集団におけるフルキンチニブ群〔2.7.4.1.2.2（1）〕と比較して多かった。日本人部分集団（安全性解析対象集団）において、休薬はフルキンチニブ群 76.9%及びプラセボ群 35.3%、減量はそれぞれ 48.7%及び 5.9%に認められた。有害事象による休薬はそれぞれ 76.9%及び 17.6%、有害事象による減量はそれぞれ 48.7%及び 5.9%に認められた。全体集団〔2.7.4.1.2.2（1）〕及び日本人部分集団におけるフルキンチニブ群の有害事象による休薬はそれぞれ 54.2%及び 76.9%、有害事象による減量はそれぞれ 25.4%及び 48.7%に認められた。

このように、FRESCO-2 試験日本人部分集団の投与調節（サイクルの延期、減量、休薬及び投与中止）において、フルキンチニブ群の有害事象による休薬又は減量した被験者の割合

は全体集団と比較して一定の差が認められたものの、サイクルの延期及び投与中止した被験者の割合は全体集団と同様であった。

日本人部分集団の有害事象による投与調節の詳細は 2.7.4.6.2.7（1）、2.7.4.6.2.7（2）及び 2.7.4.6.2.7（3）に示した。

表 2.7.4.6-2 治験薬の投与調節の要約（FRESCO-2 試験日本人部分集団）

	Number of Patients (%)	
	Fruquintinib+ BSC	**Placebo+ BSC**
Safety Population[a]	N = 39	N = 17
Any Cycle Delay[b]	16 (41.0)	3 (17.6)
Any Dose Modification[c]	31 (79.5)	6 (35.3)
Any Drug Interruption	30 (76.9)	6 (35.3)
Reason for Drug Interruption[d]		
Adverse event	30 (76.9)	3 (17.6)
Other	13 (33.3)	4 (23.5)
Any Dose Reduction	19 (48.7)	1 (5.9)
Reduction from 5 to 4 mg	19 (48.7)	1 (5.9)
Reduction from 4 to 3 mg	7 (17.9)	0
Reason for Dose Reduction[d]		
Adverse event	19 (48.7)	1 (5.9)
Other	0	0
Number of Subjects Who Received Study Drug	N = 40	N = 16
Any Drug/Treatment Discontinuation[e]	37 (92.5)	16 (100)
Reason for Drug/Treatment Discontinuation[e]		
Adverse event	7 (17.5)	1 (6.3)
Radiologic PD	27 (67.5)	12 (75.0)
Consent withdrawn and did not agree to future follow-up	0	0
Patient decision and agreed to future follow-up	1 (2.5)	0
Investigator decision	2 (5.0)	2 (12.5)
Lost to follow-up	0	0
Death	0	0
Other	0	1 (6.3)

BSC = best supportive care; PD = progressive disease

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

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

[b] Cycle delay was defined as a cycle with duration longer than 28 days. The last cycle for a patient was not evaluated for cycle delay.

[c] Dose modification included either study drug interruption or dose reduction.

[d] A patient with multiple drug interruptions due to the same reason was counted only once for the reason, and a patient with multiple reasons was counted once in each category of reason.

[e] Percentages were based on the number of subjects who received study drug in All Enlolled Subjects.

Sources: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.1.1.1J and Table 14.1.5.3J.

2.7.4.6.2.3 日本人集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）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（ITT 解析対象集団）の人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細を 2.7.3.3.3.3 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は投与群間で概ね均衡しており、人種、民族性及び ECOG performance status を除き、全体集団の特性〔2.7.4.1.3.1（1）〕と概ね同様であった。

日本人部分集団（ITT 解析対象集団）の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：30～78 歳）であり、20 例（35.7%）が 65 歳以上であった。

ほぼ半数が男性（48.2%）であり、プラセボ群の 1 例（黒人又はアフリカ系アメリカ人）を除いて全例がアジア人であった。被験者の ECOG performance status は 0（60.7%）又は 1（39.3%）であった。

（2）結腸・直腸癌の前治療歴

日本人部分集団における結腸・直腸癌の前治療歴の詳細を 2.7.3.3.3.4 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団の前治療歴は、全体集団の前治療歴〔2.7.4.1.3.3（1）〕と概ね同様であった。

日本人部分集団（ITT 解析対象集団）の TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む前治療のライン数の中央値は 5.0 ライン（範囲：3～14 ライン）であり、70%以上（フルキンチニブ群 75.0%、プラセボ群 87.5%）の被験者が転移後に 3 ラインを超える治療を受けていた。全体で、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 とレゴラフェニブのうち TAS-102 のみによる前治療を受けた被験者は 23.2%（13 例）、レゴラフェニブのみによる前治療を受けた被験者は 3.6%（2 例）、TAS-102 及びレゴラフェニブの両方による前治療を受けた被験者は 73.2%（41 例）であった（2.7.3.3.3.3）。

（3）結腸・直腸癌の病歴

日本人部分集団のベースラインの疾患特性の詳細を 2.7.3.3.3.3 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団のベースラインの疾患特性は、全体集団の特性〔2.7.4.1.3.4（1）〕と概ね同様であった。

日本人部分集団（ITT 解析対象集団）の結腸・直腸癌の初回診断からランダム化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。初回診断時の病期は、32 例（57.1%）でステージ IV であった。すべての被験者に遠隔転移が認められ、ほとんどの被験者で複数の部位に転移し（83.9%）、肝転移が認められた（67.9%）。

2.7.4.6.2.4 有害事象

FRESCO-2 試験の日本人部分集団（安全性解析対象集団）の有害事象の概要を表 2.7.4.6-3 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団の有害事象の概要は、全体集団の概要〔2.7.4.2.1.1（1）1）〕と概ね同様であった。

有害事象は、フルキンチニブ群で 39 例中 38 例（97.4%）、プラセボ群で 17 例中 14 例（82.4%）に発現した。Grade 3 以上の有害事象は、フルキンチニブ群で 28 例（71.8%）、プラセボ群で 5 例（29.4%）の被験者に認められ、治験薬との因果関係が否定できない

Grade 3 以上の有害事象は、フルキンチニブ群で 23 例（59.0%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）に認められた。

死亡に至った有害事象はフルキンチニブ群で 4 例（10.3%）、プラセボ群で 3 例（17.6%）の被験者に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象はフルキンチニブ群で 16 例（41.0%）、プラセボ群で 3 例（17.6%）の被験者に認められ、そのうちそれぞれ 7 例（17.9%）及び 0 例に発現した事象では治験薬との因果関係は否定できなかった。

特に注目すべき有害事象は、フルキンチニブ群で 34 例（87.2%）、プラセボ群で 10 例（58.8%）の被験者に認められ、Garde 3 以上の特に注目すべき有害事象はフルキンチニブ群で 22 例（56.4%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）の被験者に認められた。

治験薬の休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象、投与中止に至った有害事象は、フルキンチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 20 例（51.3%）及び 2 例（11.8%）、19 例（48.7%）及び 1 例（5.9%）、6 例（15.4%）及び 1 例（5.9%）であった。

フルキンチニブ群の有害事象の各カテゴリのうち、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象及び減量に至った有害事象の発現頻度は、全体集団と比較して日本人部分集団で高かった（治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象：全体集団 36.0%、日本人部分集団 59.0%、減量に至った有害事象：全体集団 24.1%、日本人部分集団 48.7%）。

表 2.7.4.6-3 有害事象の概要（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

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

表 2.7.4.6-3　有害事象の概要（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）（続き）

Category	Number of Patients (%)	
	Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]	Placebo + BSC (N = 17)[a]
Patients With Any treatment-emergent AESI	34 (87.2)	10 (58.8)
CTCAE Grade ≥ 3	22 (56.4)	1 (5.9)
Serious	5 (12.8)	0
Treatment-related	34 (87.2)	5 (29.4)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	19 (48.7)	0
Leading to dose reduction	10 (25.6)	0
Leading to dose interruption	16 (41.0)	2 (11.8)
Leading to treatment discontinuation	3 (7.7)	0
Treatment-related leading to dose reduction	10 (25.6)	0
Treatment-related leading to dose interruption	15 (38.5)	0
Treatment-related leading to treatment discontinuation	3 (7.7)	0
Leading to death	1 (2.6)	0
Patients With Any COVID-19–related TEAEs	1 (2.6)	0
CTCAE Grade ≥ 3	0	0
Serious	0	0
Treatment-related	0	0
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	0	0
Leading to dose reduction	0	0
Leading to dose interruption	0	0
Leading to treatment discontinuation	0	0
Treatment-related leading to dose reduction	0	0
Treatment-related leading to dose interruption	0	0
Treatment-related leading to treatment discontinuation	0	0
Leading to death	0	0

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BSC = best supportive care; COVID19 = coronavirus disease 2019; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; PT = preferred term; TEAE = treatment emergent adverse event

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

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

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

FRESCO-2 試験日本人部分集団（安全性解析対象集団）のフルキンチニブ群で 10%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.6-4 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団で認められた有害事象の種類、発現頻度及び重症度は、一定の差が認められる事象はあるものの、全体集団で認められた結果〔2.7.4.2.1.1（2）1）、2.7.4.2.1.1（3）1）及び 2.7.4.2.1.1（4）1）〕と概ね同様であった。

フルキンチニブ群で 15%以上の被験者に認められた有害事象は、高血圧〔フルキンチニブ群 21 例（53.8%）、プラセボ群 1 例（5.9%）、以下同順〕、蛋白尿〔20 例（51.3%）、1 例（5.9%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔17 例（43.6%）、3 例（17.6%）〕、甲状腺機能低下症〔11 例（28.2%）、0 例〕、口内炎〔8 例（20.5%）、2 例（11.8%）〕、便秘

及び血小板数減少〔各 7 例（17.9%）、0 例〕、下痢及び発声障害〔各 6 例（15.4%）、1 例（5.9%）〕であった。

フルキンチニブ群で 15%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高血圧〔20 例（51.3%）、1 例（5.9%）〕、蛋白尿〔19 例（48.7%）、1 例（5.9%）〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔17 例（43.6%）、3 例（17.6%）〕、甲状腺機能低下症〔11 例（28.2%）、0 例〕、口内炎〔8 例（20.5%）、2 例（11.8%）〕及び血小板数減少〔6 例（15.4%）、0 例〕であった。

フルキンチニブ群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、高血圧〔9 例（23.1%）、0 例〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔7 例（17.9%）、0 例〕、疾患進行〔3 例（7.7%）、2 例（11.8%）〕、蛋白尿〔3 例（7.7%）、0 例〕、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び食欲減退〔各 2 例（5.1%）、1 例（5.9%）〕、下痢、胃腸出血及び低アルブミン血症〔各 2 例（5.1%）、0 例〕であった（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析 Table 14.3.1.2.1J）。

フルキンチニブ群で認められた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、高血圧〔9 例（23.1%）、0 例〕、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔7 例（17.9%）、0 例〕、蛋白尿〔3 例（7.7%）、0 例〕、下痢、食欲減退〔2 例（5.1%）、0 例〕、高カリウム血症〔各 1 例（2.6%）、各 1 例（5.9%）〕、甲状腺機能低下症、口内炎、胃腸出血、倦怠感、C 反応性蛋白増加、心電図 QT 延長、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低アルブミン血症、コントロール不良の糖尿病、高リパーゼ血症、低ナトリウム血症、脳梗塞、肝性脳症及び可逆性後白質脳症症候群〔各 1 例（2.6%）、0 例〕であった（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.3.1.2.3J）。

全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で、日本人部分集団の発現頻度が 10%以上高い有害事象は、高血圧（全体集団 36.8%、日本人部分集団 53.8%、以下同順）、蛋白尿（17.3%、51.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（19.3%、43.6%）、血小板数減少（5.9%、17.9%）及び倦怠感（2.0%、12.8%）、全体集団の発現頻度が 10%以上高い有害事象は、無力症（34.0%、0%）、食欲減退（27.2%、10.3%）、疲労（20.0%、2.6%）、腹痛（18.2%、2.6%）、粘膜の炎症（13.6%、2.6%）及び体重減少（12.3%、0%）であった。

全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で、日本人部分集団の発現頻度が 10%以上高い因果関係が否定できない有害事象は、高血圧（28.9%、51.3%）、蛋白尿（13.8%、48.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（18.6%、43.6%）、甲状腺機能低下症（15.6%、28.2%）、血小板数減少（4.6%、15.4%）及び倦怠感（1.5%、12.8%）、全体集団の発現頻度が 10%以上高い因果関係が否定できない有害事象は、無力症（24.6%、0%）、疲労（13.8%、2.6%）及び粘膜の炎症（12.7%、2.6%）であった。

全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で、日本人部分集団の発現頻度が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（13.6%、23.1%）、蛋白尿（1.8%、7.7%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.4%、17.9%）、全体集団の発現頻度が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は、無力症（7.7%、0%）であった。

表 2.7.4.6-4　フルキンチニブ群で 10%以上の被験者に発現した有害事象（PT 別）（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

		Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]				Placebo + BSC (N = 17)[a]			
		All		Related		All		Related	
Preferred Term		Any	G ≥ 3	Any	G ≥ 3-4	Any	G ≥ 3	Any	G ≥ 3-4
Patients With Any TEAE		38 (97.4)	28 (71.8)	38 (97.4)	23 (59.0)	14 (82.4)	5 (29.4)	8 (47.1)	1 (5.9)
Hypertension	高血圧	21 (53.8)	9 (23.1)	20 (51.3)	9 (23.1)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Proteinuria	蛋白尿	20 (51.3)	3 (7.7)	19 (48.7)	3 (7.7)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (43.6)	7 (17.9)	17 (43.6)	7 (17.9)	3 (17.6)	0	3 (17.6)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	11 (28.2)	1 (2.6)	11 (28.2)	1 (2.6)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	8 (20.5)	1 (2.6)	8 (20.5)	1 (2.6)	2 (11.8)	0	2 (11.8)	0
Constipation	便秘	7 (17.9)	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (17.9)	0	6 (15.4)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	6 (15.4)	2 (5.1)	5 (12.8)	2 (5.1)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Dysphonia	発声障害	6 (15.4)	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Malaise	倦怠感	5 (12.8)	1 (2.6)	5 (12.8)	1 (2.6)	2 (11.8)	0	1 (5.9)	0
Nausea	悪心	5 (12.8)	0	4 (10.3)	0	2 (11.8)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	4 (10.3)	2 (5.1)	4 (10.3)	2 (5.1)	4 (23.5)	1 (5.9)	2 (11.8)	0
Pyrexia	発熱	4 (10.3)	0	3 (7.7)	0	1 (5.9)	0	0	0

AE = adverse event; BSC = best supportive care; G = Grade; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

Adverse events were coded using MedDRA, version 25.0.

Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC All Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetical order was applied.

Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified. Patients with > 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

An AE was considered treatment-related in the summaries if it was assessed as related to the study treatment by the investigator or if the assessment of relationship to study treatment was missing.

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

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

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.3.1.2.1J、Table 14.3.1.2.3J.

174

2.7.4.6.2.5 死亡

FRESCO-2 試験日本人部分集団（安全性解析対象集団）では、死亡に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 39 例中 4 例（10.3%）、プラセボ群で 17 例中 3 例（17.6%）に発現した。

死亡に至った有害事象の内訳は、疾患進行〔フルキンチニブ群 3 例（7.7%）、プラセボ群 2 例（11.8%）、以下同順〕、肺炎〔1 例（2.6%）、0 例〕及び悪性新生物進行〔0 例、1 例（5.9%）〕であった（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.2.10J）。いずれも治験薬との因果関係が否定された（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.7.1.10）。

2.7.4.6.2.6 その他の重篤な有害事象

FRESCO-2 試験日本人部分集団（安全性解析対象集団）の重篤な有害事象を表 2.7.4.6-5 に示した。

重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 16 例（41.0%）、プラセボ群で 3 例（17.6%）に認められた。

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

フルキンチニブ群で複数の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。フルキンチニブ群で報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、脳梗塞、肝性脳症、可逆性後白質脳症症候群、コントロール不良の糖尿病、低ナトリウム血症、胃腸出血及び倦怠感であり、いずれも 1 例（2.6%）に報告された。プラセボ群では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されなかった（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.3.3J）。

全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で、発現頻度に 5%以上の差異がみられた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.6-5　重篤な有害事象（PT 別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Number of Patients (%)			
		Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo + BSC (N = 17)[a]	
		Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Patients With at Least 1 Serious TEAE		16 (41.0)	15 (38.5)	3 (17.6)	3 (17.6)
Disease progression	疾患進行	3 (7.7)	3 (7.7)	2 (11.8)	2 (11.8)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0
Malaise	倦怠感	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Dehydration	脱水	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Biliary obstruction	胆道閉塞	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Ureteric obstruction	尿管閉塞	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Nausea	悪心	1 (2.6)	0	0	0
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

AE = adverse event; BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.
Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.
During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever was earlier, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment or if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered TEAEs.
Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.
A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.
Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC Any Grade column).
[a] All patients from Japan received study drug (fruquintinib or placebo). One patient assigned to the fruquintinib group received placebo instead, hence, the exposure and safety data for this patient was summarized under placebo group.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.3.1J.

2.7.4.6.2.7 その他の重要な有害事象

（1）治験薬の投与中止に至った有害事象

FRESCO-2 試験日本人部分集団（安全性解析対象集団）の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.6-6 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 6 例（15.4%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）の被験者に認められた。

フルキンチニブ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳梗塞、可逆性後白質脳症症候群、胃腸出血、脱水、腫瘍疼痛及び蛋白尿であり、いずれも 1 例（2.6%）に報告された。このうち、脳梗塞、可逆性後白質脳症症候群、胃腸出血及び蛋白尿では治験薬との因果関係が否定できなかった。プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、食欲減退が 1 例（5.9%）に報告され、治験薬との因果関係は否定された（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.2.9J）。

全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で、発現頻度に 5%以上の差異がみられた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.6-6　治験薬の投与中止に至った有害事象（PT 別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Number of Patients (%)			
		Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo + BSC (N = 17)[a]	
		Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Patients With at Least 1 TEAE Leading to Treatment Discontinuation		6 (15.4)	4 (10.3)	1 (5.9)	1 (5.9)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Dehydration	脱水	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (2.6)	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.6)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

AE = adverse event; BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.
Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.
During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever was earlier, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment or if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered TEAEs.
Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.
A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.
Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC Any Grade column).
[a] All patients from Japan received study drug (fruquintinib or placebo). One patient assigned to the fruquintinib group received placebo instead, hence, the exposure and safety data for this patient was summarized under placebo group.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.2.6J.

（2）治験薬の減量に至った有害事象

FRESCO-2 試験日本人部分集団（安全性解析対象集団）の治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.6-7 に示した。

治験薬の減量に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 19 例（48.7%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）の被験者に認められた。

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

フルキンチニブ群で複数の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔4 例（10.3%）、0 例〕、高血圧〔3 例（7.7%）、0 例〕、下痢及び食欲減退〔各 2 例（5.1%）、0 例〕であった。その他に、口内炎、心電図 QT 延長、高リパーゼ血症、蛋白尿、血中ビリルビン増加、血小板数減少、肝機能異常及び血尿がいずれも 1 例（2.6%）に報告された。プラセボ群で報告された治験薬との因果関係が否定できない減量に至った有害事象は、高カリウム血症が 1 例（5.9%）に報告された（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.2.7J）。

全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で、日本人部分集団の発現頻度が 5%以上高い治験薬の減量に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（全体集団 5.3%、日本人部分集団 10.3%）、全体集団の発現頻度が 5%以上高い治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.6-7　治験薬の減量に至った有害事象（PT 別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Number of Patients (%)			
		Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo + BSC (N = 17)[a]	
		Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Patients With at Least 1 TEAE Leading to Dose Reduction		19 (48.7)	15 (38.5)	1 (5.9)	1 (5.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (10.3)	4 (10.3)	0	0
Hypertension	高血圧	3 (7.7)	3(7.7)	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.6)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (2.6)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (2.6)	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (2.6)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

AE = adverse event; BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.
Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.
During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever was earlier, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment or if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered TEAEs.
Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.
A patient with multiple TEAE entries in the same PT was only counted once within a particular PT.
Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC Any Grade column).
[a] All patients from Japan received study drug (fruquintinib or placebo). One patient assigned to the fruquintinib group received placebo instead, hence, the exposure and safety data for this patient was summarized under placebo group.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.2.4J.

（3）治験薬の休薬に至った有害事象

FRESCO-2 試験の日本人部分集団（安全性解析対象集団）の治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.6-8 に示した。

治験薬の休薬に至った有害事象は、フルキンチニブ群で 20 例（51.3%）、プラセボ群で 2 例（11.8%）の被験者に認められた。

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

フルキンチニブ群で認められた治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔10 例（25.6%）、0 例〕、血小板数減少〔4 例

（10.3%）、0 例〕、蛋白尿〔3 例（7.7%）、0 例〕、C-反応性蛋白増加、食欲減退、高リパーゼ血症、甲状腺機能低下症、肝性脳症、高血圧、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口内炎、嘔吐、血小板減少症及び関節痛〔各 1 例（2.6%）、0 例〕であった。プラセボ群では、治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った有害事象は認められなかった（FRESCO-2 試験 日本人部分集団解析　表 14.3.1.2.8J）。

全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で、日本人部分集団の発現頻度が 5%以上高い治験薬の休薬に至った有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（全体集団 6.4%、日本人部分集団 25.6%、以下同順）及び血小板数減少（1.1%、10.3%）、全体集団の発現頻度が 5%以上高い治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.6-8 治験薬の休薬に至った有害事象（PT 別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

Preferred Term		Number of Patients (%)			
		Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo + BSC (N = 17)[a]	
		Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Patients With at Least 1 TEAE Leading to Dose Interruption		20 (51.3)	11 (28.2)	2 (11.8)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	10 (25.6)	5 (12.8)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	4 (10.3)	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	3 (7.7)	2 (5.1)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.6)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hypertension	高血圧	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Malaise	倦怠感	1 (2.6)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (2.6)	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (2.6)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (2.6)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (2.6)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.6)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.6)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (2.6)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(5.9)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1(5.9)	0

AE = adverse event; BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.

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

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

Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC Any Grade column).

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

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.2.5J.

（4）特に注目すべき有害事象

FRESCO-2 試験日本人部分集団（安全性解析対象集団で）で認められた特に注目すべき有害事象の概要（AESI カテゴリ別）を表 2.7.4.6-9 に、特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ別 PT 別）を表 2.7.4.6-10 に示した。

FRESCO-2 試験日本人部分集団で認められた特に注目すべき有害事象の種類及び発現頻度は、全体集団で認められた結果〔2.7.4.2.1.4（4）1）〕と概ね同様であった。

特に注目すべき有害事象はフルキンチニブ群で 39 例中 34 例（87.2%）、プラセボ群で 17 例中 10 例（58.8%）に認められた。いずれかの群で 20%以上の被験者に認められた AESI カテゴリは、高血圧〔フルキンチニブ群 21 例（53.8%）、プラセボ群 1 例（5.9%）、以下同順〕、皮膚毒性〔23 例（59.0%）、4 例（23.5%）〕、蛋白尿〔20 例（51.3%）、1 例（5.9%）〕、甲状腺機能障害〔12 例（30.8%）、0 例〕、感染症〔9 例（23.1%）、1 例（5.9%）〕及び肝機能異常〔7 例（17.9%）、4 例（23.5%）〕であった。いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の AESI カテゴリは、高血圧〔9 例（23.1%）、0 例〕、皮膚毒性〔7 例（17.9%）、0 例〕、肝機能異常〔4 例（10.3%）、1 例（5.9%）〕、蛋白尿〔3 例（7.7%）、0 例〕、出血及び感染症〔各 2 例（5.1%）、0 例〕であった。

皮膚毒性及び蛋白尿の発現頻度は日本人転移性結腸・直腸癌患者で全体集団と比較して一定の差が認められた。全体集団と日本人部分集団のフルキンチニブ群の間で発現頻度に 20%以上の差がある特に注目すべき有害事象（カテゴリ）は、皮膚毒性（全体集団 34.4%、日本人部分集団 59.0%、以下同順）及び蛋白尿（17.5%、51.3%）であった。これらの事象に重篤な事象はなく、概ね投与を変更することなく、又は減量若しくは休薬により回復した。

表 2.7.4.6-9 特に注目すべき有害事象の概要（AESI カテゴリ別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

	Japanese population			
	Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo+ BSC (N = 17)[a]	
AESI Category	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Patients with any AESI	34 (87.2)	22 (56.4)	10 (58.8)	1 (5.9)
Hypertension 高血圧				
TEAE	21 (53.8)	9 (23.1)	1 (5.9)	0
Serious TEAE	0	0	0	0
Dose reduction	3 (7.7)	3 (7.7)	0	0
Dose interruption	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Treatment discontinuation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Dermatological toxicity 皮膚毒性				
TEAE	23(59.0)	7(17.9)	4(23.5)	0
Serious TEAE	0	0	0	0
Dose reduction	4(10.3)	4(10.3)	0	0
Dose interruption	11(28.2)	5(12.8)	0	0
Treatment discontinuation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Hepatic function abnormal 肝機能異常				
TEAE	7 (17.9)	4 (10.3)	4 (23.5)	1 (5.9)
Serious TEAE	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Dose reduction	2 (5.1)	0	0	0
Dose interruption	1 (2.6)	1 (2.6)	2(11.8)	0
Treatment discontinuation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Proteinuria 蛋白尿				
TEAE	20 (51.3)	3 (7.7)	1 (5.9)	0
Serious TEAE	0	0	0	0
Dose reduction	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Dose interruption	3(7.7)	2(5.1)	0	0
Treatment discontinuation	1 (2.6)	0	0	0
Death	0	0	0	0
Thyroid dysfunction 甲状腺機能障害				
TEAE	12 (30.8)	1 (2.6)	0	0
Serious TEAE	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0
Dose interruption	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Treatment discontinuation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Haemorrhages 出血				
TEAE	7 (17.9)	2 (5.1)	3 (17.6)	0
Serious TEAE	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0
Dose reduction	1(2.6)	0	0	0
Dose interruption	0	0	0	0
Treatment discontinuation	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Death	0	0	0	0

表 2.7.4.6-9 特に注目すべき有害事象の概要（AESI カテゴリ別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）（続き）

	Japanese population			
	Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo+ BSC (N = 17)[a]	
AESI Category	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Infections 感染症				
TEAE	9 (23.1)	2 (5.1)	1 (5.9)	0
Serious TEAE	2(5.1)	1 (2.6)	0	0
Dose reduction	0	0	0	0
Dose interruption	2(5.1)	1 (2.6)	0	0
Treatment discontinuation	0	0	0	0
Death	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Embolic and thrombotic events 塞栓・血栓事象				
TEAE	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (5.9)	0
Serious TEAE	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Dose reduction	0	0	0	0
Dose interruption	0	0	0	0
Treatment discontinuation	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Death	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation 消化管穿孔				
TEAE	0	0	0	0
Serious TEAE	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0
Dose interruption	0	0	0	0
Treatment discontinuation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Left ventricular ejection fraction decreased LVEF 低下				
TEAE	0	0	0	0
Serious TEAE	0	0	0	0
Dose reduction	0	0	0	0
Dose interruption	0	0	0	0
Treatment discontinuation	0	0	0	0
Death	0	0	0	0

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BSC = best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISAS = integrated safety analysis set; LVEF = left ventricular ejection fraction; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event

AEs were coded using MedDRA version 25.0.

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

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

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

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　Table 14.3.1.4.1J, Table 14.3.1.4.3J, Table 14.3.1.4.5J, Table 14.3.1.4.6J, Table 14.3.1.4.7J, and Table 14.3.1.4.11J.

表 2.7.4.6-10 特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ別 PT 別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

		Japanese population			
		Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo + BSC (N = 17)[a]	
AESI Category Preferred Term		**Any Grade n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**	**Any Grade n (%)**	**Grade ≥ 3 n (%)**
Patients with any AESI		34 (87.2)	22 (56.4)	10 (58.8)	1 (5.9)
Hypertension	**高血圧**	**21 (53.8)**	**9 (23.1)**	**1 (5.9)**	**0**
Hypertension	高血圧	21 (53.8)	9 (23.1)	1 (5.9)	0
Dermatological toxicity	**皮膚毒性**	**23 (59.0)**	**7 (17.9)**	**4 (23.5)**	**0**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	17 (43.6)	7 (17.9)	3 (17.6)	0
Rash	発疹	3 (7.7)	0	2 (11.8)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.6)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (2.6)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (2.6)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (2.6)	0	0	0
Hepatic function abnormal	**肝機能異常**	**7 (17.9)**	**4 (10.3)**	**4 (23.5)**	**1 (5.9)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.7)	1 (2.6)	3 (17.6)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.7)	1 (2.6)	2 (11.8)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (7.7)	1 (2.6)	1 (5.9)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.1)	2 (5.1)	1 (5.9)	1 (5.9)
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (2.6)	0	0	0
Proteinuria	**蛋白尿**	**20 (51.3)**	**3 (7.7)**	**1 (5.9)**	**0**
Proteinuria	蛋白尿	20 (51.3)	3 (7.7)	1 (5.9)	0
Thyroid dysfunction	**甲状腺機能障害**	**12 (30.8)**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	11 (28.2)	1 (2.6)	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (5.1)	0	0	0
Haemorrhages	**出血**	**7 (17.9)**	**2 (5.1)**	**3 (17.6)**	**0**
Epistaxis	鼻出血	3 (7.7)	0	1 (5.9)	0
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (2.6)	0	1 (5.9)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2 (5.1)	2 (5.1)	0	0
Haematuria	血尿	2 (5.1)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	1 (5.9)	0
Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血	0	0	1 (5.9)	0

表 2.7.4.6-10　特に注目すべき有害事象（AESI カテゴリ別 PT 別）
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）（続き）

AESI Category Preferred Term		Japanese population			
		Fruquintinib + BSC (N = 39)[a]		Placebo + BSC (N = 17)[a]	
		Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Infections	**感染症**	**9 (23.1)**	**2 (5.1)**	1 (5.9)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (5.1)	0	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	1 (2.6)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	1 (5.9)	0
Furuncle	せつ	1 (2.6)	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (2.6)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (2.6)	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (2.6)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (2.6)	0	0	0
Urethritis	尿道炎	1 (2.6)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (5.9)	0
Embolic and thrombotic events	**塞栓・血栓事象**	**1 (2.6)**	**1 (2.6)**	**1 (5.9)**	**0**
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0
Vena cava thrombosis	大静脈血栓症	0	0	1 (5.9)	0

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BSC = best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event
AEs were coded using MedDRA version 25.0.
Unless otherwise specified, percentages are based on the number of patients in each group (ie, N).
A patient with multiple TEAE entries in the same AESI category (PT) was only counted once within a particular AESI category (PT).
Number (%) of patients with TEAE, sorted by AESI category followed by PT in decreasing order of frequency (by ISAS-Expanded mCRC column).
[a] All patients from Japan received study drug (fruquintinib or placebo). One patient assigned to the fruquintinib group received placebo instead, hence, the exposure and safety data for this patient was summarized under placebo group.
Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.1.4.1J.

2.7.4.6.2.8 臨床検査値の評価

（1）血液学的検査

血液学的検査項目のベースラインから最悪値への Grade 変化を FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.1.1.4J に示した。貧血、好中球数減少、白血球数減少及び血小板数減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、いずれの群でも認められなかった。

リンパ球（リンパ球数減少）

リンパ球数減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 6 例（15.4%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）〕であった。フルキンチニブ群では、Grade 0 から Grade 3 が 3 例、Grade 1 から Grade 3 が 2 例、Grade 3 から変化しなかったのが 1 例であった。プラセボ群では、Grade 2 から Grade 3 が 1 例であった。

（2）血液生化学的検査

血液生化学的検査項目のベースラインから最悪値への Grade 変化を FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.1.2.4J に示した。クレアチニン増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

ALP 増加

ALP 増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 1 例（2.6%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 0 から Grade 3 が 1 例であった。

ALT 増加

ALT 増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 2 例（5.1%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 0 から Grade 3 が 2 例であった。

AST 増加

AST 増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 1 例（2.6%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 0 から Grade 3 が 1 例であった。

血中ビリルビン増加

血中ビリルビン増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 3 例（7.7%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）であった。フルキンチニブ群では、Grade 0 から Grade 3 が 3 例であった。プラセボ群では、Grade 1 から Grade 3 が 1 例であった。

アルブミン減少

アルブミン減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 3 例（7.7%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 1 から Grade 3 が 2 例、Grade 2 から Grade 3 が 1 例であった。

血中ナトリウム減少

血中ナトリウム減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 1 例（2.6%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 1 から Grade 3 が 1 例であった。

血中カリウム減少

血中カリウム減少がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 2 例（5.1%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）であった。フルキンチニブ群では、Grade 1

から Grade 3 が 1 例、Grade 0 から Grade 4 が 1 例であった。プラセボ群では、Grade 3 から変化しなかったのが 1 例であった。

血中カリウム増加

血中カリウム増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 1 例（2.6%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）であった。フルキンチニブ群では、Grade 0 から Grade 4 が 1 例であった。プラセボ群では、Grade 0 から Grade 3 が 1 例であった。

血中マグネシウム増加

血中マグネシウム増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 1 例（2.6%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 0 から Grade 3 が 1 例であった。

コレステロール増加

コレステロール増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 2 例（5.1%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 2 から Grade 3 が 2 例であった。

トリグリセリド増加

トリグリセリド増加がベースライン後に Grade 3 以上に変動した被験者は、フルキンチニブ群で 2 例（5.1%）、プラセボ群で 0 例であった。フルキンチニブ群では、Grade 1 から Grade 3 が 1 例、Grade 2 から Grade 3 が 1 例であった。

肝機能値異常の要約

FRESCO-2 試験日本人部分集団で、肝機能値異常が 1 つ以上認められた被験者数及びその頻度を表 2.7.4.6-11 に示した。なお、この肝機能値異常の検討では FRESCO-2 試験の安全性導入期に登録された日本人被験者 6 例も含めた。

フルキンチニブ群（安全性導入期を含む）45 例及びプラセボ群 17 例の全例で Hy's law を評価する項目の欠測はなかった。Hy's law の基準に該当した被験者は、フルキンチニブ群では認められず、プラセボ群で 1 例（5.9%）であった。

表 2.7.4.6-11 肝機能値異常が 1 件以上認められた被験者の割合
（FRESCO-2 試験日本人部分集団、安全性解析対象集団）

		ISAS-mCRC	
		Fruquintinib + BSC[a,b]	Placebo + BSC [a]
Parameter (units)	Criteria	(N = 45)	(N = 17)
ALT (U/L)	n	45	17
	> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	4 (8.9)	0
	> 5 x ULN and ≤ 8 x ULN	3 (6.7)	0
	> 8 x ULN and ≤ 10 x ULN	0	0
	> 10 x ULN and ≤ 20 x ULN	0	0
	> 20 x ULN	0	0
	> 5 x ULN for more than 5 weeks	0	0
AST (U/L)	n	45	17
	> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	4 (8.9)	4 (23.5)
	> 5 x ULN and ≤ 8 x ULN	2 (4.4)	1 (5.9)
	> 8 x ULN and ≤ 10 x ULN	0	0
	> 10 x ULN and ≤ 20 x ULN	0	0
	> 20 x ULN	0	0
	> 5 x ULN for more than 5 weeks	0	0
ALT (U/L) or AST (U/L)	n	45	17
	> 3 x ULN and ≤ 5 x ULN	6 (13.3)	4 (23.5)
	> 5 x ULN and ≤ 8 x ULN	4 (8.9)	1 (5.9)
	> 8 x ULN and ≤ 10 x ULN	0	0
	> 10 x ULN and ≤ 20 x ULN	0	0
	> 20 x ULN	0	0
	> 5 x ULN for more than 5 weeks	0	0
Total bilirubin (μmol/L)	n	45	17
	> 1.5 x ULN and ≤ 2 x ULN	4 (8.9)	1 (5.9)
	> 2 x ULN	4 (8.9)	1 (5.9)
ALP (U/L)	n	45	17
	> 1.5 x ULN and ≤ 2 x ULN	14 (31.1)	5 (29.4)
	> 2 x ULN	15 (33.3)	6 (35.3)
DILI	n	45	17
	AST or ALT > 3 x ULN and (total bilirubin > 2 x ULN or INR >1.5)	2 (4.4)	1 (5.9)
	AST or ALT > 3 x ULN and total bilirubin > 1.5 x ULN	2 (4.4)	1 (5.9)
	AST or ALT > 3 x ULN and total bilirubin > 2 x ULN	2 (4.4)	1 (5.9)
Hy's law	n	45	17
	ALT or AST > 3 x ULN, and ALP < 2 x ULN, and total bilirubin > 2 x ULN	0	1 (5.9)

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSC = best supportive care; DILI = drug induced liver injury; INR = international normalized ratio; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; ULN = upper limit of normal

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

[b] 安全性導入期の 6 例を含めた。

The treatment period was defined from first date of study drug administration date to [30 days + 7 days] after last date of study drug administration or date of death, whichever comes first.

Source: FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.1.5J.

2.7.4.6.2.9 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察事項

（1）バイタルサイン

投与期間中に臨床的に意義のあると思われるバイタルサイン測定結果が 1 回以上みられた被験者の要約を FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.2.2J に示した。

（2）安全性に関連する他の観察事項

1）心電図

FRESCO-2 試験日本人部分集団における 12 誘導心電図のベースラインと投与後の評価のシフトテーブルを FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.3.1.3J に示した。

フルキンチニブ群の 1 例が、投与前の正常から投与後に臨床的に意義のある心電図異常を示した。この被験者では、投与後に QTc が 500 msec を超え、かつベースライン値から 60 msec を超える QTcF 延長がみられ、Grade 3 の有害事象「心電図 QT 延長」として報告された（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.3.1.4J、FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.7.1）。プラセボ群で投与後に臨床的に意義のある心電図異常は認められなかった。

QTc 延長がみられた 1 例を以下に示す。

・被験者 [redacted] は、7[redacted] 歳女性、試験登録時の BMI は 19.71、ECOG performance status は 0 であった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.4.1）。20[redacted] 年 [redacted] 月に結腸・直腸癌と診断され、登録時の進行度は Stage IV であり肝転移を含む複数の転移が認められていた（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.4.5.1）。登録までに TAS-102 及びレゴラフェニブを含む 3 ラインを超える前治療を受けていた（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.4.5.2.1）。既往は報告されていなかった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.4.2）。ベースライン時の Bazett 法を用いて補正した QT 間隔（QTcB）は 431 msec、QTcF は 405 msec であり、投与開始後も延長はみられなかった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.8.2.2.2）。
Day 77（Cycle 3 Day 21）の心電図測定で QTc 延長がみられた。QTcB は 571 msec（ベースラインから 140 msec 延長）、QTcF は 544 msec（ベースラインから 139 msec 延長）であり、Grade 3 の有害事象「心電図 QT 延長」として報告された（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.8.2.2.2 及び一覧 16.2.7.1）。Day 82（規定外評価）でも QTc 延長は持続しており〔QTcB は 534 msec（ベースラインから 103 msec 延長）、QTcF は 506 msec（ベースラインから 101 msec 延長）〕、Cycle 4 の治験薬の投薬開始を延期した（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.5.2 及び一覧 16.2.8.2.2.2）。
Day 89（Cycle 4 Day 1）の心電図測定で、QTcB は 418 msec（ベースラインから 13 msec 短縮）、QTcF は 390 msec（ベースラインから 15 msec 短縮）となり、事象は回復と判断された（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.8.2.2.2 及び一覧 16.2.7.1）。治験薬を 4 mg に減量し Cycle 4 の投与を開始した。その後、別の有害事象により Day 160 に休薬するまで、減量して治験薬の投与は継続されたが、その間に心電図測定で QTc 延長はみられなかった（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.5.2、一覧 16.2.7.1 及び一覧 16.2.8.2.2.2）。治験責任医師は、当該事象は非重篤かつ治験薬と

の因果関係が否定できないと判断した（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.7.1）。
QTc 延長がみられる前までに、鼻出血、下痢及び倦怠感の有害事象が認められたが、いずれも非重篤かつ軽度（Grade 1）であり、治療や治験薬の投与調節なく回復していた。また、高血圧（Grade 2）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（Grade 1）及び発声障害（Grade 1）が発現し、Day 77 の時点で未回復であった。高血圧及び手掌・足底発赤知覚不全症候群の治療のために、アジルサルタン、アムロジピン、ジフルプレドナート及び白色ワセリンが投与されていた（FRESCO-2 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.7.1 及び一覧 16.2.4.3）。

2）ECOG Performance Status

FRESCO-2 試験日本人部分集団における ECOG performance status のベースライン値と投与後の最大値のシフトテーブルを FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.3.3.2J に示した。ベースライン後に ECOG performance status 2 以上が認められた被験者の割合は、投与群間で同程度であった〔フルキンチニブ群 38 例中 12 例（31.6%）、プラセボ群 17 例中 7 例（41.2%）〕。いずれの群も、ECOG performance status が 4 又は 5 に悪化した被験者はいなかった。（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.3.3.2J）。

3）左室駆出率

投与期間中、いずれの群においても臨床的に意義のある心エコー検査又は MUGA 値の異常は認められなかった（FRESCO-2 試験　日本人部分集団解析　表 14.3.4.3.2.2J）。

2.7.4.7 市販後データ

フルキンチニブは、国際誕生日である 2018 年 9 月 4 日に中国で承認された。中国では、HUTCHMED 社が Elunate®として販売している。最新の定期的安全性最新報告書（5.3.6-1）は第 6.0 版であり、調査対象期間は 2021 年 9 月 4 日から 2022 年 9 月 3 日である。

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

当該調査期間中、フルキンチニブについては 4,809 件の副作用（ADR）を含む合計 1,824 件の副作用症例報告を受領した。このうち 1,511 件は製造販売後調査からの報告であり、313 件は自発報告、患者支援プログラム、HUTCHMED 社以外が実施している非介入試験等のその他の情報源からの報告であった。

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

当該調査期間中にその他の重要な安全性所見は特定されなかった。また、当該調査期間中、安全性参照情報の変更はなかった。現在入手可能な安全性情報及び確立された安全性管理ガイドラインに基づくと、中国で承認された適応での中国人患者におけるフルキンチニブのベネフィット・リスクプロファイルは引き続き良好である。

2.7.4.8 安全性の結論

2.7.4.8.1 第 3 相試験の結論

2 つの第 3 相試験（FRESCO-2 試験及び FRESCO 試験）でみられたフルキンチニブの安全性プロファイルは概ね同様であった。最も多く報告された有害事象は両試験で一致しており、結腸・直腸癌患者でよく報告される事象であった。また、VEGFR キナーゼを標的とする既存の薬剤と比較して、新たな安全性の懸念も認められなかった。有害事象は、適切なモニタリング及び事前に規定した治療や用量調節に関するガイドラインにより十分に管理可能であった。結腸・直腸癌に対する前治療の数及び種類にかかわらず（レゴラフェニブ及び／又は TAS-102 による前治療の有無を問わない）、2 ライン以上の前治療歴を有する結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを裏付けるものである。

2.7.4.8.2 安全性併合解析の要約

転移性結腸・直腸癌患者にフルキンチニブを投与したときの主な安全性データは、2 つの第 3 相プラセボ対照試験（FRESCO-2 試験：フルキンチニブ群 456 例及びプラセボ群 230 例、FRESCO 試験：フルキンチニブ群 278 例、プラセボ群 137 例）から得られたものである。FRESCO-2 試験の安全性の結果は、FRESCO 試験の結果と概ね一致している。本概要では、転移性結腸・直腸癌患者 1,172 例（フルキンチニブ群 781 例、プラセボ群 391 例）を対象とした 3 つのプラセボ対照試験を併合した集団〔ISAS-mCRC 集団：FRESCO-2 試験、FRESCO 試験及び第 2 相試験（2012-013-00CH1 試験）〕から得られたデータに焦点を当てて安全性を評価した。また、フルキンチニブ 5 mg の 3 週間投与／1 週間休薬レジメンの投与を 1 回以上受けた転移性結腸・直腸癌患者を対象とした 5 試験の併合集団（ISAS-拡大 mCRC 集団、フルキンチニブ群 911 例）の解析結果も評価に含めた。なお、臨床薬理試験（フルキンチニブ 5 mg 投与、100 例）で得られた安全性併合データは補足として簡潔に報告した。

進行中及び完了した臨床試験において、データカットオフ日（2022 年 6 月 24 日）までに 1,000 例を超える被験者がフルキンチニブの投与を受けた。多くの前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブの安全性プロファイルは十分に明らかにされており、全般的な安全性プロファイルでは、VEGFR キナーゼを標的とする他の薬剤と比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。フルキンチニブの忍容性は良好であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現頻度は比較的低く、管理可能な安全性プロファイルを有することが示された。主な有害事象は高血圧、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、発声障害及び食欲減退であり、フルキンチニブの作用機序及び試験に登録された多くの前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者集団の基礎疾患と概ね一致している。これらのほとんどの事象の重症度は低く、非重篤であり、治験薬の投与中止に至ることは少なく、概して標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった。

以下に安全性結果の要約を示す。

・フルキンチニブ群の曝露期間の中央値は 3.65 ヵ月であり、プラセボ群（1.84 ヵ月）の曝露期間の中央値の約 2 倍であった。
・フルキンチニブ群で高頻度に報告された有害事象（フルキンチニブ群の発現頻度が 20%以上かつプラセボ群の 2 倍を超えて発現）は、高血圧（フルキンチニブ群 44.7%、プラセボ群 11.3%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（32.7%、3.1%）、蛋白尿（28.4%、13.3%）、発声障害（26.1%、4.1%）及び下痢（24.8%、9.0%）であった。
・Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群（62.6%）でプラセボ群（38.6%）と比較して高かった。主な Grade 3 以上の有害事象は、高血圧（17.2%、1.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.5%、0%）及び無力症（4.7%、2.3%）であった。
・フルキンチニブ群で認められた治験薬の減量に至った主な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.3%）及び高血圧（3.6%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、投与群間で同程度であった（18.2%、15.1%）。フルキンチニブ群で認められた投与中止に至った主な有害事象は、蛋白尿（1.4%）及び無力症（1.0%）であった。
・重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった（29.2%、25.8%）。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現頻度は、フルキンチニブ群（8.6%）でプラセボ群（3.3%）と比較して高かった。フルキンチニブ群で高頻度に報告された重篤な有害事象（2%以上）は、疾患進行（3.5%）及び腸閉塞（2.0%）であり、これらの発現頻度はプラセボ群と同程度であった。
・死亡に至った有害事象の発現頻度は、プラセボ群（12.5%）でフルキンチニブ群（7.7%）と比較して高かった。死亡に至った主な有害事象は疾患進行であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は 8 例で認められたが、精査の結果、死因不明の 1 例を除いて交絡が明らかになった。
・高血圧、皮膚毒性、甲状腺機能障害、蛋白尿、出血、消化管穿孔、感染症、塞栓・血栓事象、肝機能異常、左室駆出率減少などの特に注目すべき有害事象は忍容可能であり、ほとんどの被験者で標準的な支持療法及び／又は用量調節により管理可能であった。
・フルキンチニブ単剤療法を受けた被験者の全体的な安全性プロファイルは、年齢、性別、地域、ECOG performance status、ベースライン時の肝転移の有無、人種及び民族の各サブグループ間で、概ね一貫し類似していた。このことから、これらのサブグループはフルキンチニブの全体的な安全性プロファイルに大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.4.8.3 日本人部分集団の安全性の要約

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

また、FRESCO-2 試験（主要パート）で認められた日本人転移性結腸・直腸癌患者におけるフルキンチニブの安全性プロファイルは、全体集団の安全性プロファイルと一致していた。

日本人結腸・直腸癌患者に対するフルキンチニブの忍容性は良好であり、その安全性プロファイルも全体集団の安全性プロファイルと一致していた。日本人結腸・直腸癌患者で認められた有害事象の種類、発現頻度及び重症度は、全体集団の結果と概ね一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。日本人転移性結腸・直腸癌患者では、全体集団と比較して一定の差がある事象（高血圧、蛋白尿及び手掌・足底発赤知覚不全症候群など）は認められるものの、投与中止に至った有害事象の発現頻度に差異はなく、曝露量（投与サイクル数及び相対用量強度）も全体集団と同様であった。したがって、日本人で発現した有害事象は、全体集団と同様に管理可能であった。臨床検査値異常の発現は全体集団と同様であり、その他の安全性評価項目でも臨床的に意義のある変化は観察されなかった。

2.7.4.8.4 結論

収集した安全性データ全体から、2 ライン以上の前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者の治療におけるフルキンチニブの良好な安全性及び忍容性プロファイルが示された。多くの前治療歴や合併症を有する進行した結腸・直腸癌の患者集団であることを考慮すると、全体的な安全性プロファイルは良好である。結腸・直腸癌に対する前治療の数及び種類にかかわらず（レゴラフェニブ／TAS-102 の前治療の有無を問わない）、異なる試験間／サブグループ間でもフルキンチニブの全体的な安全性プロファイルは一貫していた。全般的な安全性プロファイルでは、他の VEGFR 阻害剤のプロファイルと比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。フルキンチニブの投与により認められた有害事象は、適切なモニタリング及び事前に規定した治療や用量調節に関するガイドラインにより管理可能であった。これらのデータは、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）、抗 VEGF 療法、RAS 野生型の場合抗 EGFR 療法の前治療歴を有する転移性結腸・直腸癌患者の治療におけるフルキンチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルを示している。

また、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安全性及び忍容性も確認された。FRESCO-2 試験に参加した日本人転移性結腸・直腸癌被験者でみられたフルキンチニブの安全性プロファイルは、FRESCO-2 試験の全体集団の安全性プロファイルと一致しており、忍容可能であった。

結論として、フルキンチニブの忍容性は良好であり、管理可能な安全性プロファイルを有することが示唆された。

2.7.4.9 参考文献

[1] ICH E14 (R3). The Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs - questions and answers（添付なし）
https://www.pmda.go.jp/files/000218173.pdf

2.7.4.10 付録

表 2.7.4.10-付録-1　各臨床試験における治験薬投与開始後に発現した有害事象及び特に注目すべき有害事象の定義 2.7.4 付録-1
表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団） 2.7.4 付録-3
表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団） 2.7.4 付録-23

表 2.7.4.10-付録-1　各臨床試験における治験薬投与後に発現した有害事象及び特に注目すべき有害事象の定義

試験	治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の定義	特に注目すべき有害事象の定義
単剤療法試験		
2019-013-GLOB1（FRESCO-2）試験	治験薬投与開始後から最終投与後 37 日又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点までに発現した有害事象、発現日が不明な有害事象、又は治験薬投与開始前に発現し最終投与後 37 日又は新たな抗がん治療開始のいずれか早い時点までに重症度が悪化した有害事象とする。また、この期間以降に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象も TEAE とみなした。	皮膚毒性、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、肝機能異常、出血、感染症、塞栓・血栓事象、消化管穿孔及び LVEF 低下
2013-013-00CH1（FRESCO）試験	治験薬の初回投与日から最終投与後 30 日までに発現又は重症度が悪化した有害事象とする。最終投与後 30 日以降に収集された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象も TEAE とみなした。	皮膚毒性、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、肝毒性、出血、動脈／静脈血栓塞栓症、消化管穿孔及び心筋虚血／心筋梗塞
2015-013-00US1 試験	治験薬の初回投与日から最終投与後 37 日までに発現又は悪化した有害事象。	肝機能異常、出血、高血圧、感染症、甲状腺機能障害、蛋白尿、皮膚毒性、消化管穿孔、塞栓・血栓事象及び LVEF 低下
2012-013-00CH1 試験	治験薬の初回投与後に発現した有害事象、又は治験薬の初回投与後に悪化した有害事象。すべての有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（疾患進行を除く）は初回投与から最終投与後 30 日まで記録された。	肝毒性、出血、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、皮膚毒性、心筋虚血及び心筋梗塞、動脈／静脈血栓塞栓症並びに消化管穿孔
2009-013-00CH1 試験	－ （試験登録後に発現した意図しない医療上の事柄又は既存の事象の悪化を有害事象と定義した。有害事象及び重篤な有害事象は同意取得時から治験薬の最終投与後 30 日まで収集、観察し回復するまで追跡した。）	－
2012-013-00CH3 試験	－ （有害事象とは、治験薬が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも治験薬との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。治験実施計画書で規定された介入による合併症や、有害事象収集期間に基礎疾患が悪化した場合も含む） （有害事象は治験薬の最終投与 30 日後まで収集した。有害事象及び臨床検査値異常は、回復するまで又は説明可能となるまで追跡しなければならない。）	－

表 2.7.4.10-付録-1　各臨床試験における治験薬投与後に発現した有害事象及び特に注目すべき有害事象の定義（続き）

試験	治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の定義	特に注目すべき有害事象の定義
2014-013-00CH1 試験	治験薬の初回投与時又は初回投与後に発現又は悪化した有害事象。すべての有害事象、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象（疾患進行を除く）は初回投与から最終投与後 30 日まで記録された。有害事象及び臨床検査値異常は、回復するまで又は説明可能となるまで追跡した。因果関係が否定できない重篤な有害事象は、最終投与後 30 日以降も収集した。	肝毒性、出血、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、皮膚毒性、心筋虚血及び心筋梗塞、動脈／静脈血栓塞栓事象並びに消化管穿孔
2015-013-00CH1（FALUCA）試験	治験薬の初回投与日から最終投与後 30（+3）日までに発現又は悪化した有害事象。最終投与後 30（+3）日以降に収集された治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象も TEAE とみなした。	肝毒性、出血、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、皮膚及び皮下組織障害、心筋虚血及び心筋梗塞、動脈／静脈血栓塞栓事象、消化管穿孔並びに脳虚血／脳梗塞

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted] / Male	20[redacted] (249)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3[redacted] / Female	20[redacted] (229)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (418)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (242)	No	DISEASE COMPLICATION WITHOUT PROGRESSION	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (191)	No	OTHER, MASSIVE HAEMATEMESIS	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (224)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (166)	No	UNKNOWN	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (146)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (271)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (88)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (91)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (234)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	2[redacted] / Female	20[redacted] (115)	No	OTHER, HEPATIC ENCEPHALOPATHY	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (312)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (317)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (211)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3[redacted] / Male	20[redacted] (135)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (226)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4[redacted] / Male	20[redacted] (271)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4[redacted] / Female	20[redacted] (450)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	3[redacted] / Male	20[redacted] (332)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (180)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4[redacted] / Male	20[redacted] (356)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (159)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (349)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (108)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (109)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (355)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (199)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (34)	Yes	OTHER, HEPATIC COMA	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (228)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (226)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	2 / Male	20[redacted] (202)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (41)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (209)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (246)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (449)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (29)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (362)	No	UNKNOWN	－
	3 / Male	20[redacted] (634)	No	UNKNOWN	－
	5 / Male	20[redacted] (526)	No	UNKNOWN	－
	3 / Male	20[redacted] (181)	No	UNKNOWN	－
	4 / Male	20[redacted] (217)	No	UNKNOWN	－
	7 / Male	20[redacted] (293)	No	UNKNOWN	－
	4 / Male	20[redacted] (305)	No	UNKNOWN	－
	6 / Female	20[redacted] (44)	Yes	CAUSED BY TUMOR PROGRESSION	－
	3 / Male	20[redacted] (54)	Yes	CAUSED BY TUMOR PROGRESSION	－
	6 / Male	20[redacted] (250)	No	UNKNOWN	－
	3 / Female	20[redacted] (249)	No	UNKNOWN	－
	5 / Female	20[redacted] (315)	No	UNKNOWN	－
	6 / Male	20[redacted] (307)	No	UNKNOWN	－
	6 / Female	20[redacted] (247)	No	UNKNOWN	－
	4 / Female	20[redacted] (55)	Yes	CAUSED BY TUMOR PROGRESSION	－
	5 / Male	20[redacted] (268)	No	UNKNOWN	－
	6 / Male	20[redacted] (183)	No	UNKNOWN	－
	7 / Male	20[redacted] (211)	No	UNKNOWN	－
	5 / Female	20[redacted] (155)	No	UNKNOWN	－
	5 / Male	20[redacted] (205)	No	UNKNOWN	－
	4 / Male	20[redacted] (462)	No	UNKNOWN	－
	5 / Male	20[redacted] (79)	Yes	CAUSED BY TUMOR PROGRESSION	－
	6 / Female	20[redacted] (323)	No	UNKNOWN	－
	4 / Male	20[redacted] (133)	No	UNKNOWN	－
	3 / Female	20[redacted] (86)	Yes	CAUSED BY ADVERSE EVENT	－
	4 / Female	20[redacted] (180)	Yes	CAUSED BY TUMOR PROGRESSION	－

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 / Male	20[redacted] (291)	No	UNKNOWN	－
	4 / Male	20[redacted] (277)	No	UNKNOWN	－
	4 / Male	20[redacted] (280)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (215)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (526)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (322)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (303)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (89)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (235)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (130)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (144)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (139)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (376)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (140)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (349)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (262)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (178)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	3 / Female	20[redacted] (210)	Yes	UNKNOWN	No
	6 / Female	20[redacted] (78)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (121)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (173)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (66)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (226)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (215)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (106)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (159)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 / Female	20[redacted] (70)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (77)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (159)	Yes	OTHER, RESPIRATORY FAILURE	No
	5 / Female	20[redacted] (144)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (179)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (217)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	4 / Female	20[redacted] (234)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 / Female	20[redacted] (174)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (146)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Female	20[redacted] (187)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Female	20[redacted] (395)	No	UNKNOWN	Unknown
	3 / Male	20[redacted] (616)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (93)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (256)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (316)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Female	20[redacted] (27)	Yes	OTHER, SAE RESULTS IN DEATH	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (71)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (145)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (252)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (173)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (119)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (136)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 / Male	20[redacted] (318)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (199)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Female	20[redacted] (436)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (325)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (517)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (61)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (121)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (103)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (68)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Yes
	5 / Male	20[redacted] (315)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (105)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (328)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (112)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (75)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (292)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 / Male	20[redacted] (237)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	4 / Female	20[redacted] (145)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Female	20[redacted] (224)	Yes	OTHER, HEMOPTYSIS	No
	6 / Male	20[redacted] (391)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (216)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (128)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	2 / Female	20[redacted] (65)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 / Female	20[redacted] (340)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (101)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (271)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (169)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (280)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (81)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (47)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Female	20[redacted] (42)	Yes	OTHER, CARDIOCEREBRAL EVENTS	No
	5 / Male	20[redacted] (550)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (170)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (283)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (103)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Female	20[redacted] (235)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 / Female	20[redacted] (325)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 / Female	20[redacted] (120)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (123)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Female	20[redacted] (78)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Yes
	7 / Male	20[redacted] (83)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (73)	Yes	OTHER, PI JUGDED IT WAS CAUSED BY THE FUNGAL INFECTION. BUT THE EXACTLY INFORMATION HAS NOT BEEN COLLECTED YET.	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (74)	Yes	UNKNOWN	No
	4 / Male	20[redacted] (218)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (101)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 / Female	20[redacted] (168)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (140)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	2 / Female	20[redacted] (344)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	2 / Male	20[redacted] (147)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 / Male	20[redacted] (112)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (157)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (151)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (216)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (201)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (216)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (510)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (219)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (277)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (327)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (334)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (408)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (291)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (186)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (311)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 / Male	20[redacted] (176)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (94)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (213)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (520)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (382)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (269)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	3 / Female	20[redacted] (317)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (43)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (102)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (185)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (188)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (517)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (339)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	2 / Male	20[redacted] (352)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (195)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5[redacted] / Male	20[redacted] (21)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (446)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (315)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (318)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4[redacted] / Female	20[redacted] (296)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (45)	Yes	DISEASE COMPLICATION WITHOUT PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (104)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (94)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (175)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (261)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (108)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (142)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (338)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (208)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (493)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (199)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (81)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	4[redacted] / Male	20[redacted] (453)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (227)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (156)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (167)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (249)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (71)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (249)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (291)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (234)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (349)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (270)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (82)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (50)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3[redacted] / Female	20[redacted] (156)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (236)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6 / Male	20[redacted] (250)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (358)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (192)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Female	20[redacted] (139)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	7 / Male	20[redacted] (326)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Yes
	6 / Female	20[redacted] (114)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (407)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (212)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (209)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 / Female	20[redacted] (307)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (246)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (232)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Female	20[redacted] (250)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	3 / Female	20[redacted] (67)	Yes	UNKNOWN	No
	5 / Female	20[redacted] (406)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (107)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Male	20[redacted] (323)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (201)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (369)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Female	20[redacted] (481)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (253)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (341)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (337)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (201)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (139)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Yes
	5 / Male	20[redacted] (209)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (110)	No	PROGRESSION OF DISEASE	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (166)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	4 / Female	20[redacted] (180)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Female	20[redacted] (137)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	No
	6 / Male	20[redacted] (232)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No
	5 / Male	20[redacted] (181)	No	PROGRESSION OF DISEASE	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	7 / Female	20[redacted] (588)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Female	20[redacted] (393)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5 / Female	20[redacted] (80)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Female	20[redacted] (354)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (246)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4 / Female	20[redacted] (115)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (198)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4 / Female	20[redacted] (109)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Female	20[redacted] (349)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	7 / Male	20[redacted] (382)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (346)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Female	20[redacted] (98)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4 / Male	20[redacted] (324)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5 / Male	20[redacted] (203)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (70)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5 / Female	20[redacted] (479)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (325)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	3 / Male	20[redacted] (449)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4 / Male	20[redacted] (180)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Female	20[redacted] (420)	No	UNKNOWN, PLEASE COMMENT	－
	7 / Female	20[redacted] (108)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	3 / Female	20[redacted] (185)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4 / Female	20[redacted] (154)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5 / Male	20[redacted] (61)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	3 / Female	20[redacted] (117)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (201)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (333)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6 / Male	20[redacted] (219)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4 / Female	20[redacted] (162)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5 / Male	20[redacted] (265)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4 / Female	20[redacted] (51)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	7 / Male	20[redacted] (49)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5[redacted] / Female	20[redacted] (121)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Female	20[redacted] (89)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6[redacted] / Female	20[redacted] (187)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6[redacted] / Male	20[redacted] (363)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Male	20[redacted] (39)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4[redacted] / Female	20[redacted] (334)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Male	20[redacted] (205)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6[redacted] / Female	20[redacted] (45)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4[redacted] / Male	20[redacted] (157)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	7[redacted] / Male	20[redacted] (200)	Yes	UNKNOWN, PLEASE COMMENT	－
	4[redacted] / Female	20[redacted] (151)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Male	20[redacted] (208)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Female	20[redacted] (47)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4[redacted] / Male	20[redacted] (190)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Male	20[redacted] (141)	Yes	INTERCURRENT OR UNRELATED ILLNESS/EVENT	－
	4[redacted] / Female	20[redacted] (71)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	4[redacted] / Female	20[redacted] (159)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Female	20[redacted] (138)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6[redacted] / Male	20[redacted] (312)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Male	20[redacted] (282)	No	PROGRESSION OF DISEASE	－
	6[redacted] / Male	20[redacted] (91)	Yes	PROGRESSION OF DISEASE	－
	5[redacted] / Male	－	No	DEATH	－
	7[redacted] / Male	20[redacted] (189)	No	OTHER, UNKOWN. PATIENT DIED AT HOME	Unknown
	4[redacted] / Male	20[redacted] (30)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (149)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (31)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (128)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (115)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (149)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (233)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (118)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (63)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5[redacted] / Female	20[redacted] (149)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (119)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (87)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (122)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (500)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (179)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (230)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (260)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (116)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (138)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (32)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Not Applicable
	6[redacted] / Female	20[redacted] (176)	No	OTHER, NOT SPECIFIED	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (437)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (50)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (393)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (400)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (306)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (250)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (368)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (291)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (81)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (168)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (208)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (93)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (181)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (109)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (220)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (397)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (169)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (140)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (239)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (259)	No	DISEASE PROGRESSION	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	3[redacted] / Male	20[redacted] (479)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (127)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (132)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (138)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (380)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (80)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (311)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (456)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (310)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (80)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (415)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (103)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	2[redacted] / Female	20[redacted] (27)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (288)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (121)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (163)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (58)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (95)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (233)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (301)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (138)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (136)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (148)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (142)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (211)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (262)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (304)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (226)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (143)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (94)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (63)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (96)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5 / Male	20[redacted] (236)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Female	20[redacted] (153)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (366)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (130)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	3 / Male	20[redacted] (234)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	8 / Male	20[redacted] (305)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (118)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (68)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Male	20[redacted] (104)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Male	20[redacted] (135)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Male	20[redacted] (315)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (47)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Male	20[redacted] (205)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (164)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4 / Female	20[redacted] (100)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Male	20[redacted] (192)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (306)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Male	20[redacted] (73)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (139)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Male	20[redacted] (21)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Female	20[redacted] (123)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Male	20[redacted] (210)	No	COVID-19	No
	6 / Male	20[redacted] (76)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (44)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Male	20[redacted] (377)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Female	20[redacted] (329)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	3 / Female	20[redacted] (63)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Male	20[redacted] (109)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (183)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Male	20[redacted] (238)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Female	20[redacted] (104)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (259)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5[redacted] / Male	20[redacted] (359)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (114)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (19)	Yes	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (220)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (123)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (28)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (337)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (197)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (259)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (270)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (137)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (68)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (184)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (101)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (173)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (208)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (144)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (387)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	8[redacted] / Male	20[redacted] (162)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (79)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	8[redacted] / Male	20[redacted] (142)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (237)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (96)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (49)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (171)	No	DISEASE PROGRESSION	Not Applicable
	6[redacted] / Male	20[redacted] (197)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (76)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (170)	No	OTHER, SUICIDE	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (104)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (317)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4[redacted] / Male	20[redacted] (216)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (296)	No	DISEASE PROGRESSION	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5 / Female	20[redacted] (122)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (99)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (198)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Male	20[redacted] (213)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Male	20[redacted] (114)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Male	20[redacted] (274)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	3 / Female	20[redacted] (136)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (340)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (58)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	4 / Female	20[redacted] (274)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (409)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (82)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (237)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (288)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (42)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (113)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (161)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (216)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (177)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (245)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (335)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (442)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (93)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (128)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7 / Male	20[redacted] (164)	Yes	ADVERSE EVENT	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (150)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (329)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (170)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (144)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (92)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (143)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (167)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted] / Male	20[redacted] (128)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (325)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	8[redacted] / Female	20[redacted] (353)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (358)	No	OTHER, PRIMARY CAUSE IS UNKNOWN	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (263)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (59)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (102)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	5[redacted] / Female	20[redacted] (122)	No	OTHER, UNKNOWN	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (99)	No	ADVERSE EVENT	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (466)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (81)	Yes	OTHER, WORSENING OF CLINICAL CONDITIONS	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (102)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (78)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (48)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (134)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (200)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (114)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (203)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (244)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (197)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (253)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (217)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (333)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (117)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (177)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (241)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (109)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (331)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (41)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (143)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (249)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (234)	No	DISEASE PROGRESSION	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	6[redacted] / Male	20[redacted] (330)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (99)	No	OTHER, UNKNOWN.	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (259)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (507)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (283)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (35)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (216)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (247)	No	DISEASE PROGRESSION	Yes
	7[redacted] / Female	20[redacted] (185)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (214)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (126)	No	OTHER, PORTAL VEIN THROMBOSIS	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (184)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (137)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (429)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (310)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5[redacted] / Male	20[redacted] (228)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (258)	No	OTHER, RESPIRATORE INSUFFICIENCE	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (268)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (372)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Female	20[redacted] (188)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (295)	Yes	OTHER, PULMONARY EMBOLIZATION	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (105)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (58)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	8[redacted] / Male	20[redacted] (229)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (155)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4[redacted] / Male	20[redacted] (77)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (195)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (119)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4[redacted] / Male	20[redacted] (53)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (171)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (205)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (133)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	4[redacted] / Male	20[redacted] (145)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (120)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (125)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (206)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (286)	No	OTHER, UNKNOWN	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (193)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (46)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (278)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (201)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Female	20[redacted] (76)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (121)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (231)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4[redacted] / Male	20[redacted] (202)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (145)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (92)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	4[redacted] / Female	20[redacted] (91)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Female	20[redacted] (224)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (116)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (26)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (215)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Male	20[redacted] (190)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (202)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	7[redacted] / Female	20[redacted] (181)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (138)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (97)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (160)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7[redacted] / Male	20[redacted] (152)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Female	20[redacted] (186)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5[redacted] / Male	20[redacted] (173)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6[redacted] / Male	20[redacted] (333)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	6[redacted] / Male	20[redacted] (124)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	3[redacted] / Male	20[redacted] (113)	Yes	OTHER, UNSPECIFIED	Unknown

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	5 / Female	20[redacted] (98)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (191)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (136)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (80)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (421)	No	OTHER, PHYSICIAN NOTIFIED THE TEAM PASSED AWAY	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (410)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (352)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (328)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (91)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (83)	Yes	OTHER, SPOUSE MADE TEAM AWARE THEY PATIENT PASSED AWAY	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (25)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (165)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (172)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Male	20[redacted] (176)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Female	20[redacted] (296)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (375)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4 / Female	20[redacted] (191)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	6 / Female	20[redacted] (140)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Male	20[redacted] (87)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	8 / Female	20[redacted] (60)	No	OTHER, UNKNOWN, NOTIFIED VIA OBIT.	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (169)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (203)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Male	20[redacted] (149)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (23)	Yes	ADVERSE EVENT	No
	4 / Male	20[redacted] (125)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (193)	No	OTHER, UNKNOWN	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (34)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Male	20[redacted] (201)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Female	20[redacted] (200)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (230)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown

表 2.7.4.10-付録-2　死亡の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at consent /Sex	Date of Death (Study Day) [a]	Death During Treatment Period [b]	Primary Cause of Death	Autopsy Performed?
[redacted]	3 / Male	20[redacted] (265)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (310)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	3 / Male	20[redacted] (207)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Male	20[redacted] (62)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Female	20[redacted] (203)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	5 / Female	20[redacted] (250)	Yes	ADVERSE EVENT	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (122)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Male	20[redacted] (68)	Yes	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (110)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (372)	Yes	OTHER, UNKNOWN	Not Applicable
	6 / Female	20[redacted] (64)	No	DISEASE PROGRESSION	Not Applicable
	4 / Male	20[redacted] (87)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Male	20[redacted] (277)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	6 / Female	20[redacted] (220)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	4 / Male	20[redacted] (176)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Female	20[redacted] (73)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	8 / Male	20[redacted] (130)	Yes	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Female	20[redacted] (243)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	6 / Male	20[redacted] (99)	No	DISEASE PROGRESSION	Unknown
	7 / Female	20[redacted] (173)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	3 / Female	20[redacted] (135)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	5 / Female	20[redacted] (164)	No	DISEASE PROGRESSION	No
	4 / Female	20[redacted] (267)	No	DISEASE PROGRESSION	No

SAE = serious adverse event.

[a] Study day (days) is calculated relative to the date of first study drug administration.

[b] Treatment period is defined as the period from the first dose of study drug to the 37 days after the date of last study drug administration.

Source: Listing ISS 2.9.1

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	3 /Male	14	Gastrointestinal disorders/ Upper gastrointestinal haemorrhage/ Upper gastrointestinal hemorrhage	上部消化管出血	20[redacted] (135)/ 20[redacted] (135)/ 1	5/No	－	Yes/Yes
	5 /Male	3	Investigations/ Blood bilirubin increased/ Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	20[redacted] (14)/ 20[redacted] (34)/ 21	5/Yes	Concomitant Medications	Yes/Yes
	4 /Male	5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Haemoptysis/ Hemoptysis	喀血	20[redacted] (20)/ 20[redacted] (29)/ 10	5/Yes	Concomitant Medications; Concomitant Procedures	Yes/Yes
	3 /Female	12	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Haemoptysis/ Hemoptysis	喀血	20[redacted] (86)/ 20[redacted] (86)/ 1	5/Yes	－	Yes/Yes
	3 /Female	25	General disorders and administration site conditions/ Death/ Cause of death unknown	死亡	20[redacted] (210)/ 20[redacted] (210)/ 1	5/Yes	－	Yes/Yes
	4 /Male	17	Infections and infestations/ Pneumonia/ Pulmonary infection	肺炎	20[redacted] (144)/ 20[redacted] (159)/ 16	5/Yes	－	Yes/Yes
	4 /Female	3	Gastrointestinal disorders/ Gastrointestinal haemorrhage/ Hemorrhage of digestive tract	胃腸出血	20[redacted] (14)/ 20[redacted] (27)/ 14	5/Yes	－	Yes/Yes
	6 /Female	7	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Haemoptysis/ Hemoptysis	喀血	20[redacted] (224)/ 20[redacted] (224)/ 1	5/No	－	Yes/Yes
	6 /Female	1	General disorders and administration site conditions/ Sudden death/ Unknown cause of sudden death	突然死	20[redacted] (42)/ 20[redacted] (42)/ 1	5/No	－	Yes/Yes
	5 /Female	18	Infections and infestations/ Lower respiratory tract infection fungal/ Lung fungal infection	真菌性下気道感染	20[redacted] (52)/ 20[redacted] (73)/ 22	5/Yes	－	Yes/Yes

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	6[redacted]/Male	13	Infections and infestations/ Bacterial infection/ Bacterial infection	細菌感染	20[redacted] (26)/ 20[redacted] (45)/ 20	5/No	－	Yes/Yes
	6[redacted]/Female	28	General disorders and administration site conditions/ Multiple organ dysfunction syndrome/ Multiple organ failure	多臓器機能不全症候群	20[redacted] (338)/ 20[redacted] (338)/ 1	5/No	－	Yes/Yes
	5[redacted]/Male	28	Nervous system disorders/ Cerebral infarction/ Subacute cerebral infarction	脳梗塞	20[redacted] (132)/ 20[redacted] (166)/ 35	5/No	－	Yes/Yes
	7[redacted]/Male	27	General disorders and administration site conditions/ Death/ Death-unknown cause	死亡	20[redacted] (200)/ 20[redacted] (200)/ 1	5/No	－	Yes/Yes
	5[redacted]/Male	39	Infections and infestations/ Sepsis/ Sepsis	敗血症	20[redacted] (141)/ 20[redacted] (141)/ 1	5/No	－	Yes/Yes
	4[redacted]/Male	4	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (30)/ 20[redacted] (30)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes
	7[redacted]/Male	14	Infections and infestations/ Pneumonia/ Infectious pneumonia	肺炎	20[redacted] (31)/ 20[redacted] (31)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7[redacted]/Female	9	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Metastases to liver/ Worsening of liver metastases	肝転移	20[redacted] (63)/ 20[redacted] (63)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7[redacted]/Male	1	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Death due to progression disease	疾患進行	20[redacted] (32)/ 20[redacted] (32)/ 1	5/No	None	Yes/Yes

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	5 /Female	5	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (81)/ 20[redacted] (81)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	2 /Female	1	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Acute respiratory distress syndrome/ Adult respiratory distress syndrom	急性呼吸窮迫症候群	20[redacted] (27)/ 20[redacted] (27)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes
	7 /Female	6	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (63)/ 20[redacted] (63)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	5 /Female	9	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Clinical progression	疾患進行	20[redacted] (153)/ 20[redacted] (153)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7 /Male	7	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (66)/ 20[redacted] (66)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	6 /Male	1	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Clinical disease progression	疾患進行	20[redacted] (21)/ 20[redacted] (21)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	4 /Female	6	Gastrointestinal disorders/ Subileus/ Subocclusive syndrome	亜イレウス	20[redacted] (44)/ 20[redacted] (44)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	6 /Female	2	General disorders and administration site conditions/ Death/ Unknown	死亡	20[redacted] (19)/ 20[redacted] (19)/ 1	5/No	None	Yes/Yes

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	6 /Male	3	General disorders and administration site conditions/ General physical health deterioration/ General condition deterioration + disease progression	全身健康状態悪化	20[redacted] (28)/ 20[redacted] (28)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes
	6 /Male	55	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Tumour invasion/ Digestive occlusion (due to duodenal tumor invasion)	腫瘍浸潤	20[redacted] (270)/ 20[redacted] (270)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes
	5 /Male	5	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (101)/ 20[redacted] (101)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	5 /Female	4	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (79)/ 20[redacted] (79)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7 /Female	2	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (49)/ 20[redacted] (49)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	3 /Female	4	General disorders and administration site conditions/ Condition aggravated/ Deterioration of clinical conditions	状態悪化	20[redacted] (136)/ 20[redacted] (136)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	4 /Male	3	General disorders and administration site conditions/ Condition aggravated/ Worsening of clinical conditions	状態悪化	20[redacted] (42)/ 20[redacted] (42)/ 1	5/No	None	Yes/Yes

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	7 /Male	11	Infections and infestations/ Sepsis/ Sepsis	敗血症	20[redacted] (164)/ 20[redacted] (164)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	6 /Female	9	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pneumothorax/ Pneumothorax	気胸	20[redacted] (59)/ 20[redacted] (59)/ 1	5/No	Concomitant Procedure	Yes/Yes
	7 /Female	11$	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Dyspnoea/ Dyspnea	呼吸困難	20[redacted] (99)/ 20[redacted] (99)/ 1	5/No	None	-/Yes
	7 /Female	2	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Clinical progression	疾患進行	20[redacted] (48)/ 20[redacted] (48)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7 /Male	3	General disorders and administration site conditions/ General physical health deterioration/ Physical decay	全身健康状態悪化	20[redacted] (114)/ 20[redacted] (114)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	5 /Male	4	General disorders and administration site conditions/Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (109)/ 20[redacted] (109)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	6 /Male	2	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (41)/ 20[redacted] (41)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	6 /Male	5	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (143)/ 20[redacted] (143)/ 1	5/No	None	Yes/Yes

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	6[redacted]/Male	2	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (35)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (35)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
[redacted]	6[redacted]/Female	8	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Death due to disease progression	疾患進行	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (372)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (372)/ 1	5/No	Concomitant Procedure; Drug Therapy	Yes/Yes
[redacted]	6[redacted]/Female	5	Hepatobiliary disorders/ Hepatic failure/ Liver failure	肝不全	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (188)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (188)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
[redacted]	6[redacted]/Female	13	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders/ Pulmonary embolism/ Pulmonary embolism	肺塞栓症	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (295)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (295)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
[redacted]	7[redacted]/Female	2	Infections and infestations/ Pneumonia/ Lung infection	肺炎	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (58)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (58)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes
[redacted]	4[redacted]/Male	7	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (77)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (77)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
[redacted]	4[redacted]/Male	1	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (53)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (53)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
[redacted]	6[redacted]/Female	1	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted]-[redacted]-[redacted] (133)/ 20[redacted]-[redacted]-[redacted] (133)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
[redacted]	6[redacted]/Male	10	General disorders and administration site conditions/ Sudden death/ Sudden death nos	突然死	20[redacted]-[redacted] (-)/ 20[redacted]-[redacted] (-)/ -	5/No	Other: Unknown	Yes/Yes

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	6 /Male	3	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Progression disease	疾患進行	20[redacted] (46)/ 20[redacted] (46)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	6 /Male	7	Infections and infestations/ Pneumonia/ Lung infection	肺炎	20[redacted] (92)/ 20[redacted] (92)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes
	6 /Female	2	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (26)/ 20[redacted] (26)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7 /Female	3	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (181)/ 20[redacted] (181)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	3 /Male	8	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (113)/ 20[redacted] (113)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	5 /Female	10	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (98)/ 20[redacted] (98)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7 /Male	4	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Disease progression	疾患進行	20[redacted] (25)/ 20[redacted] (25)/ 1	5/No	None: Patient had transitioned to hospice for end of life supportive care	Yes/Yes
	4 /Female	8	Hepatobiliary disorders/ Biliary obstruction/ Biliary obstruction	胆道閉塞	20[redacted] (191)/ 20[redacted] (191)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes

表 2.7.4.10-付録-3　死亡に至った有害事象の一覧（併合解析、ISAS-拡大 mCRC 集団）（続き）

Patient ID	Age at Consent / Sex	Seq	SOC / PT /verbatim term	PT（日本語）	Start Date (Study Day)/ End Date (Study Day)/ Duration (Days)	CTCAE Grade/ Related?	Intervention	TEAE?/ Serious?
[redacted]	6[redacted]/Female	20	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)/ Lung cancer metastatic/ Metastatic lung disease	遠隔転移を伴う肺癌	20[redacted] (140)/ 20[redacted] (140)/ 1	5/No	Drug Therapy	Yes/Yes
	6[redacted]/Female	7	Gastrointestinal disorders/ Intestinal perforation/ Perforation intestine	腸管穿孔	20[redacted] (14)/ 20[redacted] (22)/ 9	4/Yes	None	Yes/Yes
		8	Gastrointestinal disorders/ Intestinal perforation/ Intestine perforation	腸管穿孔	20[redacted] (23)/ 20[redacted] (23)/ 1	5/Yes	－	Yes/No
	4[redacted]/Male	7	Nervous system disorders/ Encephalopathy/ Encephalopathy	脳症	20[redacted] (125)/ 20[redacted] (125)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	5[redacted]/Female	24	Infections and infestations/ Septic shock/ Septic shock	敗血症性ショック	20[redacted] (250)/ 20[redacted] (250)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	7[redacted]/Male	22	General disorders and administration site conditions/ Multiple organ dysfunction syndrome/ Multi organ failure	多臓器機能不全症候群	20[redacted] (68)/ 20[redacted] (68)/ 1	5/No	None	Yes/Yes
	8[redacted]/Male	6	General disorders and administration site conditions/ Disease progression/ Death due to disease progression	疾患進行	20[redacted] (130)/ 20[redacted] (130)/ 1	5/No	None	Yes/No

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT = preferred term; Seq = sequential number of adverse event; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
$ indicates the AE happened 37 days after the last dose date.
Source: Listing ISS 2.3.6.7

目次

2.7.5 参考文献.....2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献.....2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献.....2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献.....2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献.....2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当せず

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.5 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.7 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.9 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 2012-013-00CH2 試験 2.7.6.1-1
2.7.6.2 2020-013-00US1 試験 2.7.6.2-1
2.7.6.3 2013-013-00CH2 試験 2.7.6.3-1
2.7.6.4 2014-013-00CH5 試験 2.7.6.4-1
2.7.6.5 2015-013-00CH2 試験 2.7.6.5-1
2.7.6.6 2009-013-00CH1 試験 2.7.6.6-1
2.7.6.7 2015-013-00US1 試験 2.7.6.7-1
2.7.6.8 2021-013-00US1 試験 2.7.6.8-1
2.7.6.9 2021-013-00US2 試験 2.7.6.9-1
2.7.6.10 2020-013-00US2 試験 2.7.6.10-1
2.7.6.11 2021-013-00US3 試験 2.7.6.11-1
2.7.6.12 2019-013-GLOB1（FRESCO2）試験 2.7.6.12-1
2.7.6.13 2013-013-00CH1（FRESCO）試験 2.7.6.13-1
2.7.6.14 2012-013-00CH1 試験 2.7.6.14-1
2.7.6.15 2012-013-00CH3 試験 2.7.6.15-1
2.7.6.16 2014-013-00CH1 試験 2.7.6.16-1
2.7.6.17 2015-013-00CH1（FALUCA）試験 2.7.6.17-1

略号一覧表

略号	英語表記	日本語表記
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AIDS	acquired immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to last measurable concentration	投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_∞	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	body mass index	－
BSC	best supportive care	最良の支持療法
BRAF	B-Raf proto-oncogene	－
CBR	clinical benefit rate	臨床的ベネフィット率
CISH	chromogenic in situ hybridization	－
CLCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
C_{last}	last observed quantifiable concentration	最終定量可能時点における血中濃度
CL/F	apparent clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma (blood) concentration	最高血漿中（血中）濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel Haenszel	－
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CRF	case report form	症例報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CV%	percent coefficient of variation	変動係数%
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DHEA	dehydroepiandrosterone	デヒドロエピアンドロステロン
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	deficient mismatch repair	ミスマッチ修復機能
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EOS	end of study	試験終了
EQ-5D-5L	EuroQol Group 5-dimension 5-level	－
FAS	Full Analysis Set	－
FDA	food and drug administration	米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization	－
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原

略号	英語表記	日本語表記
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HER2	human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	hormone receptor	ホルモン受容体
HRQOL	health-related quality of life	健康関連 QOL
ICF	informed consent form	同意説明文書
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
INR	international normalized ratio	国際標準比
ITT	intent-to-treat	－
JSMC	Japan safety monitoring committee	日本の安全性モニタリング委員会
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
K-Ras	kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	－
LSM	least-squares mean	最小二乗平均
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mBC	metastatic breast cancer	転移性乳癌
mCRC	metastatic colorectal cancer	転移性結腸・直腸癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MID	minimally important difference	最小重要差
MMRM	mixed-model repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRT	mean residual time	平均滞留時間
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
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
NCA	non-compartment analysis	ノンコンパートメント解析
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
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
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PP	per protocol	－
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PPS	Per Protocol Set	－
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PT	preferred term	基本語
QLQ-C30	Quality of Life Core Questionnaire	－
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13	－
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正した QT
QTcF	corrected QT interval using the Fridericia method	Fridericia 法による QTc
RAS	rat sarcoma	－

略号	英語表記	日本語表記
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SAS	Safety Analysis Set	－
SD	stable disease	安定
SE	standard error	標準誤差
SISH	silver-enhanced in situ hybridization	－
SMQ	standardized MedDRA query term	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{eff}	effective half-life	実効半減期
TAS-102	trifluridine/tipiracil	トリフルリジン／チピラシル塩酸塩
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{max}	time to C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TNBC	triple negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
TPR	time point response	来院時点の奏効
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal	基準値上限
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
V_z/F	oral terminal apparent volume of distribution	終末相における見かけの分布容積
λ_z	apparent first-order elimination rate constant	終末相における消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

項番号	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	評価／参考 添付資料番号
2.7.6.1	2012-013-00CH2 第 1 相 中国	健康男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 段階クロスオーバー試験	PK（食事の影響）、安全性	用量漸増期：フルキンチニブ 2、3、4 mg、PO、空腹時に単回投与 拡大期：フルキンチニブ 4 mg、PO、空腹時又は食後に単回投与	29 例 （用量漸増期：9 例、拡大期：20 例）	完了	参考 5.3.1.1-1
2.7.6.2	2020-013-00US1 第 1 相 米国	18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女 単一施設、非盲検、3 期、ランダム化、2 投与順序試験	PK（食事の影響、DDI）、安全性	1 期及び 2 期：2 つの投与順序（食後／空腹時、空腹時／食後）で Day 1 及び Day 15 にフルキンチニブ 5 mg を投与 3 期：Day 23～28 にラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回単剤経口投与、Day 29 にフルキンチニブ 5 mg とラベプラゾール 40 mg を併用投与	14 例	完了	参考 5.3.1.1-2
2.7.6.3	2013-013-00CH2 第 1 相 中国	健康男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	PK、生物学的同等性、安全性	フルキンチニブ 5 mg（対照薬：[redacted] 社製、被験薬：[redacted] 社製）空腹時単回投与	28 例	完了	参考 5.3.1.2-1
2.7.6.4	2014-013-00CH5 第 1 相 中国	健康男性 単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験	PK、生物学的同等性、安全性	フルキンチニブ 5 mg（対照薬：[redacted] 社製、被験薬：HUTCHMED 社製）空腹時単回投与	24 例	完了	参考 5.3.1.2-2
2.7.6.5	2015-013-00CH2 第 1 相 中国	健康男性 単一施設、非盲検、単回投与試験	PK（マスバランス）、安全性	100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg、単回投与	6 例	完了	参考 5.3.3.1-1
2.7.6.6	2009-013-00CH1 第 1 相 中国	進行固形がん患者 単一施設、非盲検、用量漸増試験	MTD、RP2D、安全性、PK 特性、有効性	用量漸増期 フルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg、単回投与 フルキンチニブ 1、2、4、5 及び 6 mg、QD、4 週間反復投与 拡大投与期 フルキンチニブ 5 及び 6 mg、QD、3 週間投与／1 週間休薬	40 例	完了	参考 5.3.3.2-1

項番号	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	評価／参考 添付資料番号
2.7.6.7	2015-013-00US1 第 1/1b 相 米国	進行固形がん患者、mCRC 患者、転移性乳癌患者 多施設共同、非盲検、2 段階試験	用量漸増期：RP2D、安全性、PK 特性、抗腫瘍効果 拡大投与期：抗腫瘍効果、有効性、PK 特性、安全性	用量漸増期：フルキンチニブ 3 mg QD 又は 5 mg QD、3 週間投与／1 週間休薬 拡大投与期：フルキンチニブ 5 mg QD、3 週間投与／1 週間休薬	138 例	実施中	参考 5.3.3.2-2
2.7.6.8	2021-013-00US1 第 1 相 米国	軽度又は中等度の肝機能障害及び正常な肝機能を有する非がん患者 多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次試験	PK、安全性	正常な肝機能を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 軽度の肝機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 中等度の肝機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 2 mg 単回投与	16 例（中等度肝機能障害 8 例、正常肝機能 8 例）	完了	参考 5.3.3.3-1
2.7.6.9	2021-013-00US2 第 1 相 米国	中等度又は重度の腎機能障害及び正常な腎機能を有する非がん患者 多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次試験	PK、安全性	正常な腎機能を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 中等度の腎機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 5 mg 単回投与 重度の腎機能障害を有する被験者：フルキンチニブ 2 mg 単回投与	24 例（中等度腎機能障害 8 例、重度腎機能障害 8 例、正常腎機能 8 例）	完了	参考 5.3.3.3-2
2.7.6.10	2020-013-00US2 第 1 相 米国	健康な男女 単一施設、非盲検、2 パート、2 期、固定順序クロスオーバー試験	PK（DDI）、安全性	パート A：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 1 及び Day 19（イトラコナゾールと併用）に単回投与 イトラコナゾール 200 mg、PO、Day 15 に BID、Day 16～25 に QD パート B：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 1 及び Day 15（リファンピシンと併用）に単回投与 リファンピシン 600 mg、PO、Day 8～21 に QD	28 例（パート A：14 例、パート B：14 例）	完了	参考 5.3.3.4-1

6

項番号	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	評価／参考 添付資料番号
2.7.6.11	2021-013-00US3 第 1 相 米国	健康な男女 単一施設、非盲検、2 パート、2 期、投与順序固定試験	PK（DDI）、安全性	パート A：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 5（ダビガトランエテキシラートと併用）に単回投与 ダビガトランエテキシラート 150 mg、PO、Day 1 及び Day 5 に単回投与 パート B：フルキンチニブ 5 mg、PO、Day 5（ロスバスタチンと併用）に単回投与 ロスバスタチン 10 mg、PO、Day 1 及び Day 5 に単回投与	32 例（パート A：20 例、パート B：12 例）	完了	参考 5.3.3.4-2
2.7.6.12	2019-013-GLOB1 （FRESCO-2） 第 3 相 欧州、米国、日本、オーストラリア	標準的な化学療法、生物学的製剤の前治療歴があり、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブのいずれかの投与後に疾患進行又は不耐であった mCRC 患者 安全性導入期：日本人患者を対象とした非盲検試験 主要パート：多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	安全性導入期：DLT、RP2D 主要パート：有効性、安全性、PK	安全性導入期：フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬 主要パート：フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	安全性導入期：日本人 6 例 主要パート：691 例	完了	評価 5.3.5.1-1
2.7.6.13	2013-013-00CH1 （FRESCO） 第 3 相 中国	二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した mCRC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	有効性、安全性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	416 例	完了	評価 5.3.5.1-2

7

項番号	試験番号 相 国内／海外（実施国）	対象 試験デザイン	目的	用法・用量	登録被験者数	実施状況	評価／参考 添付資料番号
2.7.6.14	2012-013-00CH1 第 2 相 中国	二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった進行 CRC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	有効性、安全性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	71 例	完了	参考 5.3.5.1-3
2.7.6.15	2012-013-00CH3 第 1b 相 中国	2 ライン以上の標準治療が無効であった進行 CRC 患者 2 施設共同、ランダム化、非盲検試験	安全性、忍容性、PK、有効性	ランダム化比較パート 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 拡大パート フルキンチニブ 5 mg、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	62 例（ランダム化比較パート：40 例、拡大パート：22 例）	完了	参考 5.3.5.1-4
2.7.6.16	2014-013-00CH1 第 2 相 中国	二次治療としての標準化学療法が無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者 多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験	有効性、安全性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	91 例	完了	参考 5.3.5.1-5
2.7.6.17	2015-013-00CH1 （FALUCA） 第 3 相 中国	二次治療の全身化学療法後に疾患進行又は忍容不能な毒性が認められた進行非扁平上皮 NSCLC 患者 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	有効性、安全性	フルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ、PO、QD、3 週間投与／1 週間休薬	527 例	完了	参考 5.3.5.1-6

略語：BID：1 日 2 回、CRC：結腸・直腸癌、DDI：薬物相互作用、DLT：用量制限毒性、mCRC：転移性 CRC、MTD：最大耐量、NSCLC：非小細胞肺癌、PK：薬物動態、PO：経口、QD：1 日 1 回、RP2D：第 2 相推奨用量、[redacted]：[redacted]、[redacted]社（旧名 [redacted]、[redacted]社）、[redacted]：[redacted]、[redacted]社

8

2.7.6.1 海外第 1 相試験（2012-013-00CH2 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-1（参考）

試験の標題

A Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Cycle, and Cross-over Clinical Trial to Investigate the Effect of Food on Pharmacokinetics of Fruquintinib Capsule in Healthy subjects

実施医療機関

1 施設（中国）

試験期間

2012 年 6 月 ▌日～▌月 ▌日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.1.1 試験方法

2.7.6.1.1.1 試験の目的

主要目的：

・フルキンチニブの吸収速度及び吸収量に対する食事の影響を評価するために、健康被験者を対象として、フルキンチニブ 4 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを検討する。

副次目的：

・健康被験者を対象として、フルキンチニブ 4 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討し、フルキンチニブの主要代謝物を同定及びフルキンチニブの排泄経路を予備的に探索する。

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 段階クロスオーバー試験であり、フルキンチニブの PK に対する食事の影響、フルキンチニブの排泄経路の予備的探索、及びフルキンチニブの主要代謝物を同定することを目的とした。なお、単回投与時の安全性及び忍容性は空腹時又は高脂肪食摂取後それぞれで評価することとした。

本試験は用量漸増期と拡大期の 2 期に分けて実施した。用量漸増期には計 3 用量群（2 mg、3 mg、4 mg）を設定した。各用量群に 3 例の被験者を組み入れ、空腹時にフルキンチニブを単回投与し、投与前後に PK 評価用の血液検体を採取した。拡大期では、空腹時又は高脂肪食摂取後にフルキンチニブ 4 mg を単回投与し、投与前後に PK 評価用の血液検体を採取した。また、サイクル 1 で空腹時に投与した一部の被験者から、拡大期の投与前後の対応する尿及び糞便検体を採取した。すべての被験者は投与前日に入院し、午後 10 時から翌日の早朝まで絶食した。投与前に膀胱を空にし、投与後 4 時間は絶食とした。水は投与前後 1 時間を除き、常時自由摂取とした。被験者は治験薬投与後 72 時間入院した。入院期間中は、実施医療機関から標準食が一律に提供された。安全性追跡調査期間は、サイクル 2 の用量漸増期では投与後 7～14 日、拡大期では投与後 12～14 日とした。

試験期間中は激しい運動を避け、喫煙、飲酒及びカフェイン含有飲料の摂取、並びにグレープフルーツ、ザボン又はそれらを含有する飲料の摂取を避けることとした。

2.7.6.1.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

（1）18～45 歳の健康男性。
（2）Body mass index（BMI）が 19～25 kg/m^2 の者。
（3）スクリーニング期の身体検査、12 誘導心電図及び臨床検査において異常又は臨床的に意義のある異常を有していない者。
（4）生殖能力を有する男性及びその性的パートナーは、試験期間中又は試験終了後 90 日後まで、コンドーム、避妊用スポンジ、避妊用ゲル、避妊用フィルム、子宮内避妊器具、経口避妊薬又は注射用避妊薬、皮下避妊インプラント、その他の避妊法を講じなければならない。
（5）本試験に参加し、同意文書に署名する意思があり、治験実施計画書の要件を遵守することに同意する者。

除外基準：

（1）冠動脈性心疾患の家族歴を有する者。
（2）歯肉出血、鼻出血、痔出血などの出血の既往を有する者。
（3）血圧が 140/90 mmHg 以上の者。
（4）登録前 30 日以内に薬物代謝に影響を及ぼすことが知られている薬剤を使用した者、登録前 14 日以内に一般用医薬品、漢方薬及びビタミン剤（アセトアミノフェンを除く）を使用した者、登録前 2 ヵ月以内に他の試験に参加した者又は過去の試験の休薬期間中の者。
（5）治験薬投与 3 ヵ月前に主要臓器に明らかな毒性を有することが知られている薬剤を投与した者。
（6）試験開始前の 1 日の喫煙量が 10 本を超え、試験期間中に完全な禁煙ができない者。
（7）試験開始前 3 ヵ月以内に重篤な疾患を発症した者。
（8）薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られている消化器、肝、腎疾患若しくはその他の疾患、又は後遺症を有する者。
（9）慢性便秘若しくは下痢、過敏性腸症候群、又は炎症性腸疾患を有する者。
（10）定期的／持続的な血便を伴う痔核又は肛門周囲病変を有する者。
（11）ランダム化前 2 週間以内に重篤なアレルギー（例：薬物アレルギー）、急性アレルギー性鼻炎又は食物アレルギーの既往のある者。
（12）ランダム化前 2 ヵ月以内に 500 mL を超える血液又は血漿を提供した者、及び／又はスクリーニング前 2 週間以内に 50 mL を超える血液又は血漿を提供した者。
（13）B 型肝炎（B 型肝炎表面抗原又はコア抗体）又は C 型肝炎検査陽性（ワクチン接種を受けた者を除く）の者。
（14）ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性が既知の者。
（15）ランダム化前 6 ヵ月以内にワクチン接種を受けた者。
（16）薬物乱用又は過度の飲酒の既往がある者。

（17）試験の内容、目的及び起こりうる結果を理解することができない精神疾患を有する者。
（18）行政上又は法的な問題のため、収監されている及び自由が制限されている者。
（19）試験に対して非協力的、追跡調査ができない、試験をすべて完了できないなど、治験実施計画書を遵守できない者。
（20）治験責任医師、治験分担医師、薬剤師、治験協力者、又は治験関係者。
（21）治験責任医師により本試験への参加に不適当と判断された者。

2.7.6.1.1.4 被験者数

計画被験者数：約 25～29 例（用量漸増期：約 9 例、拡大期：約 16～20 例）
登録被験者数：29 例（用量漸増期：9 例、拡大期：20 例）

2.7.6.1.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬
・フルキンチニブカプセル 1 mg
用法及び用量
・用量漸増期：フルキンチニブカプセル 2 mg、3 mg 又は 4 mg を空腹時に 240 mL のぬるま湯で単回経口投与した。
・拡大期：フルキンチニブカプセル 4 mg を空腹時又は食後に 240 mL のぬるま湯で単回経口投与した。

2.7.6.1.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：
フルキンチニブカプセル 4 mg を経口投与したときのフルキンチニブの吸収速度及び吸収量に対する食事の影響を検討することであり、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_∞）、終末相における見かけの分布容積（V_z/F）、平均滞留時間（MRT）及び見かけの全身クリアランス（CL/F）などの PK パラメータを求めた。

副次評価項目：
・臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体検査及び有害事象を評価し、フルキンチニブ単回経口投与時の安全性及び忍容性を検討する。
・健康被験者におけるフルキンチニブの主要代謝物を同定する。
・健康被験者におけるフルキンチニブの排泄経路を予備的に探索する（尿又は糞便中排泄量及び累積排泄率等）。

2.7.6.1.1.7 解析方法

Intent-to-Treat（ITT）Population は、治験薬を 1 回以上投与され、投与後の評価を 1 回以上完了した被験者と定義した。

（1）PK の統計解析方法

[redacted] ソフトウェア及び [redacted] を使用して、被験者の血漿中濃度－時間データから各 PK パラメータの算術平均値、幾何平均値、幾何標準偏差（分散係数）及び変動係数を算出した。

分散分析を用いて、ステージ間及び個体間の差を評価し、治験薬のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。AUC_t、AUC_∞及び C_{max} を含む PK パラメータの評価には 2 つの片側 t 検定及び 90%信頼区間（CI）を用いた。t_{max} はノンパラメトリックな順位和検定を用い、有意差検定で $p<0.05$ であった場合に統計学的な有意差ありとした。

空腹時投与に対する食後の AUC_t 及び AUC_∞ の幾何平均値比の 90% CI が 80%～125%の範囲内にあり、かつ C_{max} の幾何平均値比の 90% CI が 70%～143%の範囲内にある場合、食事はフルキンチニブのバイオアベイラビリティに影響を及ぼさないと判断した。

（2）安全性の統計解析方法

安全性解析には [redacted] 社の統計ソフトウェア v[redacted] を用いて実施し、人口統計学的データ及びベースラインデータの要約には記述的解析を用いた。カテゴリー変数の要約には頻度及び割合を用いた。

投与前、投与中、投与後の有害事象を要約した。投与を受けたすべての被験者について、追跡調査来院時の臨床検査及びバイタルサインの平均値を要約した。初回投与前の測定値をすべての解析のベースライン値として使用した。選択したパラメータについては、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 2 以上であったすべての臨床検査値を一覧にした。ベースライン（正常値）からの臨床検査値の変化も一覧にした。

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験には計 29 例の健康男性被験者が登録され、このうち 9 例が用量漸増期、20 例が拡大期に組み入れられた。被験者はすべて漢民族であり、年齢は 19.8～38.9 歳、身長は 153～186 cm、体重は 48.1～74.6 kg であった。すべての被験者が治験実施計画書に従って試験を完了し、試験期間中のコンプライアンスは良好であった。計 2 件の併用薬は治験実施計画書に違反していなかった。

2.7.6.1.2.2 安全性の結果

健康男性被験者を対象として、用量漸増期にフルキンチニブ 2 mg、3 mg 又は 4 mg を空腹時に単回経口投与したとき､及び拡大期にフルキンチニブ 4 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。フルキンチニブカプセル 4 mg を単回投与したときの安全性に対する食事の影響に統計学的な差は認められなかった。試験期間を通して、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

（1）用量漸増期

有害事象は 3 用量群すべてで認められた。計 6 例に 8 件（血中尿酸増加 5 件、微量アルブミン尿、下痢、血中トリグリセリド増加各 1 件）の有害事象が認められ、いずれも Grade 1 であった。これらの事象は、追跡不能となった 1 件の血中尿酸増加を除き、いずれも 2 ヵ月以内に正常値に回復した。治験薬とおそらく関連ありの有害事象は、血中尿酸増加 5 件、微量アルブミン尿 1 件であった。

（2）拡大期

計 18 例に 35 件の有害事象が認められた。下痢 1 件及び血中ビリルビン増加 1 件（いずれも Grade 2）を除き、いずれも Grade 1 であった。いずれの有害事象も無処置で 1 ヵ月以内に回復した。このうち、治験薬とおそらく関連ありの有害事象は 29 件であり、血中尿酸増加 16 件、下痢 3 件、白血球数減少 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、耳鳴、頭痛、しゃっくり、悪心、胃酸逆流及び眼痛が各 1 件であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現頻度は、空腹時投与群で 65%（13 例）、食後投与群で 50%（10 例）であり、両投与群間で治験薬とおそらく関連ありの有害事象の発現頻度に統計学的な差は認められなかった（p=0.3373）。

2.7.6.1.2.3 臨床検査

一部の被験者では、凝固機能検査及び便潜血検査を除く他のすべての臨床検査で異常変動が認められた。異常値の大部分は、治験責任医師により臨床的に意義がないと判断されたが、治験責任医師により一部は臨床的に意義のある有害事象と判断された。すべてのバイタルサイン及び身体検査所見は正常又は臨床的に意義のない異常であった。用量漸増期の被験者の収縮期血圧／拡張期血圧は 94～130／55～84 mmHg、心拍数は 50～98 回／分、呼吸数は 16～18 回／分、体温は 36.2～37.2℃、拡大期の被験者の収縮期血圧／拡張期血圧は 93～140／54～86 mmHg、心拍数は 49～92 回／分、呼吸数は 16～18 回／分、体温は 36.0℃～37.6℃、体重は 48.1～74.1 kg であった。体重変化は-3.2～2.8 kg の範囲内であった。拡大期で認められた上室性期外収縮の 1 例を除き、心電図所見はいずれも正常又は臨床的に意義のない異常であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。

2.7.6.1.2.4 PK に対する食事の影響

フルキンチニブの PK に対する食事の影響は、空腹時又は食後におけるフルキンチニブの主要な PK パラメータの生物学的同等性により評価した。生物学的同等性解析の結果、空腹時投与に対する食後投与のフルキンチニブの AUC_{24}、AUC_{∞}及び C_{max} の幾何平均値比（90% CI）は、それぞれ 88.3%（90% CI: [84.3%, 92.6%]）、97.2%（90% CI: [94.0%, 100.4%]）及び 82.9%（90% CI: [76.7%, 89.5%]）であり、中国国家食品薬品監督管理局による生物学的同等性基準である 90% CI（AUC: [80%, 125%]、C_{max}: [70%, 143%]）の範囲内であった。代謝物 M2 の空腹時投与に対する食後投与の AUC_{∞}及び C_{max} の比（90% CI）は、それぞれ 95.3%（90% CI: [90.2%, 100.7%]）及び 93.7%（90% CI: [87.0%, 100.8%]）であり、中国国家食品薬品監督管理局による生物学的同等性基準の範囲内であった。したがって、曝露量の観点からは、食後投

与におけるフルキンチニブ又はその代謝物 M2 の曝露量は空腹時投与と生物学的に同等であった。食事はフルキンチニブ及びその代謝物 M2 の曝露量に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.1.2.5 健康男性被験者における PK プロファイル

健康男性被験者における空腹時のフルキンチニブの t_{max} は 3.0 時間であり、フルキンチニブは速やかに吸収され、食事により吸収が遅延した（t_{max} 5.6 時間）。健康男性被験者において、フルキンチニブは CL/F が 17.9±3.2 mL/min、V_z/F が 36.5±6.4 L であり、クリアランスは極めて低く、組織分布は小さいと考えられた。用量漸増期におけるフルキンチニブの $t_{1/2}$ は約 30 時間（平均 24.2±5.6 時間）であり、曝露量は用量比例的な増加を示し、PK の線形性が認められた。

代謝物 M1（HM5013199）については、ほぼすべての血漿検体で定量下限未満であったため、解析しなかった。代謝物 M2（HM5012569）の血漿中濃度は測定できたものの、曝露量比の平均値はフルキンチニブの 10%未満であった。フルキンチニブ並びにその代謝物 M1 及び M2 は尿中にほとんど排泄されず、これら 3 化合物の累積排泄率の合計は 72 時間以内にわずか 0.59%であった。

2.7.6.1.2.6 結論

- 食事はフルキンチニブの曝露量に影響を及ぼさなかったが、食事により吸収が遅延し、t_{max} を延長させた。
- 健康男性被験者において、フルキンチニブの PK は極めて低いクリアランス及び低い組織分布を示し、2 mg から 4 mg の間で用量比例性を示した。代謝物 M1 の血漿中濃度は極めて低く、代謝物 M2 の血漿中濃度は未変化体の 10%未満であった。
- 健康男性被験者にフルキンチニブカプセル 2 mg、3 mg 又は 4 mg を空腹時に単回経口投与したとき、及びフルキンチニブカプセル 4 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの忍容性及び安全性プロファイルは良好であった。健康男性被験者にフルキンチニブカプセル 4 mg を単回投与したときの安全性に対する食事の影響に統計学的な差は認められなかった。試験期間を通じて重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。治験薬と関連ありの主な有害事象は、Grade 1 又は 2 の血中尿酸増加、下痢及び白血球数減少であり、これらの事象は自然に回復した。

2.7.6.2 海外第 1 相試験（2020-013-00US1 試験）

：添付資料番号 5.3.1.1-2（参考）

試験の標題

A Phase 1, Open-Label, 3-Period, Randomized 2-Sequence Study to Evaluate the Effect of Food and Rabeprazole, a Proton Pump Inhibitor, on the Pharmacokinetics of Fruquintinib in Healthy Subjects

実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

最初の被験者の同意取得日：2020 年 9 月 24 日

最後の被験者の最終来院日：2020 年 11 月 18 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 試験の目的

主要目的：

・フルキンチニブ 5 mg を空腹時及び高脂肪高カロリー食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態（PK）に対する食事の影響を検討する。

・フルキンチニブ 5 mg を空腹時にプロトンポンプ阻害剤（PPI）であるラベプラゾール併用又は非併用下で単回経口投与したときのフルキンチニブの PK に対するラベプラゾールの影響を検討する。

副次目的：

・健康被験者を対象として、フルキンチニブ 5 mg を空腹時に単剤投与、高脂肪食摂取後に単剤投与、又はラベプラゾールとの併用投与で単回経口投与したときの安全性を評価する。

・フルキンチニブを空腹時に単剤投与、高脂肪食摂取後に単剤投与、又は空腹時にラベプラゾールと併用投与したときの代謝物 M11 の PK を評価する。

2.7.6.2.1.2 試験デザイン

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

（1）1 期及び 2 期

被験者 14 例を以下の 2 つの投与順序のいずれかに 1：1 の割合でランダムに割り付けた。

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

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

（2）3 期

すべての被験者は、Day 23 から Day 28 までラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回朝に服用し、Day 29 の朝のフルキンチニブ 5 mg 経口投与の 1 時間前にラベプラゾール 40 mg を空腹時に経口投与した。被験者は昼食まで絶食した。

スクリーニングは治験薬初回投与前 21 日以内に実施した。Day 1 を 1 期の開始、Day 15 を 2 期の開始、Day 23 を 3 期の開始とした。Day 36 を 3 期の終了とし、PK 評価用検体の採取後に EOS 評価を開始した。各フルキンチニブ投与の間は 14 日間以上の休薬期間を設けた。

1 期及び 2 期について、被験者が標準的な朝食（Day 1 又は Day 15）を完食しなかった場合、又は 1 期及び 2 期の両方で PK パラメータの推定に十分な PK 検体数がとれなかった場合は、1 期及び 2 期の両方を完了する被験者が 12 例以上となるように被験者を補充することとした。12 例以上の被験者がすべての投与期間を完了するように、約 14 例の被験者をランダムに割り付けた。

被験者は、1 期のフルキンチニブ投与（Day 1）前から投与後 168 時間の採血時点まで（Day 8 の朝）、及び 2 期のフルキンチニブ投与前（Day 14 の夜）から 3 期のフルキンチニブ投与後 168 時間の採血時点（Day 36 の朝）まで実施医療機関に入院した。また、被験者は Day 36 又は早期中止後の EOS 評価完了後に退院した。

2.7.6.2.1.3 対象及び組入れ基準

主な選択基準：

（1）非喫煙者であり、同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女。
（2）スクリーニング時の body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 超 29 kg/m^2 以下の者。
（3）妊娠の可能性がない女性。

主な除外基準：

（1）臨床的に意義のある心血管系、肝、消化器、腎、呼吸器系、内分泌系、血液系、神経系又は精神系の疾患若しくは異常を有する者。
（2）消化管手術の既往又は薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある疾患を有する者（胆嚢切除、胃切除、無酸症、消化性潰瘍疾患、胃若しくは腸の手術又は切除の既往など。虫垂切除及びヘルニア修復の既往は許容した）。
（3）治験薬投与開始前 8 週以内に臨床的に意義のある疾患を有する、又は治験薬の初回投与前 4 週以内に臨床的に意義のある感染症を有する者。
（4）過去 2 ヵ月以内に喫煙歴又はニコチン含有物質の使用歴があることが、既往歴又は被験者からの口頭報告により確認され、スクリーニング時及びいずれかの投与期の入院時のニコチン検査により確認された者。
（5）スクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用若しくはアルコール依存症の既往がある者、又はスクリーニング時若しくはいずれかの投与期の入院時検査で尿中薬物検査が陽性の者。

（6）後天性免疫不全症候群と診断された者、又はヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス若しくは C 型肝炎ウイルス検査が陽性であった者。
（7）スクリーニング前に他の薬剤の臨床試験に参加しており、他の治験薬の最終投与から 4 週間若しくは治験薬の消失半減期の 5 倍（いずれか長い期間）が経過していない者、又は現在他の臨床試験に登録している者。
（8）治験薬の初回投与前 7 日以内に、グレープフルーツ、スターフルーツ、ダイダイ又はこれらの製品を摂取した者。
（9）治験薬の初回投与前 7 日以内に、カバ、エフェドラ（マオウ）、イチョウ、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、ヨヒンベ、ノコギリヤシ、朝鮮人参等のハーブ製剤／薬剤を摂取した者。
（10）治験薬投与開始前 2 週間以内に市販薬又は処方薬を使用した者。
（11）妊娠中又は授乳中の女性。
（12）食事制限又は菜食主義／完全菜食主義のため、治験実施計画書で規定している高脂肪食を摂取できない者。

2.7.6.2.1.4 被験者数

計画被験者数：14 例
登録被験者数：14 例

2.7.6.2.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：
・フルキンチニブ 5 mg（5 mg カプセル×1）
・ラベプラゾール 40 mg（20 mg 徐放錠×2）
投与期間及び評価期間：
・1 期及び 2 期は 8 日間、3 期は 14 日間
試験期間：
・約 57 日間（スクリーニング期間、Day 1 の入院から Day 36 の EOS 評価又は早期中止までを含む）

2.7.6.2.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：
・AUC_t：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
・AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（データから算出可能な場合）
・C_{max}：最高血漿中濃度
追加の PK パラメータを算出する。

副次評価項目：
・重篤な有害事象を含むすべての有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査所見に基づく安全性評価

・代謝物 M11 の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）

2.7.6.2.1.7 解析方法

（1）PK の統計解析方法

フルキンチニブ及び M11 の各 PK パラメータは [redacted] 以降のソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析法で算出した。測定した各 PK パラメータの記述統計量を治験薬別、投与期別に要約して一覧にした。

2×2 クロスオーバーデザインである 1 期及び 2 期は、フルキンチニブの PK パラメータ〔C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞（算出可能な場合）〕に混合効果モデルを適用し、モデルには投与期間及び投与順序を固定効果、投与順ごとの被験者を変動効果として含めた。解析では被験薬群をフルキンチニブ食後投与、対照薬群をフルキンチニブ空腹時投与とした。

固定順序デザインである 3 期は、フルキンチニブの対数変換した PK パラメータ〔C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞（算出可能な場合）〕に混合効果モデルを適用し、モデルには投与群（単剤投与、併用投与）を固定効果、被験者を変動効果として含めた。解析では被験薬群をフルキンチニブ＋ラベプラゾール併用投与、対照薬群をフルキンチニブ空腹時投与とした。

対照薬群に対する被験薬群での差の推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値比及び 90% CI を算出した。M11 についても上記の統計解析を行った。

（2）安全性の統計解析方法

安全性解析には [redacted] 社の統計ソフトウェア v[redacted] 以降を用いて実施した。

連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を用いて要約した。カテゴリー変数の要約には頻度数及び割合を用いた。脱落又はその他の理由により個々のデータが欠測していた場合、データは欠測を除いた症例数に基づいて要約した。

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験には 14 例が登録され、12 例が試験を完了した。14 例全例を Safety Analysis Population 及び PK Analysis Population とした。

人種の内訳は白人 57%（14 例中 8 例）、アジア人 21%（14 例中 3 例）、黒人 14%（14 例中 2 例）、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の住民 7.1%（14 例中 1 例）であり、大部分が非ヒスパニック系又は非ラテン系 93%（14 例中 13 例）であった。年齢、体重、身長及び body mass index（BMI）の平均値（標準偏差）は、それぞれ 40.9（8.0）歳、76.7（8.8）kg、174.4（8.6）cm 及び 25.2（2.0）kg/m^2 であった。

臨床的に意義のある病歴又は手術歴を有する被験者はいなかった。試験期間中、2 例が治験薬と関連なしの有害事象の治療のため、併用薬（グリセリン及びアセトアミノフェン）を使用した。

2.7.6.2.2.2 曝露

1 期及び 2 期の空腹時及び食後にフルキンチニブを単剤投与し、3 期にフルキンチニブとラベプラゾールを併用投与した。1 期及び 2 期では、被験者を 2 つの投与順序のいずれかに 1：1 の割合でランダムに割り付けた。

- 食後／空腹時：Day 1 の食後にフルキンチニブ 5 mg を投与（7 例）及び Day 15 の空腹時にフルキンチニブ 5 mg を投与（6 例）。
- 空腹時／食後：Day 1 の空腹時にフルキンチニブ 5 mg を投与（7 例）及び Day 15 の食後にフルキンチニブ 5 mg を投与（7 例）。

1 期では 1 例が食後投与後に中止した。2 期では別の 1 例が食後投与期間中に中止した。

3 期では、12 例の被験者に Day 23 から Day 28 までラベプラゾール 40 mg を 1 日 1 回、朝に経口投与した。Day 29 の朝、被験者 12 例にラベプラゾール 40 mg を空腹時に経口投与し、その 1 時間後にフルキンチニブ 5 mg を経口投与した。

2.7.6.2.2.3 PK の結果

（1）食事の影響

空腹時及び食後にフルキンチニブを投与したときの平均血漿中濃度－時間プロファイルを評価した。PK 検体の採取期間を通して、食後及び空腹時でのフルキンチニブ及び M11 の平均 PK プロファイルは類似していた。

フルキンチニブ及び M11 の PK パラメータはノンコンパートメントモデルを用いて算出した。全体として、フルキンチニブ 5 mg を単回投与後のフルキンチニブ及び M11 の PK パラメータについて、食事による臨床的に意味のある影響は認められなかった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は食後／空腹時投与及び空腹時／食後投与で同様であった（フルキンチニブで 4 時間、M11 で 48 時間）。フルキンチニブ及び M11 の終末相半減期（$t_{1/2}$）の平均値も、空腹時及び食後で同程度であった。未変化体に対する代謝物の比も食事により変化しなかった。

フルキンチニブ及び M11 の対数変換した AUC_t、AUC_∞及び C_{max} 値の統計解析により、空腹時投与に対する食後投与したときの幾何平均値比を算出した。その結果、フルキンチニブの血漿中曝露量は食事の影響を受けず、AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の最小二乗幾何平均値は 1 に近く、90%信頼区間（CI）は 80%～125%の範囲内であった。同様に、食事は M11 の AUC_t、AUC_∞及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.2-1 食後及び空腹時にフルキンチニブを単剤投与したときのフルキンチニブの PK パラメータの比較

（PK Evaluable Population）

Treatment Geometric LSM								
Parameter	(Unit)	(n)	Fed (Test)	(n)	Fasting (Reference)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Intra subject CV%
AUC_t	h･ng/mL	13	5189.80	13	4907.65	1.06	0.99-1.13	8.9
AUC_∞	h･ng/mL	14	5286.99	13	5107.71	1.04	0.97-1.11	9.7
C_{max}	ng/mL	14	114.34	13	117.74	0.97	0.86-1.10	18.0

AUC_∞=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; LSM=least-squares mean; n=number of subjects; PK=pharmacokinetic.

表 2.7.6.2-2 食後及び空腹時にフルキンチニブを単剤投与したときの M11 の PK パラメータの比較

（PK Evaluable Population）

Treatment Geometric LSM								
Parameter	(Unit)	(n)	Fed (Test)	(n)	Fasting (Reference)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Intra subject CV%
AUC_t	h･ng/mL	12	1437.87	12	1364.49	1.05	0.96-1.15	10.8
AUC_∞	h･ng/mL	11	1919.69	12	1782.73	1.08	0.96-1.21	13.1
C_{max}	ng/mL	13	12.76	12	12.40	1.03	0.93-1.15	13.9

AUC_∞=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; LSM=least-squares mean; n=number of subjects; PK=pharmacokinetic.

（2）ラベプラゾール（PPI）の影響

ラベプラゾールの併用下及び非併用下で、空腹時にフルキンチニブを投与した後のフルキンチニブ及び M11 の平均血漿中濃度－時間プロファイルを評価した。フルキンチニブ及び M11 の平均 PK プロファイルは、PK 検体の採取期間を通して、ラベプラゾールの併用群と非併用群との間で類似していた。

フルキンチニブ及び M11 の血漿中の PK パラメータはノンコンパートメントモデルを用いて算出した。全体として、ラベプラゾールの併用投与は、フルキンチニブ 5 mg 単回投与後のフルキンチニブ及び M11 の PK に影響を及ぼさなかった。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は両群で同程度であった。

フルキンチニブ及び M11 の対数変換した AUC_t、AUC_∞及び C_{max} 値の統計解析により、フルキンチニブの空腹時単剤投与時に対するラベプラゾール併用投与時の幾何平均値比を算出した。その結果、フルキンチニブ及び M11 の血漿中曝露量はラベプラゾールの併用投与の影響を受けず、AUC_t、AUC_∞及び C_{max} の最小幾何平均値比は 1 に近く、その 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。

表 2.7.6.2-3　空腹時にフルキンチニブの単剤投与、ラベプラゾーと併用投与したときのフルキンチニブの PK パラメータの比較（PK Evaluable Population）

Treatment Geometric LSM								
Parameter	(Unit)	(n)	Fruquintinib +Rabeprazole (Test)	(n)	Fasting (Reference)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Intra subject CV%
AUC_t	h･ng/mL	12	5223.28	13	4860.32	1.07	1.01-1.14	8.4
AUC_∞	h･ng/mL	12	5452.24	13	5055.15	1.08	1.01-1.15	8.4
C_{max}	ng/mL	12	21.03	13	17.17	1.03	0.94-1.14	13.5

AUC_∞=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; LSM=least-squares mean; n=number of subjects; PK=pharmacokinetic.

表 2.7.6.2-4　空腹時にフルキンチニブの単剤投与、ラベプラゾールと併用投与したときの M11 の PK パラメータの比較（PK Evaluable Population）

Treatment Geometric LSM								
Parameter	(Unit)	(n)	Fruquintinib +Rabeprazole (Test)	(n)	Fasting (Reference)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Intra subject CV%
AUC_t	h*ng/mL	10	1413.08	12	1364.42	1.04	0.96-1.11	9.1
AUC_∞	h*ng/mL	10	1876.13	12	1742.04	1.08	0.99-1.17	10.0
C_{max}	ng/mL	10	12.78	12	12.45	1.03	0.95-1.10	8.8

AUC_∞=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; CV%=percent coefficient of variation; LSM=least-squares mean; n=number of subjects; PK=pharmacokinetic.

2.7.6.2.2.4 安全性の結果

（1）有害事象

計 4 例に 5 件の有害事象が報告された。5 件の事象はすべて軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。

試験期間中に重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象又は死亡は報告されなかった。

（2）臨床検査

試験期間中、臨床的に意義のある臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査）は認められなかった。同様に、試験期間中のバイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体検査の評価から臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.2.2.5 結論

健康被験者を対象にフルキンチニブ 4 mg を単回投与した過去の試験（2012-013-00CH2 試験）に基づくと、食事摂取はフルキンチニブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。本試験は、予定されている臨床用量であるフルキンチニブ 5 mg 投与後の潜在的な食事の影響を評価するために実施された。本試験の結果は、上記の過去の試験の結果と一致しており、食事の影響は認められなかった。

また、本試験は、フルキンチニブの PK に対するラベプラゾールの影響を評価するためにデザインされた。フルキンチニブの溶解度は pH に依存し、pH が高いほど低下するため、理論的には胃内 pH を上昇させる PPI などの併用薬がフルキンチニブの吸収に影響を及ぼす可

能性がある。しかし、絶食下でのフルキンチニブとラベプラゾールの併用投与時のフルキンチニブ及び M11 の曝露量をフルキンチニブ単剤投与時と比較した結果、両化合物の吸収速度及び吸収の程度に変化は認められなかった。

フルキンチニブ 5 mg を空腹時及び高脂肪高カロリー食摂取後に単剤投与したとき、並びにフルキンチニブ 5 mg を PPI であるラベプラゾールと併用投与したときの忍容性は良好であり、併用投与時の有害事象の発現頻度はフルキンチニブの単剤投与と比較して増加しなかった。

2.7.6.3 海外第 1 相試験（2013-013-00CH2 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）

試験の標題

A Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Clinical Trial to Study the Pharmacokinetic Characteristics and Bioequivalence of Fruquintinib Capsules from Two Different Manufacturers in Healthy Chinese Male Subjects

実施医療機関

1 施設（中国）

試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 試験の目的

主要目的：

・中国人健康男性被験者を対象として、2 つの異なる治験薬製造施設のフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を空腹時に経口投与したときの薬物動態（PK）特性を検討し、生物学的同等性を評価する。

副次目的：

・中国人健康男性被験者を対象として、2 つの異なる治験薬製造施設のフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.3.1.2 試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。2 つの異なる治験薬製造施設から入手したフルキンチニブの PK 特性を検討し、それらの生物学的同等性を評価した。同時に、フルキンチニブを単回投与した被験者の安全性及び忍容性を評価した。

本試験は、探索的予試験（以下、予試験）及び主要な生物学的同等性試験（以下、主試験）の 2 つのステージに分けられた。本試験では健康男性被験者 28 例を組み入れる予定であり、予試験に 6 例、主試験に 22 例を組み入れた。予試験の Method 1 又は Method 2（製造施設の異なる被験薬）に被験者を 1：1 の割合で割り付け、治験薬投与前後の PK 用血液検体を採取した。

健康男性被験者におけるフルキンチニブの安全性と PK 特性を予試験で予備的に評価した後、被験者を主試験に登録した。主試験の被験者は、登録順に A 群及び B 群にランダムに割り付けられた。サイクル 1 で対照薬及び被験薬を投与し、サイクル 2 では治験薬を逆にして投与した。対応する PK 用血液検体を治験薬投与前後に採取した。採血時点は、0（治験薬投与前）、治験薬投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、24、48、72、96 及び 120 時間とし、各治験薬投与後に各被験者から計 14 の血液検体を採取した。予試験では、6 例から計 84 の血液検体を採取した。主試験では、22 例から 2 サイクルで計 616 の血液検体を採取した。

すべての被験者は治験薬投与前日から少なくとも投与 24 時間後まで実施医療機関に入院し、入院日の午後 10 時頃から翌朝まで絶食した（治験薬投与日の前夜より 10 時間以上絶食）。治験薬投与前に膀胱を空にし、投与後 4 時間は絶食とした。水は投与前後 1 時間を除き、常時摂取可能とした。入院から投与後 24 時間まで、標準的な栄養摂取のために実施医療機関において標準食が提供された。被験者は、治験薬投与後 48、72、96 及び 120 時間に採血のために来院することとした。安全性追跡調査期間は、予試験では投与 7～14 日後、主試験ではサイクル 2 の投与 12～14 日後とした。

治験薬投与 3 日前から治験薬投与後の最終採血までの期間は、グレープフルーツ、オレンジ等の柑橘系果物及びそれらのジュース等の薬物代謝酵素に影響を及ぼすおそれのある果物類の摂取を制限した。コーヒー、茶、チョコレート及びすべてのカフェイン含有飲料、アルコール飲料及び／又はその他のアルコール含有製品の摂取を制限した。また、治験薬投与中は、激しい運動、長時間の座位又は臥位は避けた。

2.7.6.3.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

（1）18～40 歳の健康男性。
（2）体重が 50 kg を超え、body mass index（BMI）が 19～25 kg/m^2 の者。
（3）スクリーニング期間中に、バイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図、臨床検査に異常を認めない者。ただし、臨床的に意義のない異常は除く。
（4）生殖能力を有する者及びその性的パートナーは、試験期間中及び試験終了 90 日後まで、コンドーム、避妊用スポンジ、避妊用ゲル、避妊用フィルム、子宮内避妊器具、経口品薬又は注射用避妊薬、皮下避妊インプラント、又はその他の避妊法を講じなければならない。
（5）治験実施計画書の要件を遵守すること、及び自由意志により本試験の参加について文書により同意する者。

除外基準：

（1）冠動脈性心疾患の家族歴を有する者。
（2）歯肉出血、鼻出血、痔核等の出血の既往を有する者。
（3）血圧が 140/90 mmHg 以上の者。
（4）スクリーニング前 30 日以内に薬物代謝に影響を及ぼすことが知られている薬剤及び処方薬を使用した者、スクリーニング前 14 日以内に市販薬、漢方薬及びビタミン剤を使用した者、スクリーニング前 3 日以内にセント・ジョーンズ・ワート抽出物など、薬物の吸収又は代謝プロセスに影響を及ぼす可能性があり、治療薬ではないが一定の健康効果を有する植物抽出物を使用した者、スクリーニング前 2 カ月以内に他の薬剤の臨床試験に参加した者、又は現在も過去の試験の休薬期間中の者。
（5）スクリーニング前 3 ヵ月以内に主要臓器に毒性を示すことが知られている薬剤を使用した者。
（6）スクリーニング前 3 ヵ月以内に 1 日の喫煙量が 10 本を超えている、又は試験期間中に完全に禁煙できない者。

(7) スクリーニング前 3 ヵ月以内に重大な疾患に罹患している者。
(8) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られている消化器、肝、腎疾患若しくはその他の疾患、又は後遺症を有する者。
(9) 慢性の便秘若しくは下痢、過敏性腸症候群、又は炎症性腸疾患を有する者。
(10) 定期的／適格性確認時に血便を伴う痔核又は肛門周囲病変を有する者。
(11) 登録前 2 週間以内に重度のアレルギー（例：薬物アレルギー）、急性アレルギー性鼻炎、又はは食物アレルギーの既往を有する者。
(12) 登録前 2 ヵ月以内に 500 mL を超える血液又は血漿を提供した者及び／又はスクリーニング前 2 週間以内に 50 mL を超える血液又は血漿を提供した者。
(13) B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体検査が陽性の者（ワクチン接種を受けた患者を除く）。
(14) HIV 陽性が既知の者。
(15) スクリーニング前 6 ヵ月以内にワクチン接種を受けた者。
(16) 薬物又はアルコールの乱用歴を有する者。
(17) 試験の内容、目的及び起こりうる結果を理解することができない精神疾患を有する者。
(18) 行政上又は法的な問題のため、収監されている又は自由を制限されている者。
(19) 試験に対して非協力的、追跡調査ができない、試験をすべて完了できないなど、治験実施計画書を遵守できない者。
(20) 治験責任医師、薬剤師、治験コーディネーター又は治験関係者。
(21) 治験責任医師により本試験への参加に不適当と判断された者。

2.7.6.3.1.4 被験者数

計画被験者数：28 例（予試験：6 例、主試験：22 例）
登録被験者数：28 例（予試験：6 例、主試験：22 例）

2.7.6.3.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬
・フルキンチニブカプセル 5 mg
製造施設
・[redacted]社（[redacted]社）（対照薬）
・[redacted]社（[redacted]社、旧名[redacted]社）（被験薬）
用法及び用量
・フルキンチニブカプセル 5 mg を 200 mL のぬるま湯で経口投与した。

2.7.6.3.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：
・主要評価項目は PK 及び生物学的同等性の評価とした。本試験におけるフルキンチニブ未変化体の PK 評価には、以下の PK パラメータを使用した：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t）、投与後 0 時間から無限大時間ま

での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_∞）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）。このうち主試験の AUC_t、AUC_∞、C_{max} 及び t_{max} のみを生物学的同等性の統計解析に含めることとした。

副次評価項目：

・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査に基づいて安全性を評価した。

2.7.6.3.1.7 解析方法

Intention-to-Treat（ITT）Analysis Set は、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の評価を 1 回以上完了した被験者とした。PK Evaluation Population は、評価可能なフルキンチニブの血漿中濃度が得られた ITT Analysis Set の被験者とした。Safety Analysis Population は、治験薬を 1 回以上投与され、安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者とし、予試験及び主試験でそれぞれの Safety Analysis Data Sets を用いて要約した。

（1）PK の統計解析方法及び生物学的同等性の評価方法

[redacted] 社の [redacted] ソフトウェア v [redacted] を用いて、ノンコンパートメント解析（NCA）法により PK パラメータを算出した。t_{max} 及び C_{max} は実測値を用いて集計した。t_{max} は時間単位で記録し、小数第 1 位まで含めた。C_{max} は有効数字 3 桁までを用いた。AUC の算出には台形面積法を採用した。吸収相では線形台形法を用い、消失相では対数台形法を用いた。消失相の消失速度定数（λ_z は消失相の対数濃度の直線回帰から算出）の算出において、重み付けは行わなかった。異なる治験薬製造施設のフルキンチニブを投与した各被験者の血漿中薬物濃度データに基づいて PK パラメータを算出し、治験薬製造施設ごとに記述統計量を算出した。予試験及び主試験を別々に統計解析した。記述統計量には、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、範囲、幾何平均、変動係数（%）（CV%）、幾何平均 CV% などを含めた。

生物学的同等性の評価方法には、[redacted] 社の統計ソフトウェア v [redacted] を用いた。PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）について、対数変換を行い、混合効果モデルを用いて各パラメータの分散分析を行った。各 PK パラメータについて、各投与群の最小二乗平均値及び平均値の群間差を算出し、混合効果モデルに基づいて得られた残差分散を用いて平均値差の 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの結果を逆対数変換し、2 つの投与群の最小二乗幾何平均値及び平均値の比の点推定値及びその 90% CI を算出した。Wilcoxon 符号順位検定を用いて、t_{max} のノンパラメトリック解析を行った。$p<0.05$ の場合、被験薬と対照薬の t_{max} の差は統計学的に有意であるとみなした。被験薬と対照薬の AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値比の 90% CI がいずれも 80%～125%の範囲内にある場合、両剤は生物学的に同等であると判断した。

（2）安全性の統計解析方法

安全性解析には、[redacted] 社の統計ソフトウェア v [redacted] 以上を用いて、記述的解析を実施した。連続変数については、欠測のない被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を一覧表に示した。カテゴリー変数は頻度表（頻度及び割合）の形式で一覧を作成した。

臨床検査値及びバイタルサインについて、フルキンチニブが投与された全被験者の平均値を集計した。初回投与前の測定値をすべての解析のベースライン値とした。米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 2 以上の臨床検査値異常が認められた被験者の臨床検査パラメータを一覧にした。また、ベースライン（正常値）からの臨床検査値の変化を一覧に示し、来院時点別に要約統計量を用いて要約した。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

計 28 例の健康男性被験者を本試験に登録し、このうち 6 例が予試験に、22 例が主試験に組み入れられた。すべての被験者が試験期間中に良好なコンプライアンスを示し、治験実施計画書の要件に従って試験を完了した。

2.7.6.3.2.2 フルキンチニブカプセル 5 mg の PK 特性

フルキンチニブはヒト体内に入ってから速やかに吸収され、約 3 時間後にピークに達した後、フルキンチニブの血漿中濃度は徐々に低下した。被験薬（[redacted]社製造）と対照薬（[redacted]社製造）の t_{max} の中央値は非常に近く（いずれも 3 時間）、範囲は 1.0～4.0 時間であった。両剤の $t_{1/2}$ は比較的近く、その範囲は 17.1～33.7 時間、平均値は約 24 時間であった。平均すると、最終定量可能時点における血漿中濃度（C_{last}）は C_{max} の 4%未満であり、フルキンチニブは検体採取期間内にほぼ消失することが示された。AUC_t は AUC_∞ に近く、差の平均値は 5%以内であったことから、AUC_t はフルキンチニブの総曝露量を表す可能性があることが示された。

被験薬及び対照薬を経口投与後の各被験者の PK パラメータの群内差は比較的小さく、データの一貫性は良好であった。

2.7.6.3.2.3 2 つの治験薬製造施設におけるフルキンチニブカプセル 5 mg の生物学的同等性

AUC_t の最小二乗幾何平均値は、被験薬（[redacted]社製造）及び対照薬（[redacted]社製造）投与後でそれぞれ 5,656.09 h･ng/mL 及び 5,592.59 h･ng/mL であった。C_{max} はそれぞれ 166.73 ng/mL 及び 156.50 ng/mL であった。AUC_t 及び C_{max} の幾何平均値比（被験薬／対照薬）は、それぞれ 101.14%及び 106.54%であった。これら 2 つのパラメータの幾何平均値比の 90% CI は、それぞれ 97.91%～104.47%及び 100.15%～113.33%であった。2 つのパラメータの幾何平均値比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であった。また、被験薬と対照薬の t_{max} に統計学的な有意差は認められず、本試験における 2 つの治験薬製造施設のフルキンチニブカプセルは、健康な中国人男性被験者において生物学的に同等であることが示された。

2.7.6.3.2.4 安全性の結果

治験薬の安全性及び忍容性は良好であった。

予試験では、すべての被験者に有害事象は認められなかった。主試験では、計 10 例（45.5%）に Grade 1 の有害事象が 12 件認められた。その内訳は、フルキンチニブの対照薬（[redacted]社製造）群が 5 例（22.7%）、被験薬（[redacted]社製造）群が 7 例（31.8%）であった。最も高頻度

に認められた有害事象は白血球数減少であり、計 4 例（18.2%）〔両群で各 2 例（9.1%）〕に認められた。その他の有害事象は、尿中アルブミン／クレアチニン比増加〔対照薬群 2 例（9.1%）、被験薬群 1 例（4.5%）〕、血中尿酸増加〔両群で各 1 例（4.5%）〕、頭痛〔被験薬群 1 例（4.5%）〕、浮動性めまい〔被験薬群 1 例（4.5%）〕及び麦粒腫〔被験薬群 1 例（4.5%）〕であった。その他の有害事象は、治験責任医師により治験薬とおそらく関連なしと判断されたが、白血球数減少の 3 件は治験薬と関連があるかもしれないと判断された。すべての有害事象は発現後 22 日以内に未治療で回復した。

2.7.6.3.2.5 結論

- 被験薬及び対照薬の経口投与後の被験者の血漿中濃度推移から、t_{max}、AUC_t 及び $t_{1/2}$ などの PK パラメータを算出し、フルキンチニブの PK 特性を明らかにした。群内差は比較的小さく、データの一貫性は良好であった。
- 上記の結果から、本試験で 2 つの治験薬製造施設によるフルキンチニブカプセル 5 mg は、健康な中国人男性被験者において生物学的に同等であることが示された。
- 2 つの治験薬製造施設によるフルキンチニブカプセル 5 mg を健康男性被験者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.4 海外第 1 相試験（2014-013-00CH5 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

試験の標題

A single-center, randomized, open-label, single-dose, two-period, crossover clinical trial to study the in vivo pharmacokinetics and bioequivalence of fruquintinib capsules from two different manufacturers in healthy Chinese male subjects

実施医療機関

1 施設（中国）

試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 試験の目的

主要目的：

・中国人健康男性被験者を対象として、2 つの異なる治験薬製造施設のフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を空腹時に経口投与したときの薬物動態（PK）特性を検討し、生物学的同等性を評価する。

副次目的：

・中国人健康成人男性被験者を対象として、2 つの異なる治験薬製造施設のフルキンチニブ製剤（5 mg カプセル）を単回経口投与したときの安全性を評価するとともに、代謝及び排泄を探索的に評価する。

2.7.6.4.1.2 試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした単一施設、ランダム化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。2 つの異なる治験薬製造施設から入手したフルキンチニブの PK 特性を評価し、それらの生物学的同等性を評価した。同時に、フルキンチニブを単回投与した被験者の安全性及び忍容性を評価し、健康被験者における代謝及び排泄を探索的に評価した。

スクリーニング期から追跡調査期までの全試験期間は約 2 ヵ月とし、スクリーニング期、治験薬投与及び休薬期、追跡調査期の 3 期に分けて実施した。スクリーニング期間は、治験薬投与前 2～14 日以内に完了することとした。各サイクルの休薬期間は 14 日間以上とした。追跡調査期間はサイクル 2 の投与後 12～14 日間とした。被験者は登録順に A 群及び B 群（各 12 例）にランダムに割り付けられた。1 サイクル目は A 群に対照薬、B 群に被験薬を投与し、2 サイクル目は治験薬を逆にして投与した。被験者は各治験薬投与前に 10 時間以上絶食し、治験薬投与前後に PK 評価用の血液検体を採取した。各治験薬投与後の採血時点は、0（治験薬投与前）、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、24、48、72、96 及び 120 時間とした。各治験薬投与時に被験者から計 14 の血液検体を採取し、2 サイクルで計 28 の血液検体を採取した。採取した血液検体の総数は 24 例から 672 検体であった。

すべての被験者は治験薬投与前日から投与翌朝の採血終了まで実施医療機関に入院し、入院日の午後 10 時頃から翌朝まで絶食した（治験薬投与日の前夜より 10 時間以上絶食）。被験者は治験薬投与前に膀胱を空にし、治験薬投与後 4 時間は絶食とした。水は治験薬投与前後 1 時間を除き、常時摂取可能とした。入院から治験薬投与後 24 時間まで、標準的な栄養摂取のために実施医療機関において標準食が提供された。被験者は治験薬投与後 48、72、96 及び 120 時間に採血のために来院することとした。

さらに、健康被験者におけるフルキンチニブの代謝及び排泄を探索的に評価するため、1 サイクル目の治験薬投与前及び治験薬投与後 120 時間以内の対応する時点で、B 群の 6 例から尿及び糞便検体を採取した。この 6 例の被験者は、血液、尿及び糞便検体の採取、並びに安全性モニタリングを実施するために、1 サイクル目の治験薬投与後少なくとも 120 時間は実施医療機関に入院した。

治験薬投与 3 日前から治験薬投与後の最終採血時点までの期間は、薬物代謝酵素に影響を及ぼす可能性のあるグレープフルーツ、オレンジ等の柑橘系果物及びそのジュース類の摂取を制限した。治験薬投与 2 日前から治験薬投与後の最終採血時点までの期間は、コーヒー、茶、チョコレート、カフェイン含有飲料、アルコール含有飲料及び／又はその他のアルコール含有製品の摂取を制限した。治験薬投与日は、激しい運動、長時間の座位又は臥位は避けることとした。

2.7.6.4.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

(1) 18～40 歳の健康な男性。
(2) 体重が 50 kg を超え、body mass index（BMI）が 19～25 kg/m^2 の者。
(3) スクリーニング期間中に、臨床的に意義のあるバイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図、臨床検査に異常を認めない者。
(4) 生殖能力を有する男性及びその性的パートナーは、試験期間中及び試験終了 90 日後まで、コンドーム、避妊用スポンジ、避妊用ゲル、避妊用フィルム、子宮内避妊器具、経口避妊薬又は注射用避妊薬、皮下避妊インプラント、又はその他の避妊法を講じなければならない。
(5) 治験実施計画書の要件を遵守すること、及び自由意志による本試験の参加について文書により同意する者。

除外基準：

(1) 冠動脈性心疾患の家族歴を有する者。
(2) 歯肉出血、鼻出血、痔核等の出血の既往を有する者。
(3) 血圧が 140/90 mmHg 以上の者。
(4) スクリーニング前 30 日以内に薬物代謝に影響を及ぼすことが知られている薬剤及び処方薬を使用した者、スクリーニング前 14 日以内に市販薬、漢方薬及びビタミン剤を使用した者、スクリーニング前 3 日以内にセント・ジョーンズ・ワート抽出物など、薬物の吸収又は代謝プロセスに影響を及ぼす可能性があり、治療薬ではないが一定の健康効果

を有する植物抽出物を使用した者、スクリーニング前 2 ヵ月以内に他の薬剤の臨床試験に参加した者、又は現在も過去の試験の休薬期間中の者。

(5) スクリーニング前 3 ヵ月以内に主要臓器に毒性を示すことが知られている薬剤を使用していた者。

(6) スクリーニング前 3 ヵ月以内に 1 日の喫煙量が 10 本を超えている、又は試験期間中に完全に禁煙できない者。

(7) スクリーニング前 3 ヵ月以内に重大な疾患に罹患している者。

(8) スクリーニング前 3 ヵ月以内に、薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られている消化器、肝、腎疾患若しくはその他の疾患、又は後遺症を有する者。

(9) 慢性の便秘若しくは下痢、過敏性腸症候群又は炎症性腸疾患を有する者。

(10) 定期的／適格性確認時に血便を伴う痔核又は肛門周囲疾患を有する者。

(11) 登録前 2 週間以内に重度のアレルギー（例：薬物アレルギー）、急性アレルギー性鼻炎又は食物アレルギーの既往を有する者。

(12) 登録前 2 ヵ月以内に 500 mL を超える血液又は血漿を提供した者、及び／又はスクリーニング前 2 週間以内に 50 mL を超える血液又は血漿を提供した者。

(13) B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎抗体検査が陽性の者（ワクチン接種を受けた者を除く）。

(14) HIV 陽性、梅毒抗体陽性又は胸部 X 線検査で臨床的に意義のある異常が認められた者。

(15) スクリーニング前 6 ヵ月以内にワクチン接種を受けた者。

(16) 薬物又はアルコールの乱用歴を有する者。

(17) 試験の内容、目的及び起こりうる結果を理解できない精神疾患を有する者。

(18) 行政上又は法的な問題のため、収監されている又は自由を制限されている者。

(19) 試験に対して非協力的、追跡調査ができない、試験をすべて完了できないなど、治験実施計画書を遵守できない者。

(20) 治験責任医師、薬剤師、治験コーディネーター又は治験関係者。

(21) 治験責任医師が本試験への参加に不適当と判断した者。

2.7.6.4.1.4 被験者数

計画被験者数：24 例

登録被験者数：24 例

2.7.6.4.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬

・フルキンチニブ（HMPL-013）カプセル 5 mg

製造施設

・[redacted]社（[redacted]社、旧名 [redacted].社）（対照薬）

・HUTCHMED（Suzhou）Limited（HML Suzhou 社）〔旧社名：Hutchison MediPharma（Suzhou）Ltd.〕（被験薬）

用法及び用量

・フルキンチニブカプセル 5 mg を 200 mL のぬるま湯で経口投与した。

2.7.6.4.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：

・主要評価項目は PK 及び生物学的同等性の評価とした。本試験におけるフルキンチニブ未変化体の評価には、以下の PK パラメータを使用した：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t）、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_∞）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び消失半減期（$t_{1/2}$）など。

副次評価項目：

・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査に基づいて、安全性を評価した。

・フルキンチニブの代謝及び排泄に関する in vivo 探索的試験として、代謝物の血漿中 PK パラメータ、並びに尿及び糞便中へのフルキンチニブ及びその代謝物の累積排泄を評価した。

2.7.6.4.1.7 解析方法

Intention-to-Treat（ITT）Analysis Population は、治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の評価を 1 回以上完了した被験者とした。PK Evaluation Population を本試験の主要解析対象集団とし、評価可能なフルキンチニブの血漿中濃度が得られた ITT Analysis Set の被験者とした。Safety Analysis Population は、フルキンチニブを 1 回以上投与され、安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者とした。

血漿中薬物濃度データ及び PK パラメータの解析は、まず記述統計量を用いて集計し、報告された要約統計量には算術平均値、最小値、最大値、中央値、標準偏差、変動係数、幾何平均値及び幾何平均値の変動係数が含まれたが、これらに限定されなかった。

（1）PK の統計解析方法及び生物学的同等性の評価方法

[redacted] 社の [redacted] ソフトウェア v [redacted] を用いて、ノンコンパートメント解析（NCA）法により PK パラメータを算出した。t_{max} 及び C_{max} は実測値を用いて集計した。t_{max} は時間単位で記録し、小数第 1 位まで含めた。C_{max} は有効数字 3 桁までを用いた。AUC の算出には台形面積法を採用した。吸収相では線形台形法を用い、消失相では対数台形法を用いた。消失相の消失速度定数（λ_z は消失相の対数濃度の直線回帰から算出）の算出において、重み付けは行わなかった。異なる治験薬製造施設（対照薬、被験薬）のフルキンチニブカプセルを投与した各被験者の血漿中薬物濃度データに基づいて PK パラメータを算出し、治験薬製造施設ごとに記述統計量を算出した。記述統計量には、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、範囲、幾何平均値、変動係数（%）（CV%）、幾何平均値 CV%などを含めた。

生物学的同等性の評価方法には、[redacted] 社の統計ソフトウェア v [redacted] を用いた。PK パラメータ（AUC 及び C_{max}）について、対数変換を行い、混合効果モデルを用いて各パラメータの分散分析を行った。治験薬投与の順序、ステージ、薬物群及び被験者をモデルの独立変数として用いた。このうち最初の 3 つを固定効果とし、被験者（治験薬投与順序）をランダム効果とした。各 PK パラメータについて、各投与群の最小二乗平均値及び平均値の群間差を算出

し、混合効果モデルに基づいて得られた残差分散を用いて平均値差の 90%信頼区間（CI）を算出した。これらの結果を対数変換し、2 つの投与群の最小二乗幾何平均値及び幾何平均値比の点推定値及びその 90% CI を算出した。Wilcoxon 符号順位検定を用いて、t_{max} のノンパラメトリック解析を行った。$p<0.05$ の場合、被験薬と対照薬の t_{max} の差は統計学的に有意であるとみなした。被験薬と対照薬の AUC 及び C_{max} の幾何平均値比の 90% CI が 80%～125%の範囲内であった場合、両製造施設のフルキンチニブカプセルは生物学的に同等であると判断した。

（2）安全性試験の統計解析方法

安全性解析は [redacted] 社の統計ソフトウェア v [redacted] 以上を用いて、記述的解析を実施した。連続変数については、欠測のない被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を一覧表に示した。カテゴリー変数は頻度表（頻度及び割合）の形式で一覧を作成した。

臨床検査値及びバイタルサインについて、フルキンチニブが投与された全被験者の平均値を集計した。初回投与前の測定値をすべての解析のベースライン値とした。米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 2 以上の臨床検査値異常が認められた被験者の臨床検査パラメータを一覧にした。また、ベースライン値（正常値）からの臨床検査値の変化を一覧に示し、来院時点別に要約統計量を用いて要約した。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

計 24 例の健康男性被験者を登録した。すべての被験者は試験期間中に良好なコンプライアンスを示した。すべての被験者が治験実施計画書の要件に従って試験を完了し、安全性解析の対象となった。A 群及び B 群の被験者のベースライン特性は類似していた。

2.7.6.4.2.2 フルキンチニブカプセル 5 mg の PK 特性

対照薬（[redacted] 社製造）又は被験薬（HUTCHMED 社製造）を単回経口投与したときの薬物濃度－時間曲線から、フルキンチニブは速やかに吸収され、t_{max} の中央値はそれぞれ 3.0 時間及び 3.5 時間であった。

被験薬及び対照薬の未変化体 HMPL-013 の C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 155 ng/mL 及び 166 ng/mL であった。C_{max} に到達後、HMPL-013 の血漿中薬物濃度はほぼ二相性に消失し、消失相の開始時間は 3.0 時間から 72.0 時間の範囲であった。

未変化体 HMPL-013、代謝物 HM5024093（HMPL-013-M9）及び代謝物 HM5025423（HMPL-013-M11）の PK パラメータ〔t_{max}、C_{max}、$t_{1/2}$、AUC_t、AUC_∞、見かけの全身クリアランス（CL/F）、終末相における見かけの分布容積（V_z/F）〕について、対照薬と被験薬のとの間に明らかな差は認められなかった。

フルキンチニブの尿中及び糞便中排泄率は比較的低く、未変化体 HMPL-013 及びその代謝物 HM5024093（HMPL-013-M9）及び HM5025423（HMPL-013-M11）の総累積排泄率（平均値±標準偏差）は尿中に 0.5%±0.2%、糞便中に 3.5%±2.3%であり、いずれも 10%より低かった。

2.7.6.4.2.3 2つの治験薬製造施設におけるフルキンチニブカプセル5 mgの生物学的同等性

AUC_t、AUC_∞及びC_{max}の最小二乗幾何平均値は、被験薬（HUTCHMED社製造）投与後でそれぞれ5,370 h･ng/mL、5,620 h･ng/mL及び155 ng/mL、対照薬（[redacted]社製造）投与後でそれぞれ5,560 h･ng/mL、5,810 h･ng/mL及び166 ng/mLであった。

AUC_t、AUC_∞及びC_{max}の幾何平均値比（被験薬／対照薬）は、それぞれ96.68%、96.81%及び93.06%であった。3つのパラメータの幾何平均値比の90% CIは、それぞれ93.12%～100.37%、93.24%～100.52%及び86.23%～100.43%であり、いずれも80%～125%の範囲内であった。また、被験薬と対照薬のt_{max}に統計学的有意差は認められなかった（$p>0.05$）。以上の結果から、本試験における2つの治験薬製造施設のフルキンチニブ5 mgカプセルは、生物学的に同等であることが示された。

2.7.6.4.2.4 安全性の結果

健康な男性被験者に2つの異なる治験薬製造施設のフルキンチニブ5 mgを単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

本試験では計8例（33.3%）に13件の有害事象が認められた。その内訳は、対照薬（[redacted]社製造）群が5例（20.8%）、被験薬（HUTCHMED社製造）群が5例（20.8%）であった。最も高頻度に認められた有害事象は浮動性めまいが4例（16.7%）〔対照薬群2例（8.3%）、被験薬群3例（12.5%）〕に認められた。その他の有害事象は、白血球数減少〔被験薬群2例（8.3%）〕、血中ビリルビン増加〔対照薬群2例（8.3%）、被験薬群1例（4.2%）〕、尿中アルブミン／クレアチニン比増加〔対照薬群1例（4.2%）〕、歯冠周囲炎〔被験薬群1例（4.2%）〕及び下痢〔被験薬群1例（4.2%）〕であった。いずれの有害事象も治験責任医師により治験薬とおそらく関連なしと判断された。1例に認められたGrade 2又は中等度の歯冠周囲炎を除き、その他の有害事象はすべてGrade 1又は軽度であった。すべての有害事象は試験完了前にベースラインまで回復した。

試験期間全体で重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.4.2.5 結論

- 被験薬及び対照薬は経口投与により速やかに吸収され、被験薬及び対照薬の未変化体及び代謝物のPKパラメータに統計学的な有意差は認められなかった。被験薬の未変化体の尿中及び糞便中排泄率は比較的低く、未変化体HMPL-013、代謝物HMPL-013-M9及びHMPL-013-M11の総累積排泄率はいずれも10%未満であった。
- 上記の結果から、2つの異なる治験薬製造施設によるフルキンチニブカプセル5 mgは、健康な中国人男性被験者において生物学的に同等であることが示された。
- 2つの異なる治験薬製造施設によるフルキンチニブカプセル5 mgを健康男性被験者に単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5 海外第 1 相試験（2015-013-00CH2 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

試験の標題

A single-center, open-label, single-dose clinical trial to investigate the absorption, metabolism, and excretion in healthy Chinese male subjects after an oral dose of 5 mg/100 μCi [^{14}C]fruquintinib suspension

実施医療機関

1 施設（中国）

試験期間

2016 年 7 月 ■ 日～9 月 ■ 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 試験の目的

健康な中国人男性被験者に 5 mg/100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブを単回経口投与した後の吸収、マスバランス及び生体内変換経路を検討し、ヒトにおけるフルキンチニブの薬物動態（PK）特性及び安全性を評価し、臨床診療においてフルキンチニブを使用するための情報を提供する。

2.7.6.5.1.2 試験デザイン

本試験は単一施設、非盲検、単回投与の PK 試験であり、健康男性被験者を対象とした。本試験は 2 期に分けて実施した。第 1 期では、検体を採取する最適な時点を決定するために最初の 2 例を登録後、第 1 期の試験結果に従って血液、尿及び糞便検体の採取時間を決定し、第 2 期に追加の 4 例を登録した。

同意書に署名し、除外基準に抵触することなく選択基準を満たした被験者は、治験薬投与 2 日前に臨床試験病棟に入院し、治験薬投与前日より 10 時間以上絶食後、[^{14}C]フルキンチニブ懸濁液（放射能濃度 100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg）を投与した。被験者は治験薬投与後の最初の 2 日間は核医学病棟に、3 日目に臨床試験病棟に移され、規定の時点で血液検体の採取及び安全性モニタリング、並びに対応する時点での尿及び糞便検体の採取が完了するまで入院した。

（1）検体の採取

1）血液検体の採取

血液検体を 0 時間（治験薬投与前）及び治験薬投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、24、48、72、96、120、168 及び 216（暫定的、血漿中薬物濃度に基づいて決定）時間に肘静脈より採取した。

注：検体の分析会社は、最初の 2 例の治験薬投与後 5 日目に血中濃度の検査を開始した。実施医療機関は、治験薬投与後 15 日目まで継続して検体を採取し、安全性モニタリングを実施した。血漿中薬物濃度測定用の検体採取の終了は、2 時点連続で 250 DPM/mL 未満（5 ng/mL

相当）となった時点とした。その結果に基づき、採血を早期に中止できるか、又は 240 時間以上に延長する必要があるかを判断した。

2）尿検体の採取

被験者の採尿間隔（予定）：被験者の尿検体を以下の時点で計 18 回採取した（すなわち、治験薬投与後 15 日目まで検体採取を継続した）：治験薬投与前 12 時間、治験薬投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216、216～240、240～264、264～288、288～312 及び 312～336 時間。

3）糞便検体の採取

被験者の糞便検体の採取間隔（予定）：被験者の糞便検体を以下の時点で計 15 回採取した（すなわち、治験薬投与後 15 日目まで検体採取を継続した）：治験薬投与前 12 時間、治験薬投与後 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216、216～240、240～264、264～288、288～312 及び 312～336 時間。

注：被験者の検体採取終了日の検討は投与後 5 日目に開始し、尿及び糞便採取の終了は累積排泄量が 2 日連続で投与量の 1%未満となった時点とした。この結果に基づき、尿及び糞便検体の採取を早期に中止できるか、又は採取をより長期間継続する必要があるかを判断した。なお、検体採取日が 15 日を超える場合は、検体採取終了日まで安全性のモニタリングを継続可能とした。

（2）検体の分析

採取した検体は、[redacted]（以下[redacted]）で検査された。全血、血漿及び排泄物中の総放射能の定量結果に基づき、[^{14}C]フルキンチニブ投与後の血漿及び全血中の総放射能の PK パラメータ、マスバランスの回収率及び主要な排泄経路を検討した。採取した血漿、尿及び糞便検体をそれぞれ混合し、一定の方法で処理した後、オンライン又はオフラインの同位体検出器と高速液体クロマトグラフィーを併用して放射性同位体代謝物クロマトグラムを出力し、血漿中の総放射能に対する未変化体及び主代謝物の割合、並びに投与した総薬物量に対する排泄物中の未変化体及び代謝物の割合を定量的に解析した。同時に、ヒトにおけるフルキンチニブの主要代謝経路を検討するため、同位体トレーサー法及び質量分析を用いて、血漿中、尿中及び糞便中の代謝物の構造〔血漿中代謝物は血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の 10%程度又は 10%以上、尿中及び糞便中の代謝物は投与量の 5%超のもの）を同定した。同時に、フルキンチニブの PK パラメータを算出するため、バリデートされた液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS）を用いて、非標識フルキンチニブの血漿中濃度を測定した。

2.7.6.5.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

（1）18～40 歳の健康な男性。

（2）体重が 50 kg を超え、body mass index（BMI）が 19～25 kg/m^2 の範囲内（この値を含む）である者。

(3) スクリーニング期間中に、臨床的に意義のあるバイタルサイン、身体検査、12 誘導心電図、臨床検査に異常を認めない者。
(4) 生殖能力を有する男性及びその性的パートナーは、試験期間中及び試験終了 1 年後まで、コンドーム、避妊用スポンジ、避妊用ゲル、避妊用フィルム、子宮内避妊器具、経口避妊薬若しくは注射用避妊薬、皮下避妊インプラント、又はその他の避妊法を講じなければならない。
(5) 同意説明文書に署名するとともに、治験実施計画書の要件を遵守することに同意した者。

除外基準：
(1) 冠動脈性心疾患の家族歴を有する者。
(2) 歯肉出血、鼻出血、痔核等の出血の既往を有する者。
(3) 高血圧の既往を有し、収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の者。
(4) スクリーニング前 30 日以内（同意取得前）及びスクリーニング期間中に薬物代謝に影響を及ぼすことが知られている薬剤及び処方薬を使用した者、スクリーニング前 14 日以内及びスクリーニング期間中に市販薬、漢方薬及びビタミン剤を使用した者、スクリーニング前 3 日以内及びスクリーニング期間中にセント・ジョーンズ・ワート抽出物など、薬物の吸収又は代謝プロセスに影響を及ぼす可能性があり、治療薬ではないが一定の健康効果を有する植物抽出物を使用した者、スクリーニング前 2 ヵ月以内に他の薬剤の臨床試験に参加した者、又は現在も過去の臨床試験の休薬期間中である者。
(5) スクリーニング前 3 ヵ月以内及びスクリーニング期間中に主要臓器に毒性を示すことが知られている薬剤を使用していた者。
(6) スクリーニング期間中のニコチン依存症スクリーニングの結果が陽性である者、又は試験期間中に完全に禁煙できない者。
(7) スクリーニング前 3 ヵ月以内及びスクリーニング期間中に重大な疾患に罹患している者。
(8) スクリーニング前 3 ヵ月以内又はスクリーニング期間中に、薬物の吸収、分布、代謝又は排泄を妨げることが知られている消化管、肝若しくは腎障害、その他の疾患又は後遺症を有する者。
(9) 慢性の便秘若しくは下痢、過敏性腸症候群又は炎症性腸疾患を有する者。
(10) 定期的／適格性確認時に血便を伴う痔核又は肛門周囲疾患を有する者。
(11) 治験薬投与前 2 週間以内に重度のアレルギー（例：薬物アレルギー）、及び急性アレルギー性鼻炎又は食物アレルギーの既往を有する者。
(12) 治験薬投与前 2 ヵ月以内に 500 mL を超える血液又は血漿を提供した者、及び／又は治験薬投与前 2 週間以内に 50 mL を超える血液又は血漿を提供した者。
(13) B 型肝炎（B 型肝炎表面抗原）又は C 型肝炎の抗体検査が陽性の者（ワクチン接種又は免疫化された者を除く）。
(14) HIV 陽性が既知の者。
(15) スクリーニング前 6 ヵ月以内又はスクリーニング期間中にワクチン接種を受けた者。
(16) 薬物又はアルコールの乱用歴を有する者。
(17) 試験の内容、目的及び起こりうる結果を理解できない精神疾患を有する者。
(18) 行政上又は法的な問題のため、収監されている又は自由を制限されている者。

（19）試験に対して非協力的、追跡調査ができない、試験全体を完了できないなど、治験実施計画書を遵守できない者。
（20）治験責任医師、薬剤師、治験コーディネーター又は治験関係者。
（21）治験責任医師が本試験への参加に不適当と判断した者。
（22）治験薬投与前 1 年以内に著しい放射線被曝〔胸部 X 線、コンピュータ断層撮影（CT）スキャン、又はバリウム検査による複数回の放射線被曝、及び放射線関連の職業〕を受けた者。

2.7.6.5.1.4 被験者数

計画被験者数：6 例
登録被験者数：6 例

2.7.6.5.1.5 治験薬の調製、投与方法及び投与量

フルキンチニブは [redacted], [redacted]社（[redacted] 社、旧名 [redacted], [redacted]社）により合成された。[^{14}C]フルキンチニブは [redacted] 社により合成され、[redacted]で分離精製、調製及び包装し、使用された。

[^{14}C]フルキンチニブは 5 mg/100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブボトル用固形粉末であった。

各被験者に絶食条件下で[^{14}C]フルキンチニブ経口懸濁液（5 mg/100 μCi の[^{14}C]フルキンチニブを含む）を単回経口投与した。投与前に投与用固形粉末を室温で静置し、各投与バイアルに飲水 40 mL を添加して被験者に投与する懸濁液を調製し、懸濁液を被験者に経口投与した。その後、バイアル容器に精製水を 40 mL 充填してフラッシングするリンス操作を複数回行い、被験者が懸濁液投与後にこのリンス液 160 mL を服用した。

2.7.6.5.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：
・PK パラメータ、累積排泄量及び代謝物の同定。
副次評価項目：
・有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査に基づく安全性評価項目
探索的評価項目
・非標識フルキンチニブの PK パラメータ

2.7.6.5.1.7 解析方法

Safety Analysis Population は、フルキンチニブが投与され、投与後の安全性評価を 1 回以上受けた被験者とした。

Pharmacokinetic-Assessable Population は、治験薬投与後に累積薬物排泄量データが収集された被験者とした。

（1）PK の解析

全血及び血漿中の総放射能、並びに最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t）及び投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_∞）及び消失半減期（$t_{1/2}$）を含むフルキンチニブの PK パラメータを、全血及び血漿試料中の総放射能及び血漿中のフルキンチニブ濃度に基づき、[redacted] ソフトウェア（[redacted] 社、[redacted] 版）を用いたノンコンパートメントモデルにより推定した。各被験者の血漿中及び全血中の総放射能、並びに血漿中フルキンチニブの PK パラメータ値を集計し、記述統計量を算出した。

各被験者の排泄物中の総放射能は、各検体採取間隔で採取した尿及び糞便検体の総重量及び測定した放射能含量に基づいて算出した。その後、この値を各被験者の実際の投与放射能量と比較し、各検体採取間隔における各排泄物に対応する放射能排泄物の量及び総投与量に対する割合（%投与量）を求めた。各被験者の薬物投与後のマスバランス、累積排泄量及び排泄曲線を記述統計量で示し、データは平均値±標準偏差で表示した。

6 例の血漿、尿及び糞便検体を規定された方法で混合し、放射性代謝物プロファイルを評価した。混合検体を適切な方法で処理した後、高速液体クロマトグラフィーとオンライン又はオフライン同位体検出器を併用し、[redacted]® [redacted] を用いて変換及び積分して放射性同位体代謝物クロマトグラフィーを行った後、各検体の放射性プロファイルのピーク面積及び検体の総放射能強度に対する各プロファイルのピーク含量の割合を求め、最終的に尿中及び糞便中の各代謝物の割合（% dose）又は循環曝露量の総 AUC に対する割合（% AUC）を算出した。液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）法を用いて、血漿、尿及び糞便検体中の主要代謝物を同定し、最終的にヒトにおけるフルキンチニブの主要な生体内変換経路を明らかにした。同時に、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC/MS/MS）法を用いて、血漿中の非標識フルキンチニブ濃度を測定した。

（2）安全性の解析

有害事象の種類及び重症度の記述的解析を米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版に従って実施した。その他の安全性解析には、臨床検査結果、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の解析を含めた。

その他の解析では、人口統計学的データ及びベースラインデータを要約するため、記述的解析を実施した。特に明記しない限り、連続変数は被験者数、欠測被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を表示した。頻度及び割合を用いてカテゴリー変数を要約した。

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

健康男性被験者 6 例を本試験に登録した。すべての被験者は試験期間中に良好なコンプライアンスを示した。すべての被験者が治験実施計画書の要件に従って試験を完了し、安全性解析の対象となった。

2.7.6.5.2.2 PK の結果

（1）[^{14}C]フルキンチニブの PK、マスバランス及び主要代謝物－[^{14}C]フルキンチニブの総放射能及び PK 特性

健康男性被験者 1 例あたり[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の t_{max} は 2 時間であり、C_{max} の平均値は 153 ng Eq./g であった。AUC_{216} の平均値は 9,922 h･ng Eq./g であった。AUC_{∞}の平均値は 10,212 h･ng Eq./g であり、総放射能の $t_{1/2}$ は 41.1 時間であった。全血中の総放射能の t_{max} は 2 時間であり、C_{max}、AUC_{120} 及び AUC_{∞}の平均値は、それぞれ 89.2 ng Eq./g、4,964 h･ng Eq./g 及び 5,824 h･ng Eq./g であり、$t_{1/2}$ は 44.1 時間であった。治験薬投与後の全血／血漿中総放射能濃度比は 0.41～0.81 の範囲内であった。このことから、総放射能は血球に顕著に結合しないことが示唆された。非標識フルキンチニブの血漿中濃度は 1～4 時間でピークに達し、C_{max}、AUC_t、AUC_{∞}及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ 113 ng/mL、4,719 h･ng/mL、4,797 h･ng/mL 及び 33.4 時間であった。

（2）[^{14}C]フルキンチニブの累積排泄量及びマスバランス

健康男性被験者 1 例あたりにつき[^{14}C]フルキンチニブ 5 mg/100 μCi を単回経口投与後、0～336 時間における総放射能の平均回収率は 90.11%であった。このうち、尿中排泄率は 60.31%であり、糞便中排泄率は 29.80%であった。

（3）ヒトにおける[^{14}C]フルキンチニブの主要な代謝物の同定

未変化体に加えて、血漿、尿及び糞便検体中に計 22 種類の代謝物が同定され、それぞれ M205、M285、M351、M365-1、M365-2、M365-3、M379-1、M379-2、M379-3、M380、M381、M395-1、M395-2、M409-1、M409-2、M409-3、M409-4、M425-2、M555-1、M555-2、M556 及び M585 と命名された。このうち M205 は未変化体の O-デキナゾリン環化合物である。M285 は M205 の硫酸抱合体である。M351 はキナゾリン環 O である、未変化体の O-ビス脱メチル体及びベンゾフラン環 N-脱メチル体である。M365-1 は未変化体のキナゾリン環 O である O-ビス脱メチル体である。M365-2/3 は未変化体のキナゾリン環 O-脱メチル体及びベンゾフラン環 N-脱メチル体である。M379-1 は未変化体のキナゾリン環 6 位の O-脱メチル体であり、HM5013199 である。M379-2 は未変化体のキナゾリン環 7 位 O-脱メチル体である。M379-3 は未変化体のベンゾフラン環 N-脱メチル体である。M380 は未変化体のアミド結合加水分解生成物である。M381 は M205 のグルクロン酸抱合体である。M395-1 は未変化体のキナゾリン環 O-脱メチル体及びベンゾフラン環 2 位メチル体の一酸化物である。M395-2 は未変化体のベンゾフラン環 N-脱メチル体及びベンゾフラン環 2 位メチル酸化代謝物である。M409-1 は未変化体のベンゾフラン環一酸化物である。M409-2 は未変化体のベンゾフラン環 2 位のメチル一酸化体であり、HM5012569 である。M409-3 は未変化体のアミノメチル一酸化物である。M409-4 は未変化体のキナゾリン環一酸化物である。M425-2 は未変化体の二重酸化物（ベンゾフラン環 2 位のメチル及びアミノメチル一酸化体）である。M555-1 は M379-1 のグルクロン酸抱合体である。M555-2 は M379-2 のグルクロン酸抱合体である。M556 は M380 のグルクロン酸抱合体である。M585 は M409-2 のグルクロン酸抱合体である。

血漿中未変化体曝露量（AUC_{96}）は 5,032 h･ng Eq./g であり、血漿中総放射能曝露量の 72.48%を占めた。主な代謝物は M379-3 及び M409-4 であり、M379-3 は血漿中総放射能曝露量の

17.31%、M409-4 は血漿中総放射能曝露量の 4.46%を占めた。尿中に検出された未変化体はわずかであり、投与量の 0.50%を占めた。尿中の主要代謝物は M285、M381 及び M409-4 であり、それぞれ投与量の 10.48%、21.16%及び 8.92%を占めた。糞便中に検出された未変化体は投与量の 5.34%を占めた。糞便中に排泄された主な代謝物は M205、M365-2 及び M380 であり、それぞれ投与量の 2.29%、3.30%及び 2.59%を占め、その他はいずれも 1.89%未満であった。

2.7.6.5.2.3 [^{14}C]フルキンチニブ単回投与時の安全性

試験期間全体で重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。本試験では有害事象は報告されておらず、フルキンチニブの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5.2.4 結論

- フルキンチニブは主に代謝物として尿中に排泄された。
- フルキンチニブは、血漿中では主に未変化体として存在し、血漿中主要代謝物は未変化体のベンゾフラン環 N-脱メチル体であった。
- 体内のフルキンチニブの主要代謝経路は、多部位の一酸化及び二酸化、O-脱メチル化、N-脱メチル化、O-デキナゾリン環及びアミド結合の加水分解化合物であり、第 2 相代謝物は主に第 1 相代謝物のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。
- 健康な男性被験者にフルキンチニブを投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.6 海外第 1 相試験（2009-013-00CH1 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-1（参考）

試験の標題

Phase I Clinical Study of Fruquintinib in Treatment of Advanced Malignant Solid Tumors

実施医療機関

1 施設（中国）

試験期間

最初の患者の同意取得日：2011 年 1 月 [redacted] 日

データカットオフ日：2012 年 10 月 [redacted] 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 試験の目的

主要目的：

・進行固形がん患者におけるフルキンチニブの最大耐量（MTD）と安全性を評価し、第 2 相推奨用量（RP2D）を検討する。

副次目的：

・ヒトにおけるフルキンチニブの単回投与時及び連日投与時の薬物動態（PK）特性を検討する。ヒトにおけるフルキンチニブの 2 種類の代謝物（HM5013199 及び HM5012569）の PK 特性を検討する。

・第 2 相試験のがん種選択に関するガイダンスを提供するため、進行固形がん患者におけるフルキンチニブによる客観的奏効率を評価する。

2.7.6.6.1.2 試験デザイン

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

各投与群の最初の 3 例は、単回投与の安全性及びヒト PK 試験に参加した。その後、4 週間の連日投与パートに移行し、28 日間連日投与の安全性及びヒトにおける PK を確認した。用量制限毒性（DLT）発現後に追加された用量群及び本試験の拡大投与期の被験者は、単回投与を受けずにそのまま 4 週間の連日投与パートに移行し、28 日間連日投与時の安全性及びヒトにおける PK を確認した。

フルキンチニブの投与を継続することで被験者にベネフィットが得られると治験責任医師が判断し、動物を用いた 3 ヵ月間の毒性試験のデータが裏付けられている場合は、疾患進行

又は中止基準のいずれかに該当するまで､次のサイクルの 4 週間投与を継続することとした。投与中止 30 日後に毒性の追跡調査来院を実施した。

連日投与の投与方法は、単回投与時の PK パラメータにより決定した。

2.7.6.6.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

(1) 本試験の内容を十分理解し、自由意思により同意書に署名した患者。
(2) 組織学的及び／又は細胞学的に悪性の固形がんと診断された患者。
(3) コントロール不良、再発性及び／又は転移性進行がんを有し、標準治療が無効又は適切な治療法がない患者。
(4) 全身抗腫瘍療法、放射線療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法を受けたことがなく、血管内皮増殖因子（VEGF）／血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤の投与を受けたことがない患者。
(5) 18～70 歳の患者。
(6) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 で、7 日以内に悪化が認められていない患者。
(7) 心エコーによる心機能評価で左室駆出率（LVEF）が 50%以上である患者。
(8) 過去 3 ヵ月間に評価可能病変を有する患者。
(9) 12 週間を超える生存が見込まれる患者。

除外基準：

(1) 登録前 1 週間以内の臨床検査結果（実施医療機関の基準値に基づく）で、好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 80×10^9/L 未満又はヘモグロビンが 9 g/dL 未満の患者。
(2) 血清総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常範囲（実施医療機関の基準値に基づく）を超えている患者。
(3) 血清クレアチニン値又はクレアチニンクリアランス率(実施医療機関の基準値に基づく)が正常範囲を超えている患者。
(4) 降圧薬の使用の有無にかかわらず収縮期血圧 140 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 90 mmHg 以上の患者。
(5) 血清カリウムイオンが正常範囲を超えている患者（カリウム補給の有無を問わない）。
(6) 血清カルシウム又はマグネシウム値が正常範囲を超えている患者（サプリメントの使用の有無は問わない）。
(7) 尿蛋白が 2+以上又は 24 時間尿蛋白定量が 1.0 g 以上の患者。
(8) 胃癌、肺扁平上皮癌等の小腔又は瘻管への浸潤を伴う悪性腫瘍を有する患者（潜在的な出血の可能性がある患者）。
(9) 過去の抗がん治療の毒性から回復していない、又は過去の手術から完全に回復していない患者。

（10）コントロール不能な中枢神経系転移が認められ、治験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した患者。
（11）急性肺炎及び活動性 B 型肝炎などの臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者。
（12）嚥下障害又は薬物吸収障害を有する患者。
（13）十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎等の消化管疾患を有する、又は治験責任医師により消化管出若しくは穿孔を引き起こす可能性のあるその他の状態を有していると判断された患者。
（14）消化管出血（2 ヵ月以内に++以上の便潜血を繰り返す）、形のないタール状又は血便（推定出血量 30 mL 超）、喀血（4 週間以内に 5 mL 超の鮮血）のある患者。ただし、痔出血が 2 週間コントロールされている患者は登録可能とする。
（15）登録前 12 ヵ月以内に脳卒中（一過性脳虚血発作を含む）を発症した患者。
（16）活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び／又は国際標準比（INR）、又はプロトロンビン時間が基準範囲（実施医療機関の基準値に基づく）を超えている患者。
（17）登録前に手術（2 ヵ月未満）又は外科的切開術を受けていて完全に治癒していない患者。
（18）完全に治癒していない創傷又は骨折を有する患者。
（19）登録前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞、重度／不安定狭心症又は冠動脈バイパス術を受けた患者。
（20）妊婦、授乳婦、又は妊娠している可能性のある女性で初回投与前の妊娠検査が陽性の患者。
（21）治験責任医師により、本試験の参加に不適当と判断される臨床上又は臨床検査上の異常を有する患者。
（22）試験の遵守状況に影響を及ぼす可能性のある重度の精神又は心理的障害を有する患者。
（23）過去 4 週間以内に他の薬剤の臨床試験に参加した患者。

2.7.6.6.1.4 被験者数

計画被験者数：約 45 例
登録被験者数：40 例

2.7.6.6.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本試験では用量漸増法を用いた。1 日 1 回経口投与で裏付けられた単回投与後の PK データに基づき、最初の投与サイクルで 4 週間連続して被験者に経口投与し、4 週間の投与終了時に被験者の安全性を評価した。次の用量群は、前の用量群の被験者における安全性が治験責任医師により確認されてから開始することとした。

初回用量は 1 mg を 1 日 1 回であり、最初に 1 例をこの用量群に組み入れた。当該被験者が 4 週間以内に毒性を発現しなかった場合、次の用量群（2 mg）に移行できることとした。この用量群で Grade 1 以上の毒性〔米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版に基づく〕が発現した場合、この用量群で試験を継続する被験者を更に 2 例追加し、3+3 デザインにより用量レベルを漸増した。

治験責任医師及び治験依頼者は、1 用量レベル前の安全性データ及び PK 特性に基づいて、協議のうえ次の用量レベルへの移行を決定した。用量漸増の用量レベルは、予備的に 2 mg

（+100%）、4 mg（+100%）、5 mg（+25%）、6 mg（+20%）、7 mg（+17%）及び 8 mg（+14%）とした。

各用量群 3 例中いずれの被験者にも DLT（以下に定義する DLT 及び NCI CTCAE 第 4.0 版に基づいて判断する DLT）が発現しなかった場合、いずれかの被験者に DLT が発現するまで次の用量群を開始できる。各用量群の 3 例中 1 例に DLT が発現した場合、更に 3 例を同用量群に追加した（この時点での同用量群の被験者数は計 6 例）。新たに追加した 3 例の被験者に DLT が認められなかった場合は、次の用量群に被験者を組み入れることとした。追加した 3 例中 1 例以上又は計 6 例中 2 例以上に DLT が発現した場合、用量漸増は継続しないこととした。この場合は前の用量群に 3 例、又はその中間の用量群に 6 例（3 例+3 例）を組み入れた。2 件の DLT が発現した場合、MTD が決定されるまで用量漸増を中止した（この手順を繰り返した）。MTD 群を確定するために 6 例以上を必要とした。

MTD を決定した後、拡大投与期に移行した。これには、MTD 用量拡大試験（更なる PK 試験並びに安全性及び有効性の評価のために 8 例以上の被験者を追加）及び異なる投与方法（「3 週間投与／1 週間休薬」投与方法など）に関する探索的試験が含まれた。

2.7.6.6.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：

・進行固形がん患者におけるフルキンチニブの MTD

・安全性評価

○ 有害事象、重篤な有害事象、全項目の診察、バイタルサイン、ECOG performance status スコア、臨床検査、血液学的検査、尿検査及び血液生化学的検査、心エコー検査及び心電図のすべての変化の観察及び記録

副次評価項目：

・単回及び反復投与時の PK 特性

○ 血漿中フルキンチニブ：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、平均滞留時間（MRT）、消失半減期（$t_{1/2}$）、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t）、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び終末相における見かけの分布容積（V_z/F）

○ 血漿中フルキンチニブ代謝物（HM5013199 及び HM5012569）：C_{max}、t_{max}、MRT、$t_{1/2}$、AUC_t、CL/F 及び V_z/F

・客観的奏効率

○ 腫瘍縮小効果は RECIST 第 1.0 版に従って評価した。客観的奏効率（ORR）は、ベースライン時に測定可能病変を有する被験者のうち、最良総合効果として完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した被験者の割合と定義した。

2.7.6.6.1.7 解析方法

（1）統計手法及び解析計画

すべての統計解析は、[redacted]社の統計ソフトウェア v[redacted]を用いて実施した。定量パラメータの記述統計量には、平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値を含め、定性的パラメ

ータは度数分布表及び割合を記載した。治験薬と関連ありの有害事象及びその他の安全性パラメータについては連続安全性解析を実施した。また、単回投与+休薬期間、用量漸増の忍容性試験前 28 日間及び「3 週間投与／1 週間休薬」探索的拡大試験の最初の 56 日間（DLT 評価期間）、並びに試験期間全体について、有害事象及びその他の安全性パラメータの統計量を別々に集計した。

解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者とし、すべての解析に適用した。

（2）主要評価項目

1）進行固形がん患者におけるフルキンチニブの MTD を評価する。

2）安全性の解析

① 有害事象

有害事象は NCI CTCAE 第 4.0 版に従って評価し、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。有害事象の発現例数及び発現頻度は、該当する器官別大分類（SOC）の用語を用いて要約した。治験薬投与後に発現した有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連ありの有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象をそれぞれ解析した。治験登録前に発現し、試験中に悪化しなかった有害事象及び治験薬と関連のない有害事象は、投与開始後に発現した有害事象として扱わなかった。

② 臨床検査、バイタルサイン、身体検査、その他

臨床検査、バイタルサイン、身体検査、全身状態、心電図及び心エコー検査のデータは、試験期間全体、単回投与+休薬期間及び DLT 評価期間（用量漸増の忍容性試験前 28 日間及び「3 週間投与／1 週間休薬」探索的拡大試験の最初の 56 日間を含む）に分けて一覧表に示した。臨床検査値の指標として、最も重度の毒性反応を発現例数及び発現頻度で要約した。身体検査の異常を一覧表に示した。心電図は、最も異常な値（「異常だが臨床的に意義のない」及び「異常かつ臨床的に意義のある」）を統計解析した。心エコー検査の結果が異常であった被験者の頻度及び割合を統計学的に解析した。ECOG performance status は、スコアに従って分類し、要約した。

（3）副次評価項目

1）PK 特性

両パート（単回投与パート及び継続投与パート）のすべての PK パラメータを投与群別に集計した。各被験者の血漿中薬物濃度データから、[redacted] ソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析により各種 PK パラメータを算出した。t_{max}、C_{max} 及び最低血漿中濃度（C_{min}）は実測値を用いて集計した。AUC の算出は線形台形面積法を採用した。単回投与では、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、MRT を算出した。反復投与では、1）ピーク／トラフ濃度比及び変動率の 2 つのパラメータを含む反復投与時の定常状態到達後の血漿中薬物濃度の変動を反映したパラメータ、2）初回投与後の曝露量に対する反復投与時の定常状態到達後の曝露量の比を反映した蓄積パラメータ（蓄積係数 R）を重要なパラメータとして評価した。用量線形性を評価するため、用量に対する薬物曝露レベルの線形回帰を示した。

2）客観的奏効率

ORR は 95% CI との比で解析した。

（4）その他の評価項目の解析

解析対象には、被験者の分布、治験実施計画書からの逸脱、人口統計学的特性、ベースライン特性、併用薬などが含まれる。詳細な統計解析方法については、統計解析計画書（SAP）に記載した。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験に組み入れられた固形がん患者は 40 例であり、その大部分は消化器癌（直腸癌 8 例、結腸癌 4 例）及び胃癌（2 例）であり、次いで乳癌（9 例）、肺癌（7 例）、甲状腺癌（3 例）、褐色細胞腫、黒色腫、膵癌、悪性神経外胚葉性腫瘍、神経内分泌癌、顎下腺癌、上咽頭癌及び胆嚢癌（原発性癌として結腸癌及び乳癌）が各 1 例であった。男性が 18 例、女性が 22 例であり、いずれも中国人（漢民族）で、年齢は 18～70 歳であった。身長は 150～175 cm、体重は 36～95 kg であった。癌病歴は 0.38～11.01 年間であった。ECOG performance status は 1 以下であった（0：10 例、1：30 例）。40 例全例が化学療法（又は他の標準治療）を受けており、このうち 32 例は 3 レジメン以上の化学療法（又は他の標準治療）を受けていた。38 例に外科治療歴があり、20 例に放射線療法歴があった。連日投与群では、13 日間の反復投与後に DLT（手足症候群）のため試験を中止した 1 例（6 mg 群）を除き、残りのすべての被験者が 28 日間の連日投与及び安全性モニタリング期間を完了した。「3 週間投与／1 週間休薬」群では、反復投与の「21 日間投与／7 日間休薬」後に DLT（無力症）のため試験を中止した 1 例（6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群）及びスクリーニング脱落に該当すると総合的に考えられたため 11 日間反復投与後に試験を早期中止した 1 例（5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群）を除く、残りの全例が 56 日間の投与及び安全性モニタリング期間を完了した。

試験期間中、被験者の服薬遵守状況は比較的良好であり、すべての併用薬は治験実施計画書を遵守していた。

13 例が単回投与 PK 評価を完了し、37 例が反復投与 PK 評価を完了した。PK 試験の結果は別途要約した。

2.7.6.6.2.2 主要評価項目

（1）進行固形がん患者におけるフルキンチニブの MTD

用量漸増法に従い、3 用量群（1、2 及び 4 mg）におけるフルキンチニブの単回投与及び 4 週間反復投与の安全性及び PK の評価を完了し、DLT は認められなかった。その後の 6 mg 投与群の 3 例中 2 例がそれぞれ Day 14 及び Day 28 に DLT（Grade 3 の手足症候群）が認められた。このため、用量漸増を中止し、中間用量 5 mg の忍容性試験に 3 例を追加して MTD を決定した。この 5 mg 投与群の 2 例に DLT が認められた。1 例は Day 24 に出血傾向を伴う Grade 3 の血小板減少症、別の 1 例は Day 28 に Grade 3 の手足症候群が認められた。いずれの事象も投与中止後 1 週間以内に Grade 1 に回復した。その結果、3 例が前の用量群（4 mg 投与群）に追加された。追加された 3 例のうち、1 例は Day 28 に Grade 3 の高ビリルビン血

症（DLT と判定）を認めたため、本試験では進行固形がん患者にフルキンチニブを 1 日 1 回、経口で連日投与したときの MTD を 4 mg と予備的に決定した。

同時に、忍容性試験で認められた 5 件の DLT の大部分が連日投与 4 週目に認められたこと、本剤の半減期が長い（約 42 時間）ことを考慮し、進行固形がんにおける「3 週間投与／1 週間休薬」の投与方法も検討し、DLT 評価期間は投与後最初の 2 サイクル（56 日間）とした。フルキンチニブ 5 mg 及び 6 mg を「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンで投与したときの安全性及び PK を評価した。5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群（3 例）では DLT は認められなかった。6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群では 3 例中 1 例が Day 21 に DLT（Grade 3 の無力症）が認められ、当該事象は 7 日間の休薬後も軽快しなかった。さらに、6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群に 3 例を追加したが、DLT は認められなかった。その後、5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群に 5 例を追加したが、DLT は認められなかった。「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンは、5 mg 及び 6 mg のいずれも忍容可能であったが、それ以上の用量は安全性上のリスクを伴うため検討しなかった。進行固形がんの治療において、1 日 1 回「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンでのフルキンチニブの MTD を 6 mg として試験を完了した。

本試験では DLT として、手足症候群（3 例）、出血傾向を伴う血小板減少症（1 例）、血中ビリルビン増加を伴うトランスアミナーゼ上昇（ALT 及び AST）（1 例）及び無力症（1 例）が認められた。

以上より、本試験では進行性固形がんの治療において、フルキンチニブを 1 日 1 回経口で連日投与したときの MTD は 4 mg、フルキンチニブを 1 日 1 回「3 週間投与／1 週間休薬」レジメンで試験を完了するための MTD は 6 mg とした。

（2）安全性

Safety Analysis Set は、本試験に登録され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とし、40 例を含めた。

1）有害事象

単回漸増投与試験（休薬期間を含む）における有害事象の発現状況（13 例）

有害事象は 1 mg 投与群を除くすべての投与群で認められ、その大部分が治験薬との因果関係が関連なし又はおそらく関連なしの事象であった。治験薬と関連ありの有害事象は、下痢（15.38%）、白血球減少症（7.69%）及びヘモグロビン減少（7.69%）であった。有害事象は Grade 1～2 であり、無処置で休薬期間内に回復した。

用量漸増忍容性試験における 1 日 1 回、28 日間連日投与による有害事象の発現状況（26 例）

有害事象はすべての投与群で認められ、大部分が治験薬と関連ありの事象であった。これらの事象は対症療法及び支持療法により回復又は軽快した。最も高頻度に認められた有害事象は、手足症候群（46.16%）であり、次いで、血中甲状腺刺激ホルモン増加（38.46%）、高血圧（34.61%）、白血球減少症（30.77%）、蛋白尿（30.77%）、下痢（30.77%）、口腔潰瘍（26.92%）、嗄声（23.08%）、血小板減少症（19.23%）、発疹（19.23%）、無力症（19.23%）

及び低カルシウム血症（11.54%）であった。その他の有害事象の発現頻度は10%未満であった。

大部分の有害事象はNCI CTCAEのGrade 1～2であった。Grade 3の有害事象は11件認められ、このうち発現頻度が10%を超えた事象は手足症候群及び下痢（各11.54%）であり、その他の事象の発現頻度は10%未満であった。Grade 3の有害事象はすべて治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。Grade 4～5の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

重篤な有害事象は用量漸増忍容性試験の28日間連日投与では認められなかった。反復投与13日後にDLT（Grade 3の手足症候群）により投与を中止した被験者1例（6 mg群）が認められた。

探索試験における1日1回「3週間投与／1週間休薬」投与レジメンによる最初の56日間の有害事象の発現状況（14例）

有害事象はすべての投与群で認められ、大部分が治験薬と関連ありと判断された。これらの事象は対症療法及び支持療法により回復又は軽快した。最も高頻度に認められた有害事象は手足症候群（85.71%）であり、次いで嗄声（42.86%）、白血球減少症（35.71%）、高血圧（35.71%）、好中球減少症（28.57%）、心電図異常T波（28.57%）、関節痛（28.57%）、咳嗽（28.57%）、無力症（28.57%）、心電図T波振幅減少（21.43%）、血中ビリルビン増加（21.43%）、血小板減少症（21.43%）、蛋白尿（21.43%）、歯肉痛（21.43%）、下痢（21.43%）であった。その他の有害事象の発現頻度は比較的低かった。

大部分の有害事象はNCI CTCAEのGrade 1又は2であった。Grade 3の有害事象は5件であり、その内訳は高血圧、血小板減少症、無力症、悪心及び小腸閉塞（各1件）であった。Grade 3の有害事象は、治験責任医師によりいずれも治験薬と関連ありと判断された。Grade 4～5の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

2例が早期に試験を中止した。5 mg 3週間投与／1週間休薬群の1例は、Day 11にGrade 3の血小板減少症を発現し、最後の化学療法の影響が否定できなかったため、スクリーニング不適格として試験を中止した。6 mg 3週間投与／1週間休薬群の1例は、Day 21にGrade 3の無力症を発現し、7日間の投与中止後も当該事象が回復しなかったため、DLTと判断され、早期に試験を中止した。

試験期間全体における有害事象の発現状況（40例）

全試験期間とは、最初の被験者の同意取得日である2011年1月[redacted]日からデータカットオフ日である2012年10月[redacted]日までの期間を指す。全試験期間を通じて、有害事象はすべての投与群で認められ、大部分が治験薬と関連ありの有害事象であった。大部分の有害事象は対症療法及び支持療法により回復したが、投与中の14例は有害事象（手足症候群、血中甲状腺刺激ホルモン増加、高血圧、口内炎、嗄声など）が継続していたため、更なる追跡調査中であった。

全試験期間を通じて最も高頻度に認められた治験薬と関連ありの有害事象は、手足症候群（77.5%）であり、次いで血中甲状腺刺激ホルモン増加（67.5%）、蛋白尿（47.5%）、高血圧（42.5%）、白血球減少症（40%）、嗄声（37.5%）、発疹（32.5%）、下痢（32.5%）、無

力症（32.5%）、心電図異常 T 波（32.5%）、血小板減少症（27.5%）、口腔内潰瘍（25%）、関節痛（22.5%）、好中球減少症（20%）、心電図 T 波振幅減少（20%）、歯肉痛（17.5%）、咳嗽（17.5%）、アミラーゼ増加（15%）、血中ビリルビン増加（15%）、筋骨格痛（12.5%）及び食欲不振（12.5%）であった。その他の有害事象の発現頻度はいずれも 10%以下であった。

大部分の有害事象は NCI CTCAE で Grade 1 又は 2 であった。治験薬と関連ありの Grade 3 の有害事象は 39 件認められ、その大部分が 4 mg 以上の投与群で認められた。発現頻度が 10%を超える Grade 3 の有害事象は、手足症候群（17.5%）、高血圧（17.5%）及び血小板減少症（12.5%）であった。その他の有害事象の発現頻度は 10%未満であった。治験薬と関連ありの Grade 4 以上の有害事象は少なく、Grade 4 の昏睡（2 mg 群）、死亡（2 mg 群）及び血小板減少症（4 mg 群）であった。

全試験期間中、休薬に至った有害事象が 13 例、投与中止に至った有害事象が 9 例に認められた。重篤な有害事象は計 7 例に 8 件が認められた。以下に概要を示す。

- 4 mg 投与群の 1 例に認められた急性肝障害（高ビリルビン血症）：治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象であったが、その後のコンピュータ断層撮影（CT）、内視鏡的逆行性胆管膵管造影及び外科的処置を含む検査で多発肝転移及び肝内胆管閉塞が認められ、治験責任医師によりこれらの症状は疾患進行によるものであり、治験薬と関連なしと判断された。
- 2 mg 投与群の 1 例に発現した昏睡：当該被験者は、投与中に中枢神経系症状から脳転移が疑われ本剤の投与を中止し、中止後 4 日目に昏睡状態となり、その後呼吸不全により死亡した。脳の核磁気共鳴画像法では脳転移と確定診断されておらず、治験責任医師により治験薬との関連性は否定できないと判断された。
- 4 mg 投与群の 1 例に発現した Grade 4 の血小板減少症：治験担当医師により治験薬と関連ありと判断され、治療により回復した。
- 2 週間休薬後の 6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群の 1 例に発現した小腸閉塞：当該被験者は登録前 6 ヵ月以内に穿孔の既往があり、小腸内視鏡検査で広範な腹部転移が認められたが、被験者の治験薬曝露量が高かったことから、治験責任医師は本事象を治験薬と関連ありと判断した。
- 1 例に発現した上気道感染及び死亡、1 例に発現した陰嚢水腫及び 1 例に発現した肺感染（いずれも 4 mg 投与群）は、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

（3）臨床検査、バイタルサイン及び身体的検査

試験期間中、一部の被験者では、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便潜血検査、凝固機能検査、甲状腺機能検査及び免疫学的検査等の臨床検査値の各指標で、治験責任医師により有害事象と判断された臨床検査値の異常変動が認められた。バイタルサインの異常変動は、主に血圧上昇として認められた。各被験者の収縮期血圧／拡張期血圧は 85～180／48～130 mmHg、心拍数は 45～129 回／分、呼吸数は 9～36 回／分、体温は 36.0～38.3℃であった。体重の変化は大部分の被験者で 10%以内であり、体重の変化が 10%を超えた被験者は 9 例（いずれも 4 mg 投与群又は 5 mg 投与群）であった。心エコーモニタリングで異常が認め

られた被験者もいたが、治験責任医師により有害事象と判断されたのは 2 例（いずれも心嚢液貯留）であった。ECOG performance status は 9 例でベースラインから 2 以上低下した。

2.7.6.6.2.3 副次評価項目

（1）PK 特性

フルキンチニブは、単回経口投与後速やかに吸収され、投与後 0.5 時間で血漿中薬物濃度が検出可能となり、2.5 時間で t_{max} に達した。フルキンチニブの曝露量は、検討した 1～6 mg の範囲で用量の増加に伴って用量比例的な増加を示した。フルキンチニブの CL/F、V_z/F 及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 12.9 mL/min、46.0 L 及び 42.2 時間であり、1 日 1 回投与レジメンが妥当であると考えられた。

フルキンチニブを 14 日間、1 日 1 回反復投与すると、14 日後までにフルキンチニブ濃度が定常状態に達することが示された。定常状態でのフルキンチニブの曝露量は、検討した 1～6 mg の用量範囲で用量の増加に伴って用量比例的な増加を示した。1 日 1 回投与レジメンでは定常状態での血漿中薬物濃度の変動率は極めて低く、フルキンチニブの半減期が長いため、初回投与時に対する定常状態の曝露量の蓄積係数は約 3～4 倍であった。

1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬レジメンにおけるフルキンチニブの PK 特性は、1 日 1 回反復投与後と同様であった。1 週間の休薬期間終了後、5 mg 及び 6 mg 投与群のフルキンチニブの平均血漿中濃度は 25 ng/mL まで下がり、最終投与後の C_{max} に占める割合は平均 6%であった。

代謝物 M1 の濃度は、ほぼ全ての血漿検体で定量下限未満であった。全被験者における代謝物 M2 の曝露量は、用法及び用量にかかわらず、未変化体の曝露量の 3～5%を占めた。したがって、M1 及び M2 はヒトにおける主要代謝物ではないことが示唆された。

結果の詳細は PK study report に示す。

（2）ORR

奏効評価可能例は 40 例中 34 例であった（奏効評価のために少なくとも 2 サイクルの治療を完了した被験者及びいずれかの時点で疾患進行が認められた被験者と定義）。Intent-to-Treat（ITT）Population における総合効果は、PR が 13 例（1 例は確定期間に達していない）、8 週間以上の安定（SD）が 15 例、進行が 6 例、奏効評価不能が 6 例であった。ITT population における ORR 及び病勢コントロール率（DCR：PR+SD）はそれぞれ 32.5%及び 70%であった。投与群別の奏効は、1 mg 投与群では SD が 1 例、2 mg 投与群では SD が 2 例、4 mg 投与群では 15 例中 PR が 7 例、SD が 6 例、PD が 2 例、5 mg 投与群では 3 例中 PR が 1 例、SD が 2 例、6 mg 投与群では PD が 1 例であった。5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群では PR が 7 例中 4 例、SD が 2 例、PD が 1 例、6 mg 3 週間投与／1 週間休薬群では PR が 5 例中 1 例、SD が 2 例、PD が 2 例であった。奏効評価不能であった 6 例は、毒性による早期中止のため、通常の奏効判定に含めなかった。奏効評価可能例における ORR 及び DCR はそれぞれ 38.23%及び 82.35%であった。PR が認められた 13 例の内訳は、非小細胞肺癌 4 例、結腸直腸癌 3 例、乳癌 2 例、胃癌、顎下腺癌、悪性神経外胚葉性腫瘍及び上咽頭癌各 1 例であった。

2.7.6.6.2.4 結論

- 本試験では、進行固形がん患者においてフルキンチニブを 1 日 1 回経口で連日投与した際の MTD として 4 mg を決定し、「3 週間投与／1 週間休薬」投与は MTD を 6 mg と決定して試験を完了した。
- 本試験で認められた有害事象は、VEGFR を標的とした類薬の臨床試験で認められた事象と類似しており、新たな安全性情報は認められなかった。認められた有害事象の大部分は軽度から中等度であり、休薬又は減量に至った有害事象の発現頻度は比較的低かった。高頻度に認められた有害事象は、手足症候群、高血圧、蛋白尿及び血中甲状腺刺激ホルモン増加であり、これらの事象の多くが血管新生阻害の作用機序に関連しており、その発現頻度及び重症度は類薬と同程度であった。その他、胃腸反応（悪心、嘔吐、食欲不振）、疼痛、トランスアミナーゼ上昇、血清クレアチニン上昇、電解質異常等の非特異的な副作用の発現頻度は比較的低かった。
- フルキンチニブは、単回経口投与後速やかに吸収された。曝露量は、検討した 1～6 mg の範囲で用量比例的に増加した。フルキンチニブの $t_{1/2}$ の平均値は 42.2 時間であった。フルキンチニブを 14 日間、1 日 1 回反復投与後に定常状態に達することが示された。定常状態でのフルキンチニブの曝露量は、検討した 1～6 mg の範囲で用量比例的に増加した。1 日 1 回投与レジメンにおいて定常状態での蓄積係数は約 3～4 倍であった。1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬レジメンにおけるフルキンチニブの PK 特性は、1 日 1 回反復投与後と同様であった。M1 及び M2 はヒトにおける主要代謝物ではないことが示唆された。
- 予備的な有効性解析では、複数の治療に無効であった末期がんを有する被験者において、フルキンチニブの有効性が示され、意義のある ORR 及び DCR が認められた。奏効評価可能例の ORR 及び DCR は、4 mg 投与群でそれぞれ 46.67%及び 86.67%、5 mg 3 週間投与／1 週間休薬群でそれぞれ 57.14%及び 85.71%であった。
- 本試験におけるフルキンチニブの臨床的安全性、忍容性及び予備的な奏効評価の結果から、フルキンチニブの更なる臨床研究開発が必要と考えられる。RP2D は、フルキンチニブ 4 mg を 1 日 1 回反復経口投与及びフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬とした。

2.7.6.7 海外第 1 相試験（2015-013-00US1 試験）

：添付資料番号 5.3.3.2-2（参考）

試験の標題

A Multicenter, Open-Label, Phase 1/1b Clinical Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anticancer Activity of Fruquintinib in Patients with Advanced Solid Tumors

実施医療機関

9 施設（米国）

試験期間

用量漸増期の患者及びコホート A、B 及び C の試験期間は以下のとおりである。

・最初の患者の登録日：2017 年 12 月 11 日
・主要解析のデータカットオフ日：2022 年 1 月 14 日
・データベースロック日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験の種類

第 1/1b 相

2.7.6.7.1 試験方法

2.7.6.7.1.1 試験の目的

主要目的：

用量漸増期

・進行固形がん患者を対象にフルキンチニブの安全性及び忍容性を評価し、第 2 相推奨用量（RP2D）を決定する。

拡大投与期

・進行固形がん患者を対象に、用量漸増期からの RP2D にてフルキンチニブの抗腫瘍効果を評価する。

副次目的：

用量漸増期

・進行固形がん患者の血漿を用いて、反復投与時のフルキンチニブの PK 特性を評価し、フルキンチニブの代謝物プロファイルを検討する。
・固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従い、進行固形がん患者におけるフルキンチニブの抗腫瘍効果を評価する。

拡大投与期

・客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を指標として、フルキンチニブの抗腫瘍効果を評価する。
・反復投与時のフルキンチニブの PK 特性を評価し、血漿中のフルキンチニブの代謝物プロファイルを検討する。
・フルキンチニブの安全性を評価する。

2.7.6.7.1.2 試験デザイン

本試験は、がん種を問わない進行固形がん患者を登録した用量漸増期と、がん種を問わない進行固形がん（コホート A）、転移性結腸・直腸癌（mCRC）（コホート B 及び C）又は転移性乳癌（mBC）（コホート D 及び E）患者を登録した拡大投与期で構成される、フルキンチニブの非盲検第 1/1b 相試験であった。本試験は、固形がん患者を対象にフルキンチニブの RP2D を決定するためにデザインされた。

本文書ではがん種を問わない進行固形がんを有する患者を対象とした用量漸増期及びがん種を問わない進行固形がん（コホート A）及び mCRC（コホート B 及び C）を有する患者を対象とした拡大投与期から得られた成績を記載した。

2.7.6.7.1.3 対象及び組入れ基準

がん種を問わない局所進行又は転移性固形がん、mCRC 又は進行 mBC を有し、標準治療で疾患進行が認められた又は標準治療に不耐であった患者を本試験の参加に適格とした。

主な選択基準：

(1) 試験の内容を十分理解し、自由意思により同意説明文書（ICF）に署名できる患者。

(2) 18 歳以上の患者。

(3) 体重が 40 kg 以上の患者。

(4) <u>用量漸増期：</u>

既承認の全身療法中に疾患進行した組織学的又は細胞学的に確認された局所進行又は転移性固形がん〔扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）を除く〕を有し、有効な治療法又は標準治療が存在しない患者。

(5) <u>拡大投与期：</u>

1) **コホート A：**既承認の全身療法中に疾患進行した組織学的又は細胞学的に確認された局所進行又は転移性固形がん（がん種を問わない）（扁平上皮 NSCLC を除く）を有し、有効な治療法又は標準治療が存在しない患者。

2) **コホート B：**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で、米国食品医薬品局（FDA）が承認した 1 種類以上の三次治療の全身療法〔トリフルリジン／チピラシル塩酸塩（TAS-102）又はレゴラフェニブ〕中に疾患進行した、又はこれらに対して忍容不能な毒性を示した患者。治療無効は、標準治療の投与中若しくは最終投与後 3 ヵ月以内の疾患進行、又は忍容不能な毒性による標準治療の中止と定義した。また、患者は過去にフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍、オキサリプラチン及びイリノテカンの化学療法、抗血管内皮増殖因子（VEGF）生物学的製剤による治療、rat sarcoma（RAS）遺伝子が野生型の場合は抗上皮成長因子受容体（EGFR）療法を受けていることとした。また、適格性判断には、治験責任医師により判定された腫瘍の RAS 遺伝子の状態（野生型／変異型）を必要とした。

3) **コホート C：**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で、2 レジメン以上の標準的な化学療法による前治療で疾患進行した、又はこれらに対して忍容不能な毒性を示した患者。ただし、TAS-102 又はレゴラフェニブによる前治療を受けている患者は除外した。治療無効は、標準治療の投与中若しくは最終投与後 3 ヵ月以内の疾患進行、又は忍容不能な毒性による標準治療の中止と定義した。最終投与後 6 ヵ月以内に腫瘍が

再発した場合、前治療にアジュバント療法を含めてもよいこととした。患者は、過去にフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンの化学療法、抗VEGF 生物学的製剤による治療、RAS 遺伝子が野生型の場合は抗 EGFR 療法を受けていることとした。適格性判断には、治験責任医師により判定された腫瘍の RAS 遺伝子の状態（野生型／変異型）を必要とした。

4）**コホート D 及び E：**免疫組織化学（IHC）検査でヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）陰性が 0、1+又は 2+と定義された HER2 陰性 mBC 患者。IHC 2+の場合、実施医療機関による in situ ハイブリダイゼーション（FISH、CISH 又は SISH）検査が陰性でなければならない。

a. **コホート D のみ：**実施医療機関での評価により、組織学的又は細胞学的に確認されたホルモン受容体（HR）陽性〔エストロゲン陽性及／又はプロゲステロン陽性）乳癌患者。又は、

b. **コホート E のみ：**実施医療機関の基準により定義されたエストロゲン陰性、プロゲステロン陰性の腫瘍を有し、組織学的又は細胞学的に確認されたトリプルネガティブ乳癌（TNBC）患者。

（6）ホルモン療法又は化学療法を含む少なくとも 2 ラインの全身療法で疾患進行が認められている HR 陽性 mBC を有する患者。ただし、転移性腫瘍に対して 3 ラインを超える細胞傷害性化学療法の治療歴を有する患者は除外した。過去のホルモン療法のライン数に制限はなかった。

（7）アジュバント療法から 12 ヵ月以内に疾患進行が認められた者を除き、転移性疾患に対して 1 種類以上の細胞毒性療法を受け、疾患進行が認められている TNBC 患者。ただし、転移性疾患に対して 5 ラインを超える細胞傷害性化学療法の前治療歴を有する患者は除外した。

（8）RECIST 第 1.1 版に従う測定可能病変を有するか、又は測定可能病変はないが骨病変を有する患者（拡大投与期のみ）。放射線療法を受けた病変は RECIST 第 1.1 版に従い測定不能とした。

（9）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者。

（10）12 週間を超える生存が見込まれる患者。

妊娠可能な女性及び妊娠可能なパートナーを持つ男性の場合、スクリーニング期間から試験期間全体及び治験薬最終投与 90 日後まで、一貫して、かつ正しく使用した場合に失敗率が低い（失敗率が年 1 %未満のもの）ことが知られている極めて効果の高い避妊法を用いることに同意する患者。妊娠する可能性のある女性とは、初潮を経験しており、閉経しておらず（すなわち、閉経以外の原因が特定されていない 12 ヵ月を超える無月経）、不妊手術（卵巣又は子宮の摘出）を受けていない女性である。

主な除外基準：

（1）コホート C のみ：TAS-102 又はレゴラフェニブの投与歴を有する患者。

（2）好中球絶対数が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 100×10^9/L 未満、又はヘモグロビンが 9.0 g/dL 未満の患者。本試験の適格性を満たすことを目的とした登録前 1 週間以内の輸血は許容されない。
（3）血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者。
（4）アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 1.5 倍を超える患者。ただし、肝転移を有する場合は ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える患者。
（5）血清中のカリウム、カルシウム又はマグネシウム値が臨床検査の正常範囲から逸脱しており、治験責任医師により臨床的に意義があると判断された患者。
（6）クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える又はクレアチニンクリアランス（CLCr）が 60 mL/min 未満の患者。CLCr は、24 時間蓄尿により測定するか、以下の Cockcroft-Gault 式により推定した：CLCr (mL/min) = [(140 - age) × (weight in kg) ÷ [72 × (serum creatinine in mg/dL)]（女性の場合はその 0.85 倍）。
（7）尿試験紙検査による尿蛋白が 2+以上又は 24 時間尿蛋白が 1.0 g 以上の患者。尿検査で蛋白尿蛋白が 1+を超える者は 24 時間蓄尿検査を受けなければならなかった。
（8）コントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 140 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 90 mmHg 以上と定義）を有する患者。
（9）国際標準比（INR）が 1.5 を超える又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が ULN の 1.5 倍を超える患者。ただし、現在、予防目的で抗凝固薬の投与を受けている又は受ける意思がある場合は除く。
（10）活動性出血のリスク：活動性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍若しくは潰瘍性大腸炎が現在ある又は既往を有する、切除されていない消化管腫瘍の活動性出血、瘻孔穿孔の既往を有する患者、又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に消化管出血若しくは穿孔を引き起こす可能性のあるその他の状態を有する患者。
（11）スクリーニング前 2 ヵ月以内に他の部位（例、喀血又は吐血）からの出血が現在ある又は既往を有する患者。
（12）スクリーニング前 6 ヵ月以内の血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳卒中及び／又は一過性脳虚血発作を含む）の既往を有する患者。
（13）扁平上皮 NSCLC を有する患者。
（14）臨床的に意義のある心血管系疾患を有する患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：登録前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞又は冠動脈バイパス術、重度又は不安定狭心症、ニューヨーク心臓協会分類クラス III/IV のうっ血性心不全、治療を要する心室性不整脈又は左室駆出率 50%未満。

2.7.6.7.1.4 被験者数

（1）計画時

約 128 例の被験者を登録する予定であり、12 例を用量漸増期に、116 例（がん種を問わない進行固形がん患者 6 例、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含むすべての標準治療で疾患進行が認められた mCRC 患者 40 例、すべての標準治療で疾患進行が認められたが TAS-102

又はレゴラフェニブを投与されていなかった mCRC 患者 40 例、HR 陽性 HER2 陰性難治性 mBC 患者 15 例、進行難治性 TNBC 患者 15 例）を追加で拡大投与期に登録する予定であった。

（2）解析時

用量漸増期及びコホート A、B、C の最終解析は、コホート C の 1 例が投与を継続している間に実施した。このため、最終解析を実施するために 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日：2022 年 1 月 14 日）にデータベースを固定した。計 138 例の患者が登録され（ICF に署名）、このうち計 101 例が治験薬の投与を受け、安全性及び有効性解析の対象となった。

表 2.7.6.7-1　解析対象集団

	用量漸増期	拡大投与期		
解析対象集団	Fruquintinib 3 mg QD n (%)	Fruquintinib 5 mg QD+コホート A n (%) [a]	コホート B n (%)	コホート C N (%)
SAS	7 (100.0)	13 (100.0)	41 (100.0)	40 (100.0)
DLT	6 (85.7)	7/7 (100.0) [a]	NA	NA
EAS	6 (85.7)	13 (100.0)	41 (100.0)	39 (97.5)

Abbreviations: DLT = Dose-Limiting Toxicity; EAS = Efficacy Analysis Set; NA = Not applicable; QD = Once daily; SAS = Safety Analysis Set.

a Patients who received fruquintinib 5 mg QD in the Dose-Escalation Phase were pooled with Cohort A from the Dose-Expansion Phase, with the exception of the DLT Analysis Set, which does not include patients from Cohort A.

2.7.6.7.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：

・フルキンチニブカプセル 1 mg 及び 5 mg

用量漸増期で検討した用量レベルは、フルキンチニブ 3 mg 及び 5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬とした。フルキンチニブは、朝食の 1 時間前に水（約 200 mL 又は 1 カップ）とともに服用することが推奨された。

各被験者への投与は、RECIST 第 1.1 版に従って判断する疾患進行、忍容不能な毒性、他の抗腫瘍療法の使用、同意撤回又は治験責任医師による中止（例、コンプライアンス不良、妊娠）のいずれか早い時点まで継続することとした。

2.7.6.7.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：

用量漸増期

・用量制限毒性（DLT）のコホート別発現頻度

拡大投与期

・無増悪生存率

副次評価項目：

用量漸増期

・主要 PK パラメータである最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、実効半減期（t_{eff}）、投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）、見かけの全身クリアランス（CL/F）及び曲線下面積（AUC）に基づく蓄積係数。
・RECIST 第 1.1 版に従った ORR、DCR、DOR、PFS、腫瘍サイズのベースラインからの変化率、及び OS。

拡大投与期：

・RECIST 第 1.1 版に従った ORR、DCR、DOR、PFS、腫瘍サイズのベースラインからの変化率、及び OS。
・主要 PK パラメータである C_{max}、t_{max}、t_{eff}、AUC_{24}、CL/F 及び AUC に基づく蓄積係数。
・安全性として、重篤な有害事象（SAE）／特に注目すべき有害事象（AESI）を含む有害事象の発現頻度及び重症度、身体検査、バイタルサイン、臨床検査結果、12 誘導心電図及び心エコーによる評価。

2.7.6.7.1.7 解析方法

用量漸増コホート及びコホート A、B、C については、コホート C の 1 例を除く全例が投与を完了した時点で最終解析を実施した。このため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日：2022 年 1 月 14 日米国時間）に最終解析のためのデータベースを固定した。データカットオフ日までに収集したすべての被験者のデータを固定し、最終解析に含めた。これらの解析には、治験責任医師の評価に基づく最終的な安全性、PK 及び腫瘍評価、並びに PFS/OS 解析が含まれるが、これらに限定されない。

Safety Analysis Set（SAS）は治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とし、安全性評価項目の解析に用いた。解析は初回投与量に基づいて行った。DLT Evaluable Set は、DLT 評価可能なすべての被験者とした。症例報告書の「DLT 評価可能例」の項目で「はい」にチェックを入れた場合、DLT 評価可能例とした。DLT Evaluable Set 及び要約は用量漸増期のみに適用した。Efficacy Analysis Set は、少なくとも 1 回のフルキンチニブ投与を受け、ベースライン時の腫瘍評価で測定可能病変（標的病変が 10 mm 以上）を有し、かつ以下のいずれかに該当したすべての被験者とした：1）ベースライン後の腫瘍評価を少なくとも 1 回受けた、又は 2）投与後の腫瘍評価は実施されなかったが、治験責任医師により臨床的進行が認められた、又は 3）ベースライン後の初回腫瘍評価前に疾患進行により死亡した。

データはコホート別〔用量コホート（用量漸増期のみ）又は腫瘍別コホート（拡大投与期のみ）〕に要約した。カテゴリー変数の記述的要約には、頻度及び割合を含めた。連続変数の記述的要約には、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を含めた。Kaplan-Meier 法を用いて time-to-event 型評価項目の中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル並びに Brookmeyer-Crowley 法に基づく 95%信頼区間（CI）を推定した。本試験では正式な統計学的仮説は検定しなかった。特に明記しない限り、両側 95% CI を算出した。

（1）抗腫瘍効果の解析

Efficacy Analysis Set を対象に、抗腫瘍効果の評価項目（ベースラインからの腫瘍サイズの変化率により定義される腫瘍縮小）である最良総合効果、ORR、DOR 及び DCR を解析した。PFS 及び OS の解析は SAS を対象とした。

治験責任医師による腫瘍評価に基づく最良総合効果〔確定完全奏効（CR）、確定部分奏効（PR）、安定（SD）、進行又は評価不能（NE）〕、ORR 及び DCR の各カテゴリーに属する被験者数及び割合を要約した。各コホートの ORR 及び DCR について、Clopper-Pearson 法を用いて奏効率の推定値及びその正確な両側 95% CI を算出した。

PFS は、治験薬の初回投与日から RECIST 第 1.1 版に従った放射線学的進行が確認された日又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間（月数）と定義した。PFS は放射線学的進行のみに基づいて評価した。OS は、治験薬の初回投与日から死因を問わない死亡日までの期間（月数）とした。

DOR は、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、中央値、25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルの記述統計量並びにその 95% CI を算出した。

PFS 及び OS についても同様に要約し、Kaplan-Meier 法による四分位数の要約に加えて、12、16、20 及び 24 週時点の生存率の Kaplan-Meier 推定値及び Brookmeyer and Crowley 法に基づいて 95% CI を算出した。

（2）PK の解析

血漿中のフルキンチニブ濃度及び実際の PK 検体採取時間から、[redacted] ソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析によりフルキンチニブ及びその代謝物（M9 及び M11）の PK パラメータを算出した。未変化体と代謝物の比は [redacted] 社の統計ソフトウェアを用いて算出した。

被験者の血漿中濃度及び平均血漿中濃度を一覧にし、要約した。平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、中央値、最小値及び最大値を算出した。用量別に、被験者別のフルキンチニブ濃度、平均フルキンチニブ濃度及び代謝物濃度をプロットし、被験者別及び平均濃度－時間プロファイルを算出した。

被験者の PK パラメータ及びその要約統計量を一覧表にまとめた。各 PK パラメータの平均値、標準偏差、CV%、中央値、最小値、最大値、幾何平均値及び幾何平均 CV%を算出し、平均 PK パラメータのボックスプロットを作成した。

（3）安全性の解析

すべての安全性解析は SAS を対象として実施した。記述統計量を用いて安全性転帰を要約した。安全性の連続変数は、該当する場合は投与終了（該当する投与期間中の欠測していない最終評価）を含む各来院時点で要約した。

2.7.6.7.2 試験成績

本試験は用量漸増期で RP2D を決定し、コホート A、B 及び C に投与を拡大する試験デザインであった。本項では用量漸増期の 3 mg コホート、RP2D であるフルキンチニブ 5 mg を

投与した用量漸増期の 5 mg コホートと拡大投与期のコホート A を併合した併合コホート、コホート B 及びコホート C の成績を以降に記載した。

2.7.6.7.2.1 患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

データカットオフ日（2022 年 1 月 14 日）時点で、計 101 例が治験薬の投与を受けた。その内訳は用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートが 7 例、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A が 13 例、コホート B が 41 例、コホート C が 40 例であった。

データカットオフ時点で、コホート C の 1 例を除くすべてのコホートの被験者が治験薬の投与を中止し〔101 例中 100 例（99%）〕、101 例中 68 例（67.3%）が疾患進行により治験薬の投与を中止した。

全コホートを通して、被験者の大半は男性（51.5%）、白人（84.2%）であり、年齢の中央値は 58.72 歳（33.9～77.3 歳）、ベースラインの ECOG performance status は 1（64.4%）であった。

用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート及び用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A では 5 例が乳癌〔それぞれ 1 例（14.3%）及び 4 例（30.8%）〕、4 例が結腸癌〔それぞれ 2 例（28.6%）及び 2 例（15.4%）〕であった。用量漸増コホート内で 2 例以上に認められたその他の原発部位はなかった。

コホート B 及びコホート C の被験者（いずれも CRC）の原発部位は、結腸がそれぞれ 41 例中 34 例(82.9%)及び 40 例中 31 例(77.5%)、直腸がそれぞれ 6 例(14.6%)及び 9 例(22.5%)であった。コホート B の 1 例（2.4%）は原発部位が胃であった。コホート B 及びコホート C のすべての被験者は、登録時にステージ 4 の転移性がんを有していた。

2.7.6.7.2.2 治験実施計画書からの逸脱

臨床検査、併用薬及び治験薬の服薬遵守に関連する重要な治験実施計画書からの逸脱が試験期間中に認められたが、試験の解釈又は結論に影響を及ぼすものではないと考えられた。

2.7.6.7.2.3 有効性の結果

抗腫瘍効果はすべてのコホートで認められ、各コホートで確定奏効（すべて PR）が認められ、ORR（CR+PR）は 2.4%～16.7%、DCR（CR+PR+SD）は 59.0%～69.2%であった。

- 用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート：確定 PR が 1 例(16.7%)であり、ORR は 16.7%（95% CI: [0.42, 64.12]）であった。この他に SD が 3 例（50.0%）であり、DCR は 66.7%（95% CI: [22.28, 95.67]）であった。
- 用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A：確定 PR が 1 例（7.7%）であり、ORR は 7.7%（95% CI: [0.19, 36.03]）であった。この他に SD が 8 例（61.5%）であり、DCR は 69.2%（95% CI: [38.57, 90.91]）であった。
- コホート B：PR が 1 例（2.4%）であり、ORR は 2.4%（95% CI: [0.06, 12.86]）であった。この他に SD が 27 例（65.9%）であり、DCR は 68.3%（95% CI: [51.91, 81.92]）であった。
- コホート C：PR が 2 例（5.1%）であり、ORR は 5.1%（95% CI: [0.63, 17.32]）であった。この他に SD が 21 例（53.8%）であり、DCR は 59.0%（95% CI: [42.10, 74.43]）であった。

各コホートの Kaplan-Meir 法で推定した PFS の中央値は 3.75～6.90 ヵ月であり、以下のとおりであった。

- 用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート：Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は 6.90 ヵ月（95% CI: [0.56, 算出不能]）、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 50.0%と推定された。
- 用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A：Kaplan-Meier 推定による PFS 中央値は 5.49 ヵ月（95% CI: [1.77, 算出不能]）であり、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 65.63%及び 49.22%と推定された。
- コホート B：Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 4.67 ヵ月（95% CI: [2.89, 4.86]）であり、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 56.64%及び 31.15%であった。
- コホート C：Kaplan-Meier 法で推定した PFS の中央値は 3.75 ヵ月（95% CI: [2.00, 5.49]）であり、20 週及び 24 週時点の無増悪生存率はそれぞれ 42.39%及び 31.79%であった。

コホート全体で、Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 8.71～22.70 ヵ月であり、以下のとおりであった。

- 用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート：Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 22.70 ヵ月（95% CI: [0.56, 算出不能]）であり、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の生存率はそれぞれ 68.57%及び 34.29%であった。
- 用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A：Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 19.58 ヵ月（95% CI: [4.24, 算出不能]）であり、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の生存率はそれぞれ 55.56%及び 27.78%であった。

コホート B：Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 8.71 ヵ月（95% CI: [6.57, 11.47]）であり、18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の生存率はそれぞれ 15.55%と推定された。

- コホート C：Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値は 10.64 ヵ月（95% CI: [5.16, 19.32]）であり、18 ヵ月時点の生存率は 38.44%と推定された。24 ヵ月時点の生存率は十分な追跡調査を行った被験者がいなかったため算出できなかった。

2.7.6.7.2.4 PK 特性

フルキンチニブ 5 mg の投与を受けた全被験者の濃度データを集計した結果、フルキンチニブを経口投与後 C_{max} に到達した時間（t_{max}）の中央値は約 2 時間であった。1 日 1 回反復投与したときの定常状態におけるフルキンチニブの平均蓄積係数は、AUC_{24} で約 4.1 倍、C_{max} で約 3.4 倍であった。血漿中のフルキンチニブ濃度の日内変動は低く、ピーク／トラフ濃度比は約 1.5 であった。定常状態でのフルキンチニブの有効半減期の平均値は約 60 時間であった。代謝物 M11 の全身曝露量（AUC_{24} 及び C_{max}）は Day 1～14 まで徐々に増加し、AUC_{24} の平均蓄積係数は約 31 倍、C_{max} は 19 倍であった。M11 は、定常状態においてフラットな濃度－時間プロファイルを特徴とし、ピーク／トラフ濃度比の平均値は約 1.3 であった。定常状態における未変化体に対する代謝物 M11 の曝露量比の平均値は、AUC_{24} 及び C_{max} のいずれも約 0.3 であった。

PK 結果の詳細は PK report に記載する。

2.7.6.7.2.5 安全性の結果

（1）曝露

コホート全体で、すべての被験者が割り付けられた治験薬の投与を受け、各コホートの投与期間の中央値は 3 ヵ月以上、最短 8 日間、最長 854 日間であった。投与期間の中央値は以下のとおりである。

- 用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート：投与期間の中央値は 113.0 日（範囲：14～854 日）、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1～31 サイクル）であった。
- 用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A：投与期間の中央値は 106.0 日（範囲：19～343 日）、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1～11 サイクル）であった。
- コホート B：投与期間の中央値は 135.0 日（範囲：9～699 日）、投与サイクル数の中央値は 4.0 サイクル（範囲：1～25 サイクル）であった。
- コホート C：投与期間の中央値は 99 日（範囲：8～602 日）、投与サイクル数の中央値は 3.0 サイクル（範囲：1～21 サイクル）であった。

（2）DLT

2 つの用量漸増コホート全体で 1 例（フルキンチニブ 3 mg コホート）に DLT（高血圧の病歴を有する被験者に認められた Grade 4 の高血圧）が報告された。DLT は用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートで報告された 1 件のみであり、最大耐量（MTD）に達しなかった。

（3）有害事象

コホート全体で、コホート C の 1 例を除くすべての被験者で 1 件以上の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が認められた。

治験薬投与後に認められた SAE は、全コホートの被験者の半数未満（範囲：コホート C の 35.0%～コホート B の 46.3%）で報告され、治験薬と関連ありの SAE が報告された被験者の割合は比較的低かった（範囲：コホート C の 5.0%～用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 23.1%）。投与中止に至った治験薬と関連ありの有害事象も比較的低く（範囲：コホート B の 2.4%～用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 23.1%まで）、減量に至った治験薬と関連ありの有害事象の発現頻度は 1/3 未満であった（範囲：コホート B の 19.5%～コホート C の 32.5%）。死亡に至った TEAE は計 2 例（コホート B の 1 例及びコホート C の 1 例）に報告された〔基本語（PT）：死亡及び敗血症〕が、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

拡大投与コホート（用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A、コホート B 及びコホート C）で報告された全 Grade の主な TEAE（20%以上）は、高血圧、蛋白尿、疲労、食欲減退、下痢及び発声障害であった。一方、Grade 3 以上の主な TEAE（5%超）は、高血圧、低ナトリウム血症、腹痛、血中アルカリホスファターゼ増加、疲労、リンパ球数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。TEAE の発現頻度は、以下のとおりコホート間で若干のばらつきがみられた。

- 用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート：全 Grade の主な TEAE（40%以上）は、便秘（5 例、71.4%）、悪心及び嘔吐（各 4 例、57.1%）、下痢、高血圧及び腹痛（各 3 例、

42.9%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は高血圧（2 例、28.6%）であり、このうち 1 例（14.3%）は Grade 4 であった。

- 用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A：全 Grade の主な TEAE（40%以上）は、下痢、発声障害及び高血圧（各 8 例、61.5%）、嘔吐（7 例、53.8%）、便秘、食欲減退、頭痛及び蛋白尿（各 6 例、46.2%）であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（5 例、38.5%）及び疲労（2 例、15.4%）であった。
- コホート B：全 Grade の主な TEAE（40%以上）は、疲労（22 例、53.7%）、蛋白尿（21 例、51.2%）及び高血圧（20 例、48.8%）であった。被験者の 20.0%超に認められた Grade 3 以上の TEAE は高血圧（13 例、31.7%）であった。
- コホート C：全 Grade の主な TEAE（40%以上）は、高血圧（30 例、75.0%）及び蛋白尿（16 例、40.0%）であった。被験者の 20.0%超に認められた Grade 3 以上の TEAE は高血圧（8 例、20.0%）であった。

拡大投与コホート（用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A、コホート B 及びコホート C）で認められた治験薬と関連ありの主な TEAE は、高血圧、蛋白尿、疲労、発声障害及び手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。各コホートで 2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は高血圧であり、コホート全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は疲労及びリンパ球数減少であった。TEAE の発現頻度は、以下のとおりコホート間で若干のばらつきがみられた。

- 用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート：2 例以上に認められた治験薬と関連ありの TEAE は、便秘、高血圧、蛋白尿及び口内炎（各 2 例、28.6%）であり、2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は高血圧（2 例、28.6%）であった。
- 用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A：被験者の 25.0%以上に認められた治験薬と関連ありの TEAE は、高血圧（6 例、46.2%）、食欲減退、発声障害及び蛋白尿（各 5 例、38.5%）、並びに下痢、疲労及び悪心（各 4 例、30.8%）であった。2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（4 例、30.8%）及び疲労（2 例、15.4%）であった。
- コホート B：被験者の 25.0%以上に認められた治験薬と関連ありの主な TEAE は、高血圧（17 例、41.5%）、蛋白尿（16 例、39.0%）及び疲労（13 例、31.7%）であった。2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 の TEAE は、高血圧（11 例、26.8%）、疲労、リンパ球数減少及び低ナトリウム血症（各 2 例、4.9%）であった。
- コホート C：被験者の 25.0%以上に認められた治験薬と関連ありの主な TEAE は、高血圧（21 例、52.5%）及び蛋白尿（14 例、35.0%）であった。2 例以上に認められた治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（8 例、20.0%）、血中アルカリホスファターゼ増加（3 例、7.5%）並びに血中ビリルビン増加、リンパ球数減少及び高トリグリセリド血症（各 2 例、5.0%）であった。

（4）死亡及びその他の重篤な有害事象

データカットオフ日（2022 年 1 月 14 日）時点で 63 例が死亡しており、その内訳は用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートが 3 例（42.9%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A が 5 例（38.5%）、コホート B が 30 例（73.2%）、コホート C が 25 例（62.5%）

であった。いずれのコホートでも、死因の大半は治験薬投与中止後の疾患進行によるものであった。

死亡に至った TEAE は 2 例に認められ、その内訳はコホート B の 1 例（PT：死亡）及びコホート C の 1 例（PT：敗血症）であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

コホート全体で、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 3 例（42.9%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 6 例（46.2%）、コホート B の 19 例（46.3%）、コホート C の 14 例（35.0%）で SAE が認められ、コホート全体で 2 例以上の SAE は腹痛及び肺炎であった。3 例以上に認められた SAE は腹痛であった。特に興味深いことに、SAE として高血圧がコホート全体で3 例〔用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、コホート B の 1 例（2.4%）、コホート C の 1 例（2.5%）〕に、SAE として蛋白尿がコホート B の 1 例（2.4%）に認められた。

治験薬と関連ありの SAE は、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 3 例（23.1%）、コホート B の 4 例（9.8%）及びコホート C の 2 例（5.0%）に認められた。コホート全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありの SAE は高血圧であり、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、コホート B の 1 例（2.4%）、コホート C の 1 例（2.5%）に認められた。

（5）用量調節に至った TEAE

コホート全体で、投与中止に至った TEAE は、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 3 例（23.1%）、コホート B の 4 例（9.8%）及びコホート C の 6 例（15.0%）で認められた。1 つのコホート内で2 例以上に認められた投与中止に至った TEAE は、コホート B に発現した腹痛であった。

治験薬と関連ありの投与中止に至った TEAE は、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 1 例（14.3%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 3 例（23.1%）、コホート B の 1 例（2.4%）及びコホート C の 3 例（7.5%）で認められた。コホート全体で 2 例以上に認められた治験薬と関連ありの投与中止に至った TEAE は、コホート B の 1 例（2.4%）及びコホート C の 1 例（2.5%）で報告された血中ビリルビン増加、並びに用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 1 例（14.3%）及びコホート C の 1 例（2.5%）で報告された高血圧であった。

休薬に至った TEAE が認められた被験者の割合はコホートにより 30.0%～61.5%の範囲であり、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 4 例（57.1%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 8 例（61.5%）、コホート B の 18 例（43.9%）及びコホート C の 12 例（30.0%）であった。3 例以上の被験者に認められた休薬に至った TEAE は、血中ビリルビン増加、疲労及び蛋白尿であった。

治験薬と関連のありの休薬に至った TEAE は、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 2 例（28.6%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 3 例（23.1%）、コホート B の 12 例（29.3%）及びコホート C の 5 例（12.5%）に認められ、3 例以上の被験者に認められた休薬に至った TEAE は、血中ビリルビン増加及び疲労であった。

コホート全体で、減量に至った TEAE は、用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホートの 2 例（28.6%）、用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 4 例（30.8%）、コホ

ートBの11例（26.8%）及びコホートCの13例（32.5%）に認められた。減量に至った主なTEAEは、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び蛋白尿であった。減量に至ったTEAEの多くはGrade 3であり、Grade 4の減量に至ったTEAEは認められなかった。

（6）AESI

AESIは用量漸増期フルキンチニブ3 mgコホートの6例（85.7%）、用量漸増期フルキンチニブ5 mgコホート+コホートAの13例（100.0%）、コホートBの38例（92.7%）及びコホートCの37例(92.5%)に認められた。すべてのコホートで高血圧及び蛋白尿が認められ、各コホートで最も高頻度に認められた事象は高血圧であり、次いで蛋白尿であったが、コホートBでは蛋白尿が最も高頻度に認められ、次いで高血圧であった。

AESIの多くがGrade 3以上の事象であった。コホート全体で最も高頻度に認められたGrade 3以上のAESIは高血圧（28例）であった。Grade 4のAESIは、用量漸増期フルキンチニブ3 mgコホートの1例（14.3%）、用量漸増期フルキンチニブ5 mgコホート+コホートAの0例、コホートBの2例（4.9%）及びコホートCの2例（2.5%）に認められた。

- 高血圧は、用量漸増期フルキンチニブ3 mgコホートの1例（14.3%）及びコホートCの1例（2.5%）に認められた。
- 血中ビリルビン増加は、コホートCの2例（5.0%）に認められた。
- 尿路感染は、コホートBの2例（4.9%）に認められた。

Grade 5のAESIはコホートCの1例（敗血症、治験薬と関連なし）に認められた。

2.7.6.7.2.6 臨床検査

臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ、心エコー又はECOG performance statusの経時変化及びベースラインから投与期間中の最悪値へのシフトは、本被験者集団で予測されるもの、一般毒性を示唆しないもの、このクラスの薬剤の既知の作用と一致するものであった。

2.7.6.7.2.7 結論

用量漸増期では、28日間サイクルでフルキンチニブ3 mg及び5 mgを1日1回、3週間投与／1週間休薬したときの忍容性は良好であった。フルキンチニブ3 mgコホートでは、高血圧の既往を有する1例に、DLT（Grade 4の高血圧）が1件認められたが、当該事象は3日以内に回復した。フルキンチニブ3 mgコホートに追加登録された被験者ではDLTは認められず、フルキンチニブ5 mgコホートではDLTは認められなかった。この結果、安全性の累積データに基づき、RP2Dは28日間を1サイクルとし、フルキンチニブ5 mgを1日1回、3週間経口投与／1週間休薬と決定した。

フルキンチニブ5 mgの1日1回経口投与（3週間投与／1週間休薬）では、各コホートで認められたTEAEの大部分はGrade 1又はGrade 2であった。全体的な安全性プロファイルは、フルキンチニブの既知の単剤療法の安全性プロファイルと一致しており、様々な用量コホート及びがん種の患者を通して一貫していた。

DCR の範囲は、コホート C の 59.0%から用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A の 69.2%であり、多くの前治療歴を有する被験者で抗腫瘍効果が認められた。コホート全体で、半数以上の被験者に 7 週間以上の SD が認められた：

- 用量漸増期フルキンチニブ 3 mg コホート：ORR は 16.7%、DCR は 66.7%であり、Kaplan-Meier 法で推定した PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 6.90 ヵ月及び 22.70 ヵ月であった。
- 用量漸増期フルキンチニブ 5 mg コホート+コホート A：ORR は 7.7%、DCR は 69.2%であり、Kaplan-Meier 法で推定した PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 5.49 ヵ月及び 19.58 ヵ月であった。
- コホート B：ORR は 2.4%、DCR は 68.3%であり、Kaplan-Meier 法で推定した PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 4.67 ヵ月及び 8.71 ヵ月であった。
- コホート C：ORR は 5.1%、DCR は 59.0%であり、Kaplan-Meier 法で推定した PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 3.75 ヵ月及び 10.64 ヵ月であった。
- フルキンチニブは経口投与後に速やかに吸収され、t_{max} の中央値は単回又は反復投与後 2 時間であった。1 日 1 回反復投与後の定常状態におけるフルキンチニブの平均蓄積係数は AUC_{24} で約 4.1 倍、C_{max} で 3.4 倍であった。代謝物 M11 の平均蓄積係数は、AUC_{24} で約 31 倍、C_{max} で約 19 倍であった。定常状態における未変化体に対する代謝物 M11 の曝露量比は約 0.3 であった。フルキンチニブ 3 mg 及び 5 mg の用量間のフルキンチニブ及び代謝物 M11 の曝露量は、概ね用量比例性を示した。

データカットオフ日（2022 年 1 月 14 日）時点で、上記の有効性及び安全性データは、予定されている適応症におけるフルキンチニブの開発継続を支持するものであった。

2.7.6.8 海外第 1 相試験（2021-013-00US1 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（参考）

試験の標題

A Phase 1 Study to Assess the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Fruquintinib

実施医療機関

2 施設（米国）

試験期間

最初の被験者の同意取得日：2022 年 4 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：2022 年 10 月 [redacted] 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.8.1 試験方法

2.7.6.8.1.1 試験の目的

主要目的：

・中等度及び軽度（組み入れられた場合）の肝機能障害が、単回経口投与後のフルキンチニブの PK に及ぼす影響を検討する。

副次目的：

・中等度及び軽度（組み入れられた場合）の肝機能障害を有する患者を対象として、フルキンチニブを単回経口投与したときの安全性を評価する。

・中等度及び軽度（組み入れられた場合）の肝機能障害を有する患者を対象として、フルキンチニブを単回経口投与したときの代謝物 M11 の PK を検討する。

2.7.6.8.1.2 試験デザイン

本試験は、非がん患者を対象とした多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次試験である。最初に、中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例（コホート 2）を登録した。中等度の肝機能障害を有する被験者 6 例以上が試験を完了した後、軽度の肝機能障害を有する被験者（コホート 3）を組み入れる必要性を評価するため、PK の中間解析を実施した。正常な肝機能の被験者（コホート 1）は、他のすべての被験者〔中等度及び軽度（組み入れられた場合）〕が試験を完了した後に登録し、軽度（組み入れられた場合）と中等度のコホートの平均値から性別、年齢（約±10 歳以内）及び body mass index〔（BMI）：約±20%以内〕を対応させることとした。

肝機能障害を有する被験者は、Child-Pugh スコアによる肝機能分類に基づき、コホート 2 又は 3（組み入れられた場合）に組み入れた。

本試験は、スクリーニング期、単回投与期 1 期からなる非盲検投与期及び試験終了（EOS）／早期中止期で構成された。スクリーニング期は治験薬投与前 28 日以内に実施した。Day 1 を投与期開始日とした。被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 11 又は早期中止の EOS 評価終了後に退院した。

肝機能低下によりフルキンチニブの曝露量が増加する可能性を考慮して、中等度の肝機能障害を有する被験者にはフルキンチニブ 2 mg（1 mg カプセル×2 として投与）、軽度の肝機能障害を有する被験者（組み入れられた場合）又は正常な肝機能の被験者にはフルキンチニブ 5 mg（5 mg カプセル×1 として投与）を単回経口投与することとした。

被験者にフルキンチニブ単回投与後の PK パラメータを推定するのに十分な数の PK 検体採取が行われなかった場合、コホートあたりの PK プロファイル数を十分確保するため、治験依頼者及び治験責任医師の判断で被験者を補充した。

2.7.6.8.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

全被験者

(1) 同意取得時の年齢が 18～75 歳の男性又は女性。

(2) スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 超 40 kg/m^2 未満で体重が 50 kg 以上の者。

(3) 非喫煙者又は軽喫煙者で、1 日当たりタバコ 10 本、葉巻 2 本、パイプ 2 本、又はその他のニコチン（例：蒸気、嗅ぎタバコ、ガム）当量以下は許容する。投与期間中の喫煙を 1 日当たりタバコ 4 本又は葉巻 1 本までに制限する意思がある者。

(4) 妊娠の可能性がない女性。例えば、閉経後〔卵胞刺激ホルモン（FSH）検査が 40 UI/L 以上であり、少なくとも 12 ヵ月間月経がないことが確認された場合と定義〕、FSH が一貫して 30 UI/L 超、又は子宮全摘出術、両側卵巣摘出術、又は両側卵管結紮により外科的不妊となった女性。

(5) 性管切除しておらず妊娠可能なパートナーがいる男性又はそのパートナーは、治験薬投与前の少なくとも 1 回の月経周期、試験期間中及び治験薬の最終投与後 2 週間は医学的に適切な避妊方法を用いらなければならない。ホルモン避妊薬を使用している場合は、殺精子剤付きコンドームなど、承認された避妊法を追加で使用する必要がある。精管切除（無精子症であると医学的に証明されていること）を受けている男性は、追加の避妊は不要である。

男性は、妊娠可能な女性パートナーが、スクリーニングから治験薬の最終投与 2 週間後まで、医学的に許容された以下の避妊法のいずれかを用いることに同意したことを確認しなければならない：

a. ホルモン避妊薬（パートナーが治験薬を服用しないため）、男性用コンドームと殺精子剤の併用

b. 子宮内避妊器具（ホルモン又は非ホルモン）、男性用コンドームと殺精子剤の併用

c. 女性の卵管結紮、男性用コンドームと殺精子剤の併用

d. Depo Provera と男性用コンドームと殺精子剤の併用

同性愛者を含む禁欲は許される（6 ヵ月間の禁欲）。ただし、試験中に被験者が性的活動を行う場合、又は同性愛者のパートナーが異性と性的関係を有する場合、被験者は上記の要件を遵守することに同意しなければならない。

(6) 試験手順の実施前に書面による同意が得られた者。

(7) 治験責任医師の判断により、治験実施計画書の内容を遵守する意思がある者。

肝機能障害を有する者

(8) スクリーニング時及び Day -1 の入院時に、Child-Pugh スコアが 7～9 の中等度の肝機能障害である者、又は Child-Pugh スコアが 5～6 の軽度の肝機能障害である者。
(9) スクリーニング前 30 日以内に臨床的に意義のある臨床状態の変化がない者。
(10) 肝機能障害及び随伴症状と一致する状態であるが、その他の点で治験責任医師が健康であると判断した者。
(11) 腹水が認められ、スクリーニング前 3 ヵ月以内に穿刺をしていない者。
(12) 糖尿病を有する場合、治験責任医師により糖尿病が管理されていると判断された者。
(13) 基礎疾患の状態又は肝機能障害に関連する医学的状態を治療するための併用薬は許容される。治験薬投与の少なくとも 2 週間前及び投与期間中、一定用量の薬剤及び／又は治療レジメンを受けている者。

正常な肝機能の者

(14) スクリーニング時及び Day -1 の入院時に、肝疾患が認められず、正常な肝機能である者。臨床検査結果で血清ビリルビン、血清アルブミン、国際標準比（INR）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準範囲内である、又は治験責任医師により臨床的に意義がないと判断されていなければならない。
(15) スクリーニング時の身体検査、病歴、心電図、バイタルサイン及び臨床検査結果に基づき、治験責任医師が健康であると判断した者。
(16) 平均年齢（約±10 歳以内）、平均 BMI（約 20%以内）及び性別等の人口統計学的特性が中等度又は軽度の肝機能障害を有する被験者と類似している者。

除外基準：

全被験者

(1) 臨床的に意義のある心血管系、消化管系、腎臓系、呼吸器系、内分泌系、血液系、神経系、又は精神系の疾患若しくは異常がある者。
(2) 消化管手術又は薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある状態の者（例：胆嚢摘出術、胃切除術、無塩素症、消化性潰瘍疾患、胃腸の手術又は切除の既往を有する者。ただし、虫垂切除術及びヘルニア修復は許容される）。
(3) 投与前 8 週間以内に臨床的に意義のある疾患を有する、又は投与前 4 週間以内に臨床的に意義のある感染症を有する者。
(4) QT／補正 QT（QTc）間隔の顕著なベースライン延長〔例：Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）が 480 msec 超の反復的な延長〕、又は QTc 延長症候群若しくは突然死の家族歴を含む、臨床的に意義のある心電図異常を有する者。
(5) 後天性免疫不全症候群（AIDS）と診断されている、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陽性である者。
(6) Cockcroft-Gault 式で算出された推定クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満を含む臨床的に意義のある腎臓の臨床検査所見を有する者。

(7) スクリーニング前に他の薬剤の臨床試験に参加しており、他の治験薬の最終投与から 4 週間以内又は治験薬の半減期の 5 倍（いずれか長い期間）が経過していない者、又は現在他の臨床試験に登録している者。
(8) 初回投与前 7 日以内にグループフルーツ、スターフルーツ、セビリアオレンジ、又はこれらの製品を摂取した者。
(9) 初回投与前 7 日以内にカバ、エフェドラ（マオウ）、イチョウ、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、ヨヒンベ、ノコギリヤシ、朝鮮人参などのハーブ製剤／薬剤を摂取した者。
(10) 初回投与前 8 週間以内に血液又は血液製剤を使用若しくは提供した者、又は投与前 16 週間以内に 2 倍量の赤血球を提供した者。
(11) 初回投与前 4 週間以内に 10%を超える体重減少又は増加が認められ、これが入院のためのスクリーニングで既往及び体重により確認されている者（中等度の肝機能障害を有する者は除く）。
(12) 初回投与前 2 週間以内にチトクローム P450（CYP）3A（セント・ジョーンズ・ワートの場合は投与前 3 週間以内）の強い阻害剤若しくは誘導剤の投与を受けた者、又は投与期間中に使用する必要がある者。
(13) 治験薬及び／又は添加剤に対して過敏症を有する者。
(14) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は妊娠を予定している女性。
(15) 治験薬投与後 3 ヵ月以内に精子の提供又は子供の父親となる予定の男性。
(16) 治験責任医師又は治験依頼者により試験への参加に不適当と判断された者、又は治験責任医師により何らかの理由で試験を完了することができない状態にあると判断された者。

肝機能障害を有する者

(17) スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、収縮期血圧が 160 mmHg 超又は拡張期血圧が 100 mmHg 超の者。測定値が範囲外の場合は、スクリーニング時及び Day -1 の入院時に最大 2 回まで繰り返し測定することができる。
(18) スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、臨床的に意義のあるバイタルサイン異常が認められた者。
(19) 治験薬投与前 2 週間以内に、1 g/日超のアセトアミノフェンを使用していた者。
(20) コントロール不良又は重大な心疾患の既往又は現在、診断を受けており、試験参加に対する安全性の重大なリスクがある者。以下のいずれかを含む：直近の心筋梗塞、Day -1 の入院前 6 ヵ月以内のニューヨーク心臓協会クラス III 又は IV のうっ血性心不全、不安定狭心症、臨床的に重要な（症候性の）不整脈（例：持続性心室頻拍、ペースメーカーなしの 2 度又は 3 度の房室ブロック）、コントロール不良の高血圧。
(21) スクリーニング前 3 ヵ月以内にギルバート症候群、肝移植、ウィルソン病、自己免疫性肝疾患、食道静脈瘤出血が認められた者。ただし、スクリーニング前 3 ヵ月以内にバンディング手術、既知の胃静脈瘤、自然発生的な細菌性腹膜炎又は穿刺、胆汁うっ滞性肝疾患（原発性胆汁性肝硬変又は原発性硬化性胆管炎など）、過去 2 年以内の胆汁性敗血症の既往、又は門脈大循環シャントによる治療が成功した者を除く。
(22) 肝細胞癌と診断された者。

（23）治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターのいずれかの判断で、肝機能障害の臨床徴候及び／又は臨床検査徴候が広範に変化又は悪化し、急性肝炎若しくは肝炎の悪化、肝機能の変動、又は肝機能の急速な悪化が認められる者。
（24）スクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の入院時に薬物検査が陽性であった者。ただし、薬物検査で陽性であっても、既承認の併用薬によるものと判断された場合は除外されない。
（25）直近又は現在、アルコールを乱用している者、スクリーニング時若しくは Day -1 の入院時にアルコール検査で陽性の者又は治験責任医師の判断により被験者の安全性若しくは試験手順の遵守に影響を及ぼすと判断された者。
（26）投与後 2 週間以内に肝機能障害を悪化させることが既知の治療を受けている者。
（27）スクリーニング時に活動性肝炎感染の治療のために抗ウイルス療法を受けている者。
（28）スクリーニング時に以下の臨床的に意義のある臨床検査所見を有する者：
a. ヘモグロビンが 8.5 g/dL 未満
b. 血小板数が 25,000/mm^3 未満
c. ALT 又は AST が ULN の 5 倍超
d. B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性及び／又は B 型肝炎コア抗体陽性

正常の肝機能の者
（29）スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、収縮期血圧が 150 mmHg 超又は拡張期血圧が 95 mmHg 超の者。測定値が範囲外の場合は、スクリーニング時及び初回投与前に最大 2 回まで繰り返し測定することができる。
（30）臨床的に意義のある肝臓の疾患又は異常を有する者。
（31）スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、身体検査、バイタルサイン、又は臨床検査で臨床的に意義のある正常範囲からの逸脱が認められている者。
（32）HBsAg 及び／又は B 型肝炎コア抗体、C 型肝炎ウイルス（HCV）、又は C 型肝炎抗体によって評価された B 型肝炎ウイルス（HBV）陽性が既知である者。陽性結果を確認するために、C 型肝炎ウイルスのリフレックス検査を実施する。
（33）スクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物若しくはアルコールの誤用歴がある、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の入院時に薬物検査が陽性の者。
（34）初回投与 2 週間以内に、市販薬若しくはビタミン剤を含む処方薬又は非処方薬を服用した者。

2.7.6.8.1.4 被験者数

計画被験者数:最大 24 例〔中等度肝機能障害 8 例、軽度肝機能障害 8 例（組み入れる場合）、正常肝機能 8 例〕

登録被験者数：16 例（中等度肝機能障害 8 例、正常肝機能 8 例）

2.7.6.8.1.5 投与方法、投与量及び投与時間

フルキンチニブは、1 mg 及び 5 mg のカプセルとして供給される。中等度の肝機能障害を有する被験者にはフルキンチニブ 2 mg（1 mg カプセル×2）を、軽度の肝機能障害を有する

又は正常な肝機能の被験者にはフルキンチニブ 5 mg（5 mg カプセル×1）を単回経口投与する。被験者は治験薬投与前 10 時間以上絶食後、投与当日（Day 1）の朝にフルキンチニブを単回投与された。投与後 2 時間は絶食とし、その後、軽食（低脂肪食）を提供した。昼食は投与 4 時間後に提供した。

2.7.6.8.1.6 評価項目

主要評価項目：

- AUC_t：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（データから算出可能な場合）
- C_{max}：最高血漿中濃度

副次評価項目：

- 重篤な有害事象を含むすべての有害事象の評価、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査所見に基づく安全性評価。
- 代謝物 M11 の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）

2.7.6.8.1.7 解析方法

（1）PK の統計解析方法

血漿中フルキンチニブ及び代謝物 M11 の濃度データから、[redacted] ソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析法にて各種 PK パラメータを算出した。測定した各 PK パラメータの記述統計量をコホート別に要約して一覧表にした。フルキンチニブ及び代謝物 M11 の血漿中濃度－時間プロファイルをコホート別に線形及び片対数スケールでプロットした。

コホートを固定効果とした 1 元配置分散分析モデルを用いて、対数変換したフルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）における統計学的比較解析を実施した。中等度の肝機能障害コホート（被験コホート）の肝機能正常コホート（対照コホート）に対する幾何平均値比を算出し、2 つの片側検定と一致する幾何平均値比の 90%信頼区間（CI）を示した。

（2）安全性の統計解析方法

安全性解析には [redacted] 社の統計ソフトウェア v[redacted] を用いて実施した。

連続変数は記述統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリー変数は集計値及び割合を用いて要約した。脱落又はその他の理由により個々のデータが欠測していた場合、データは欠測を除いた症例数に基づいて要約した。

有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5.0 版に従って評価し、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 25.0 版を用いてコード化した。有害事象の発現頻度は、該当する器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の用語を用いて要約した。

血液学的検査、生化学的検査、凝固検査及び尿検査において、ベースラインから各検体採取時点の変化及び臨床検査値異常の発現頻度をコホート別に記述的に要約した。臨床検査値

はコホート別及び被験者別に一覧化した。臨床的に意義のある臨床検査値を特定するため、検査結果は NCI CTCAE 第 5.0 版に従って評価した。

バイタルサイン及び心電図について、実測値、ベースラインからの変化量をコホート別、測定時点別に記述的に要約した。

2.7.6.8.2 試験成績

PK の中間解析では、中等度の肝機能障害コホートの被験者の全身曝露量は、過去のデータと比較して 2 倍以下であることが示された。軽度の肝機能障害を有する被験者は組み入れられなかった。

2.7.6.8.2.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験には非がん患者 16 例（中等度肝機能障害 8 例、正常肝機能 8 例）が登録され、全例が試験を完了した。16 例全例を Safety Population 及び PK Evaluable Population とした（2021-013-00US1 試験　治験総括報告書　表 14.1.1）。

中等度の肝機能障害を有する被験者の人口統計学的特性、ベースライン特性を表 2.7.6.8-1 に示す。

中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例の内訳は、男女とも各 4 例（50.0%）であった。いずれも白人（8 例、100%）であり、3 例（37.5%）がヒスパニック系又はラテン系であった。年齢及び BMI の平均値（標準偏差）は、それぞれ 63.0（4.90）歳及び 28.89（3.721）kg/m^2 であった。

正常な肝機能の被験者 8 例の内訳は、男女とも各 4 例（50.0%）であった。白人が 6 例（75.0%）、黒人が 1 例（12.5%）、混血種が 1 例（12.5%）であり、4 例（50.0%）がヒスパニック系又はラテン系であった。年齢及び BMI の平均値（標準偏差）は、それぞれ 59.5（3.25）歳及び 27.75（2.008）kg/m^2 であった。正常な肝機能の被験者 8 例の性別、平均年齢及び平均 BMI は、中等度の肝機能障害を有する被験者と類似していた。

いずれの被験者にも臨床的に意義のある病歴又は手術歴はなかった。中等度の肝機能障害を有する被験者の大半（7 例、87.5%）が試験期間中に併用薬の使用歴を有し、中等度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能の被験者の各 1 例（12.5%）が前治療歴を有していた。

表 2.7.6.8-1　人口統計学的特性及びベースライン特性

	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=8)	All Subjects (N=16)
Age (years)			
n	8	8	16
Mean (SD)	63.0 (4.90)	59.5 (3.25)	61.3 (4.40)
Media n	61.0	59.5	60.5
Min, Max	59, 72	56, 65	56, 72
Sex, n (%)			
Male	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (50.0%)
Femal	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (50.0%)
Non-childbearing Potential[a]	4 (100.0%)	4 (100.0%)	8 (100.0%)
Race, n (%)			
White	8 (100.0%)	6 (75.0%)	14 (87.5%)
Black or African American	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
Asian	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Multiple	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
Other	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	3 (37.5%)	4 (50.0%)	7 (43.8%)
Not Hispanic or Latino	5 (62.5%)	4 (50.0%)	9 (56.3%)
BMI (kg/m^2)			
n	8	8	16
Mean (SD)	28.89 (3.721)	27.75 (2.008)	28.32 (2.947)
Media n	28.75	27.90	28.10
Min, Max	24.0, 34.2	24.7, 30.9	24.0, 34.2

BMI=body mass index; max=maximum; min=minimum; n=number of subjects with nonmissing PK parameter values; N=total number of subjects in safety population; SD=standard deviation.
Note: Percentages were calculated using N as denominator.
a. Percentage was calculated using total female count as denominator.
Source: Table 14.1.2

2.7.6.8.2.2 曝露

16 例（中等度肝機能障害 8 例、正常肝機能 8 例）全例がフルキンチニブを単回投与され、試験を完了した。

2.7.6.8.2.3 フルキンチニブの PK

中等度の肝機能障害を有する被験者（8 例）から得られた用量補正後の平均血漿中フルキンチニブ濃度－時間プロファイルを、正常な肝機能の被験者（8 例）と並べて線形スケール及び片対数スケールでプロットした（図 2.7.6.8-1）。中等度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能の被験者のフルキンチニブの PK パラメータ（体重及び用量で補正した PK パラメータを含む）を表 2.7.6.8-2 に示す。また、中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能の被験者との間での用量補正後のフルキンチニブの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の比較解析結果を表 2.7.6.8-3 に示す。

中等度の肝機能障害を有する被験者（8 例）にフルキンチニブ 2 mg を単回投与したとき、フルキンチニブの t_{max} の中央値は 1.5 時間であり、フルキンチニブ 5 mg を単回投与した正常

な肝機能の被験者（3.0 時間）と比較して短かった。$t_{1/2}$ は、中等度の肝機能障害を有する被験者で 47.3 時間、正常な肝機能の被験者で 45.1 時間であった。全身クリアランス（CL/F）は、正常な肝機能の被験者（15.3 mL/min）と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者（17.4 mL/min）でわずかに高かった。終末相における見かけの分布容積（V_z/F）は、中等度の肝機能障害を有する被験者で 64.8 L、正常な肝機能の被験者で 56.1 L であった。

用量 5 mg で補正した場合、中等度の肝機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの C_{max} は正常な肝機能の被験者と同程度であり、AUC（AUC_t 及び AUC_∞）は約 10%低下した。正常な肝機能の被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 1.04、0.89 及び 0.91 であった。これらの 90% CI は、C_{max} が（0.87, 1.24）、AUC_t が（0.64, 1.23）及び AUC_∞が（0.66, 1.26）であり、いずれも 1 を含んでいた。

血漿中のフルキンチニブのタンパク結合率は、中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能の被験者で同程度であった。フルキンチニブの非結合型分率の平均値は、中等度の肝機能障害を有する被験者で 6.36%、正常な肝機能の被験者で 5.91%であった。用量及びフルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの PK パラメータ（C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞）は、中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能の被験者で同程度であった。タンパク質（α1-酸性糖タンパク質、アルブミン及び総タンパク質）濃度も両被験者集団間で同程度であった。

表 2.7.6.8-2　中等度の肝機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの PK パラメータ（PK Evaluable Population）

Parameter	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=8)
AUC_t (h･ng/mL)	1968 (43.7)	5540 (32.0)
AUC_∞ (h･ng/mL)	2083 (42.2)	5712 (33.0)
C_{max} (ng/mL)	49.2 (23.2)	118 (16.4)
t_{max} (h)	1.50 (0.500-3.00)	3.00 (2.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	47.3 (13.7)	45.1 (11.5)
CL/F (mL/min)	17.4 (8.52)	15.3 (5.37)
V_z/F (L)	64.8 (14.9)	56.1 (11.5)
Dose-Normalized AUC_t (h･ng/mL)[a]	4919 (43.7)	5540 (32.0)
Dose-Normalized AUC_∞ (h･ng/mL)[a]	5207 (42.2)	5712 (33.0)
Dose-Normalized C_{max} (h･ng/mL)[a]	123 (23.2)	118 (16.4)
Weight-Normalized CL/F (mL/min/kg)	0.211 (0.103)	0.195 (0.0520)
Weight-Normalized V_z/F (L/kg)	0.781 (0.146)	0.721 (0.0993)
AUC_{t_unb} (h•ng/mL)	124 (47.9)	324 (34.5)
AUC_{∞_unb} (h･ng/mL)	131 (45.4)	334 (35.4)
C_{max_unb} (ng/mL)	3.09 (33.2)	6.93 (22.9)
Dose-Normalized AUC_{t_unb} (h･ng/mL)[a]	310 (47.9)	324 (34.5)
Dose-Normalized AUC_{∞_unb} (h･ng/mL)[a]	328 (45.4)	334 (35.4)
Dose-Normalized C_{max_unb} (h･ng/mL)[a]	7.74 (33.2)	6.93 (22.9)
Fraction unbound (%)	6.36 (0.973)	5.91 (0.882)
Alpha1-acid glycoprotein (mg/mL)	0.376 (0.119)	0.354 (0.130)
Albumin (mg/mL)	51.7 (8.05)	56.6 (4.73)
Total protein (mg/mL)	76.8 (9.99)	82.6 (12.1)

AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variationpercentage; max=maximum; min=minimum; N=total number of subjects in the PK Evaluable Population; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; unb=unbound; V_z/F=apparent volume of distribution.

Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min-max); Other parameters are presented as mean (SD).

a Dose normalized to 5 mg. Moderate hepatic impairment cohort received fruquintinib 2 mg and normal hepatic function cohort received fruquintinib 5 mg.

Source: Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.4, Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6 and Table 14.2.1.7.

表 2.7.6.8-3　中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能の被験者におけるフルキンチニブの PK パラメータの比較解析の要約（PK Evaluable Population）

		Cohort Geometrics LSMs						
Parameter	(Unit)	Moderate Hepatic Impairment	(n)	Normal Hepatic Function	(n)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Total CV%
C_{max}	ng/mL	122.90	8	118.46	8	1.04	0.87, 1.24	20.1
AUC_t	h•ng/mL	4919.43	8	5540.14	8	0.89	0.64, 1.23	38.2
AUC_∞	h•ng/mL	5207.28	8	5712.25	8	0.91	0.66, 1.26	37.8

ANOVA=analysis of variance; AUC_∞=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; BMI=body mass index; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; LSM=least-squares mean; MSE=mean square error; n=number of subjects with nonmissing PK parameters; PK=pharmacokinetic.

Note: Normal hepatic function cohort matched by sex, mean age, and mean BMI to moderate hepatic impairment cohort.

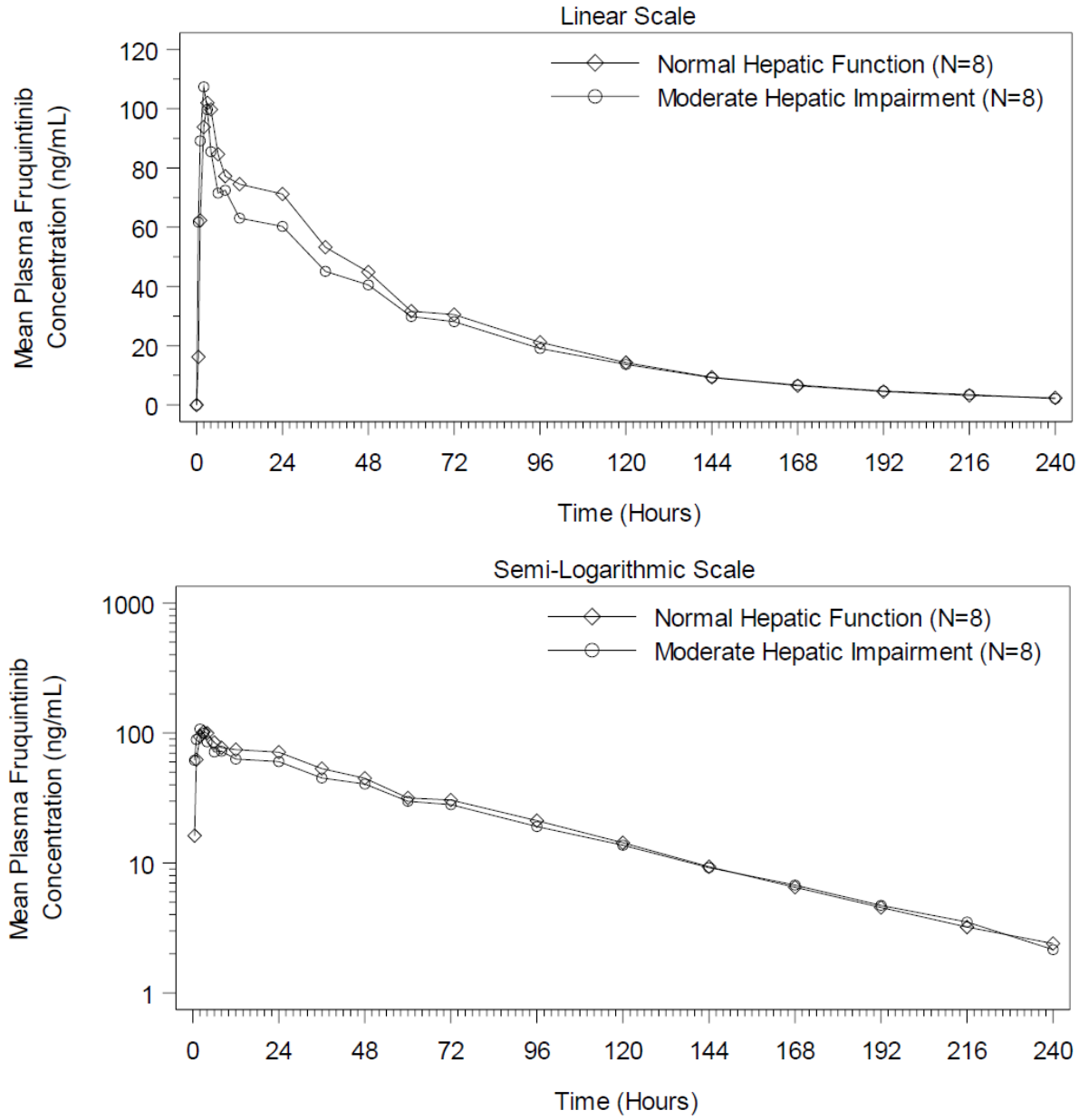
The ANOVA model includes cohort as a fixed effect.

Total CV%=100×(square root (exp[MSE]-1)), where MSE=residual variance from the ANOVA.

Test Group: Moderate Hepatic Impairment dose normalized to 5 mg; Reference Group: Normal Hepatic Function.

Source: Table 14.2.1.3

図 2.7.6.8-1　コホート別の用量で補正した平均血漿中フルキンチニブ濃度－時間プロファイル（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Note: Dose-normalized to 5 mg.
Source: Table 14.2.1.1

2.7.6.8.2.4 代謝物 M11 の PK

中等度の肝機能障害を有する被験者（8 例）から得られた用量補正後の平均血漿中 M11 濃度－時間プロファイルを、正常な肝機能の被験者（8 例）と線形スケール及び片対数スケールでプロットした（図 2.7.6.8-2）。中等度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能の被験者の M11 の PK パラメータを表 2.7.6.8-4 に示す。また、中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能の被験者との間での M11 の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の比較解析結果を表 2.7.6.8-5 に示す。

中等度の肝機能障害を有する被験者（8 例）にフルキンチニブ 2 mg を単回投与したとき、M11 の t_{max} の中央値は 72.0 時間であり、フルキンチニブ 5 mg を単回投与した正常な肝機能の被験者（66.0 時間）と比較してわずかに長かった。$t_{1/2}$ の平均値は、正常な肝機能の被験者（73.1 時間）と比較して、中等度の肝機能障害を有する被験者（124.0 時間）で長かった。

用量 5 mg で補正した場合、中等度の肝機能障害を有する被験者における M11 の C_{max} 及び AUC_t は正常な肝機能の被験者と比較してそれぞれ約 17%及び 24%低く、AUC_∞は正常な肝機能の被験者と同程度であった。正常な肝機能の被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.83、0.76 及び 0.99 であった。90% CI は、C_{max} が（0.61, 1.14）、AUC_t が（0.46, 1.27）及び AUC_∞が（0.59, 1.65）で 1 を含んでいた。

中等度の肝機能障害を有する被験者では、すべての値が定量限界未満であったため、M11 の非結合型分率を推定できなかった。

表 2.7.6.8-4　中等度の肝機能障害を有する被験者における M11 の PK パラメータ（PK Evaluable Population）

Parameter	Moderate Hepatic Impairment (N=8)	Normal Hepatic Function (N=8)[b]
AUC_t (h･ng/mL)	493 (83.9)	1623 (38.9)
AUC_∞ (h･ng/mL)	764 (82.0)	1934 (42.7)
C_{max} (ng/mL)	3.86 (41.5)	11.6 (31.1)
t_{max} (h)	72.0 (24.0, 120)	66.0 (48.0, 96.0)
$t_{1/2}$ (h)	124 (115)	73.1 (28.3)
Dose-Normalized AUC_t (h･ng/mL)[a]	1233 (83.9)	1623 (38.9)
Dose-Normalized AUC_∞ (h･ng/mL)[a]	1911 (82.0)	1934 (42.7)
Dose-Normalized C_{max} (h･ng/mL)[a]	9.64 (41.5)	11.6 (31.1)
AUC_{t_unb} (h•ng/mL)	NR[b]	111 (32.9)[b]
AUC_{∞_unb} (h･ng/mL)	NR[b]	125 (28.7)[b]
C_{max_unb} (ng/mL)	NR[b]	0.774 (39.7)[b]
Dose-Normalized AUC_{t_unb} (h･ng/mL)[a]	NR[b]	111 (32.9)[b]
Dose-Normalized AUC_{∞_unb} (h･ng/mL)[a]	NR[b]	125 (28.7)[b]
Dose-Normalized C_{max_unb} (h･ng/mL)[a]	NR[b]	0.774 (39.7)[b]
Fraction unbound (%)	BLQ (NC)[b]	5.27 (0.578)[b]
MPR AUC_∞	0.408 (0.190)	0.365 (0.119)
MPR AUC_t	0.272 (0.0747)	0.318 (0.116)
MPR C_{max}	0.0886 (0.0392)	0.105 (0.0358)

AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; BLQ=below the lower limit of quantitation; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variationpercentage; max=maximum; min=minimum; MPR=metabolite-to-parent ratio; N=number of subjects in the PK Evaluable Population; NC=not calculated; NR=not reported; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{½}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; unb=unbound.

Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min-max); Other parameters are presented as mean (SD).

a Dose normalized to 5 mg. Moderate hepatic impairment cohort received fruquintinib 2 mg and normal hepatic function cohort received fruquintinib 5 mg.

b Fraction unbound for most M11 samples were BLQ (0.1 ng/mL); fraction unbound could only be calculated for 3 of the 8 subjects with normal hepatic function and none of the subjects with moderate hepatic impairment.

Source: Table 14.2.1.7, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.4 and Table 14.2.2.5

表 2.7.6.8-5　中等度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能の被験者における M11 の PK パラメータのの比較解析の要約（PK Evaluable Population）

		Cohort Geometrics LSMs						
Parameter	(Unit)	Moderate Hepatic Impairment	(n)	Normal Hepatic Function	(n)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Total CV%
C_{max}	ng/mL	9.64	8	11.58	8	0.83	0.61, 1.14	36.6
AUC_t	h•ng/mL	1232.99	8	1623.07	8	0.76	0.46, 1.27	63.3
AUC_∞	h•ng/mL	1911.21	8	1934.11	8	0.99	0.59, 1.65	63.7

ANOVA=analysis of variance; AUC_∞=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; BMI=body mass index; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; LSM=least-squares mean; MSE=mean square error; n=number of subjects with nonmissing PK parameters; PK=pharmacokinetic.

Note: Normal hepatic function cohort matched by sex, mean age, and mean BMI to moderate hepatic impairment cohort.

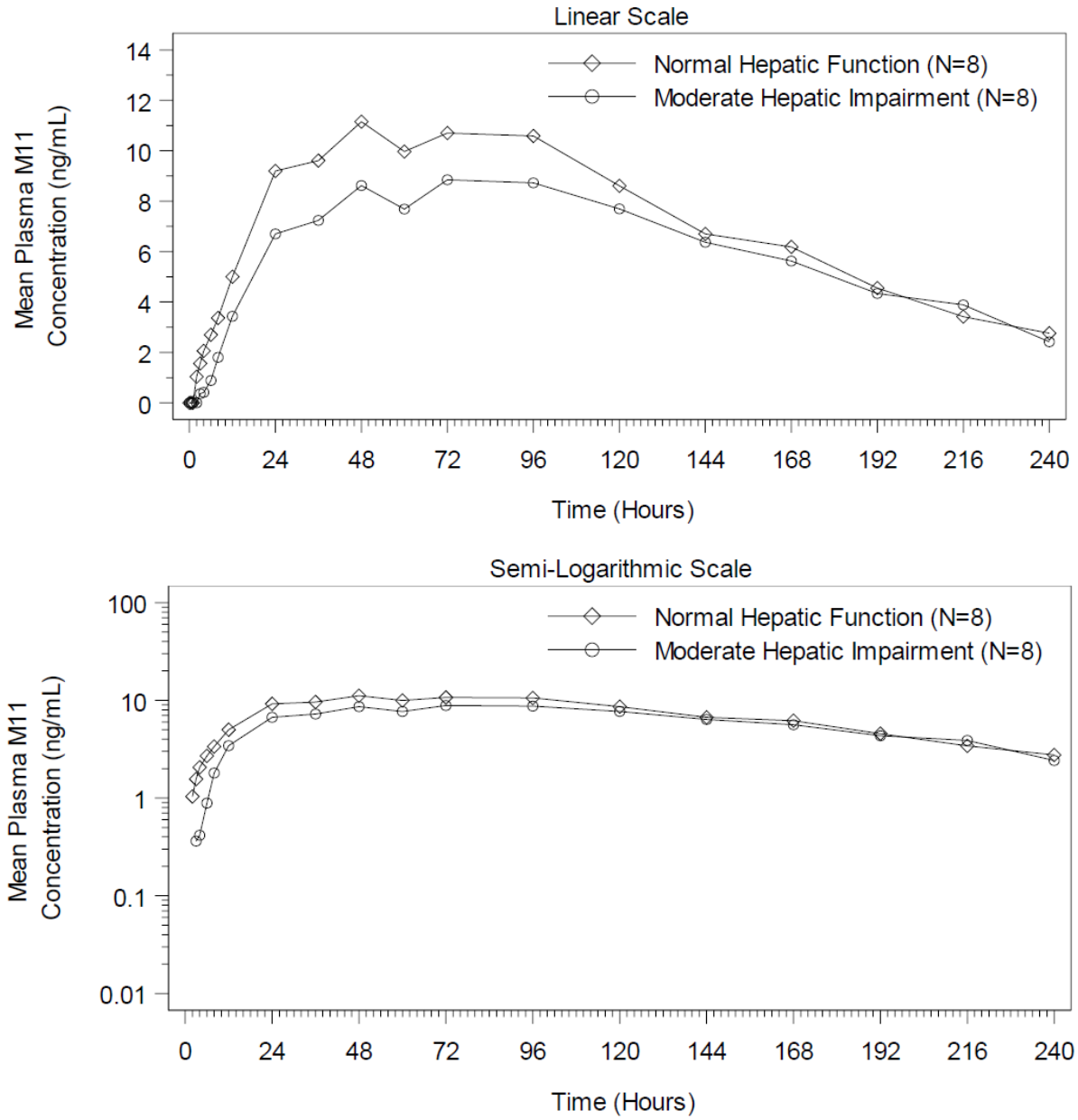
The ANOVA model includes cohort as a fixed effect.

Total CV%=100×(square root (exp[MSE]-1)), where MSE=residual variance from the ANOVA.

Test Group: Moderate hepatic impairment dose-normalized to 5 mg; Reference Group: Normal hepatic function.

Source: Table 14.2.2.3

図 2.7.6.8-2　コホート別の用量で補正した平均血漿中 M11 濃度－時間プロファイル（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Note: Dose-normalized to 5 mg.
Source: Table 14.2.2.2

2.7.6.8.2.5 安全性

中等度の肝機能障害を有する被験者にフルキンチニブ 2 mg を単回投与したとき、及び正常な肝機能の被験者にフルキンチニブ 5 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

本試験では計 4 例（25.0%）に 5 件（Grade 1 の頭痛 3 件、Grade 1 の浮動性めまい及び Grade 2 の尿路感染各 1 件）の有害事象が認められ、これらの事象はすべて中等度の肝機能障害を有する被験者で認められた。4 例中 3 例（18.8%）に認められた有害事象（頭痛 2 件及び浮動性めまい 1 件）は、治験薬と関連ありと判断された。認められたすべての有害事象は非重篤

であり、いずれも処置を受けずに回復した。試験期間中に重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、又は死亡は認められなかった。

臨床検査結果、バイタルサイン、心電図及び身体検査の評価から臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.8.2.6 結論

- フルキンチニブの用量 5 mg で補正した場合、中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する被験者におけるフルキンチニブの曝露量パラメータ C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は、正常な肝機能の被験者と比較して同程度であった。正常な肝機能の被験者に対する中等度の肝機能障害を有する被験者の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の比は、それぞれ 1.04、0.89 及び 0.91 であった。90% CI は、C_{max}（0.87, 1.24）、AUC_t（0.64, 1.23）及び AUC_∞（0.66, 1.26）であり、1 を含んでいた。
- M11 の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は、中程度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能の被験者で同程度であり、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の点推定値は、それぞれ 0.83、0.76 及び 0.99 であった。90% CI は C_{max}（0.61, 1.14）、AUC_t（0.46, 1.27）及び AUC_∞（0.59, 1.65）であり、1 を含んでいた。
- 中等度の肝機能障害を有する被験者にフルキンチニブ 2 mg を単回投与したとき、及び正常な肝機能の被験者にフルキンチニブ 5 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.9 海外第 1 相試験（2021-013-00US2 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

試験の標題

An Open-label, Phase 1 Study to Assess the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Fruquintinib

実施医療機関

3 施設（米国）

試験期間

最初の被験者の同意取得日：2022 年 ■ 月 ■ 日

最後の被験者の最終来院日：2023 年 6 月 26 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.9.1 試験方法

2.7.6.9.1.1 試験の目的

主要目的：

・重度及び中等度の腎機能障害がフルキンチニブ単回経口投与後のフルキンチニブの PK に及ぼす影響を検討する。

副次目的：

・重度及び中等度の腎機能障害を有する被験者を対象として、フルキンチニブを単回経口投与したときの安全性を評価する。

・重度及び中等度の腎機能障害を有する被験者を対象として、フルキンチニブを単回経口投与したときの M11 の PK を検討する。

2.7.6.9.1.2 試験デザイン

本試験は、非がん患者を対象とした第 1 相、多施設共同、非盲検、単回投与、単一期間、逐次試験であった。重度の腎機能障害を有する被験者（コホート 2）及び中等度の腎機能障害を有する被験者（コホート 3）を組み入れた。正常な腎機能を有する被験者（コホート 1）8 例は、他のすべての被験者（重度及び中等度の腎機能障害を有する被験者）が試験を完了した後に登録し、重度及び中等度コホートの平均値から性別、年齢（約±10 歳以内）及び body mass index（BMI）（約±20%以内）を対応させることとした。

下記の Cockcroft-Gault 式による腎機能分類に基づき被験者を組み入れた：

CLCr = (140 – Age in years) × (Weight in kg) / ([Serum creatinine in mg/dL × 72]) × (0.85 if female)

クレアチニンクリアランス（CLCr）が 15～29 mL/min の被験者は重度腎機能障害コホート、30～59 mL/min 以下の被験者は中等度腎機能障害コホート、CLCr が 90 mL/min 以上の被験者は正常な腎機能コホートに組み入れることとした。

本試験は、スクリーニング期、単回投与期 1 期からなる非盲検投与期及び試験終了（EOS）／早期中止期で構成された。スクリーニングは治験薬投与前 28 日以内に実施した。Day 1 を治療期開始日とした。

被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 11 又は早期中止時の EOS 評価完了後に退院した。

腎機能低下によりフルキンチニブの曝露量が増加する可能性を考慮して、重度の腎機能障害を有する被験者（コホート 2）にはフルキンチニブ 2 mg を、中等度の腎機能障害を有する被験者（コホート 3）又は正常な腎機能を有する被験者（コホート 1）にはフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与した。

被験者にフルキンチニブ単回投与後の PK パラメータを推定するのに十分な数の PK 検体採取が行われなかった場合、コホートあたりの PK プロファイル数を十分確保するため、治験依頼者及び治験責任医師の判断で被験者を補充した。

2.7.6.9.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

<u>全被験者</u>

(1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上 82 歳以下の男女。

(2) スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 超 40 kg/m^2 以下で体重が 50 kg 超の者。

(3) 非喫煙者又は軽喫煙者で、1 日当たりタバコ 10 本、葉巻 2 本、パイプ 2 本、又はその他のニコチン（例：蒸気、嗅ぎタバコ、ガム）当量以下は許容する。投与期間中の喫煙を 1 日当たりタバコ 4 本又は葉巻 1 本までに制限する意思がある者。

(4) 妊娠の可能性がない女性。例えば、閉経後〔卵胞刺激ホルモン（FSH）検査が 40 UI/L 以上で少なくとも 12 ヵ月間月経がないことが確認された場合と定義〕、又は子宮全摘出術、両側卵巣摘出術若しくは両側卵管結紮により外科的に不妊となった女性。

(5) 性管切除しておらず、妊娠可能なパートナーがいる男性又はそのパートナーは、治験薬投与前の少なくとも 1 回の月経周期及び試験期間中及び治験薬の最終投与後 2 週間は医学的に適切な避妊方法を用いらなければならない。ホルモン避妊薬を使用している場合は、殺精子剤付きコンドームなど、承認された避妊法を追加で使用する必要がある。精管切除（無精子症であると医学的に証明されていること）を受けている男性は、追加の避妊は不要である。

男性は、妊娠可能な女性パートナーが、スクリーニングから治験薬の最終投与 2 週間後まで、医学的に許容された以下の避妊法のいずれかを用いることに同意したことを確認しなければならない：

a. ホルモン避妊薬（パートナーが治験薬を服用しないため）、男性用コンドームと殺精子剤の併用
b. 子宮内避妊器具（ホルモン又は非ホルモン）、男性用コンドームと殺精子剤の併用
c. 女性の卵管結紮、男性用コンドームと殺精子剤の併用
d. Depo Provera と男性用コンドームと殺精子剤の併用

同性愛者を含む禁欲は許される（6 ヵ月間の禁欲）。ただし、試験中に被験者が性的活動を行う場合、又は同性愛者のパートナーが異性と性的関係を有する場合、被験者は上記の要件を遵守することに同意しなければならない。

(6) 試験手順の実施前に書面による同意が得られた者。

(7) 治験責任医師の判断により、治験実施計画書の内容を遵守する意思がある者。

腎機能障害を有する者

(8) スクリーニング時及び Day -1 の入院時に Cockcroft-Gault 式で算出した CLCr が 15～29 mL/min（重度の腎機能障害を有する者）又は 30～59 mL/min（中等度の腎機能障害を有する者）である者。スクリーニング時及び Day -1 の入院時の CLCr の差は 30%以下でなければならない。

(9) スクリーニング前 30 日以内に臨床的に意義のある臨床状態の変化がない者。

(10) 腎機能障害及び随伴症状と一致する状態であるが、その他の点で治験責任医師が健康であると判断した者。

(11) 糖尿病を有する場合、治験責任医師により糖尿病が管理されていると判断された者。

(12) 基礎疾患の状態又は腎機能障害に関連する医学的状態を治療するための併用薬は許容される。治験薬投与の少なくとも 2 週間前及び投与期間中、一定用量の薬剤及び／又は治療レジメンを受けている者。

正常な腎機能を有する被験者

(13) スクリーニング時及び Day -1 の入院時に、腎疾患が認められず、正常な腎機能（Cockcroft-Gault 式に基づく CLCr ≥90 mL/min）を有する者。血清尿素、血清蛋白、血清ビリルビン、血清アルブミンの臨床検査値が基準範囲内である、又は治験責任医師若しくは治験依頼者により臨床的に意義がないと判断された者。

(14) スクリーニング時の身体検査、病歴、心電図、バイタルサイン及び臨床検査結果に基づき、治験責任医師が健康であると判断した者。

(15) 平均年齢（約±10 歳以内）、平均 BMI（約±20%以内）及び性別の人口統計学的特性が中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者と類似している者。

除外基準：

全被験者

(1) 臨床的に意義のある心血管系、肝臓系（ALT 若しくは AST が ULN の 2 倍超、又はアルブミンが 2.8 g/dL 未満）消化管系、腎臓系、呼吸器系、内分泌系、血液系、神経系、精神系の疾患又は異常がある者。

(2) 消化管手術又は薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある状態の者（例：胃切除術、無塩素症、消化性潰瘍疾患、胃腸の手術又は切除の既往を有する者。ただし、胆嚢摘出術、虫垂切除術及びヘルニア修復は許容される）。

(3) 投与前 8 週間以内に臨床的に意義のある疾患を有する、又は投与前 4 週間以内に臨床的に意義のある感染症を有する者。

（4）QT／補正 QT 間隔（QTc）の顕著なベースライン延長〔例：Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が 480 msec 超の反復的な延長〕、又は QTc 延長症候群若しくは突然死の家族歴を含む、臨床的に意義のある心電図異常を有する者。
（5）後天性免疫不全症候群（AIDS）と診断されている、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査、B 型肝炎ウイルス（HBV）検査、C 型肝炎ウイルス（HCV）検査で陽性の者。
（6）スクリーニング前に他の薬剤の臨床試験に参加しており、投与前 4 週間以内又は治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間に他の治験薬の投与を受けた、又は現在他の臨床試験に登録している者。
（7）投与前 7 日以内にグループフルーツ、スターフルーツ、セビリアオレンジ、又はこれらの製品を摂取した者。
（8）投与前 7 日以内にカバ、エフェドラ（マオウ）、イチョウ、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、ヨヒンベ、ノコギリヤシ、朝鮮人参などのハーブ製剤／薬剤を摂取した者。
（9）投与前 8 週間以内に血液若しくは血液製剤を使用又は提供した患者、又は投与前 16 週間以内に 2 倍量の赤血球を提供した者。
（10）スクリーニング時の体重測定及び直近の病歴で記録された、投与前 4 週間以内に 10%を超える体重減少又は増加が認められた者。
（11）投与前 2 週間以内にチトクローム P450（CYP）3A（セント・ジョーンズ・ワートの場合は投与前 3 週間以内）の強い阻害剤若しくは誘導剤の投与を受けた者、又は投与期間中に使用する必要がある者。
（12）治験薬及び／又は添加剤に対して過敏症を有する者。
（13）妊娠中若しくは授乳中の女性、又は妊娠を予定している女性。
（14）治験薬投与後 3 ヵ月以内に精子の提供又は子供の父親となる予定の男性。
（15）治験責任医師又は治験依頼者により試験への参加に不適当と判断された者、又は治験責任医師により何らかの理由で試験を完了することができない状態にあると判断された者。

腎機能障害を有する者

（16）スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、収縮期血圧が 180 mmHg 超又は拡張期血圧が 100 mmHg 超の者。測定値が範囲外の場合は、スクリーニング時及び Day -1 の入院時に最大 2 回まで繰り返し測定することができる。
（17）スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、臨床的に意義のあるバイタルサイン異常が認められた者。
（18）治験薬投与前 2 週間以内に、1 g/日超のアセトアミノフェンを使用していた者。
（19）スクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用の既往がある、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の入院時に薬物検査が陽性であった者。ただし、薬物検査で陽性であっても、既承認の併用薬によるものと判断された場合は除外されない。
（20）臨床的に意義のある身体所見（例：腎機能障害を有する患者の重度の浮腫）、臨床検査値又は心電図所見〔腎機能障害又は基礎疾患（例：糖尿病、高血圧）〕に関連するパラメータは除く〕が認められ、治験責任医師により試験実施又は結果の解釈に影響を及ぼす可能性があると判断された者。

（21）腎臓の移植歴を有する者。
（22）複数回の静脈穿刺又は深部筋肉内注射を妨げる可能性のある既知の重大な出血性素因（食道静脈瘤からの直近の出血歴等）を有する者。
（23）初回投与前 2 週間以内に腎機能障害の臨床徴候及び／又は臨床検査値が広範に変化若しくは悪化し、急性腎炎若しくは腎炎の悪化、腎機能の変動、又は腎機能の急速な悪化が認められる者。

正常な腎機能を有する者

（24）スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、収縮期血圧が 150 mmHg 超又は拡張期血圧が 95 mmHg 超の者。測定値が範囲外の場合は、スクリーニング時及び Day -1 の入院時に最大 2 回まで繰り返し測定することができる。
（25）臨床的に意義のある腎臓の疾患又は異常を有する者。
（26）スクリーニング時又は Day -1 の入院時に、身体検査、バイタルサイン、又は臨床検査で臨床的に意義のある正常範囲からの逸脱が認められている者。
（27）スクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物若しくはアルコールの誤用歴がある、又はスクリーニング時若しくは Day -1 の入院時に薬物検査が陽性の者。
（28）初回投与 2 週間以内に、市販薬若しくはビタミン剤を含む処方薬又は非処方薬を服用した者。

2.7.6.9.1.4 被験者数

計画被験者数：最大 24 例（重度腎機能障害 8 例、中等度腎機能障害 8 例、正常腎機能 8 例）

登録被験者数：24 例（重度腎機能障害 8 例、中等度腎機能障害 8 例、正常腎機能 8 例）

2.7.6.9.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

フルキンチニブは、1 mg 及び 5 mg のカプセルとして供給される。重度の腎機能障害を有する被験者にはフルキンチニブ 2 mg（1 mg カプセル×2）を、中等度の腎機能障害を有する又は正常な腎機能を有する被験者にはフルキンチニブ 5 mg（5 mg カプセル×1）を単回経口投与する。被験者は治験薬投与前 10 時間以上絶食後、投与当日（Day 1）の朝にフルキンチニブを単回投与した。投与後 2 時間は絶食とし、その後、軽食（低脂肪食）を提供した。昼食は投与 4 時間後に提供した。

2.7.6.9.1.6 評価項目

主要評価項目：

・AUC_t：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
・AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（データから算出可能な場合）
・C_{max}：最高血漿中濃度

副次評価項目：

・重篤な有害事象を含むすべての有害事象の評価、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査所見に基づく安全性評価。

・代謝物 M11 の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）

2.7.6.9.1.7 解析方法

（1）PK の統計解析方法

最終統計解析計画書（SAP）に記載した解析を実施した。血漿中フルキンチニブ及び代謝物 M11 の濃度データから、ノンコンパートメント解析法にて各種 PK パラメータを算出した。測定した各 PK パラメータを被験者別に一覧表に示し、記述統計量を予定の PK 検体採取時間別及びコホート別に要約した。フルキンチニブ及び M11 の平均血漿中濃度－時間プロファイルについて検体採取時間別及びコホート別に線形及び片対数スケールでプロットした。PK パラメータのボックスプロットを作成した。

コホートを固定効果とした 1 元配置分散分析モデルを用いて、フルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK パラメータ（C_{max} 及び AUC）における統計学的比較解析を実施した。中等度又は重度腎機能障害コホート（被験コホート）の腎機能正常コホート（対照コホート）に対する幾何平均値比を算出し、2 つの片側検定と一致する幾何平均値比の 90%信頼区間（CI）を示した。

腎機能とフルキンチニブ曝露量との関係を検討するため、フルキンチニブの PK パラメータ〔C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞（算出可能な場合）〕と CLCr との関係を散布図を用いて評価した。

（2）安全性の統計解析方法

安全性解析には [redacted] 社の統計ソフトウェア v[redacted] を用いて実施した。

連続変数は記述統計量（平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を用いて要約した。カテゴリー変数は集計値及び割合を用いて要約した。脱落又はその他の理由により個々のデータが欠測していた場合、データは欠測を除いた症例数に基づいて要約した。

有害事象の重症度は米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5.0 版に従って評価し、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 26.1 版を用いてコード化した。有害事象の発現頻度は、該当する器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の用語を用いて要約した。

血液学的検査、生化学的検査、凝固検査及び尿検査について、ベースラインから各検体採取時点の変化及び臨床検査値異常の発現頻度をコホート別に記述的に要約した。臨床検査値はコホート別及び被験者別に一覧化した。臨床的に意義のある臨床検査値を特定するため、検査結果は NCI CTCAE 第 5.0 版に従って評価した。

バイタルサイン及び心電図について、実測値、ベースラインからの変化量をコホート別、測定時点別に記述的に要約した。スクリーニング後の身体検査の異常についてコホート別に表形式で要約した。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

本試験には、非がん患者 24 例（重度腎機能障害 8 例、中等度腎機能障害 8 例、正常腎機能 8 例）が登録され、全例が試験を完了した。24 例全例を Safety Population 及び PK Evaluable Population とした（2021-013-00US2 試験　治験総括報告書　表 14.1.1）。

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者並びに正常な腎機能を有する被験者の人口統計学的特性、ベースライン特性及び腎機能の分類を表 2.7.6.9-1 に示す。

CLCr の平均値は、重度の腎機能障害を有する被験者で 23.8 mL/min、中等度の腎機能障害を有する被験者で 41.2 mL/min、正常な腎機能を有する被験者で 111.3 mL/min であった。平均年齢は、重度の腎機能障害を有する被験者が 63.6 歳、中等度の腎機能障害を有する被験者が 71.8 歳、正常な腎機能を有する被験者で 62.4 歳であった。重度の腎機能障害を有する被験者 8 例中 6 例（75%）並びに中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者 8 例中 7 例（87.5%）は白人であり、残りの被験者は黒人であった。重度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者 8 例中 6 例（75%）並びに中等度の腎機能障害を有する被験者 8 例中 7 例（87.5%）が男性であった。BMI の平均値は、重度の腎機能障害を有する被験者で 31.65 kg/m^2、中等度の腎機能障害を有する被験者で 28.90 kg/m^2 及び正常な腎機能を有する被験者で 29.60 kg/m^2 であった。解析から除外された被験者はいなかった。

重度及び中等度の腎機能障害を有する被験者では、登録時点で臨床的に意義のある臨床状態の変化は認められなかった。正常な腎機能を有する被験者では、登録時点で臨床的に関連のある病歴は認められなかった。重度及び中等度の腎機能障害を有するすべての被験者が少なくとも治験薬投与の 2 週間前又は試験期間中に、腎機能障害に関連する基礎疾患又は医学的状態を治療するために併用薬を使用していた。試験期間中、2 例（中等度腎機能障害 1 例、正常腎機能 1 例）が有害事象に対する治療薬の投与を受けた。

表 2.7.6.9-1　人口統計学的特性及びベースライン特性

	Severe Renal Impairment (N=8)	Moderate Renal Impairment (N=8)	Normal Renal Function (N=8)	All Subjects (N=24)
Age (years)				
n	8	8	8	24
Mean (SD)	63.6 (14.10)	71.8 (7.85)	62.4 (4.24)	65.9 (10.14)
Median	66.5	74.5	62	66
Min, Max	37, 80	56, 79	58, 69	37, 80
Sex, n (%)				
Ma le	6 (75.0%)	7 (87.5%)	6 (75.0%)	19 (79.1%)
Female	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	5 (20.8%)
Post-menopausal[a]	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	4 (80.0%)
Surgically sterile[a]	2 (100.0%)	1 (100.0%)	0	3 (60.0%)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	0	0	0	0
Black or African American	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (16.6%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	6 (75.0%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	20 (83.3%)
Multiple	0	0	0	0
Other	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	5 (62.5%)	2 (25.0%)	5 (62.5%)	12 (50.0%)
Not Hispanic or Latino	3 (37.5%)	6 (75.0%)	3 (37.5%)	12 (50.0%)
BMI (kg/m^2)				
n	8	8	8	24
Mean (SD)	31.65 (3.319)	28.90 (4.048)	29.60 (2.912)	30.05 (3.513)
Median	31.60	28.85	30.25	30.35
Min, Max	26.5, 37.0	23.9, 36.2	24.5, 34.5	23.9, 37.0
CLCr calculation (mL/min)				
n	8	8	8	24
Mean (SD)	23.76 (4.320)	41.16 (9.050)	111.30 (11.300)	58.74 (39.541)
Median	24.00	41.80	109.00	41.80
Min, Max	17.0, 29.1	30.9, 54.5	98.0, 125.0	17.0, 125.0

BMI=body mass index; CLCr=creatinine clearance; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; SD=standard deviation.
Note: Percentages are calculated using N as the denominator; CLCr values are calculated using the Cockcroft-Gault equation.
a Percentages are calculated using total Female count as the denominator.
Source: Table 14.1.2 and Table 14.3.4.1

2.7.6.9.2.3 曝露

24 例（重度腎機能障害 8 例、中等度腎機能障害 8 例、正常腎機能 8 例）全例がフルキンチニブを単回投与され、試験を完了した。

2.7.6.9.2.4 フルキンチニブの PK

重度の腎機能障害を有する被験者（8 例）及び中等度の腎機能障害を有する被験者（8 例）から得られた平均血漿中フルキンチニブ濃度－時間プロファイルを、正常な腎機能を有する被験者（8 例）と並べて線形スケール及び片対数スケールでプロットした（図 2.7.6.9-1）。重度、中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者におけるフルキンチニブの PK パラメータを表 2.7.6.9-2 に要約した。重度又は中等度の腎機能障害を有する

被験者の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞を正常な腎機能を有する被験者と比較した結果を表 2.7.6.9-3 及び表 2.7.6.9-4 に示した。重度又は中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者におけるフルキンチニブの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞と CLCr の関係を図 2.7.6.9-2 に示した。

重度の腎機能障害を有する被験者（8 例）にフルキンチニブ 2 mg を投与したとき、C_{max} の幾何平均値は投与後 2 時間（中央値）で 39.7 ng/mL に到達した。AUC_t の幾何平均値は 2136 h･ng/mL、AUC_∞の幾何平均値は 2267 h･ng/mL であった。外挿により得られた AUC_∞の割合は、重度の腎機能障害を有する被験者全体で 20%未満（範囲：3.0%～13.6%）であった。消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 55.3 時間であり、体重で補正していない見かけの全身クリアランス（CL/F）及び終末相における見かけの分布容積（V_z/F）の平均値はそれぞれ 15.0 mL/min 及び 69.8 L であった。

用量 5 mg で補正したとき、重度の腎機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの AUC（AUC_t 及び AUC_∞）は正常な腎機能を有する被験者と同程度であり、C_{max} は約 11%低下した（表 2.7.6.9-3）。正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.89、0.97 及び 1.01 であった。90% CI は、C_{max}（0.78, 1.03）、AUC_t（0.83, 1.14）及び AUC_∞（0.85, 1.19）で 1 を含んでいた。

中等度の腎機能障害を有する被験者（8 例）にフルキンチニブ 5 mg を投与したとき、C_{max} の幾何平均値は投与後 2 時間で 105 ng/mL に到達した。AUC_t の幾何平均値は 5798 h･ng/mL、AUC_∞の幾何平均値は 6014 h･ng/mL であった。外挿により得られた AUC_∞の割合は、中等度の腎機能障害を有する被験者全体で 20%未満（範囲：1.9%～7.5%）であった。$t_{1/2}$ の平均値は 49.1 時間であり、体重で補正していない CL/F 及び V_z/F の平均値はそれぞれ 14.2 mL/min 及び 59.4 L であった。

中等度の腎機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった（表 2.7.6.9-3）。正常な腎機能に対する中等度の腎機能障害を有する被験者の PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.95、1.06 及び 1.07 であった。90% CI は、C_{max}（0.78, 1.15）、AUC_t（0.89, 1.26）又は AUC_∞（0.89, 1.28）であり、いずれも 1 を含んでいた。

重度の腎機能障害を有する被験者において、用量及びフルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの AUC（AUC_{t_unb} 及び AUC_{∞_unb}）及び C_{max_unb} は、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max_unb}、AUC_{t_unb} 及び AUC_{∞_unb} でそれぞれ 0.90、0.98 及び 1.02 であった。90% CI は、C_{max_unb}（0.75, 1.08）、AUC_{t_unb}（0.84, 1.16）又は AUC_{∞_unb}（0.87, 1.20）であり、いずれも 1 を含んでいた（表 2.7.6.9-4）。

中等度の腎機能障害を有する被験者において、用量及びフルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの AUC（AUC_{t_unb} 及び AUC_{∞_unb}）及び C_{max_unb} は、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。正常な腎機能を有する被験者に対する中等度の腎機能障害を有する被験者の PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max_unb}、AUC_{t_unb} 及び AUC_{∞_unb} でそれぞれ 0.92、1.03 及び 1.04 であった。90% CI は、C_{max_unb}（0.72, 1.18）、AUC_{t_unb}（0.86, 1.24）又は AUC_{∞_unb}（0.87, 1.25）であり、いずれも 1 を含んでいた（表 2.7.6.9-4）。

血漿中のフルキンチニブのタンパク結合率は、重度又は中等度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者間とで同程度であった。フルキンチニブの非結合型分率の平均値は、重度の腎機能障害を有する被験者で 7.36%、中等度の腎機能障害を有する被験者で 7.19%及び正常な腎機能の被験者で 7.24%であった。

タンパク質（α1-酸性糖タンパク質、アルブミン及び総タンパク質）濃度も 3 つの被験者集団間で同程度であった。

重度又は中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者におけるフルキンチニブの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞ と CLCr の関係（図 2.7.6.9-2）から、フルキンチニブの曝露量と腎機能指標である CLCr との間に明らかな相関関係は示されなかった。

表 2.7.6.9-2　腎機能障害別のフルキンチニブの PK パラメータの要約（PK Evaluable Population）

Parameter	Severe Renal Impairment (N=8)	Moderate Renal Impairment (N=8)	Normal Renal Function (N=8)
AUC_t (h･ng/mL)	2136 (19.6)	5798 (23.0)	5483 (16.0)
AUC_∞ (h･ng/mL)	2267 (21.3)	6014 (23.9)	5626 (16.5)
C_{max} (ng/mL)	39.7 (18.1)	105 (28.3)	111 (13.6)
t_{max} (h)	2.00 (2.00, 12.00)	2.00 (1.00, 6.00)	2.50 (1.00, 3.00)
$t_{1/2}$ (h)	55.3 (14.3)	49.1 (7.57)	43.5 (5.84)
CL/F (mL/min)	15.0 (3.18)	14.2 (3.82)	15.0 (2.28)
V_z/F (L)	69.8 (14.0)	59.4 (13.3)	55.9 (8.73)
Dose-Normalized AUC_t (h･ng/mL)[a]	5339 (19.6)	5798 (23.0)	5483 (16.0)
Dose-Normalized AUC_∞ (h･ng/mL)[a]	5667 (21.3)	6014 (23.9)	5626 (16.5)
Dose-Normalized C_{max} (ng/mL)[a]	99.3 (18.1)	105 (28.3)	111 (13.6)
Weight-Normalized CL/F (mL/min/kg)	0.172 (0.0423)	0.174 (0.0367)	0.169 (0.0261)
Weight-Normalized V_z/F (L/kg)	0.784 (0.0843)	0.721 (0.0762)	0.628 (0.0735)
AUC_{t_unb} (h·ng/mL)	156 (20.0)	407 (24.1)	395 (17.3)
AUC_{∞_unb} (h·ng/mL)	165 (19.6)	423 (23.7)	406 (17.5)
C_{max_unb} (ng/mL)	2.89 (22.5)	7.40 (35.8)	8.02 (19.2)
CL/F_unb (mL/min)	205 (42.0)	202 (45.0)	208 (35.2)
Dose-Normalized AUC_{t_unb} (h·ng/mL)[a]	389 (20.0)	407 (24.1)	395 (17.3)
Dose-Normalized AUC_{∞_unb} (h·ng/mL)[a]	413 (19.6)	423 (23.7)	406 (17.5)
Dose-Normalized C_{max_unb} (ng/mL)[a]	7.23 (22.5)	7.40 (35.8)	8.02 (19.2)
Fraction unbound (%)	7.36 (1.14)	7.19 (1.63)	7.24 (0.764)
Total protein (mg/mL)	114 (12.0)	104 (13.3)	119 (13.8)
Albumin (mg/mL)	76.7 (10.3)	69.6 (7.81)	82.3 (6.50)
Alpha1-acid glycoprotein (mg/mL)	0.767 (0.250)	0.569 (0.198)	0.609 (0.187)

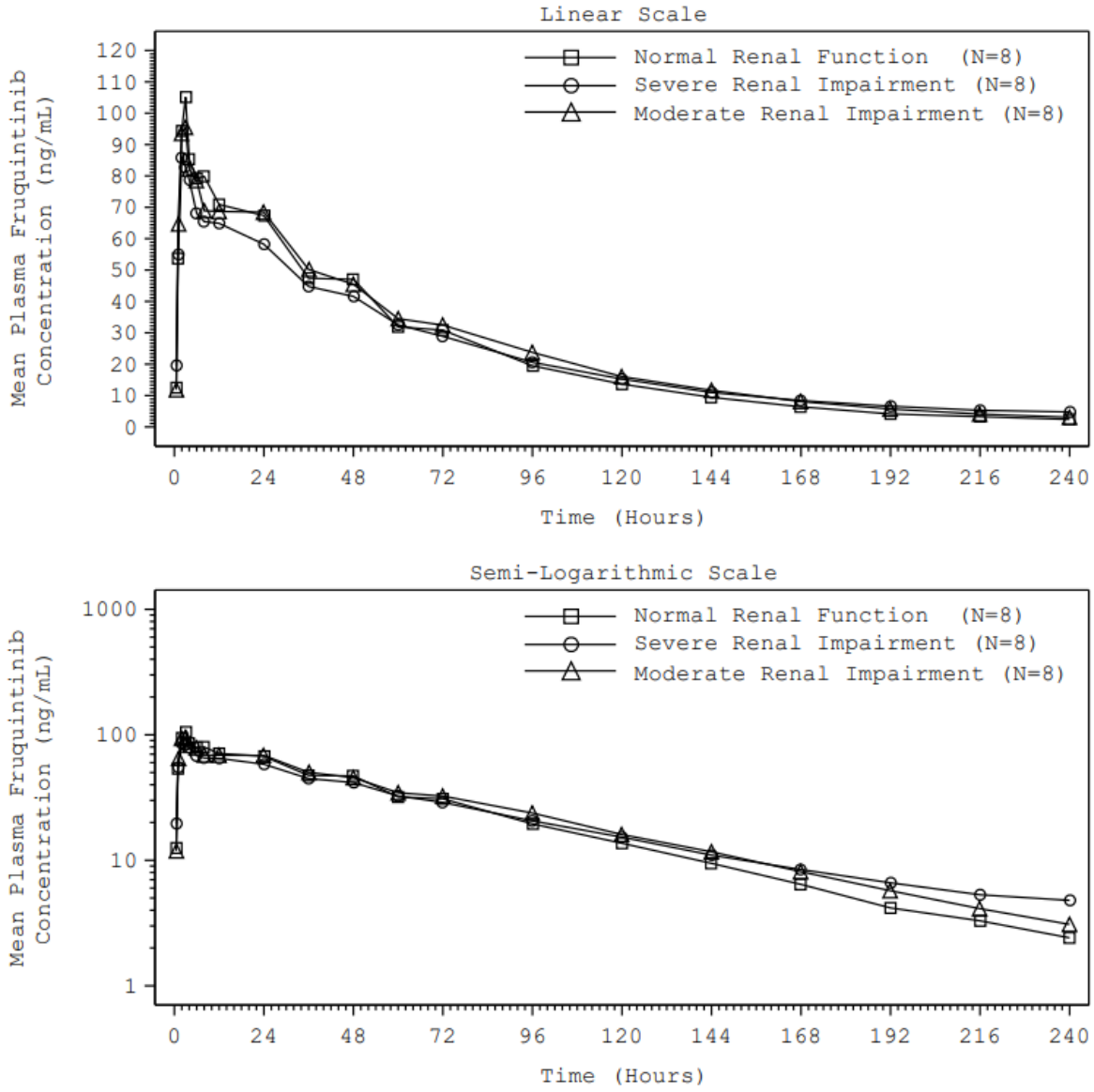
AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; max=maximum; min=minimum; N=total number of subjects in the PK Evaluable Population; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; unb=unbound; V_z/F=apparent volume of distribution.

Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min, max); Other parameters are presented as mean (SD).

a Dose normalized to 5 mg.

Source: Table 14.2.1.2, Table 14.2.1.4, and Table 14.2.1.5, Table 14.2.1.6 and Table 14.2.1.7.

図 2.7.6.9-1　腎機能障害別の用量で補正した平均血漿中フルキンチニブ濃度－時間プロファイル（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



N=number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Note: Dose normalized to 5 mg.
Source: Table 14.2.1.1

表 2.7.6.9-3 腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者におけるフルキンチニブの PK パラメータの比較解析の要約（PK Evaluable Population）

Test	Analyte	Parameter	Reference GeoLSM (N)	Test GeoLSM (N)	Geometric Mean Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper	Total CV%
Moderate	Fruquintinib	AUC_{∞}	5625.51 (8)	6014.23 (8)	1.07	0.89	1.28	20.5
		AUC_t	5482.99 (8)	5797.82 (8)	1.06	0.89	1.26	19.8
		C_{max}	111.25 (8)	105.37 (8)	0.95	0.78	1.15	22.1
Severe	Fruquintinib	AUC_{∞}	5625.51 (8)	5666.71 (8)	1.01	0.85	1.19	19.0
		AUC_t	5482.99 (8)	5338.77 (8)	0.97	0.83	1.14	17.9
		C_{max}	111.25 (8)	99.31 (8)	0.89	0.78	1.03	16.0

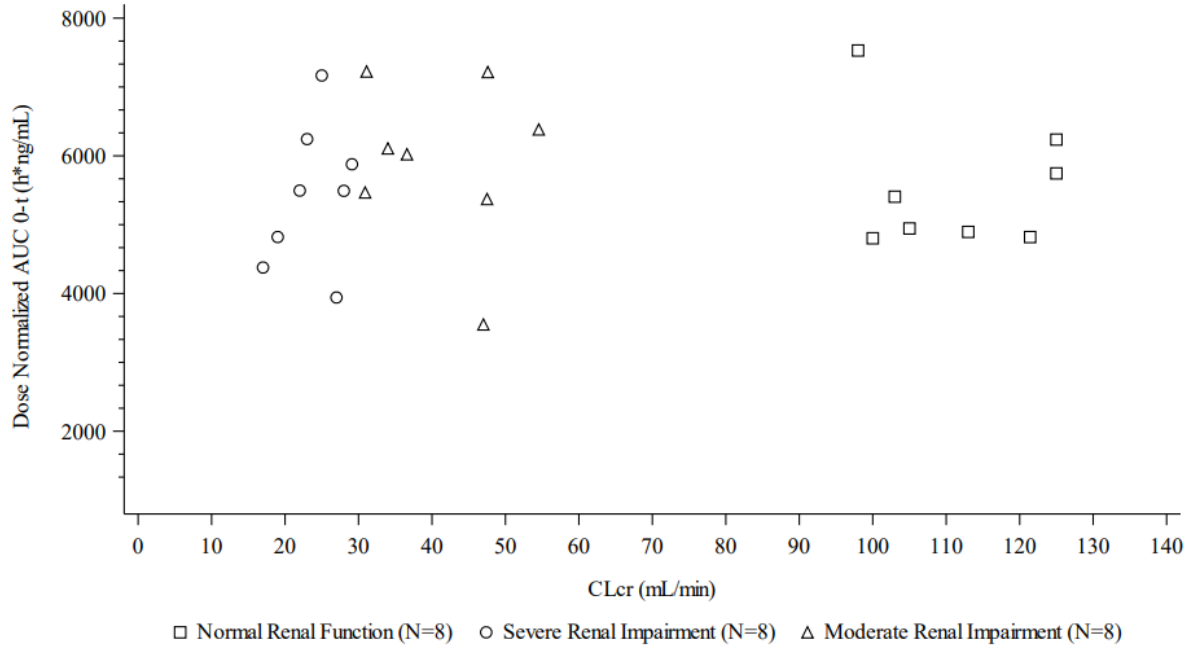
ANOVA=analysis of variance; AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; GeoLSM=geometric least squares mean; MSE=mean square error; N=number of subjects with nonmissing PK parameters; PK=pharmacokinetic.
Note: Normal renal function cohort matched by sex, mean age, and mean BMI to moderate renal impairment cohort.
The ANOVA model includes cohort as a fixed effect and subject as a random effect.
Total CV%=100×(square root (exp[MSE]-1)), where MSE=residual varia nce from the ANOVA.
Test Group: Moderate or Severe Renal Impairment, Reference Group: Normal Renal Function.
Severe renal impairment dose-normalized to 5 mg.
Source: Table 14.2.1.3a

表 2.7.6.9-4 腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者におけるフルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの PK パラメータの比較解析の要約（PK Evaluable Population）

Test	Analyte	Parameter	Reference GeoLSM (N)	Test GeoLSM (N)	Geometric Mean Ratio	90% CI Lower	90% CI Upper	Total CV%
Moderate	Fruquintinib	AUC_{∞_unb}	405.65 (8)	422.51 (8)	1.04	0.87	1.25	20.8
		AUC_{t_unb}	395.37 (8)	407.31 (8)	1.03	0.86	1.24	20.9
		C_{max_unb}	8.02 (8)	7.40 (8)	0.92	0.72	1.18	28.6
Severe	Fruquintinib	AUC_{∞_unb}	405.65 (8)	412.69 (8)	1.02	0.87	1.20	18.5
		AUC_{t_unb}	395.37 (8)	388.81 (8)	0.98	0.84	1.16	18.7
		C_{max_unb}	8.02 (8)	7.23 (8)	0.90	0.75	1.08	20.9

ANOVA=analysis of variance; AUC_{∞}=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; GeoLSM=geometric least squares mean; MSE=mean square error; N=number of subjects with nonmissing PK parameters; PK=pharmacokinetic; unb=unbound.
Notes: The ANOVA model includes cohort as a fixed effect and subject as a random effect.
Total CV%=100 × (square root (exp[MSE]-1)), where MSE=residual variance from ANOVA.
Test Group: Severe renal impairment or moderate renal impairment, Reference group: Normal renal function.
Severe renal impairment dose-normalized to 5 mg.
Source: Table 14.2.1.3b

図 2.7.6.9-2　フルキンチニブの用量で補正した PK パラメータと腎機能（CLCr）の関係
（PK Evaluable Population）



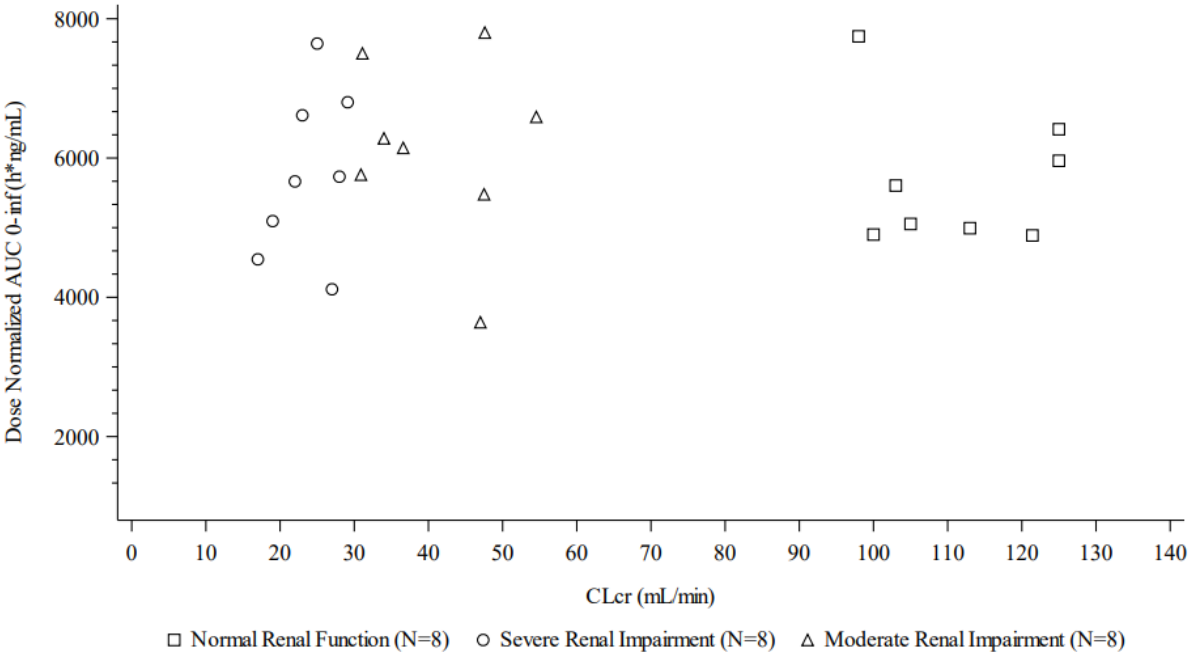
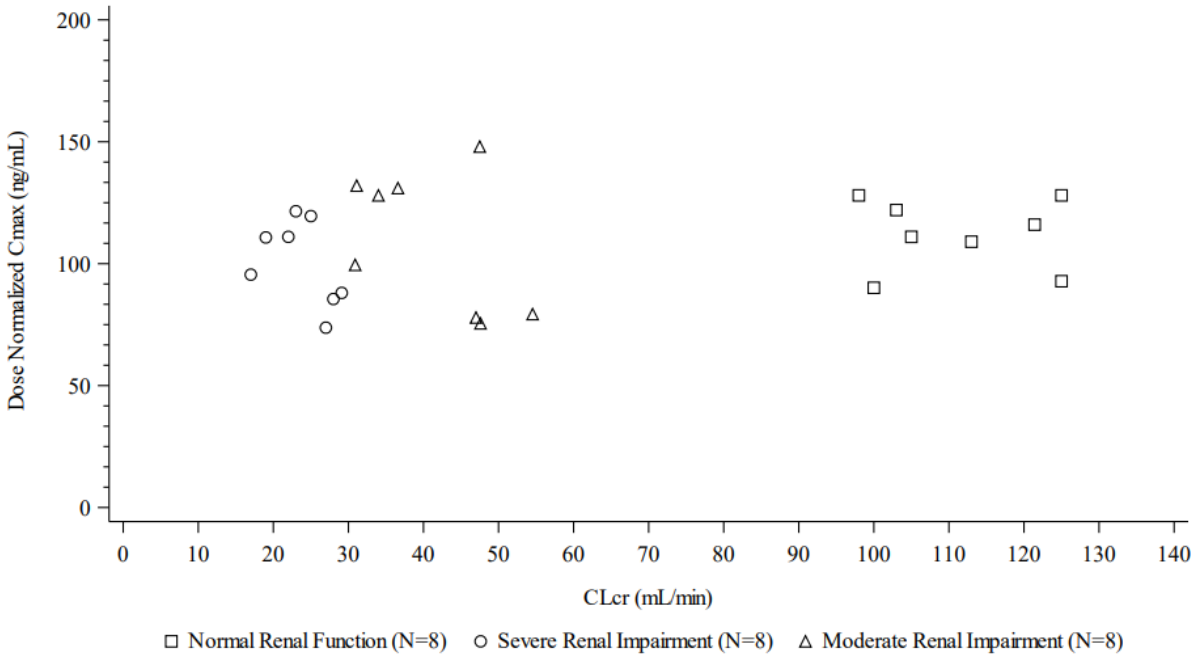


図 2.7.6.9-2　フルキンチニブの用量で補正した PK パラメータと腎機能（CLCr）の関係（PK Evaluable Population）（続き）



AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; CLCr=creatinine clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; N=number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Note: Dose normalized to 5 mg
Source: Figure 14.2.4 and Listing 16.2.6.2.5

2.7.6.9.2.5 代謝物 M11 の PK

重度の腎機能障害を有する被験者（8 例）及び中等度の腎機能障害を有する被験者（8 例）から得られた平均血漿中 M11 濃度を、正常な腎機能を有する被験者（8 例）と線形スケール及び片対数スケールでプロットした（図 2.7.6.9-3）。重度の腎機能障害を有する被験者、中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者における M11 の PK パラメータを表 2.7.6.9-5 に要約した。M11 の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞について、重度又は中等度の腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者との比較解析結果を表 2.7.6.9-6 に示した。

重度の腎機能障害を有する被験者（8 例）にフルキンチニブ 2 mg を投与したとき、M11 の C_{max} の幾何平均値は投与後 72 時間（中央値）で 2.43 ng/mL に到達した。M11 の AUC_t 及び AUC_∞の幾何平均値はそれぞれ 301 h･ng/mL 及び 612 h･ng/mL であった。重度の腎機能障害を有する被験者では、代謝物の $t_{1/2}$ の平均値が 127 時間と長かったため、外挿により得られた AUC_∞の割合は 13.9%～58.8%であった。

用量 5 mg で補正したとき、重度の腎機能障害を有する被験者における M11 の曝露量パラメータである C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は、正常な腎機能を有する被験者よりもそれぞれ約 47%、約 55%及び約 22%低かった（表 2.7.6.9-6）。正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者における PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.53、0.45 及び 0.78 であった。90% CI は C_{max}（0.38, 0.74）、AUC_t（0.27, 0.76）

及び AUC_∞（0.62, 0.98）であり、いずれも 1 を含んでいなかった。未変化体に対する代謝物の比は、両被験者集団間で同程度であった。

中等度の腎機能障害を有する被験者（8 例）に 5 mg のフルキンチニブを投与したとき、M11 の C_{max} の幾何平均値は投与後 72 時間（中央値）で 7.79 ng/mL に到達した。M11 の AUC_t 及び AUC_∞の幾何平均値はそれぞれ 1195 h･ng/mL 及び 1465 h･ng/mL であった。中等度の腎機能障害を有する被験者では、代謝物の $t_{1/2}$ が 80.1 時間と長かったため、外挿による AUC_∞ の割合は 13.0%～30.1%であった。

中等度の腎機能障害を有する被験者では、M11 の曝露量パラメータである C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は、正常な腎機能を有する被験者と比較してそれぞれ約 32%、約 28%及び約 25%低かった（表 2.7.6.9-6）。正常な腎機能を有する被験者に対する中等度の腎機能障害を有する被験者における PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.68、0.72 及び 0.75 であった。90% CI は C_{max}（0.54, 0.86）、AUC_t（0.56, 0.91）又は AUC_∞（0.59, 0.95）であり、いずれも 1 を含んでいなかった。未変化体に対する代謝物の比は、両被験者集団間で同程度であった。

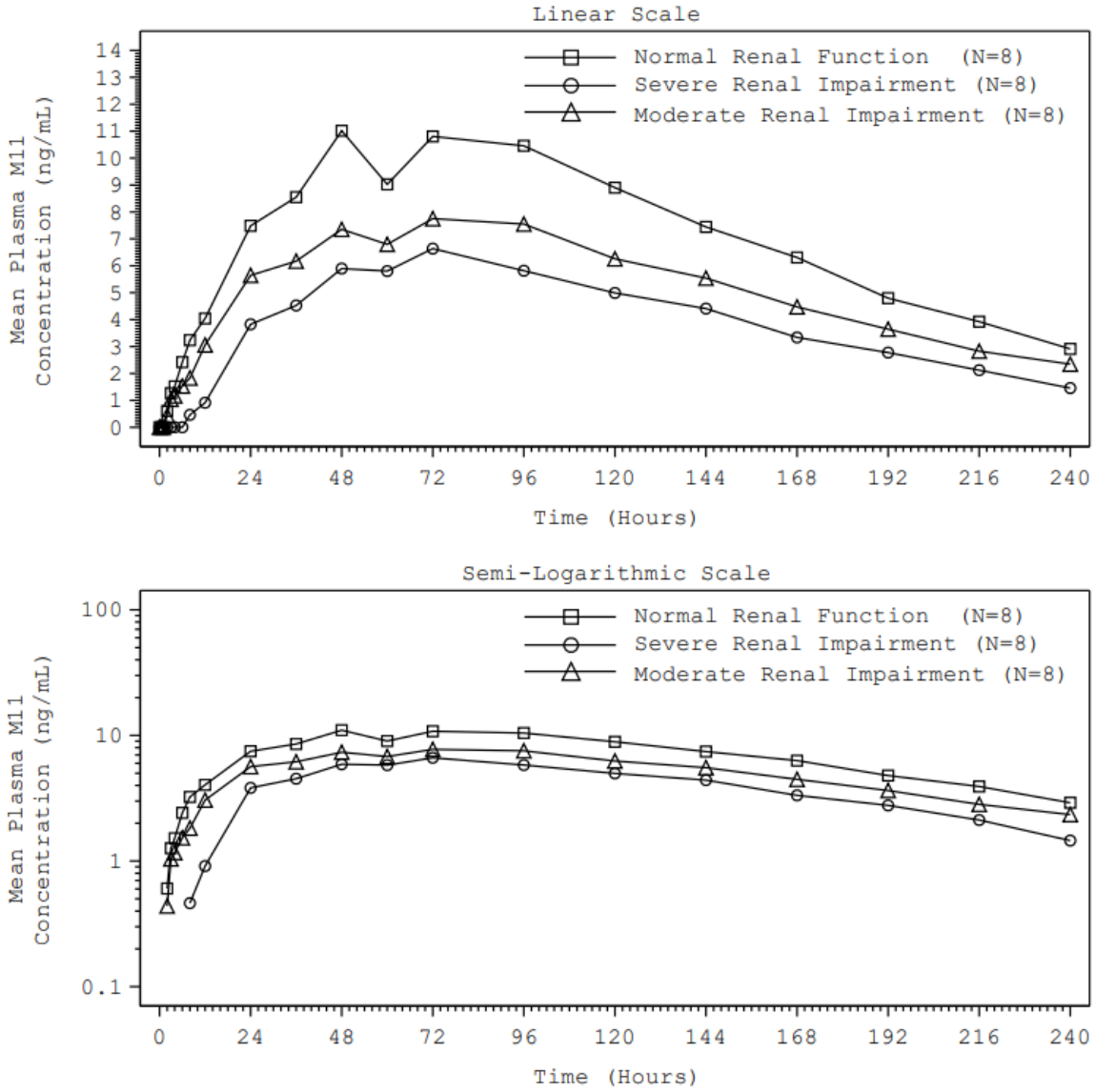
平衡透析後の M11 の血漿中濃度は、大部分の検体において定量下限未満であり、M11 の非結合型分率データは限定的であった。重度の腎機能障害を有する被験者では M11 の非結合型分率は 8 例全例で評価不能であった。中等度の腎機能障害を有する被験者では、8 例中 4 例が評価可能であり、その平均値は 8.94%であった。正常な腎機能を有する被験者では、8 例中 1 例が評価可能であり、その値は 6.24%であった。

表 2.7.6.9-5　腎機能障害別の M11 の PK パラメータの要約（PK Evaluable Population）

Parameter	Severe Renal Impairment (N=8)[a]	Moderate Renal Impairment (N=8)	Normal Renal Function (N=8)
AUC_t (h･ng/mL)	301 (93.6)	1195 (30.3)	1670 (24.6)
AUC_∞ (h･ng/mL)	612 (24.8)	1465 (29.8)	1959 (25.8)
C_{max} (ng/mL)	2.43 (52.1)	7.79 (32.9)	11.4 (20.2)
t_{max} (h)	72.0 (48.0, 120)	72.0 (48.0, 96.0)	54.0 (48.0, 96.0)
$t_{1/2}$ (h)	127.0 (57.8)	80.1 (17.7)	70.0 (17.3)
Dose-Normalized AUC_t (h･ng/mL)[b]	753 (93.6)	NA	NA
Dose-Normalized AUC_∞ (h･ng/mL)[b]	1530 (24.8)	NA	NA
Dose-Normalized C_{max} (ng/mL)[b]	6.07 (52.1)	NA	NA
AUC_{t_unb} (h･ng/mL)[c]	NA	118 (11.8)	148 (NC)
AUC_{∞_unb} (h･ng/mL)[c]	NA	141 (10.5)	172 (NC)
C_{max_unb} (ng/mL)[c]	NA	0.787 (12.5)	0.910 (NC)
Fraction unbound (%)[c]	NA	8.94 (2.19)	6.24 (NC)
MPR-AUC_t	0.146 (76.2)	0.213 (31.0)	0.315 (22.7)
MPR-AUC_∞	0.271 (22.7)	0.252 (28.6)	0.360 (23.2)
MPR-C_{max}	0.0632 (46.0)	0.0764 (20.6)	0.106 (22.0)

λz=apparent first-order elimination rate constant; AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; max=maximum; min=minimum; MPR=metabolite-to-parent ratio; N=total number of subjects in the PK Evaluable Population; NA=not applicable; NC=not calculated; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}.
Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min, max); Other parameters are presented as mean(SD).
a Severe renal impairment: n=7 for AUC_∞, dose-normalized AUC_∞, $t_{1/2}$, and MPR-AUC_∞.
b Dose normalized to 5 mg.
c n=0 for severe cohort, n=4 for moderate cohort, and n=1 for normal cohort. Individual value presented when n=1.
Source: Table 14.2.1.7, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.4 and Table 14.2.2.5

図 2.7.6.9-3　腎機能障害別の用量で補正した平均血漿中 M11 濃度－時間プロファイル（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



N=number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Note: Dose normalized to 5 mg.
Source: Table 14.2.2.1

表 2.7.6.9-6　腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者における M11 の PK パラメータの比較解析の要約（PK Evaluable Population）

Test	Analyte	Parameter	Reference GeoLSM (N)	Test GeoLSM (N)	Geometric Mean Ratio %	90% CI Lower	90% CI Upper	Total CV%
Moderate	M11	AUC_∞	1958.52 (8)	1464.78 (8)	0.75	0.59	0.95	27.8
		AUC_t	1669.70 (8)	1195.16 (8)	0.72	0.56	0.91	27.6
		C_{max}	11.42 (8)	7.79 (8)	0.68	0.54	0.86	27.2
Severe	M11	AUC_∞	1958.52 (8)	1530.02 (7)	0.78	0.62	0.98	25.4
		AUC_t	1669.70 (8)	753.15 (8)	0.45	0.27	0.76	64.1
		C_{max}	11.42 (8)	6.07 (8)	0.53	0.38	0.74	38.8

ANOVA=analysis of variance; AUC_∞=area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; GeoLSM=geometric least squares mean; MSE=mean square error; N=number of subjects with nonmissing PK parameters; PK=pharmacokinetic.
Note: The ANOVA model includes cohort as a fixed effect and subject as a random effect.
Total CV%=100×(square root (exp[MSE]-1), where MSE=residual variance from the ANOVA.
Test Group: Moderate or Severe Renal Impairment, Reference Group: Normal Renal Function.
Severe renal impairment dose-normalized to 5 mg.
Source:Table 14.2.2.3

2.7.6.9.2.6 安全性

重度の腎機能障害を有する被験者にフルキンチニブ 2 mg を単回投与したとき、中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者にフルキンチニブ 5 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は概ね良好であった。

本試験では 3 例に計 4 件（Grade 1 の頭痛、眼そう痒症、眼窩周囲浮腫各 1 件、Grade 3 の低血糖 1 件）の有害事象が認められ、2 件（頭痛及び低血糖）は中等度の腎機能障害を有する被験者で、残りの 2 件（眼そう痒症及び眼窩周囲浮腫）は正常な腎機能を有する被験者で認められた。いずれの有害事象も治験薬と関連なしと判断された。認められたすべての有害事象は非重篤であり、いずれも回復又は消失した。試験期間中に、治験薬と関連ありの有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

臨床検査結果、バイタルサイン、心電図及び身体検査の評価から臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.9.2.7 結論

・中等度の腎機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの曝露量パラメータである C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。正常な腎機能を有する被験者に対する中等度の腎機能障害を有する被験者の曝露量の幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.95、1.06 及び 1.07 であり、C_{max}（0.78, 1.15）、AUC_t（0.89, 1.26）及び AUC_∞（0.89, 1.28）の 90% CI は 1 を含んでいた。

・M11 の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は、正常な腎機能を有する被験者と比較して中等度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ約 32%、約 28%及び約 25%低かった。正常な腎機能を有する被験者に対する中等度の腎機能障害を有する被験者の PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.68、0.72 及び 0.75 であった。90% CI は、

C_{max}（0.54, 0.86）、AUC_t（0.56, 0.91）及び AUC_∞（0.59, 0.95）であり、いずれも 1 を含んでいなかった。

- フルキンチニブの用量 5 mg で補正したとき、重度の腎機能障害を有する被験者におけるフルキンチニブの AUC（AUC_t 及び AUC_∞）は、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の PK パラメータの幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.89、0.97 及び 1.01 であった。90% CI は、C_{max}（0.78, 1.03）、AUC_t（0.83, 1.14）及び AUC_∞（0.85, 1.19）でいずれも 1 を含んでいた。
- M11 の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞（用量 5 mg で補正）は、正常な腎機能を有する被験者と比較して重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ約 47%、約 55%及び約 22%低かった。正常な腎機能を有する被験者に対する重度の腎機能障害を有する被験者の曝露量の幾何平均値比は、C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞でそれぞれ 0.53、0.45 及び 0.78 であった。90% CI は、C_{max}（0.38, 0.74）、AUC_t（0.27, 0.76）及び AUC_∞（0.62, 0.98）であり、いずれも 1 を含んでいなかった。
- 重度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における、用量及びフルキンチニブの非結合型分率で補正後のフルキンチニブの PK パラメータは、正常な腎機能を有する被験者と同程度であった。
- 正常な腎機能を有する被験者と比較して、重度又は中等度の腎機能障害を有する被験者においてフルキンチニブの PK パラメータと腎機能指標である CLCr との間に臨床的に意味のある相関関係はないことが示された。
- 重度の腎機能障害を有する被験者にフルキンチニブ 2 mg を単回投与したとき、中等度の腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者にフルキンチニブ 5 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.10 海外第 1 相試験（2020-013-00US2 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

試験の標題

A Phase 1, Open-Label, 2-Part, 2-Period Fixed-Sequence Crossover Study to Assess the Effect of Itraconazole, a Strong CYP3A Inhibitor, and the Effect of Rifampin, a Strong CYP3A Inducer, on the Pharmacokinetics of Fruquintinib in Healthy Subjects

実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

最初の被験者の同意取得日：2020 年 9 月 2 日

最後の被験者の最終来院日：2020 年 10 月 18 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.10.1 試験方法

2.7.6.10.1.1 試験の目的

主要目的：

・健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を空腹下で単回経口投与したときのフルキンチニブの薬物動態（PK）に対する強いチトクローム P450（CYP）3A 阻害剤であるイトラコナゾールの影響を検討する。

・健康被験者にフルキンチニブ 5 mg を空腹下で単回経口投与したときのフルキンチニブの PK に対する強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの影響を検討する。

副次目的：

・健康被験者にイトラコナゾール又はリファンピシンの併用下及び非併用下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したときの安全性を評価する。

・健康被験者にイトラコナゾール又はリファンピシンの併用下及び非併用下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与したときの代謝物 M11 の PK を評価する。

2.7.6.10.1.2 試験デザイン

本試験は、健康な男女被験者 28 例（各パート 14 例）を対象とした、単一施設、非盲検、2 パート、2 期、固定順序クロスオーバー試験である。スクリーニング期（スクリーニング及び Day -1）、治療期（1 期及び 2 期）及び試験終了（EOS）期で構成された。治験薬初回投与前 21 日以内にスクリーニングを実施した。各治療期の間には少なくとも 14 日間の休薬期間を設けた。PK 用検体は各フルキンチニブ投与後 168 時間まで採取した。

（1）パート A

被験者は、1 期ではフルキンチニブを単剤投与され、2 期ではフルキンチニブとイトラコナゾールを併用投与された。Day 1 を 1 期の開始日とし、Day 15 を 2 期の開始日とした。1 期

では Day 1 に空腹下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与し、投与後 168 時間（Day 8）まで PK 用検体を採取した。

2 期ではイトラコナゾール 200 mg を Day 15 に 1 日 2 回、Day 16～25 に 1 日 1 回経口投与した。そのうち Day 15～18 及び Day 20～25 は、イトラコナゾールを朝食開始 30 分後に投与した。Day 19 は空腹下でイトラコナゾールを投与し、その 1 時間後に空腹下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与した。投与後 168 時間（Day 26）まで PK 用検体を採取した。

被験者は Day 26 又は早期中止時の EOS 評価完了後に退院した。

（2）パート B

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

2 期では Day 8～21 にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。そのうち Day 8～14 及び Day 16～21 は、リファンピシン投与の 1 時間以上後に朝食を摂取した。Day 15 は空腹下でリファンピシンを投与し､その 1 時間後に空腹下でフルキンチニブ 5 mg を単回経口投与した。投与後 168 時間（Day 22）まで PK 用検体を採取した。

被験者は Day 22 又は早期中止時の EOS 評価完了後に退院した。

2.7.6.10.1.3 対象及び組入れ基準

主な選択基準：

(1) 非喫煙者であり、同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の健康成人男女。
(2) スクリーニング時の body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 超 29 kg/m^2 以下の者。
(3) 妊娠の可能性がない女性。例えば、閉経後〔卵胞刺激ホルモン（FSH）検査 40 IU/L 超で 1 年以上月経がないことが確認された場合と定義〕、又は子宮全摘出術、両側卵巣摘出術若しくは両側卵管結紮術により外科的に不妊となった女性。

主な除外基準：

(1) 臨床的に意義のある心血管系、肝、消化器、腎、呼吸器系、内分泌系、血液系、神経系又は精神系の疾患若しくは異常を有する者。
(2) 消化管手術の既往又は薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある疾患を有する者（胆嚢切除、胃切除、無酸症、消化性潰瘍疾患、胃若しくは腸の手術又は切除の既往など。虫垂切除及びヘルニア修復の既往は許容した）。
(3) 治験薬投与開始前 8 週以内に臨床的に意義のある疾患を有する、又は治験薬の初回投与開始前 4 週以内に臨床的に意義のある感染症を有する者。
(4) 過去 2 ヵ月以内に喫煙歴又はニコチン含有物質の使用歴があることが、既往歴又は被験者からの口頭報告により確認され、スクリーニング時及びいずれかの投与期の入院時のニコチン検査により確認された者。
(5) スクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物乱用若しくはアルコール依存症の既往がある者、又はスクリーニング時若しくはいずれかの投与期の入院時検査で尿中薬物検査が陽性の者。

（6）後天性免疫不全症候群と診断された者、又はヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス若しくは C 型肝炎ウイルス検査が陽性であった者。
（7）スクリーニング前に他の薬剤の臨床試験に参加しており、他の治験薬の最終投与から 4 週間若しくは治験薬の消失半減期の 5 倍（いずれか長い期間）が経過していない者、又は現在他の臨床試験に登録されている者。
（8）治験薬の初回投与前 7 日以内に、グレープフルーツ、スターフルーツ、セビリアオレンジ又はこれらの製品を摂取した者。
（9）治験薬の初回投与前 7 日以内に、カヴァ、エフェドラ（マオウ）、イチョウ、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、ヨヒンベ、ノコギリヤシ、朝鮮人参等のハーブ製剤／薬剤を摂取した者。
（10）治験薬の初回投与前 4 週間以内に 10%を超える体重減少又は増加が認められた者。
（11）治験薬の初回投与前 4 週間以内に血液又は血液製剤の投与を受けた者、治験薬の初回投与前 8 週間以内に血液又は血液製剤の献血を行った者、治験薬の初回投与前 16 週間以内に 2 倍量の赤血球輸血を行った者。
（12）治験薬の初回投与前 2 週間以内に市販薬又は処方薬を使用した者。
（13）妊娠中又は授乳中の女性。

2.7.6.10.1.4 被験者数

計画被験者数：28 例（各パートに 14 例）
登録被験者数：28 例（各パートに 14 例）

2.7.6.10.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬：
・フルキンチニブ 5 mg（5 mg カプセル×1）
・イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2）
・リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）
投与期間：
・パート A：12 日間
・パート B：15 日間
試験期間：
・Day 1 の入院から Day 26（パート A）又は Day 22（パート B）の EOS 評価までとする。

2.7.6.10.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：
・AUC_t：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
・AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（データから算出可能な場合）
・C_{max}：最高血漿中濃度

副次評価項目：

・重篤な有害事象を含むすべての有害事象の評価、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査所見に基づく安全性評価。

・代謝物 M11 の PK パラメータ（AUC_t、AUC_∞及び C_{max}）

2.7.6.10.1.7 解析方法

（1）PK

フルキンチニブ及び M11 の各 PK パラメータは [redacted] 以降のソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析法で算出した。測定した各 PK パラメータの記述統計量を治験薬別、パート別に要約して一覧にした。

平均血漿中濃度－時間プロファイルを線形及び片対数スケールでプロットした。フルキンチニブ及び M11 の PK パラメータ（C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞）の個別値及び平均値について、各パート別及び投与群別に散布図で示した。

未変化体に対する代謝物の比は以下に基づき算出した：

$M_{Param} / P_{Param} = P_{aramM} \times MW_P / P_{aramP} \times MW_M$

ここでの Param は所定の PK パラメータ、M は代謝物、P は未変化体、MW は分子量を示す。フルキンチニブ及び M11 の MW はそれぞれ 393 g/mol 及び 379 g/mol であった。

フルキンチニブの対数変換した PK パラメータ（C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞）に混合効果モデルを適用し、モデルには投与群を固定効果、被験者を変動効果として含めた。対照薬群に対する被験薬群での差の推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値比及び 90% CI を算出した。解析はパート A とパート B でそれぞれ実施し、パート A では被験薬群をフルキンチニブ＋イトラコナゾール併用投与、対照薬群をフルキンチニブ単剤投与、パート B では被験薬群をフルキンチニブ＋リファンピシン併用投与、対照薬群をフルキンチニブ単剤投与とした。M11 についても上記の統計解析を行った。この統計解析結果をフォレストプロットでも示し、各 PK パラメータの対照薬群に対する被験薬群の幾何平均値比の 90% CI を示した。

M11 についても上記の統計解析を行った。

（2）安全性

安全性解析には [redacted] 社の統計ソフトウェア v[redacted] 以降を用いて実施した。

連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を用いて要約した。カテゴリー変数の要約には頻度数及び割合を用いた。脱落又はその他の理由により個々のデータが欠測していた場合、データは欠測を除いた症例数に基づいて要約した。

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験には健康成人 28 例（100%）（パート A 及びパート B 各 14 例）を登録した。パート A のすべての被験者が試験を完了した。パート B では、14 例中 13 例（92.9%）が試験を完了し、1 例（7.1%）が試験を中止した。中止理由はその他（不遵守）であった。

パート A の被験者の大半が男性（14 例中 9 例、64.3%）、白人（14 例中 11 例、78.6%）であり、非ヒスパニック系又は非ラテン系（14 例中 8 例、57.1%）であった。年齢、体重、身長及び BMI の平均値（標準偏差）は、それぞれ 42.9（11.7）歳、74.5（12.9）kg、169.0（9.7）cm 及び 26.1（2.6）kg/m^2 であった。

パート B の被験者全例が男性（14 例中 14 例、100.0 %）であった。黒人が 6 例（42.9%）、白人が 5 例、アジア人が 2 例、混血が 1 例であり、14 例中 12 例（85.7%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。年齢、体重、身長及び BMI の平均値（標準偏差）は、それぞれ 35.6（7.7）歳、78.1（8.5）kg、175.2（7.3）cm 及び 25.4（2.3）kg/m^2 であった。

パート A 及びパート B のいずれの被験者にも臨床的に意義のある病歴又は手術歴はなく、試験期間中に前治療薬又は併用薬を使用した被験者もいなかった。

2.7.6.10.2.2 曝露

パート A に登録された 14 例全例が試験を完了し、治験実施計画書に記載された投与スケジュールに従って、フルキンチニブ 5 mg を 2 回、イトラコナゾール 200 mg を 12 回投与された。

パート B に登録された 14 例のうち、13 例が試験を完了し、治験実施計画書に記載された投与スケジュールに従って、フルキンチニブ 5 mg を 2 回、リファンピシン 600 mg を 14 回投与された。中止例は 1 例（7.1%）であり、中止理由はその他（不遵守）であった。当該被験者は 1 期の Day 1 に 1 回のみフルキンチニブ 5 mg の投与を受け、24 時間後に服薬不遵守により試験を中止した。

2.7.6.10.2.3 PK の結果

強い阻害剤であるイトラコナゾールによる CYP3A4 活性の阻害は、フルキンチニブの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。フルキンチニブ+イトラコナゾール群のフルキンチニブ単剤群に対する最小二乗幾何平均値比は 0.94 から 1.10 の間であり、90%CI は 80%～125%の範囲内であった。しかし、フルキンチニブの代謝物 M11 については､イトラコナゾールとの併用投与により M11 の曝露量が約 44%～55%減少し、その最小二乗幾何平均値比の 90% CI は完全に 1.00 を下回ったことから、イトラコナゾールの影響が統計学的に有意であることが示された（AUC_t : [0.49, 0.56]、AUC_∞ : [0.52, 0.62]、C_{max} : [0.41, 0.49]）。

表 2.7.6.10-1 フルキンチニブ単剤投与時とイトラコナゾール併用投与時のフルキンチニブの PK パラメータに関する比較解析（PK Evaluable Population）

Parameter	Geometric Least Squares Mean				Fruquintinib + Itraconazole/Fruquintinib LS GMR [90% CI]	Intra subject CV%
	Fruquintinib (5 mg)+ Itraconazole (200 mg)	n	Fruquintinib (5 mg)	n		
AUC_t (h･ng/mL)	5950.20	14	5563.54	14	1.07 [1.01, 1.13]	8.6
AUC_∞ (h･ng/mL)	6352.09	14	5780.99	14	1.10 [1.04, 1.16]	8.4
C_{max} (ng/mL)	120.12	14	128.10	14	0.94 [0.86, 1.03]	13.8

AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CI=confidence interval; CV%=percent coefficient of variation; LS GMR=least squares geometric mean ratio; n=number of records for evaluation; PK=pharmacokinetic.

強い誘導剤であるリファンピシンによる CYP3A4 の誘導は、フルキンチニブの C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが、フルキンチニブの総曝露量（AUC）を 65%減少させ、CYP3A4 による消失速度の上昇に伴い M11 の曝露量を増加させた（AUC_t で 1.36 倍、C_{max} で 2.3 倍）。

表 2.7.6.10-2 フルキンチニブ単剤投与時とリファンピン併用投与時のフルキンチニブの PK パラメータに関する比較解析（PK Evaluable Population）

Parameter	Geometric Least Squares Mean				Fruquintinib + Rifampin/Fruquintinib LS GMR [90% CI]	Intra subject CV%
	Fruquintinib (5 mg)+ Rifampin (600 mg)	n	Fruquintinib (5 mg)	n		
AUC_t (h･ng/mL)	1976.11	13	5585.52	13	0.35 [0.32, 0.40]	16.3
AUC_∞ (h･ng/mL)	2025.28	13	5824.28	13	0.35 [0.31, 0.39]	16.1
C_{max} (ng/mL)	106.18	13	120.66	14	0.88 [0.82, 0.94]	9.6

AUC=area under the plasma concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CI=confidence interval; CV%=percent coefficient of variation; LS GMR=least squares geometric mean ratio; n=number of records for evaluation; PK=pharmacokinetic.

全体として、本試験の結果で認められた強い阻害剤であるイトラコナゾール及び強い誘導剤であるリファンピンとの併用投与によるフルキンチニブの代謝物 M11 の曝露量の変化は、CYP3A4 を介して M11 が生成されることと一致している。

2.7.6.10.2.4 安全性の結果

（1）有害事象

試験期間中、14 例中 1 例（7.1%）に 1 件の有害事象（背部痛）が認められた。本事象はリファンピシンの単剤投与後（2 期）に認められた軽度の事象であり、治験薬と関連なしと判断された。

試験期間中に重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象又は死亡は認められなかった。

（2）その他の安全性評価項目

試験期間中、臨床的に意義のある臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査）は認められなかった。同様に、試験期間中のバイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体検査の評価から臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.10.2.5 結論

イトラコナゾール及びリファンピシン（それぞれ強い CYP3A 阻害剤及び強い CYP3A 誘導剤）の併用投与による代謝物 M11 の PK の変化は、M11 が CYP3A4 を介して生成される既知の知見と一致していた。イトラコナゾールによる CYP3A4 活性の阻害により、M11 の曝露量は減少したが、未変化体の全身曝露量に対する影響は限定的であった。イトラコナゾールとの併用により、フルキンチニブの AUC 及び C_{max} に臨床的に意味のある変化は認められなかった。リファンピシンによる CYP3A4 の誘導は、フルキンチニブの C_{max} に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが、フルキンチニブの総曝露量（AUC）を 65%減少させ、有意な影響を及ぼした。

フルキンチニブと強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール）及び強い CYP3A 誘導剤（リファンピシン）を併用投与したときの忍容性は良好であり、フルキンチニブの単剤投与時と比較して併用投与後に発現した有害事象は認められなかった。

2.7.6.11 海外第 1 相試験（2021-013-00US3 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

試験の標題

A Phase 1, Open-Label, 2-Part, 2-Period, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Fruquintinib on the Pharmacokinetics of Dabigatran Etexilate (a P-gp Substrate) and Rosuvastatin (a BCRP Substrate) in Healthy Subjects

実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

最初の被験者の同意取得日：2022 年 3 月 2 日

最後の被験者の最終来院日：2022 年 4 月 [redacted] 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.11.1 試験方法

2.7.6.11.1.1 試験の目的

主目的：

・健康被験者を対象として、空腹時にフルキンチニブを単回投与したときのダビガトランエテキシラートの薬物動態（PK）に対する影響を検討する。

・健康被験者を対象として、空腹時にフルキンチニブを単回投与したときのロスバスタチンの PK に対する影響を検討する。

副次目的：

・健康被験者を対象として、ダビガトランエテキシラート単剤投与及びフルキンチニブ単回投与と併用投与したときの安全性を評価する。

・健康被験者を対象として、ロスバスタチン単剤投与及びフルキンチニブ単回投与と併用投与したときの安全性を評価する。

・健康被験者を対象として、フルキンチニブとダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンを併用で単回投与したときのフルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK を検討する。

2.7.6.11.1.2 試験デザイン

本試験は、健康成人男女を対象とした単施設、非盲検、2 パート、2 期、投与順序固定試験であり、スクリーニング期（スクリーニング及び Day -1）、治療期（1 期及び 2 期）、試験終了（EOS）期で構成された。スクリーニングは治験薬初回投与前 28 日以内に実施した。各投与の間にダビガトランエテキシラート（半減期：12～17 時間）及びロスバスタチン（半減期：19 時間）について 96 時間以上の休薬期間を設けた。健康被験者に空腹時にフルキンチニブを単回経口投与したときの半減期は約 34 時間であったため、フルキンチニブの PK 検体は投与後 192 時間まで採取することとした。スクリーニングを含む全試験期間は 41 日間であった。

（1）パートA（ダビガトランエテキシラート）

Day 1 を 1 期の開始日、Day 5 を 2 期の開始日とした。1 期では Day 1 にダビガトランエテキシラート 150 mg を空腹時に単回経口投与し、投与前及び投与後 72 時間にわたってダビガトランエテキシラートの PK 検体を経時的に採取した。2 期では Day 5 にダビガトランエテキシラート 150 mg とフルキンチニブ 5 mg を空腹時に単回経口投与し、ダビガトランエテキシラートについては投与前及び投与後 96 時間まで、フルキンチニブ及び M11 については投与前及び投与後 192 時間まで多数回の PK 検体を採取した。被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 13 又は早期中止時の EOS 評価完了後に退院した。

（2）パートB（ロスバスタチン）

Day 1 を 1 期の開始日、Day 5 を 2 期の開始日とした。1 期では Day 1 にロスバスタチン 10 mg を空腹時に単回経口投与し、投与前及び投与後 84 時間にわたってロスバスタチンの PK 検体を経時的に採取した。2 期では Day 5 にロスバスタチン 10 mg とフルキンチニブ 5 mg を空腹時に単回経口投与し、ロスバスタチンについては投与前及び投与後 96 時間まで、フルキンチニブ及び M11 については投与前及び投与後 192 時間まで多数回の PK 検体を採取した。被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 13 又は早期中止時の EOS 評価完了後に退院した。

2.7.6.11.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

（1）同意取得時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男女。

（2）スクリーニング時の body mass index（BMI）が 18 kg/m^2 超 29 kg/m^2 以下の者。

（3）妊娠の可能性がない女性［例：閉経後〔卵胞刺激ホルモン（FSH）検査で 40 UI/L 以上により確認された少なくとも 12 ヵ月間の全ての月経の停止と定義〕、又は子宮全摘出術、両側卵巣摘出術若しくは両側卵管結紮により外科的不妊］。

（4）妊娠可能なパートナーがいる男性は、必ずコンドームを使用し、効果の高い避妊法〔一貫して正しく使用した場合、スクリーニング期間中から試験期間全体及び治験薬の最終投与後 90 日間は失敗率が低い（年間で 1%未満）〕の追加に同意しなければならない。このような方法には、以下が含まれる：

a. 排卵抑制に関連する経口ホルモン避妊薬（エストロゲン／プロゲストゲンの併用、又はプロゲストゲンのみ）

b. 子宮内避妊器具

c. 子宮内ホルモン放出システム

d. 両側卵管結紮

e. 精管切除

f. 被験者の通常のライフスタイルに沿った性的禁欲。効果の高い避妊法は、常に追加のバリア法（例：ペッサリー、殺精子剤）と併用すべきである。

（5）試験手順の実施前に書面による同意が得られた者。

（6）治験責任医師の判断により、治験実施計画書の内容を遵守する意思がある者。

除外基準：

(1) 凝固検査パネルの臨床検査結果〔国際標準比（INR）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）〕が正常範囲内であるか、又は治験責任医師及び治験依頼者により臨床的に意義がないと判断された者。

(2) 慢性腎臓病疫学共同研究（CKD-EPI）方程式で算出された推定糸球体濾過率 80 mL/分未満を含む臨床的に意義のない腎臓検査所見を有する者。

(3) 消化管手術又は薬物吸収に影響を及ぼす可能性のある状態の者（例：胆嚢摘出術、胃切除術、無塩素症、消化性潰瘍疾患、胃腸の手術又は切除の既往を有する者。ただし、虫垂切除術及びヘルニア修復は許容される）。

(4) 初回投与前 8 週間以内に臨床的に意義のある疾患を有する、又は初回投与前 4 週間以内に臨床的に意義のある感染症を有する者。

(5) スクリーニング時又は Day -1 の入院時（ベースライン時）に、身体検査、バイタルサイン、又は臨床検査で臨床的に意義のある正常値からの逸脱所見が認められた者。

(6) 収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧が 90 mmHg 超の者。

(7) QT／補正 QT 間隔（QTc）の顕著なベースライン延長〔例：Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）が 480 msec 超の反復的な延長〕、又は QTc 延長症候群若しくは突然死の家族歴を含む、臨床的に意義のある心電図異常を有する者。

(8) 過去 2 ヵ月以内に喫煙歴又はニコチン含有物質の使用歴があり、病歴又は口頭での報告により判断され、各投与期間の入院時ニコチン検査により確認されている者。

(9) スクリーニング前 6 ヵ月以内に薬物若しくはアルコールの誤用歴がある、又はスクリーニング時若しくは各投与期間の入院時に尿中薬物検査が陽性であった者。

(10) 後天性免疫不全症候群と診断されている者、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）検査で陽性の者。

(11) スクリーニング前に他の薬剤の臨床試験に参加しており、投与前 4 週間以内又は治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間に他の治験薬の投与を受けた、又は現在他の臨床試験に登録されている者。

(12) 初回投与前 7 日以内にグレープフルーツ、スターフルーツ、セビリアオレンジ、又はこれらの製品を摂取した者。

(13) 初回投与前 7 日以内にカバ、エフェドラ（マオウ）、イチョウ、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）、ヨヒンベ、ノコギリヤシ、朝鮮人参等のハーブ製剤／薬剤を摂取した者。

(14) 初回投与前 4 週間以内に 10%を超える体重減少又は増加が認められ、これがスクリーニング時及び入院時の既往及び体重により確認されている者。

(15) 初回投与前 4 週間以内に血液若しくは血液製剤を使用又は提供した者、又は初回投与前 16 週間以内に 2 倍量の赤血球を提供した者。

(16) 初回投与前 2 週間以内に、胃酸を抑制する〔プロトンポンプ阻害剤（PPI）、H2 遮断薬又は局所作用型制酸薬〕、又はチトクローム P450（CYP）3A、P-糖タンパク質（P-gp）又は乳癌耐性タンパク質（BCRP）を阻害する可能性のある市販薬若しくは処方薬を使用した者。

（17）初回投与前 30 日以内に CYP3A 誘導剤（セント・ジョーンズ・ワートを含む）を使用した者。
（18）治験薬及び／又は添加剤に対して過敏症を有する者。
（19）妊娠中若しくは授乳中の女性、又は妊娠を予定している女性。
（20）治験薬投与後 3 ヵ月以内に精子の提供又は子供の父親となる予定の男性。
（21）治験責任医師又は治験依頼者により試験への参加に不適当と判された者、又は治験責任医師により何らかの理由で試験を完了することができない状態にあると判断された者。

2.7.6.11.1.4 被験者数

計画被験者数：約 32 例（パート A：20 例、パート B：12 例）
登録被験者数：32 例（パート A：20 例、パート B：12 例）

2.7.6.11.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

・ダビガトランエテキシラート：150 mg カプセルとして供給され、パート A の Day 1 及び Day 5 にそれぞれ単回経口投与した。
・ロスバスタチン：10 mg 錠として供給され、パート B の Day 1 及び Day 5 にそれぞれ単回経口投与した。
・フルキンチニブ：5 mg カプセルとして供給され、パート A の Day 5、パート B の Day 5 にそれぞれ単回経口投与した。

パート A の Day 5（2 期）に、ダビガトランエテキシラートとフルキンチニブを併用投与した。パート B の Day 5（2 期）に、ロスバスタチンとフルキンチニブを併用投与した。

被験者は、治験薬投与前 10 時間以上絶食することとした。すべての治験薬は、朝の空腹時に 240 mL の水で投与した。被験者は治験薬投与後 4 時間絶食し、投与 4 時間後の PK 検体採取後に昼食が提供された。

カプセルは開けずに、錠剤はかみ砕かずに服用することとした。水の摂取は、治験薬投与の前後 1 時間は制限されたが、それ以外の期間はいつでも自由に摂取することができた。

スクリーニングを含む全試験期間は 41 日間（うち評価期間は 13 日）とした。

2.7.6.11.1.6 評価項目及び評価基準

主要評価項目：ダビガトランエテキシラート（遊離ダビガトラン及び総ダビガトラン）及びロスバスタチンの PK パラメータ

・AUC_t：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
・AUC_∞：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（データから算出可能な場合）

C_{max}：最高血漿中濃度

追加の PK パラメータを算出する。

副次評価項目：

・重篤な有害事象を含むすべての有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査所見に基づく安全性評価

・フルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK パラメータ

2.7.6.11.1.7 解析方法

（1）PK の統計解析方法

本試験の最終統計解析計画書（SAP）に記載した解析を実施した。血漿中ダビガトランエテキシラート、ロスバスタチン、フルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK パラメータは、実測時間に基づく濃度データから [redacted]® [redacted]® [redacted] を用いてノンコンパートメント解析法にて算出した。測定した各化合物の PK パラメータを要約して表にまとめ、濃度推移をプロットした。推定したその他のパラメータは、未変化体に対する代謝物の比であり、C_{max} 及び AUC は以下のとおり分子量で補正した。

$$M_{param} / P_{param} = Param_M \times MW_P / Param_P \times MW_M$$

ここでの *Param* は所定の PK パラメータ、M は代謝物、P は未変化体、MW は分子量であった。フルキンチニブ及び M11 の MW はそれぞれ 393 g/mol 及び 379 g/mol であった。

ダビガトランエテキシラート及びロスバスタチンの対数変換した PK パラメータ（C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞）に線形混合効果モデルを適用し、モデルには投与群（単剤投与及び併用投与）を固定効果、被験者を変量効果として含めた。解析はパート A とパート B でそれぞれ実施し、パート A では対照群をダビガトランエテキシラート単剤投与群、被験群をダビガトランエテキシラート+フルキンチニブ併用投与群、パート B では対照群をロスバスタチン単剤投与群、被験薬群をロスバスタチン+フルキンチニブ併用投与群とした。単剤投与に対する併用投与での差の推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出し、逆対数変換して元のスケールで最小二乗幾何平均値比（被験群 vs 対照群）及び 90%CI を算出した。

この統計解析はフォレストプロットでも示し、各 PK パラメータの対照群に対する被験薬群の幾何平均値比の両側 90% CI を示した。

（2）安全性の統計解析方法

連続変数は、被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値及び最大値を用いて要約した。カテゴリー変数の要約には頻度数及び割合を用いた。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性及びベースライン特性

計 32 例（パート A：20 例、パート B：12 例）の被験者を登録し、治験実施計画書に従って治験薬を投与した。パート A では、20 例中 19 例（95.0%）が試験を完了し、1 例（5.0%）が試験を中止した。中止理由は同意撤回であった。パート B ではすべての被験者が試験を完了した。

被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.6.11-1 に示した。

平均年齢はパート A で 35.2 歳及びパート B で 36.4 歳であり、男性はパート A で 19 例（95.0%）、パート B で 8 例（66.7%）であった。BMI の平均値はパート A で 25.39 kg/m^2、パート B で 24.63 kg/m^2 であった。パート A 及びパート B のいずれの被験者も、臨床的に意義のある病歴又は手術歴を有していなかったが、パート B の 1 例で前治療歴又は試験期間中の併用薬の使用歴を有していた。

表 2.7.6.11-1 人口統計学的特性及びベースライン特性

	Part A (N=20)	Part B (N=12)
Age (years)		
Mean (SD)	35.2 (9.41)	36.4 (8.01)
Median [min, max]	31.5 [24, 55]	36.5 [21, 49]
Sex, n(%)		
Male	19 (95.0%)	8 (66.7%)
Female	1 (5.0%)	4 (33.3%)
Postmenopausal [a]	0	1 (25.0%)
Surgically Sterile [a]	1 (100.0%)	4 (100.0%)
Race, n(%)		
American Indian or Alaska Native	0	0
Asian	1 (5.0%)	0
Black or African American	6 (30.0%)	2 (16.7%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	13 (65.0%)	8 (66.7%)
Multiple [b]	0	2 (16.7%)
Other	0	0
Ethnicity, n(%)		
Hispanic or Latino	9 (45.0%)	6 (50.0%)
Not Hispanic or Latino	11 (55.0%)	6 (50.0%)
Unknown	0	0
Weight (kg)		
Mean (SD)	78.6 (10.3)	76.1 (10.2)
Median [min, max]	79.8 [59.7, 91.9]	72.6 [68.2, 105.3]
Height (cm)		
Mean (SD)	175.9 (6.8)	175.8 (9.4)
Median [min, max]	177.0 [158.4, 186.0]	175.7 [160.3, 190.0]
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	25.39 (2.943)	24.63 (2.719)
Median [min, max]	26.20 [19.6, 28.9]	24.75 [19.6, 29.2]

BMI=body mass index; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; n=number of subjects under the category; SD=standard deviation.

a Percentage is calculated using total Female count as denominator.

b Subjects who reported combination of races are counted only once under the Multiple Race category.

Source: Table 14.1.2.1, Table 14.1.2.2.

2.7.6.11.2.2 曝露

パート A に登録された 20 例全例に治験実施計画書に記載された投与スケジュールに従って、フルキンチニブ 5 mg を 1 回、ダビガトランエテキシラート 150 mg を 2 回投与した。20 例中 19 例が試験を完了し、1 例は治験薬投与後に同意撤回により試験を中止した。当該被験者は、試験期間終了（Day 13）前 Day 11 に治験実施医療機関を退院し、その 5 日後に早期中止時の安全性評価のために来院した。

パート B に登録された 12 例全例が試験を完了し、治験実施計画書に記載された投与スケジュールに従って、フルキンチニブ 5 mg を 1 回、ロスバスタチン 10 mg を 2 回投与した。

2.7.6.11.2.3 PK

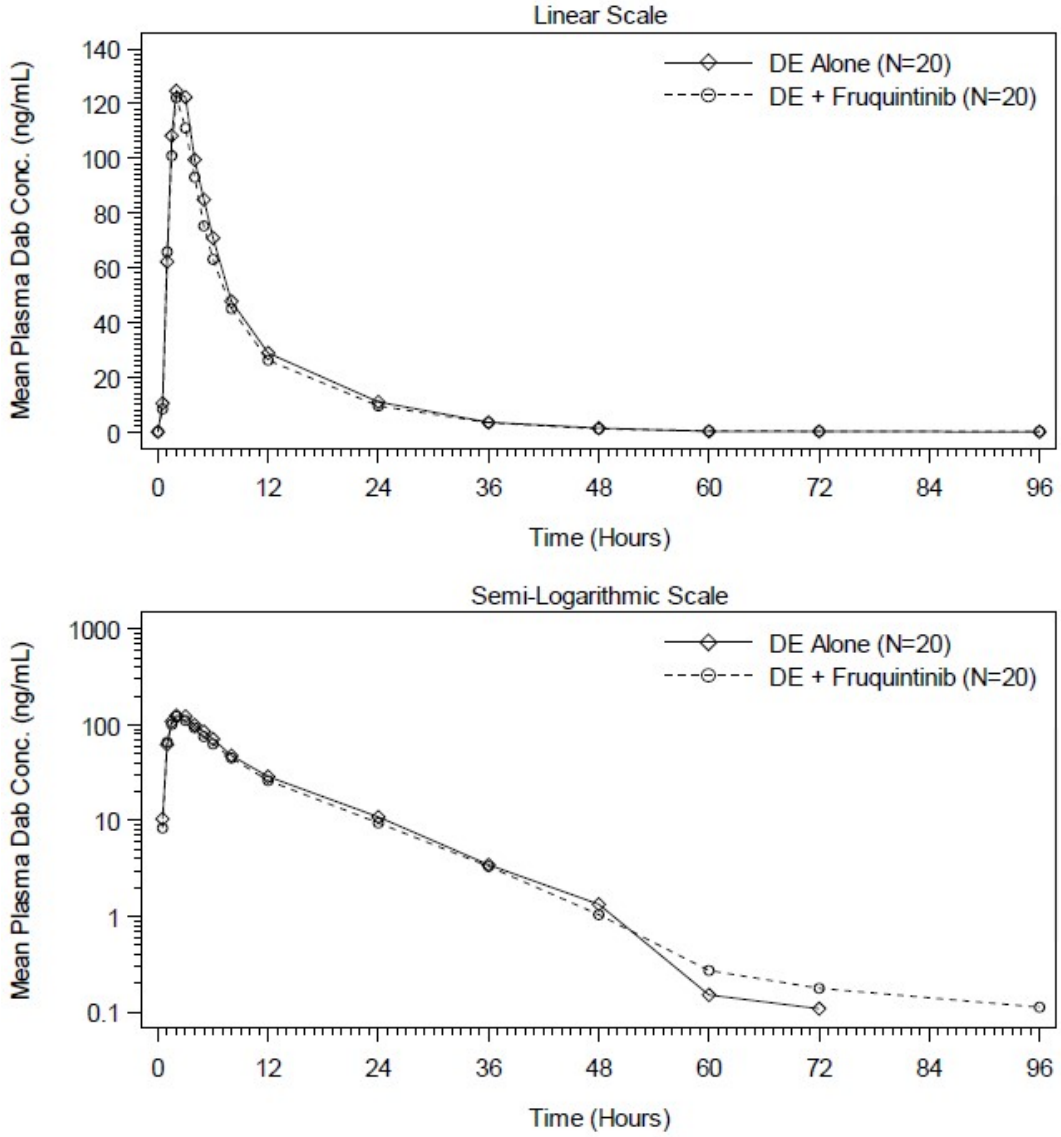
（1）パート A（ダビガトランエテキシラート）

パート A では、Day 1（1 期）にダビガトランエテキシラート 150 mg、Day 5（2 期）にダビガトランエテキシラート 150 mg とフルキンチニブ 5 mg を空腹時に単回経口投与した。ダビガトランエテキシラートの各投与間の休薬期間は 96 時間と十分であった。

1）総ダビガトランエテキシラートの PK

フルキンチニブ併用又は単剤投与時の平均血漿中ダビガトランエテキシラート濃度－時間プロファイルは、同程度であった（図 2.7.6.11-1）。ダビガトランエテキシラートの PK パラメータの要約を表 2.7.6.11-2 に示した。PK パラメータは 2 つの投与間で類似していた。フルキンチニブ併用又は単剤投与時の C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞の統計学的比較を表 2.7.6.11-3 に示した。フルキンチニブ併用と単剤投与時の比較において、ダビガトランエテキシラートの AUC 及び C_{max} に基づく全身曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。フルキンチニブ併用投与時のダビガトランエテキシラートの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞は単剤投与時と比較して約 10%減少し、幾何平均値比はそれぞれ 0.90、0.90 及び 0.91 であった。幾何平均値比の 90% CI は、C_{max}（0.66, 1.23）、AUC_t（0.66, 1.24）及び AUC_∞（0.68, 1.23）であり、いずれも 1 を含んでいた。これらの結果は、単回投与後のフルキンチニブが in vivo で P-gp トランスポーターに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示唆している。

図 2.7.6.11-1　ダビガトランエテキシラートの平均血漿中濃度－時間プロファイル（フルキンチニブ併用又は単剤投与）（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



Conc.=concentration; Dab=dabigatran; DE=dabigatran etexilate; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Source: Listing 16.2.6.2.1.

表 2.7.6.11-2 ダビガトランエテキシラートの PK パラメータの要約（フルキンチニブ併用又は単剤投与）（PK Evaluable Population）

Plasma PK Parameters	Dabigatran (N=20)	Dabigatran + Fruquintinib (N=20)
AUC_t (h*ng/mL)	970 (62.0)	876 (67.2)
AUC_∞ (h*ng/mL)	1014 (58.1)	924 (62.8)
C_{max} (ng/mL)	123 (55.8)	111 (72.2)
t_{max} (h)	2.00 (1.00-3.00)	2.00 (1.50-4.00)
$t_{1/2}$ (h)	8.14 (1.66)	9.44 (4.42)
CL/F (mL/min)	2852 (1684)	3219 (2279)
V_z/F (L)	1910 (988)	2553 (2013)

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%= coefficient of variation percentage; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.
Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as Median (min-max); other parameters are presented as mean (SD).
Source: Table 14.2.2.1.

表 2.7.6.11-3 ダビガトランエテキシラートの PK パラメータの統計学的比較（フルキンチニブ併用又は単剤投与）（PK Evaluable Population）

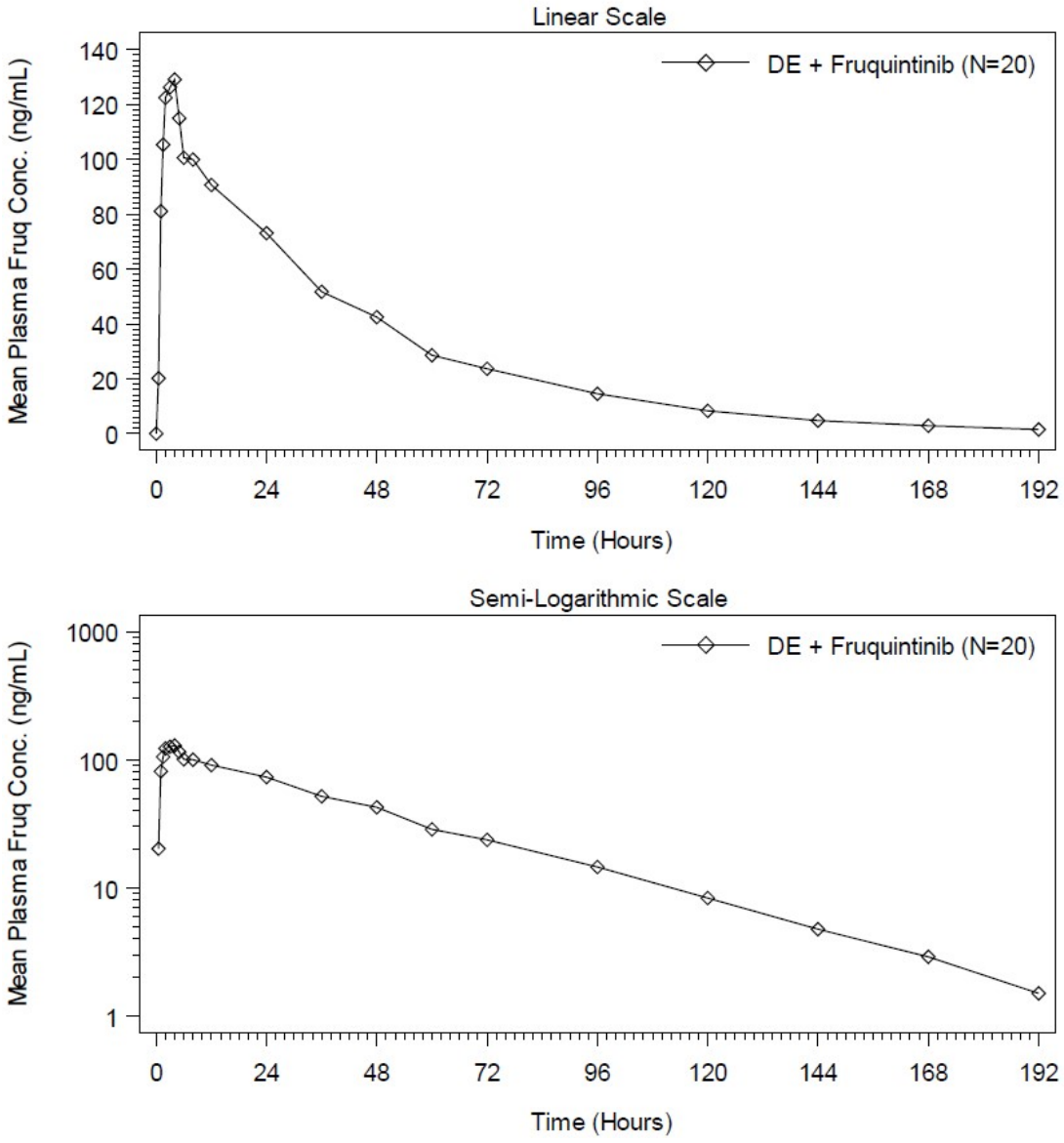
		Treatment Geometric LSMs						
Parameter	(unit)	Dabigatran + Fruquintinib	(n)	Dabigatran Alone	(n)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Intra-Subject CV%
C_{max}	ng/mL	110.95	20	123.42	20	0.90	0.66-1.23	64.2
AUC_t	h･ng/mL	876.12	20	969.53	20	0.90	0.66-1.24	64.6
AUC_∞	h･ng/mL	924.17	20	1014.27	20	0.91	0.68-1.23	60.5

ANOVA=analysis of variance; AUC_∞= area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; LSM=least squares mean; MSE=mean square error; n=number of subjects under the category; PK=pharmacokinetic.
The ANOVA model includes treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Intra-Subject CV%=100×(square root (exp[MSE]-1)), where MSE=residual variance from ANOVA. Test group: dabigatran+fruquintinib; Reference group: dabigatran alone.
Source: Table 14.2.3.

2）フルキンチニブ及び M11 の PK

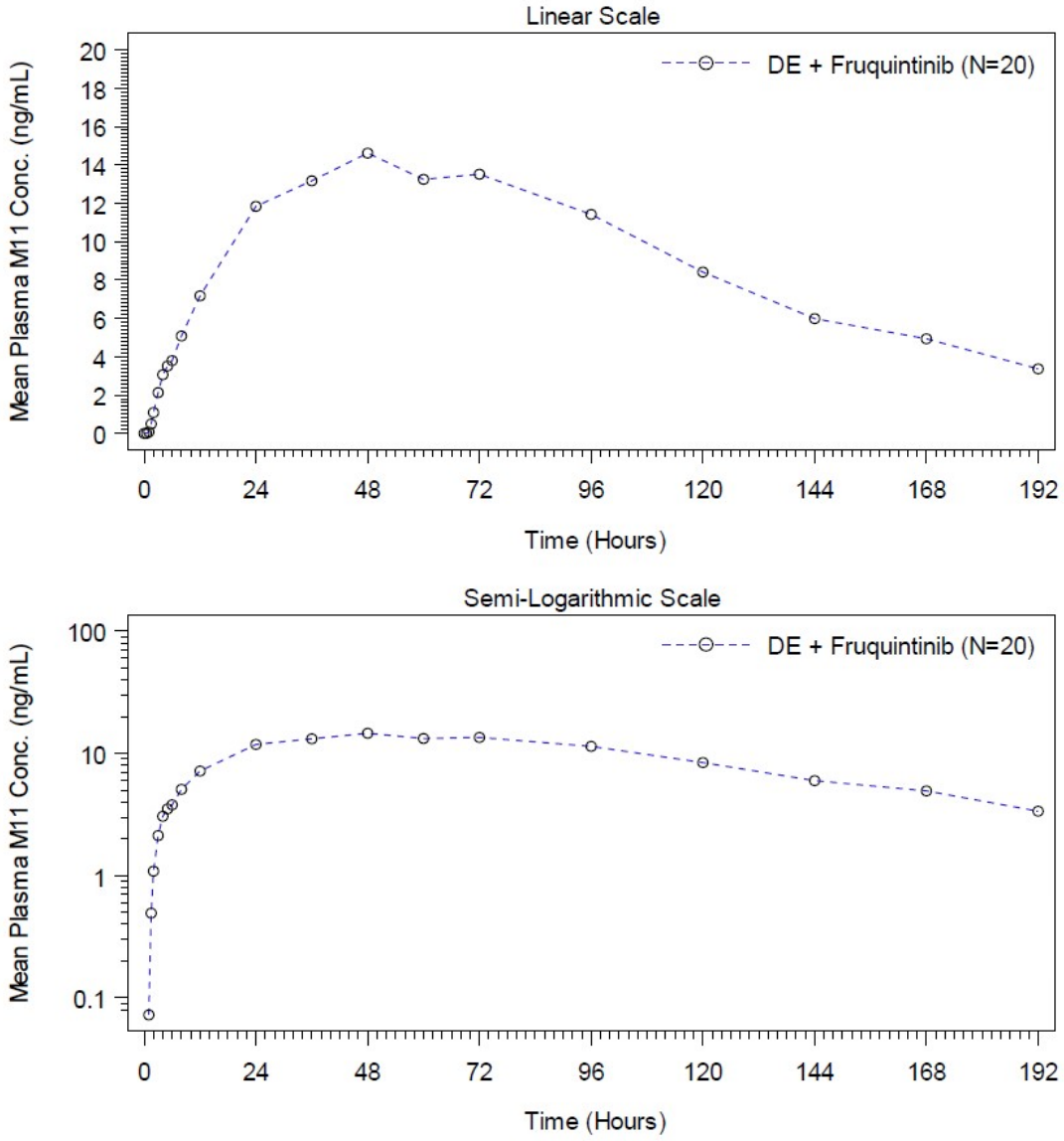
フルキンチニブとダビガトランエテキシラート併用投与時における平均血漿中フルキンチニブ及び M11 濃度－時間プロファイルを線形及び片対数スケールでそれぞれ図 2.7.6.11-2 及び図 2.7.6.11-3 に、フルキンチニブ及び M11 の PK パラメータの要約を表 2.7.6.11-4 に示した。フルキンチニブ 5 mg を空腹時にダビガトランエテキシラートと単回併用投与したときの PK パラメータは、過去のデータ（フルキンチニブの C_{max}=128 ng/mL、AUC_∞=5780 h･ng/mL 及び M11 の C_{max}=14.4 ng/mL、AUC_∞=1920 h･ng/mL）と類似していた（2020-013-00US2 試験パート A）。

図 2.7.6.11-2　フルキンチニブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（フルキンチニブとダビガトランテキシラート併用）（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



Conc.=concentration; DE=dabigatran etexilate; Fruq=fruquintinib; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Source: Listing 16.2.6.2.2.

図 2.7.6.11-3　M11 の平均血漿中濃度－時間プロファイル（フルキンチニブとダビガトランテキシラート併用）（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



Conc.=concentration; DE=dabigatran etexilate; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic.
Source: Listing 16.2.6.2.3.

表 2.7.6.11-4　フルキンチニブと M11 の PK パラメータの要約（フルキンチニブとダビガトランテキシラート併用）（PK Evaluable Population）

Plasma PK Parameters	Fruquintinib (N=20)	M11 (N=20)
AUC_t (h･ng/mL)	5137 (16.5)	1665 (33.0)
AUC_∞ (h･ng/mL)	5241 (16.6)	1935 (32.4)
C_{max} (ng/mL)	137 (20.2)	14.4 (34.3)
t_{max} (h)	3.00 (2.00-8.00)	48.0 (36.0-96.0)
$t_{1/2}$ (h)	31.4 (6.35)	58.0 (12.0)
CL/F (mL/min)	16.1 (2.67)	NA
V_z/F (L)	43.4 (10.1)	NA
Weight Normalized CL/F (mL/min/kg)	0.205 (0.0230)	NA
Weight Normalized V_z/F (L/kg)	0.552 (0.102)	NA
MPR AUC_∞	NA	0.382 (31.3)
MPR AUC_t	NA	0.335 (31.3)
MPR C_{max}	NA	0.109 (29.7)

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total plasma clearance after oral administration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%= coefficient of variation percentage; Max=maximum; Min=minimum; MPR=metabolite to parent ratio; N=total number of subjects; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.
Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as Median (Min-Max); other parameters are presented as mean (SD).
Source: Table 14.2.2.2.

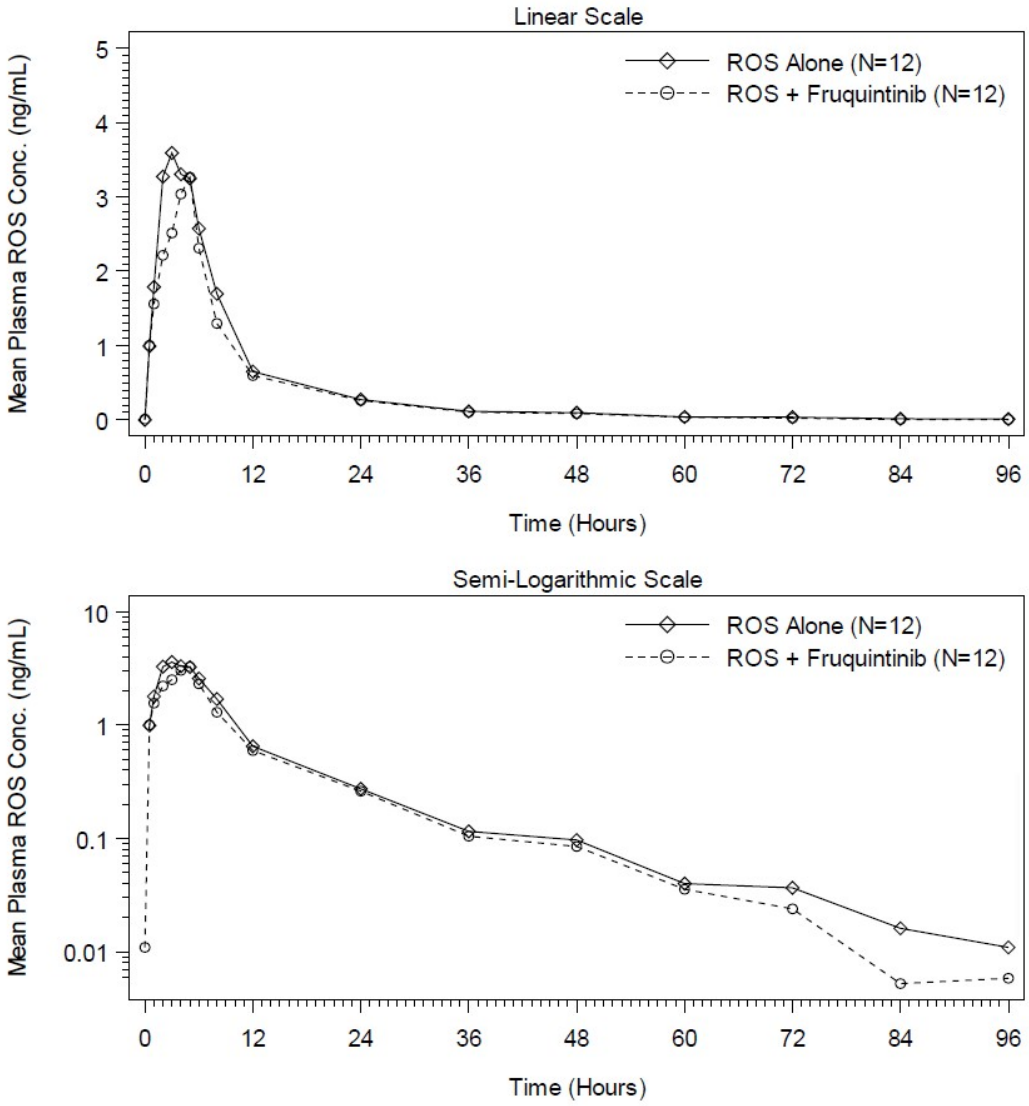
（2）パート B（ロスバスタチン）

パート B では、Day 1（1 期）にロスバスタチン 10 mg、Day 5（2 期）にロスバスタチン 10 mg とフルキンチニブ 5 mg を空腹時に単回経口投与した。全体として、ロスバスタチン投与間の 96 時間の休薬期間は十分であった。

1）ロスバスタチンの PK

フルキンチニブ併用又は単剤投与時の平均血漿中ロスバスタチン濃度－時間プロファイルを線形及び片対数尺度にプロットした（図 2.7.6.11-4）。ロスバスタチンの PK パラメータの要約を表 2.7.6.11-5 に示した。フルキンチニブ併用又は単剤投与時のロスバスタチンの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞について、比較統計解析を実施した結果を表 2.7.6.11-6 に示した。フルキンチニブ併用と単剤投与時の比較において、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は臨床的に意味のある変化は認められなかった。しかし、単剤投与時と比較して、併用投与時に t_{max} のわずかな増加（3.01 時間 vs 4.50 時間）が認められた。フルキンチニブ併用投与により、ロスバスタチンの C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞が約 14%～19%減少した（幾何平均値比はそれぞれ 0.84、0.86 及び 0.81）。90% CI は、C_{max}（0.65, 1.10）、AUC_t（0.67, 1.09）及び AUC_∞（0.65, 1.02）であり、いずれも 1 を含んでいた。これらの結果から、単回投与後のフルキンチニブは、in vivo において BCRP トランスポーターに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.6.11-4　ロスバスタチンの平均血漿中濃度－時間プロファイル（フルキンチニブ併用又は単剤投与）（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



Conc.=concentration; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; ROS=rosuvastatin.
Source: Listing 16.2.6.8.1.

表 2.7.6.11-5　ロスバスタチンの PK パラメータの要約（フルキンチニブ併用又は単剤投与）（PK Evaluable Population）

Plasma PK Parameters	Rosuvastatin (N=12)[a]	Rosuvastatin + Fruquintinib (N=12)
AUC_t (h･ng/mL)	33.4 (36.4)	28.6 (34.8)
AUC_∞ (h･ng/mL)	36.1 (30.9)	29.3 (33.9)
C_{max} (ng/mL)	4.00 (39.9)	3.38 (38.9)
t_{max} (h)	3.01 (2.00-5.10)	4.50 (2.00-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	14.7 (5.95)	14.5 (4.25)
CL/F (mL/min)	4856 (1989)	6001 (2172)
V_z/F (L)	5918 (2324)	7905 (4851)

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F=apparent clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; Max=maximum; Min=minimum; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.
Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min-max); other parameters are presented as mean (SD).
a N=11 for AUC_∞ (h･ng/mL), $t_{1/2}$ (h), CL/F (mL/min), and V_z/F (L).
Source: Table 14.2.5.1.

表 2.7.6.11-6　ロスバスタチンの PK パラメータの統計学的比較（フルキンチニブ併用又は単剤投与）（PK Evaluable Population）

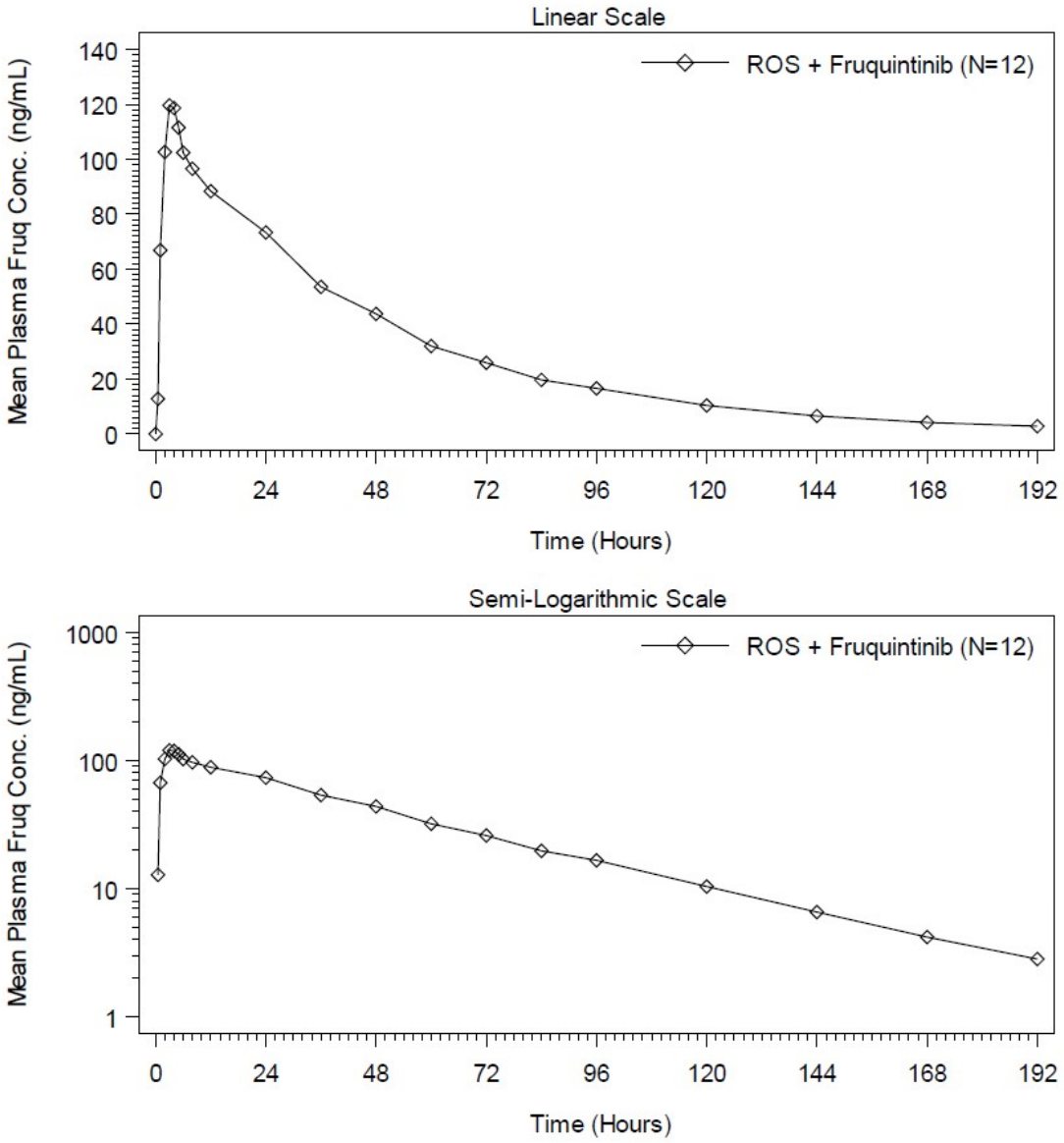
		Treatment Geometric LSMs						
Parameter	(unit)	Rosuvastatin + Fruquintinib	(n)	Rosuvastatin Alone	(n)	Geometric Mean Ratio	90% CI	Intra-Subject CV%
C_{max}	ng/mL	3.38	12	4.00	12	0.84	0.65-1.10	39.4
AUC_t	h･ng/mL	28.61	12	33.37	12	0.86	0.67-1.09	35.6
AUC_∞	h･ng/mL	29.28	12	36.10	11	0.81	0.65-1.02	32.5

ANOVA=analysis of variance; AUC_∞= area under the concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%=coefficient of variation percentage; LSM=least squares mean; MSE=mean square error; n=number of subjects under the category; PK=pharmacokinetic.
Note: The ANOVA model includes treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Intra-Subject CV%=100×(square root (exp[MSE]-1)), where MSE=residual variance from ANOVA. Test group: rosuvastatin+fruquintinib; Reference group: rosuvastatin alone.
Source: Table 14.2.6.

2）フルキンチニブ及び M11 の PK

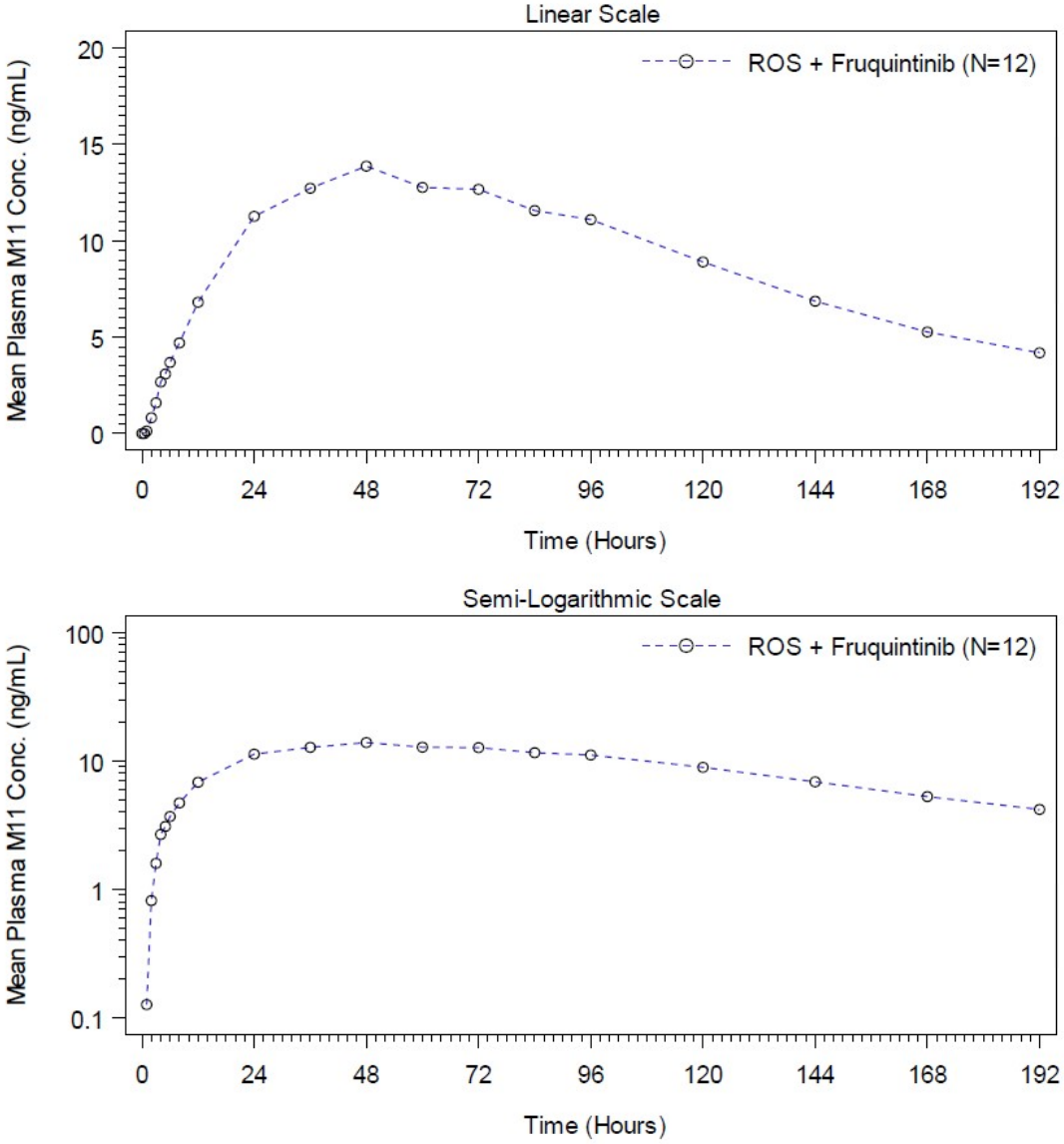
フルキンチニブとロスバスタチン併用投与時における平均血漿中フルキンチニブ及び M11 濃度－時間プロファイルを線形及び片対数スケールでそれぞれ図 2.7.6.11-5 及び図 2.7.6.11-6 に、フルキンチニブ及び M11 の PK パラメータの要約を表 2.7.6.11-7 に示した。フルキンチニブ 5 mg を空腹時にロスバスタチンと単回併用投与したときの PK パラメータは、過去の試験における単剤投与時のデータ（フルキンチニブの C_{max}=128 ng/mL、AUC_∞=5780 h･ng/mL）及び M11 の C_{max}=14.4 ng/mL、AUC_∞=1920 h･ng/mL）といずれも類似していた（2020-013-00US2 試験パート A）。

図 2.7.6.11-5　フルキンチニブの平均血漿中濃度－時間プロファイル（フルキンチニブとロスバスタチン併用）（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



Conc.=concentration; Fruq=fruquintinib; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; ROS=rosuvastatin.
Source: Listing 16.2.6.8.2.

図 2.7.6.11-6　M11 の平均血漿中濃度－時間プロファイル（フルキンチニブとロスバスタチン併用）（線形及び片対数スケール）（PK Evaluable Population）



Conc.=concentration; N=total number of subjects; PK=pharmacokinetic; ROS=rosuvastatin.
Source: Listing 16.2.6.8.3.

表 2.7.6.11-7 フルキンチニブと M11 の PK パラメータの要約（フルキンチニブとロスバスタチン併用）（PK Evaluable Population）

Plasma PK Parameters	Fruquintinib (N=12)	M11 (N=12)
AUC_t (h･ng/mL)	5325 (21.8)	1679 (25.6)
AUC_∞ (h･ng/mL)	5479 (23.3)	2073 (34.3)
C_{max} (ng/mL)	130 (19.4)	14.9 (21.9)
t_{max} (h)	3.00 (1.13-12.0)	48.0 (36.0-84.0)
$t_{1/2}$ (h)	34.6 (8.58)	63.3 (24.6)
CL/F (mL/min)	15.6 (3.60)	NA
V_z/F (L)	45.1 (8.92)	NA
Weight Normalized CL/F (mL/min/kg)	0.205 (0.0405)	NA
Weight Normalized V_z/F (L/kg)	0.594 (0.0941)	NA
MPR AUC_∞	NA	0.391 (21.4)
MPR AUC_t	NA	0.326 (20.2)
MPR C_{max}	NA	0.119 (23.2)

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_∞=AUC from time 0 extrapolated to infinity; AUC_t=AUC from time 0 to the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total plasma clearance after oral administration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV%= coefficient of variation percentage; Max=maximum; Min=minimum; MPR =metabolite to parent ratio; N=total number of subjects; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time to C_{max}; V_z/F=apparent volume of distribution.
Note: AUCs and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as Median (Min-Max); other parameters are presented as mean (SD).
Source: Table 14.2.5.2.

2.7.6.11.2.4 安全性

（1）有害事象

パート A では、1 例に 1 件（丘疹）の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）が報告され、治験薬と関連なしと判断された。パート A で報告された事象は Grade 1 であった。

パート B では、3 例に 3 件（鼓脹、頭痛、斑）の TEAE が報告され、鼓脹及び頭痛は治験薬と関連ありと判断された。パート B で報告されたいずれの事象も Grade 1（軽度）であった。

重篤な有害事象、試験中止に至った TEAE、及び死亡は報告されなかった。

（2）その他の安全性評価項目

試験期間中、臨床的に意義のある臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、凝固検査）は認められなかった。同様に、試験期間中のバイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体検査の評価から臨床的に意義のある所見は認められなかった。

2.7.6.11.2.5 結論

・ダビガトランエテキシラート（P-gp 基質）150 mg をフルキンチニブ 5 mg と単回併用投与したとき、総ダビガトランエテキシラートの全身曝露量は C_{max}、AUC_t 及び AUC_∞において約 10%減少した。

・ロスバスタチン（BCRP 基質）10 mg とフルキンチニブ 5 mg を単回併用投与したとき、ロスバスタチンの全身曝露量は C_{max} で 16%、AUC_t 及び AUC_∞で 14%～19%減少した。

・健康被験者にフルキンチニブ 5 mg をダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンと併用投与したときのフルキンチニブ及び代謝物 M11 の全身曝露量は、過去の試験における単剤投与時のデータと同程度であった。
・フルキンチニブとダビガトランエテキシラート又はロスバスタチンと併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.12 国際共同第 3 相試験（2019-013-GLOB1 試験／FRESCO-2）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治験の表題

A Global, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer (FRESCO-2)

実施医療機関

日本人患者を対象とした安全性導入期：計 4 施設（日本）

主要パート：計 132 施設（米国、欧州、日本、オーストラリア）（被験者登録があった施設は 124 施設）

試験期間

日本人患者を対象とした安全性導入期

最初の被験者の同意取得日：2020 年 11 月 [redacted] 日

データカットオフ日：2022 年 6 月 24 日

主要パート

最初の被験者の同意取得日：2020 年 8 月 14 日

データカットオフ日：2022 年 6 月 24 日

データベースロック日：2022 年 7 月 29 日

データカットオフ時点で、一部の被験者が投与継続中、又は追跡調査中である。

試験の種類

第 3 相

2.7.6.12.1 試験方法

本治験は転移性結腸・直腸癌（mCRC）患者を対象として、最良の支持療法（BSC）の併用下でフルキンチニブとプラセボを比較する国際多施設共同、ランダム化（2：1）、二重盲検、プラセボ対照比較試験である。

本治験は国際共同第 3 相試験として開始されたが、日本人 mCRC 患者の登録に際しては、主要パートの登録開始前に日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期を設定し、主要パートにおける用量（フルキンチニブ 5 mg）を投与したときの日本人 mCRC 患者に対するフルキンチニブの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）、並びに第 2 相推奨用量（RP2D）を確認した後、主要パートに参加することとした。

本文書では、日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期の成績及び主要パートの最終解析の成績（いずれも 2022 年 6 月 24 日データカットオフ）を記載した。

2.7.6.12.1.1 試験の目的

（1）日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期

主要目的：

・日本人 mCRC 患者を対象として、フルキンチニブの安全性及び忍容性を評価し、RP2D を確認する。

副次目的：

・日本人 mCRC 患者を対象として、フルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK を評価する。
・固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従い、フルキンチニブの抗腫瘍効果を評価する。

（2）主要パート

主要目的：

・mCRC 患者を対象として、全生存期間（OS）に対するフルキンチニブ＋BSC をプラセボ＋BSC と比較評価する。

副次目的：

・無増悪生存期間（PFS）に対するフルキンチニブ＋BSC をプラセボ＋BSC と比較評価する。
・客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR）を評価する。
・安全性及び忍容性に対するフルキンチニブ＋BSC をプラセボ＋BSC と比較検討する。
・mCRC 患者におけるフルキンチニブ及び代謝物 M11 の PK 特性を評価する。
・心電図上で心拍数で補正した QT（QTc）間隔の変化として現れる心筋再分極に対するフルキンチニブの影響、並びにフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度との相関関係を評価する。
・フルキンチニブ曝露量と有効性及び安全性に関する評価項目との関係を検討する。
・Quality of Life Core Questionnaire（QLQ-C30）（がん患者特有の評価指数）及び EuroQol Group 5-dimension 5-level（EQ-5D-5L）質問票を用いて生活の質（QOL）を評価する。
・医療資源の利用状況（入院、併用薬物療法等）を評価する。

2.7.6.12.1.2 試験デザイン

（1）日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期

日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期では、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）、抗血管内皮増殖因子（VEGF）療法、rat sarcoma（RAS）野生型の場合は抗上皮成長因子受容体（EGFR）療法といった生物学的製剤の前治療歴があり、トリフルリジン／チピラシル塩酸塩（TAS-102）及び／又はレゴラフェニブのいずれかを投与後に疾患進行又は不耐であった日本人 mCRC 患者を対象として、フルキンチニブ＋BSC の安全性、忍容性及び PK を評価し、RP2D を確認した。

Dose-limiting toxicity（DLT）-Evaluable Population 6 例を安全性導入期に登録し、フルキンチニブ 5 mg＋BSC（以下、フルキンチニブ群）を 1 日 1 回、3 週間継続して経口投与し、1 週間の休薬期間を設けた。安全性導入期のすべての被験者が DLT 評価期間（サイクル 1 の 1～28 日目）を完了後、安全性データを日本の安全性モニタリング委員会（JSMC）が以下の規則に基づいてレビューし、日本人 mCRC 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、日本人 mCRC 患者の主要パートへの登録開始可否に関する勧告を行った。

・DLT 観察期間中、DLT が認められた被験者が 6 例中 1 例以下であった場合、安全性導入期は完了と判断した。

・DLT 観察期間中、6 例中 2 例に DLT が認められた場合、JSMC は安全性及び忍容性データをレビューし、安全性導入期に症例を追加登録する必要性を検討した。
・DLT 観察期間中、6 例中 3 例以上に DLT が認められた場合、登録を中止し、日本人被験者ではフルキンチニブ 5 mg 1 日 1 回 3 週間経口投与／1 週間休薬の投与スケジュールに忍容性が認められないと判断することとした。

DLT の観察期間を完了し、治験責任医師により治療からベネフィットを受けていると判断された被験者は、疾患進行、忍容不能な毒性、死亡、又は当該被験者が治験薬からベネフィットを受けていないと治験責任医師が判断するまで、治験薬の投与を継続した。

腫瘍評価は、ベースライン時及び疾患進行が認められるまで 8 週間ごとに実施した。生存の追跡調査は、投与終了後 12 週間ごとに実施した。

（2）主要パート

本治験の主要パートは、標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン）、抗 VEGF 療法、RAS 野生型の場合の抗 EGFR 療法といった生物学的製剤の前治療歴があり、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブのいずれかを投与後に疾患進行又は不耐であった mCRC 患者を対象として、フルキンチニブ＋BSC の有効性及び安全性をプラセボ＋BSC と比較する、第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対象多施設共同試験として設定した。本治験は約 160 の実施医療機関において、687 例の被験者を登録する計画とした。

本治験では、次の 3 つの層別因子を用いた：前治療歴（TAS-102 投与歴のみ／レゴラフェニブ投与歴のみ／両剤の投与歴）、RAS 遺伝子の状態（野生型／変異型）、転移後の罹患期間（18 ヵ月以下／18 ヵ月超）。

被験者は、双方向自動応答技術／双方向 Web 自動応答システムを用いて、フルキンチニブ 5 mg+BSC（以下、フルキンチニブ群）又は対応するプラセボ 5 mg＋BSC（以下、プラセボ群）のいずれかに 2：1 の割合でランダム化した。

被験者に対して、盲検化したフルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ 5 mg を 28 日サイクルごとに 1 日 1 回、3 週間継続して経口投与し、1 週間の休薬期間を設けた。被験者は疾患進行又は忍容不能な毒性が認められるまで治験薬の投与を受けた。治験薬投与に対する毒性への対処／管理の一環として、フルキンチニブの用量調整が許可された。試験での評価は、スクリーニング時、最初の 3 回の治療サイクルの 1 日目及び 21 日目、その後は各サイクルの 1 日目、並びに治療終了後 7 日目及び 30 日目に実施した。生存の追跡調査は、投与終了後 12 週間ごとに実施した。腫瘍評価は、ベースライン時及び疾患進行、死亡、後続の抗腫瘍療法の開始又は治験終了のいずれか早い時点まで 8 週間ごとに実施した。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が 6 ヵ月ごと及び試験期間を通して、安全性の累積データ及び被験者の内訳の記述的要約をレビューした。

本治験は、世界的な新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックの状況下で実施されたため、被験者及び治験スタッフに対する COVID-19 による潜在的リスクを排除すると同時に、被験者の安全性を確保し、データの完全性を維持するために、各国規制当局からのガイダンス及び実施医療機関の指示に従って、被験者の遠隔診療を実施してもよいこととした。

2.7.6.12.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

（1）書面による同意が得られた患者。

（2）18 歳以上の患者（日本では 20 歳以上）。

（3）組織学的及び／又は細胞学的に mCRC と診断された患者。各国のガイドランに従い、RAS 遺伝子、B-Raf proto-oncogene（BRAF）遺伝子及びマイクロサテライト不安定性（MSI）／ミスマッチ修復機能（dMMR）の状態が記録されている患者。

（4）以下の前治療歴を有し、かつ、TAS-102 又はレゴラフェニブのいずれかの投与後に疾患進行、又は不耐であった患者。なお、TAS-102 又はレゴラフェニブのいずれかを 1 回以上投与し、疾患進行以外の理由で投与を中止した患者を、TAS-102 又はレゴラフェニブに対して不耐であったとみなす（TAS-102 及びレゴラフェニブ両剤の投与歴を有する患者も登録可能とする）。

- 標準的な化学療法：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含む化学療法
- 抗 VEGF 生物学的療法（例：ベバシズマブ、アフリベルセプト、ラムシルマブ等）（レゴラフェニブは生物学的製剤ではないことに注意する）
- 抗 EGFR 療法（RAS 野生型の場合）（例：セツキシマブ、パニツムマブ等）

（5）高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又は dMMR を有する腫瘍に対して、免疫チェックポイント阻害薬がその地域で承認及び市販されている場合にその投与を受けている患者。ただし、免疫チェックポイント阻害薬の投与が不適応の患者は除く。

（6）アジュバント療法でオキサリプラチンの投与を受け、アジュバント療法中又はアジュバント療法終了後 6 ヵ月以内に転移が認められた場合、転移性疾患に対してオキサリプラチンの投与を受けずとも適格とする。オキサリプラチンを含むアジュバント療法の完了後 6 ヵ月以上経過して転移が認められた場合は、転移性疾患に対してオキサリプラチンを含む治療を受けていなければならない。

（7）体重が 40 kg 以上の患者。

（8）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者。

（9）固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従い、実施医療機関で測定可能病変を有していると判断された患者。放射線療法で治療された腫瘍は、その病変の増悪が確認されない限り、RECIST 第 1.1 版では測定可能病変として扱わない。

（10）12 週間を超える生存が見込まれる患者。

（11）妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者で、スクリーニング期間中から治験期間全体及び治験薬最終投与 90 日後まで、一貫して、かつ正しく使用した場合に失敗率が低い（失敗率が年 1%未満のもの）ことが知られている極めて効果の高い避妊法を用いることに同意する患者。このような避妊法には、排卵抑制に関連する経口ホルモン避妊薬（エストロゲン／プロゲストゲンの併用又はプロゲストゲン単独）、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出型避妊システム、両側卵管結紮、パートナーの精管切除、又は被験者の通常のライフスタイルに基づく完全禁欲が含まれる。高い避妊効果を得るため、バリア法（例：殺精子剤付きペッサリー）を必ず併用しなければならな

い。妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者にも同じ基準を適用し、男性患者はコンドームを使用しなければならない。

（12）BRAF 変異を有する場合、セリン／スレオニンプロテインキナーゼ阻害薬等の BRAF 阻害薬がその地域で承認及び市販されている場合にその投与を受けている患者。ただし、BRAF 阻害薬の投与が不適応な患者は除く。

除外基準：

（1）好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 100×10^9/L 未満、又はヘモグロビンが 9.0 g/dL 未満の患者。本治験の適格基準を満たすことを目的とした登録 1 週間以内の輸血は許容されない。

（2）血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者。ジルベール症候群の既往がある場合は、ビリルビンが ULN の 2 倍未満であれば登録可能とする。

（3）肝転移が認められず、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍を超える患者、肝転移が認められる場合は ALT 又は AST が ULN の 5 倍を超える患者。

（4）血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える、又は 24 時間蓄尿又は Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が 60 mL/min 未満の患者。

（5）尿試験紙又は尿蛋白検査で 2+以上、若しくは 24 時間尿中蛋白量が 1.0 g 以上の患者。尿蛋白が 1+の患者は、尿蛋白レベルを評価するために 24 時間蓄尿検査を受けなければならない。

（6）最適な医学的管理を受けているにもかかわらず、収縮期血圧 140 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 90 mmHg 以上と定義されるコントロール不良の高血圧を有する患者。収縮期及び拡張期の血圧値いずれもこれらの値以下でなければならない。反復測定は許容される。

（7）国際標準化比が ULN の 1.5 倍を超える又は活性化部分トロンボプラスチン時間が ULN の 1.5 倍を超える患者。ただし、現在、予防目的で抗凝固剤の投与を受けている又は抗凝固剤の投与を受ける予定がある場合は該当しない。

（8）スクリーニング前 6 ヵ月以内に、胃／十二指腸潰瘍又は潰瘍性大腸炎、未切除の消化管腫瘍からの活動性出血、穿孔又は瘻孔の既往、若しくは治験責任医師が消化管出血又は穿孔に至る可能性があると判断するその他の状態にある患者。

（9）スクリーニング前 2 ヵ月以内に他の部位からの出血（喀血又は吐血等）の既往又は現在有する患者。

（10）スクリーニング前 6 ヵ月以内に深部静脈血栓症、肺塞栓症又は動脈塞栓症を含む血栓塞栓症の既往を有する患者。

（11）スクリーニング前 12 ヵ月以内に脳卒中及び／又は一過性脳虚血発作が認められる患者。

（12）臨床的に重要な心血管疾患を有する患者。例として以下が含まれるが、これらに限定されない：登録前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞又は冠動脈バイパス手術、重度又は不安定狭心症、ニューヨーク心臓協会分類クラス III／IV のうっ血性心不全、治療を要する心室性不整脈、又は心エコーで左室駆出率（LVEF）50%未満。

（13）Fridericia 法による QTc（QTcF）が 480 msec を超える、若しくは低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群、QT 延長症候群の家族歴、又は 40 歳未満で原因不明の突然死した第 1 度近親者の有無等の不整脈イベントのリスクを増大させる因子を有する患者。

（14）QT 延長及び／又はトルサード・ド・ポアントを引き起こすリスクが既知の併用薬を服用している患者。

（15）治験薬の初回投与前 4 週間以内に、化学療法、根治的放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法、免疫療法を含む全身抗腫瘍療法（除外基準 18 に記載されているものを除く）、又は何らかの治験薬投与を受けた患者。

（16）治験薬の初回投与前 5 半減期以内又は 4 週間以内（いずれか短い方）に低分子標的薬〔チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）等〕を受けた患者。

（17）治験薬投与開始前 2 週間以内の骨転移病変に対する緩和的放射線療法を受けた患者。

（18）治験薬の初回投与前 60 日以内に小線源療法（シード線源の留置）を受けた患者。

（19）治験薬の初回投与前 2 週間以内（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）にチトクローム P450（CYP）3A4 の強力な誘導剤又は阻害剤を使用した患者。

（20）治験薬の初回投与前 60 日以内又に手術、侵襲的処置を受けた患者、又は治癒していない外科的処置を有する患者。ただし、生検を含む処置、中心静脈カテーテルの留置は許容される。

（21）過去の抗腫瘍療法から米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 5.0 版で Grade 1（Grade 2 以下の脱毛症又は神経毒性を除く）を超える毒性が持続している患者。

（22）ヒト免疫不全ウイルスの感染が既知である患者。

（23）活動性ウイルス性肝炎の既往を有する患者。慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染が確認された患者は登録可能であるが、必要に応じた抑制療法で HBV ウイルス量が検出限界未満でなければならない。現在治療中の C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者は、HCV ウイルス量が検出限界未満の場合に適格とした。

日本のみ該当：活動性ウイルス性肝炎の既往を有する患者。HBV 感染が確認された患者は登録可能であるが、必要に応じた抑制療法で HBV ウイルス量が検出限界未満でなければならない。現在治療中の HCV 感染者は、HCV ウイルス量が検出限界未満の場合に適格とした。ウイルス性肝炎の既往が不明な患者は、必要に応じて B 型肝炎表面抗原（HBsAg）及び HBV DNA による HBV スクリーニング、HCV 抗体による HCV のスクリーニングを受けなければならない。

- HBsAg 又は HBV DNA を有する患者は、治療ガイドラインに従って管理される。スクリーニング時に抗ウイルス薬の投与を受けていた患者は、治験薬の初回投与前 2 週間を超える治療を受けている必要がある。
- スクリーニング時の HCV 抗体検査が陰性、又はスクリーニング時の HCV 抗体検査が陽性でその後の HCV RNA 検査が陰性の患者を適格とする。HCV RNA 検査は、HCV 抗体陽性者に対してのみ実施する。

（24）抗生物質の静脈内投与を必要とする臨床的にコントロール不良の活動性感染症を有する患者。

（25）大血管（肺動脈，上大静脈又は下大静脈等）への腫瘍浸潤を有する患者。

（26）妊娠中又は授乳中の女性患者（日本のみ該当：一時的に授乳を中止している女性患者は許容せず本治験への参加を認めない）。
（27）脳転移及び／又は脊髄圧迫病変に対して手術及び／又は放射線療法を受けておらず、14日間以上安定（SD）を示す臨床的画像所見がない患者。治験薬投与開始前4週間以内にステロイドを必要とする患者は除外する。
（28）スクリーニング前5年以内に悪性腫瘍の診断を受けた患者。ただし、根治的治療が行われた非黒色腫皮膚癌、子宮頚癌 in situ、又は膀胱癌（in situ及びT1）は除外されない。
（29）嚥下障害、過去の手術（胃バイパス術等）、重度の胃腸疾患に起因する活動性胃潰瘍、又は治験薬の吸収に影響を及ぼす可能性があると治験責任医師が判断したその他の状態のために薬剤の経口投与が困難な患者。
（30）治験結果に影響を及ぼす、又は治験責任医師の判断により治験参加により被験者に過度の危害を及ぼすリスクがあるその他の状態（アルコール又は薬物乱用）、何らかの疾患、代謝障害、身体所見の異常、又は臨床検査値異常を有する患者。
（31）アゾ染料であるTartrazine-FD&C Yellow 5及びSunset Yellow FCF-FD&C Yellow 6を含むフルキンチニブ（又はプラセボ）又はその不活性成分に対して過敏症である患者。
（32）フルキンチニブの投与歴がある患者。
（33）治験薬の初回投与28日以内に生ワクチンを接種した患者。インフルエンザの季節性ワクチンは通常不活化ワクチンのため許容されるが、経鼻ワクチンは生ワクチンのため許容されない。
（34）**日本のみ該当：**スクリーニング時の画像検査及びパルスオキシメトリーでは否定できない間質性肺疾患（ILD）／非感染性肺臓炎の既往がある、ILD／肺臓炎の既往がある、又はILD／肺臓炎が疑われる患者。これらの患者は適切な胸部画像検査（胸部X線又は胸部コンピュータ断層撮影等）、パルスオキシメトリーによる酸素飽和度測定、及び治験責任医師が必要と判断したその他の検査によりILDのスクリーニングを受ける。

2.7.6.12.1.4 被験者数

（1）日本人mCRC患者を対象とした安全性導入期

日本人被験者約6例を登録する。

設定根拠：従来の3+3デザインを考慮し、日本人被験者におけるフルキンチニブのRP2Dを投与した時の安全性及び忍容性は6例で評価可能と考えられた。当該試験の被験者数はDLTが認められた被験者数に基づき、DLT評価又はPK評価不能と判断された場合、新たに被験者を補充することとした。

（2）主要パート

約687例を本治験に登録する。

設定根拠：Intent-to-treat（ITT）populationでの有効性評価に必要な総症例数及びOSイベント数を、以下の仮定に基づき算出した。

・片側有意水準を0.025とする。
・OSのハザード比（フルキンチニブ群／プラセボ群）を0.73と仮定し、プラセボ群と比較したフルキンチニブ群の優越性を検出するための検出力を約90%確保できる症例数と

する。プラセボ群の真の OS 中央値が 5 ヵ月である場合、ハザード比 0.73 はフルキンチニブ群の OS 中央値 6.8 ヵ月（OS 中央値として 1.8 ヵ月の改善）に相当する。

- 1 ヵ月あたりの登録被験者数は、最初の 3 ヵ月間は 30 例、その後は 50 例とする。
- 年間脱落率を 10%とする。
- ランダム化比率＝2：1
- データ成熟度＝70%
- OS イベントの 3 分の 1（160 件）が発生した時点で無益性評価のための中間解析を 1 回実施する。

これらの仮定に基づき、本治験では約 15 ヵ月間で約 687 例の被験者をランダム化する。480 件以上の OS イベントが観察された時点（登録終了後約 7 ヵ月と想定）で OS の解析を実施することとした。

2.7.6.12.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

フルキンチニブは、1 mg 及び 5 mg のカプセルとして供給される。1 サイクル 4 週間（28 日間）のうち最初の 3 週間は、主要パートでは BSC 併用下で治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）5 mg を 1 日 1 回経口投与、日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期ではフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回経口投与し、主要パート及び安全性導入期ともに次の 1 週間は休薬した。

治験薬は、空腹時又は食後のいずれかで、毎日同じ時刻に投与した。用量調整が必要な場合は、フルキンチニブ 1 mg カプセル（又は対応するプラセボカプセル 1 mg）を使用した。

手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、高血圧、血小板数減少、出血及び肝機能障害以外の血液学的及び非血液学的毒性が認められた場合、治験実施計画書に規定された用量調整ガイドラインに従い、治験薬の用量を調整した。

日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期では主要パートの用量調整ガイドラインに加えて、治験実施計画書に規定された ILD の有無に基づく用量調整ガイドラインに従い、用量を調整した。

被験者への投与は、RECIST 第 1.1 版に従って判断する疾患進行、忍容不能な毒性、同意撤回又は治験責任医師の判断による中止のいずれか早い時点まで継続する。ただし、治験責任医師により被験者が臨床的ベネフィットを得られていると判断され、それが被験者の最善のベネフィットであると考えられる場合、臨床的ベネフィットが消失するまで治験薬の投与を継続することとした。

2.7.6.12.1.6 評価項目及びその評価基準

（1）日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期

主要評価項目：

- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、重篤な有害事象（SAE）、DLT、死亡、臨床検査値異常及びその他の安全性データから、日本人 mCRC 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する。

副次評価項目：

・最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_t）、見かけの全身クリアランス（CL/F）を含む主要な PK パラメータ。
・ORR、DCR、奏効期間、PFS 及び OS。

評価基準：

有効性：OS、PFS 及び ORR を含む RECIST 第 1.1 版に基づく腫瘍評価を実施した。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）を用いて、スクリーニング期間、及び治験薬の初回投与から 8 週間ごとに、疾患進行、死亡、後続の抗腫瘍療法の開始、治験薬投与中止又は治験終了のいずれか早い時点まで実施した。すべての被験者について、RECIST 第 1.1 版に従って、治験責任医師による最良総合効果、及び各被験者の来院時点の奏効（time point response：TPR）を判定した。

PK：PK 解析用の血液検体は、安全性導入期の治験実施計画書改訂第 3 版（表 B）の規定された時点に全被験者から採取し、採取日時を電子症例報告書（eCRF）に記録した。また、PK 用検体採取日及び検体採取 1 日前の投与日時も eCRF に記録した。採取した血漿検体から、バリデートされた分析法を用いて、フルキンチニブ及び代謝物 M11 濃度を測定した。

安全性：安全性導入期に登録されたすべての被験者は、DLT 評価期間（サイクル 1 の 1～28 日）中は入院下で DLT の発現をモニタリングした。治験責任医師により退院が安全かつ適切であると判断された場合、被験者はサイクル 1 の 8 日目に退院してもよいこととした。退院した被験者には週 1 回電話連絡し、被験者が報告した症状を eCRF に記録した。

DLT は、DLT 評価期間に認められた以下の事象と定義した：

・Grade 4 の非血液学的毒性
・治験薬と関連ありの Grade 3 の非血液学的毒性。だたし、適切な対症療法により 3 日以内に Grade が改善した悪心／嘔吐、下痢、便秘、高血圧及び電解質失調は除く。
・3 日を超えて継続する Grade 4 の好中球減少症
・Grade 3 又は 4 の発熱性好中球減少症。ANC が 1.0×10^9/L 未満で 38.3℃を超える発熱がある又は 1 時間以上継続する 38℃以上の発熱
・Grade 4 の血小板減少症又は出血を伴う Grade 3 の血小板減少症
・毒性により 14 日を超える休薬

安全性評価は治験薬の初回投与から投与終了 30 日後までの期間で実施した。SAE は治験薬との因果関係にかかわらず、同意取得から最終投与 30 日後又は次の抗腫瘍療法の開始のいずれか早い方まで収集し、以降は治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された SAE のみを記録した。

治験終了後 12 週間（±2 週間）ごとに電話で安全性追跡調査を実施し、次の抗腫瘍療法及び治験薬と関連ありの SAE を収集した。疾患進行以外の理由で治験を中止した被験者は、追跡調査期間中に得られた腫瘍評価結果を疾患進行が認められるまで eCRF に記録した。同意

撤回した被験者は追跡調査を継続することを推奨するが、被験者がこれを拒否した場合は、治験を中止し、これ以上の追跡調査は実施しなかった。

すべての TEAE の重症度は NCI CTCAE 第 5.0 版に従い、Grade 1（軽度）、Grade 2（中等度）、Grade 3（重度）、Grade 4（潜在的生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の 5 段階で評価し、因果関係は関連あり／関連なしの 2 段階で治験責任医師により評価された。

（2）主要パート

主要評価項目：

・OS：ランダム化日から死亡（死因は問わない）までの期間と定義する。

重要な副次評価項目：

・PFS：ランダム化日から、RECIST 第 1.1 版に従い、治験責任医師により X 線画像で評価された疾患進行、又は死亡（死因は問わない）までの期間と定義する。

その他の副次評価項目：

・ORR：RECIST 第 1.1 版に従い、最良総合効果が確定完全奏効（CR）及び確定部分奏効（PR）であった被験者の割合と定義する。
・DCR：RECIST 第 1.1 版に従い、治験責任医師により評価された最良総合効果が確定 CR、確定 PR 又は 7 週間の安定（SD）であった被験者の割合と定義する。
・DOR：RECIST 第 1.1 版に従い、CR 又は PR が最初に確認されてから、疾患進行が最初に確認された日又は死亡までのいずれか早い方までの期間と定義する。
・EORTC QLQ-30 及び EQ-5D-5L を用いた患者報告アウトカム（PRO）：EORTC QLQ-C30 の 15 のサブスケールスコア、視覚的アナログスケール（VAS）及び EQ-5D-5L のインデックススコア、ベースラインからの変化、最小重要差閾値に基づく改善又は悪化、及び悪化までの時間を算出する。
・TEAE、SAE、死亡、心電図、臨床検査値異常を含む安全性。
・フルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度の実測値、母集団 PK 及び曝露量パラメータの推定値。
・規定の測定時点における QTc 間隔、並びにフルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度。
・有効性評価項目（OS）及び安全性評価項目〔有害事象等〕に関する曝露－反応関係を示すパラメータ。
・すべての併用薬情報及び入院日数を含む医療資源の利用状況。

評価基準

有効性：抗腫瘍効果及び PRO を有効性評価項目に含めた。RECIST 第 1.1 版に従い、PFS 及び ORR を含む腫瘍評価を実施した。腫瘍評価は、CT 又は MRI を用いてスクリーニング期間及び治験薬の初回投与から 8 週間ごとに、疾患進行、死亡、後続の化学療法の開始、治験薬投与中止又は治験終了のいずれか早い時点まで実施した。心エコー検査は、スクリーニング期間、サイクル 2 の 1 日目、その後は 3 サイクルごとの 1 日目に実施した。すべての被験

者について、RECIST 第 1.1 版に従った治験責任医師の判定及び最良総合効果に基づき、各被験者の来院時点の奏効（TPR）を判定した。

主要評価項目である OS は、（死亡日又は生存の最終確認日－ランダム化日+1）／30.4375 から算出した。解析時に死亡が報告されていない被験者は、最後に生存が確認された日に打切りとした。ランダム化日以降のデータがない被験者は、ランダム化日時点で生存期間を打切りとした。治験薬投与中止後に後続の抗腫瘍療法を受けた被験者は打切りとしなかった。

安全性:安全性評価はスクリーニング期間及び治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までの期間で実施した。安全性は TEAE、SAE、特に注目すべき有害事象（AESI）、身体検査、バイタルサイン、心電図及び心エコー、ECOG performance status 並びに臨床検査値に基づいて評価した。治験薬投与開始前は同意取得後、因果関係を問わないすべての SAE を収集した。治験薬投与開始後は、因果関係を問わないすべての TEAE 及び SAE について、治験薬の最終投与 30 日後又は後続の抗腫瘍療法開始のいずれか早い時点まで収集し、以降は治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された SAE のみを記録した。各被験者に発現したすべての TEAE 及び SAE について、治験責任医師はこれらの事象が消失又は回復するまで、被験者が追跡不能となるまで、若しくは被験者が死亡するまでモニタリングを行った。

治験終了来院〔治験薬最終投与 7 日（±3 日）〕後から 12 週間（±2 週間）ごとに電話で生存の追跡調査を実施し、後続の抗腫瘍療法及び治験薬と関連ありの SAE の情報を収集した。疾患進行以外の理由で治験を中止した被験者は、追跡調査期間中に得られた腫瘍評価結果で疾患進行が認められるまで eCRF に記録した。同意撤回した被験者は追跡調査を継続することを推奨するが、被験者がこれを拒否した場合は、治験を中止し、これ以上の追跡調査は実施しなかった。

すべての TEAE の重症度は NCI CTCAE 第 5.0 版に従い、Grade 1（軽度）、Grade 2（中等度）、Grade 3（重度）、Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の 5 段階で評価し、因果関係は関連あり／関連なしの 2 段階で治験責任医師により評価された。

2.7.6.12.1.7 統計手法

（1）日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期

1）解析対象集団

Safety Population

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。特に指定がない限り、すべての有効性評価項目及び人口統計学的特性の評価を含むすべての解析に使用した。

DLT-Evaluable Population

DLT 評価期間（サイクル 1 の 1～28 日目）に、以下の条件の i）及び／又は ii）、並びに iii）及び iv）の両方に該当する被験者とした。

i) DLT 評価期間に予定されているフルキンチニブの投与の 85%以上を受けた。
ii) DLT を発現した。
iii) DLT 評価を妨げる予防的支持療法を受けなかった。
iv) 強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤を服用しなかった。

PK Population

治験薬の投与を 1 回以上受け、評価可能な PK 用検体が 1 回以上採取され、解析された被験者とした。フルキンチニブ及び M11 濃度の解析に使用した。

2）解析計画

① 有効性

有効性の解析はフルキンチニブの投与を 1 回以上受けた Safety Population を対象とした。ORR 及び DCR の推定値とその 95%CI を算出した。DOR、PFS、OS 等の time-to-event 型の有効性評価項目は Kaplan-Meier 法を用いて、中央値（推定可能な場合）、及び特定時点での割合とその 95%CI を算出した。安全性導入期の有効性解析は主要パートと同様の手法で実施するが、多重性の調整、OS 及び PFS の感度分析、サブグループ解析は実施しない。

② 薬物動態

PK 解析はフルキンチニブの投与を 1 回以上受け、評価可能な血漿検体が 1 回以上採取された PK Population を対象とした。サイクル 1 で収集した血漿中濃度－時間データを用いて、ノンコパーメント解析を実施した。算術平均、標準偏差、変動係数（CV）、中央値、最小値、最大値、幾何平均、及び幾何平均 CV%を含む記述統計量を用いて要約した。母集団 PK 解析は、主要パートのデータと併合して実施した。

③ 安全性

安全性の解析は、Safety Population を対象とし、主要パートと同様の手法で実施した。

（2）主要パート

1）解析対象集団

ITT Population

ランダム化された全被験者を含め、投与群別に解析した。すべての有効性評価項目及び被験者特性は ITT Population を用いて評価した。

Safety Population

ITT Population のうち、治験薬を 1 回以上投与した全被験者を含め、実際に投与された治験薬に従い解析した。解析は割り付けられた投与群に基づいて行った。

Per-Protocol Population

ITT Population のうち、有効性及び／又はデータの完全性の評価を妨げる重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、ランダム化又は割り付けられた治験薬の投与を受けた被験者のみを含めた。投与期間中のいずれかの時点で、誤った治療を受けた被験者は Per-Protocol (PP) Population から除外した。OS 及び PFS の感度分析に使用した。

PK Population

治験薬を 1 回以上投与し、投与後に PK 検体を採取して解析した全被験者を含めた。

2）解析計画

① 有効性

以下の層別因子により被験者をランダム化した：

・前治療歴（TAS-102 投与歴のみ／レゴラフェニブ投与歴のみ／両剤の投与歴）

・RAS 遺伝子の状態（野生型／変異型）

・転移後の罹患期間（18 ヵ月以下／18 ヵ月超）

統計解析モデルにおいて層別因子を適切に調整した。さらに、該当する場合はベースラインを共変量としてモデルに含めた。

制約のない（non-binding）無益性解析

160 件の OS イベントを集積した時点で、制約のない（non-binding）無益性の中間解析を実施した。中間解析では OS データに基づく早期有効中止の計画はなかったが、治験の完全性を保持し、第 1 種の過誤確率を維持するために、O'Brien-Fleming 法に基づく中間解析では α（0.0001）を消費した。

最終解析

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析：

OS 及び PFS は、Kaplan-Meier 生存曲線を作成し、イベント発生までの期間の中央値、並びに 25 及び 75 パーセンタイルとその 95%信頼区間（CI）を算出した。なお、中央値の 95% CI は Brookmeyer-Crowley 法を用いて 2 重対数変換から算出した。治療効果（フルキンチニブ群及びプラセボ群）を検定する両側 p 値は、ランダム化割付因子を層とした層別ログランク検定を用いて算出した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、投与群（フルキンチニブ群及びプラセボ群）間のハザード比及び 95% CI を算出した。第一種の過誤確率を制御するために、階層的な検定手順を適用した。主要評価項目である OS の解析で両側 p 値が $p \leq 0.05$ の場合に、両側有意水準 0.05 で PFS の優越性検定を実施した。いずれの比較についても多重性調整 p 値が報告され、抗腫瘍効果を示す根拠として両側有意水準を 0.0499 とした。

その他の有効性の副次評価項目の解析：

RECIST 第 1.1 版に従い、各被験者の解析時点の奏効〔CR、PR、SD、進行又は評価不能（NE）〕を判定し、被験者の最良総合効果（確定 CR、確定 PR、SD、進行、又は NE）を評価した。ORR（確定 CR 及び確定 PR）及び DCR（確定 CR、確定 PR 及び 7 週間以上の SD）は最良総合効果に基づいて判定した。ORR 及び DCR の推定値とその両側 95% CI は、正確法（Clopper-Pearson 法）を用いて算出するとともに、層別因子を考慮した調整解析を実施した。調整済みの差（フルキンチニブ群及びプラセボ群）とその 95% CI は Wald 法を用いて算出した。両側 p 値は層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出した。

PRO：

EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L 質問票を用いて QOL データを収集した。各 PRO スコアのベースラインから各サイクルまで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（MMRM）を用いて解析した。MMRM の集計には、投与群ごとの最小二乗平均

（LSM）、標準誤差（SE）及び両側 95% CI の推定値を含めた。また、LSM、SE 及び両側 95% CI の投与群間差、並びに p 値も算出した。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。悪化までの時間の Kaplan-Meier 推定値は、25、50（中央値）及び 75 パーセンタイルとその両側 95% CI を用いて投与群別に算出した。層別因子を説明するために、層別ログランク検定を用いて治療比較（フルキンチニブ群及びプラセボ群）のための両側 p 値を算出した。

投与群間のハザード比及びその 95% CI は、投与群及び評価尺度のベースライン値を固定効果、割付因子を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

② 薬物動態及び薬理学解析

非線形混合効果モデル用いて、フルキンチニブ及び代謝物 M11 の血漿中濃度－時間データの母集団 PK 解析を実施した。曝露－反応解析を実施し、フルキンチニブの曝露量と有効性の関係、並びにフルキンチニブ及び M11 の曝露量と安全性の関係を検討した。薬物濃度－QTc の関係を解析した。

③ 安全性

安全性の解析は Safety Population を対象とした。有害事象は、治験薬初回投与から最終投与 30 日後又は後続の抗腫瘍療法開始のいずれか早い方までに発現した有害事象を医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 25.0 版に従って集計した。有害事象の重症度は NCI CTCAE 第 5.0 版に従い、因果関係は治験責任医師判定に基づいた。また、有害事象を発現した被験者数及び割合を器官別大分類、基本語別、Grade 別に要約した。同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合は、最も高い重症度の事象で 1 回のみカウントした。

記述統計を用いて安全性転帰を要約した。投与終了を含む各来院時に連続安全性変数を要約した。

2.7.6.12.2 日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期の試験成績

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期では、国内 4 施設で計 7 例が同意説明文書に署名したが、1 例はスクリーニングで不適格となった。6 例がフルキンチニブの投与を受け、全例が治験薬の投与を中止した。投与中止の理由は、放射線画像に基づく進行（5 例、83.3%）及び有害事象（1 例、16.7%）であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.1.1.1）。

治験薬の投与を受けた 6 例を Safety Population 及び DLT-Evaluable Population とした。有効性評価項目及び被験者背景の評価を含むすべての解析は、Safety Population を対象とした。

2.7.6.12.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：42～70 歳）で、2 例（33.3%）が 65 歳以上であった。6 例全例が日本人であり、ベースライン時の ECOG performance status は 0 であった。2 例（33.3%）

が女性、4 例（66.7%）が男性であった。Body mass index（BMI）の中央値は 23.25 kg/m^2（範囲：18.0～27.3 kg/m^2）であり、5 例（83.3%）が 18.5 kg/m^2 以上であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.1.3.1）。

全例が mCRC を有し、初回診断時にステージ 3 及びステージ 4 が各 2 例（33.3%）、ステージ 1 又はステージ 2 が 2 例（33.3%）であった。初回診断時の原発部位は、直腸が 4 例（66.7%）、結腸が 2 例（33.3%）であった。全体として、結腸・直腸癌（CRC）及び mCRC の初回診断から本試験に登録までの期間の中央値は、それぞれ 54.46 ヵ月（範囲：47.5～93.0 ヵ月）及び 53.24 ヵ月（範囲：34.7～79.1 ヵ月）であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.1.3.2）。1 例（16.7%）が 1 回以上の放射線療法を受け、全例が 1 回以上の外科手術又は抗腫瘍療法による治療歴を有していた（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.1.4.2.4）。

2.7.6.12.2.3 安全性

（1）曝露

安全性はフルキンチニブを 1 回以上投与された Safety Population（6 例）を対象に評価した。全例がフルキンチニブの投与を 2 サイクル以上受けた。曝露期間の中央値は 4.88 ヵ月（範囲：1.7～16.6 ヵ月）であった。投与サイクルの中央値は 5 サイクル（範囲：2～18 サイクル）であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.1.5.1）。フルキンチニブの相対用量強度の中央値は 98.2%（範囲：85.9%～241.2%）であった。フルキンチニブの予定投与量に対する投与率の中央値は 68.1%（範囲：50.8%～74.8%）であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.1.5.2）。

全例で治験薬の休薬又は減量が認められた。3 例（50.0%）で 1 回の用量調整が行われ、各 1 例（16.7%）で 2 回、3 回及び 6 回超の用量調整が行われた。休薬及び減量の主な理由は TEAE〔それぞれ 5 例（83.3%）及び 2 例（33.3%）〕であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.1.5.3）。

（2）DLT 評価

日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期の DLT 評価可能症例の 6 例全例で DLT は認められなかった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.1.6.1、一覧 16.2.7.1.3 及び一覧 16.2.7.1.5）。

（3）TEAE

TEAE の概要を表 2.7.6.12-1 に示す。

TEAE は Safety Population の全例に認められ、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された TEAE は全例に認められた。Grade 3 以上の TEAE は 3 例（50.0%）に認められた。重篤な TEAE は 2 例（33.3%）に認められたが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

休薬に至った TEAE は 5 例（83.3%）に認められ、投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。Grade 3 以上の SAE が 2 例（33.3%）に認められ、そのうち 1 例は原因不明の突然死（フルキンチニブと関連なし）であった。

全例に AESI が認められ、うち 1 例（16.7%）に Grade 3 以上の AESI が認められた。

表 2.7.6.12-1　TEAE の概要（安全性導入期、Safety Population）

Parameter	Fruquintinb+BSC (N=6) n (%)
Patients With Any TEAEs	**6 (100)**
CTCAE Grade ≥ 3	3 (50.0)
Fruquintinib-related	6 (100)
Leading to Fruquintinib Dose Reduction	2 (33.3)
Leading to Fruquintinib Dose Interruption	5 (83.3)
Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	1 (16.7)
Fruquintinib-related Leading to Fruquintinib Dose Reduction	2 (33.3)
Fruquintinib-related Leading to Fruquintinib Dose Interruption	4 (66.7)
Fruquintinib-related Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	0
Leading to Death	1 (16.7)
Patients With Any Serious TEAEs	**2 (33.3)**
CTCAE Grade ≥ 3	2 (33.3)
Fruquintinib-related SAEs	0
SAEs Leading to Fruquintinib Dose Reduction	0
SAEs Leading to Fruquintinib Dose Interruption	1 (16.7)
SAEs Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	1 (16.7)
Fruquintinib-related SAEs Leading to Fruquintinib Dose Reduction	0
Fruquintinib-related SAEs Leading to Fruquintinib Dose Interruption	0
Fruquintinib-related SAEs Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	0
SAEs Leading to Death	1 (16.7)
Patients With Any Treaement Emergent AESIs	**6 (100)**
AESIs CTCAE Grade ≥ 3	1 (16.7)
Serious	0
Fruquintinib-related AESIs	6 (100)
AESIs Leading to Fruquintinib Dose Reduction	1 (16.7)
AESIs Leading to Fruquintinib Dose Interruption	4 (66.7)
AESIs Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	0
Fruquintinib-related AESIs Leading to Fruquintinib Dose Reduction	1 (16.7)
Fruquintinib-related AESIs Leading to Fruquintinib Dose Interruption	4 (66.7)
Fruquintinib-related AESIs Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	0
AESIs Leading to Death	0
Patients With Any COVID-19 Related TEAEs	**0**
CTCAE Grade ≥ 3	0

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BSC = best supportive care; COVID-19 = coronavirus disease of 2019; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of anti-tumor therapy, whichever was earlier, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment or if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related SAEs were also considered TEAEs.
Percentages were based on the number of patients who received treatment unless otherwise specified.
Source: Table 14.3.1.1 (Japanese Safety Lead-In Cohort in FRESCO-2)

2 例以上に認められた TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（5 例、83.3%）、下痢及び尿路感染（各 2 例、33.3%）であった。そのうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群 5 例及び下痢 2 例は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。

Grade 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、気胸及び突然死（各 1 例、16.7%）であったが、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.6.12-2）。

表 2.7.6.12-2　全 Grade 及び Grade 3 以上の TEAE（安全性導入期、Safety Population）

	Number of Patients (%)			
	Fruquintinib + BSC (N=6)			
	All TEAEs (Regardless of Causality)		Related TEAEs	
Preferred Term	**Any Grade**	**Grade ≥ 3[a]**	**Any Grade**	**Grade ≥ 3[a]**
Patients With Any TEAEs	**6 (100)**	**3 (50.0)**	**6 (100)**	**0**
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0
下痢 Diarrhoea	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
尿路感染 Urinary Tract Infection	2 (33.3)	0	0	0
上腹部痛 Abdominal Pain Upper	1 (16.7)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase Increased	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
肛門直腸不快感 Anorectal Discomfort	1 (16.7)	0	0	0
背部痛 Back Pain	1 (16.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加 Blood Bilirubin Increased	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
口唇炎 Cheilitis	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
造影剤アレルギーContrast Media Allergy	1 (16.7)	0	0	0
食欲減退 Decreased Appetite	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
発声障害 Dysphonia	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
心窩部不快感 Epigastric Discomfort	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
高血圧 Hypertension	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
高尿酸血症 Hyperuricaemia	1 (16.7)	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
肝障害 Liver Disorder	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
倦怠感 Malaise	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
悪心 Nausea	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
末梢性浮腫 Oedema Peripheral	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
気胸 Pneumothorax	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
蛋白尿 Proteinuria	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
発熱 Pyrexia	1 (16.7)	0	0	0
発疹 Rash	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
口内炎 Stomatitis	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
突然死 Sudden Death	1 (16.7)	1 (16.7)[a]	0	0
創合併症 Wound Complication	1 (16.7)	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a. One patient experienced a Grade 5 serious TEAE of sudden death, NOS that was not related to frquinitinib.

Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.

Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC All Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetical order was applied.

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

Patients with > 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

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

Source: Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.2.3 (Japanese Safety Lead-In Cohort in FRESCO-2)

（4）死亡

データカットオフ時点（2022 年 6 月 24 日）で、5 例（83.3%）が死亡した。主な死因は疾患進行（4 例。66.7%）であった。治験薬投与期間中の死亡は 2 例（33.3%）に認められ、死因はそれぞれ疾患進行及び突然死であった。突然死（1 例）は、治験薬と関連なしと判定された（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.4.4.4、一覧 16.2.7.1.1 及び一覧 16.2.8.2.12）。

投与期間中の死亡の詳細は FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　Patient Narratives に示した。

（5）SAE

SAE は 2 例（33.3%）に気胸及び突然死が認められ、いずれも治験薬と関連なしと判定された（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.1.3.1 及び一覧 16.2.7.1.2）。

SAE の詳細は FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　Patient Narratives に示した。

（6）AESI

フルキンチニブの AESI のカテゴリーを、出血、肝機能異常、感染、高血圧、皮膚毒性、蛋白尿、甲状腺機能障害、塞栓及び血栓事象、消化管の穿孔、並びに LVEF 低下とした。

全例に 1 件以上の AESI が認められた。認められた事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 の事象は 1 例（16.7%）に認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。Grade 4 又は Grade 5 の AESI は認められなかった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.1.4.1）。

（7）休薬、減量又は投与中止に至った TEAE

休薬に至った TEAE は 5 例（83.3%）に計 8 件（手掌・足底発赤知覚不全症候群 3 件、発疹、気胸、倦怠感、血中ビリルビン増加及び発熱各 1 件）が認められ、気胸及び発熱を除き、いずれも治験薬と関連ありと判定された。

減量に至った TEAE は 2 例（33.3%）に計 2 件（下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 1 件）が認められ、いずれも治験薬と関連ありと判定された。

投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に突然死が認められ、治験薬と関連なしと判定された（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.1.2.4、表 14.3.1.2.5、表 14.3.1.2.6 及び一覧 16.2.7.1.1）。

（8）臨床検査値

ベースラインから Grade 3 に悪化したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に認められ、当該事象は AESI として評価された。その他の血液学的検査パラメータについてベースラインから臨床的に意義のある変化は認められなかった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.4.1.1.4）。

（9）バイタルサイン、心電図及び ECOG performance status

本治験におけるバイタルサインの変化は、フルキンチニブの臨床試験で報告されている変化と類似していた。

心電図所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.4.3.1.3）。

1 例（16.7%）で ECOG performance status がベースライン（0）から 4 への悪化が認められた（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.3.4.3.3.2）。

2.7.6.12.2.4 PK 特性

日本人 mCRC 患者 6 例にフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回、21 日間経口投与したとき、フルキンチニブの t_{max} の中央値は単回投与後 3 時間、反復投与後 5 時間であった。C_{max} 及び AUC_{24} における反復投与後のフルキンチニブの蓄積係数は、それぞれ 2.5 倍及び 3.2 倍であった。Day 14 及び Day 21 における血漿中フルキンチニブ濃度のトラフ値／ピーク値比は約 1.5 であった。フルキンチニブの有効半減期の平均値は約 45 時間であった。

代謝物 M11 の全身曝露量（AUC_{24} 及び C_{max}）はサイクル 1 の Day 1 から Day 14 まで徐々に増加し、AUC_{24} の平均蓄積係数は約 19～20 倍、C_{max} は 12～13 倍であった。Day 14 及び Day 21 における M11 のトラフ値／ピーク値比の平均値は約 1.4 であった。未変化体に対する代謝物 M11 の割合の平均値は、Day 14 で約 0.3、Day 21 で約 0.4 であった。（表 2.7.6.12-3）。

表 2.7.6.12-3　PK パラメータの概要（安全性導入期、PK Analysis Population）

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

Abbreviations:AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; C=cycle; C_{max}=maximum observed concentration; CV=coefficient of variation; D=day; max=maximum; min=minimum; M/P=metabolite-to-parent ratio; N=number of patients; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; QD=once daily; R_{AUC24}= accumulation ratio based on AUC_{24}; R_{Cmax}= accumulation ratio based on C_{max}; $t_{1/2,eff}$ = effective half-life; t_{max}=time to maximum concentration.
Note:AUC and C_{max} are presented as geometric mean (geometric CV%); t_{max} is presented as median (min, max); other parameters are presented as mean (SD).
Note: Two patients had no reportable PK parameters due to dose interruption on Day 21.
Source: PK report (Japanese Safety Lead-In in FRESCO-2)

2.7.6.12.2.5 有効性

本項では、OS、PFS、最良総合効果、DCR、ORR の成績について記載した。その他の有効性の成績は、FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書に示した。

（1）OS

最終解析時点で、5 例（83.3%）が死亡した。OS の中央値は 7.2 ヵ月（95% CI: [4.1, NE]）、9 ヵ月時点の生存率は 33.3%であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.2.1.1.2）。

（2）PFS

PFS の中央値は 4.7 ヵ月（95% CI: [1.9, 14.8]）、3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の生存率は、それぞれ 66.7%及び 33.3%であった（FRESCO-2 試験　安全性導入期　治験総括報告書　表 14.2.2.1.1）。

（3）最良総合効果、ORR、DCR

最良総合効果は、SD が 4 例（66.7%）、進行が 2 例（33.3%）であった。CR 又は PR の被験者は認められなかった（FRESCO-2 試験安全性導入期　治験総括報告書　表 14.2.3.1）。

2.7.6.12.2.6 結論

日本人 mCRC 患者を対象とした安全性導入期における、フルキンチニブの忍容性及び安全性データから、フルキンチニブは日本人患者に対して主要パートの用量〔1 サイクル 4 週間（28 日間）のうち最初の 3 週間は 5 mg を 1 日 1 回経口投与、次の 1 週間は休薬〕において忍容可能であることが確認された。また、日本人患者に対するフルキンチニブの安全性プロファイルは、既知の安全性プロファイルと一致していた。

日本人 mCRC 患者にフルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回、21 日間経口投与したとき、フルキンチニブは速やかに吸収された。1 日 1 回反復投与後のフルキンチニブの平均蓄積係数は、AUC_{24} で 3.2 倍、C_{max} で 2.5 倍であった。代謝物 M11 の全身曝露量（AUC_{24} 及び C_{max}）は Day 1 から Day 14 まで徐々に増加し、平均蓄積係数は AUC_{24} で約 19～20 倍、C_{max} で 12～13 倍であった。定常状態におけるフルキンチニブ曝露量に対する M11 曝露量比の平均値は、AUC_{24} 及び C_{max} とも約 0.3～0.4 であった。

2.7.6.12.3 主要パートの試験成績

160 件の OS イベントに基づき、制約のない（non-binding）無益性解析（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）を実施した結果、無益性の判断基準に該当せず、IDMC により試験継続を推奨された。試験成績として、次項以降に最終解析の結果（2022 年 6 月 24 日データカットオフ）を記載した。

2.7.6.12.3.1 被験者の内訳

主要パートでは計 934 例が同意説明文書に署名したが、そのうち 243 例がスクリーニングで不適格となった。スクリーニングで不適格となった主な理由は、選択／除外基準への抵触（201 例、82.7%）であった。米国、日本、欧州、オーストラリアの 124 施設の計 691 例を 2：1 の割合でフルキンチニブ群（461 例）及びプラセボ群（230 例）にランダム化し、ITT Population とした（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.1.1 及び表 14.1.1.2）。ITT Population（691 例）のうち、686 例（99.3%）（フルキンチニブ群 458 例、プラセボ群 228 例）に治験薬を投与し、Safety Population とした。フルキンチニブ群の 2 例には、治験期間中にプラセボが投与された（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.1.1）。

データカットオフ時点で、フルキンチニブ群の 438 例（95.6%）及びプラセボ群の 227 例（99.6%）が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、放射線画像に基づく疾患進行（フルキンチニブ群 59.2%、プラセボ群 64.5%）であった。データカットオフ時点で、フルキンチニブ群の 124 例（26.9%）が治験を継続しており、そのうち 20 例（4.4%）が治験薬の投与を継続していた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.1.1）。

2.7.6.12.3.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及び疾患特性は、両投与群で概して均衡していた。年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：25～86 歳）で、65 歳以上は 325 例（47.0%）であった。男性（55.7%）及び白人（80.9%）が多くを占めていた。被験者の ECOG performance status は 0（43.1%）又は 1（56.9%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.3.1）。

ベースライン特性は、両投与群で均衡していた。全体で、mCRC 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。計 383 例（55.4%）が初回診時時にステージ 4 の疾患を有していた。691 例中 436 例（63.1%）、17 例（2.5%）、9 例（1.3%）がそれぞれ RAS 遺伝子変異、BRAF V600E 遺伝子変異、又は MSI-H/dMMR の既知のバイオマーカーを有していた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.3.2）。

前治療（治療ライン数及び使用した薬剤数の中央値）は、両投与群で概して均衡していた。ITT Population における、TAS-102 及び／又はレゴラフェニブを含む前治療のライン数の中央値は 5.0 ライン（範囲：2.0～16.0 ライン）であった。ITT Population の 70%以上（フルキンチニブ群 72.9%、プラセボ群 72.2%）が転移性疾患に対して 3 ラインを超える治療を受けていた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.3.2、表 14.1.4.2.2 及び表 14.1.4.2.3）。

2.7.6.12.3.3 有効性

（1）主要評価項目：OS

フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して、有効性の主要評価項目である OS の臨床的に意義のある改善が認められた（ハザード比 0.66、95% CI: [0.55, 0.80]、層別ログランク検定 p<0.001）。OS の中央値の改善はフルキンチニブ群で 2.6 ヵ月、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]）及びプラセボ群で 4.8 ヵ月（95% CI: [4.0, 5.8]）であった（表 2.7.6.12-4）。9 ヵ月時点の生存率は、フルキンチニブ群で 41.1%、プラセボ群で 28.2%であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.1.1.2）。

Kaplan-Meier 曲線は、フルキンチニブ群で早期に曲線の分離がみられ、治験期間を通して維持されていた（図 2.7.6.12-1）。全体として、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で、前治療回数が非常に多い mCRC 患者の死亡リスクが 34%低減された。最終解析時点で、フルキンチニブ群では 317 件（68.8%）及びプラセボ群では 173 件（75.2%）の死亡が認められた（表 2.7.6.12-4）。

追跡調査期間の中央値は、両投与群で均衡していた〔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]）〕（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.1.1.2）。

事前に規定したすべてのサブグループ（年齢、転移がんの前治療歴数、前治療歴、RAS 遺伝子変異、転移後の罹患期間、及び肝転移を含む）について、フルキンチニブ群で一貫した OS の改善が認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　図 14.2.1.2.34）。主要解析のベネフィットの大きさと頑健性は事前に規定した感度分析によって裏付けられ、ハザード比の範囲は 0.562～0.692 であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.1.2.23～表 14.2.1.2.32）。

表 2.7.6.12-4　OS（主要パート、ITT Population）

Statistics	Fruquintinb+BSC (N=461)	Placebo+BSC (N=230)
OS (months)		
Number of Patients Who Died, n (%)	317 (68.8)	173 (75.2)
Number of Patients Censored, n (%)	144 (31.2)	57 (24.8)
Median (95% CI)[a]	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
Stratified HR (95% CI)[b]	0.662 (0.549, 0.800)	
Raw 2-sided P value[c]	<0.001	
Adjusted 2-sided P value[d]	<0.001	

Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; SE = standard error.

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

a. Calculated using the Kaplan-Meier method.

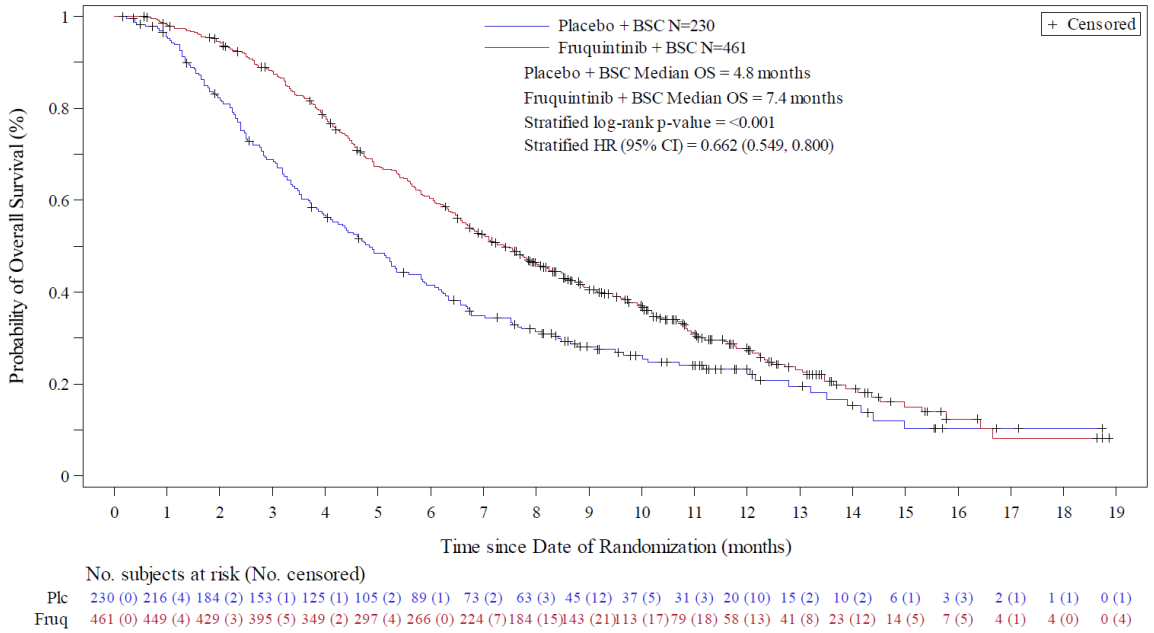
b. The HR between the 2 treatment groups (fruquintinib vs placebo), together with its 95% CI, was calculated from a stratified Cox proportional hazards model. A HR < 1 indicates a favorable clinical benefit from fruquintinib over the placebo group.

c. The raw unadjusted P value was obtained by using a stratified log-rank test.

d. The adjusted P value was obtained from a fixed-sequence procedure that was used to adjust for multiple comparisons between fruquintinib and placebo for OS.

Source: Table 14.2.1.1.1 (FRESCO-2)

図 2.7.6.12-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（主要パート、ITT Population）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival; Plc = placebo.

Source: Figure 14.2.1.1.3 (FRESCO-2)

（2）重要な副次評価項目：PFS

本治験では、有効性の重要な副次評価項目としての PFS も達成され、統計学的に有意な PFS の改善が認められた〔ハザード比 0.32、（95% CI: [0.27, 0.39]）、p <0.001〕。フルキンチニブ群の PFS の中央値は 3.7 ヵ月（95% CI: [3.5, 3.8]）で、プラセボ群では 1.8 ヵ月（95% CI: [1.8, 1.9]）であった（表 2.7.6.12-5 及び図 2.7.6.12-2）。これにより、フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して、疾患進行又は死亡のリスクを 68%低減することが示された。さらに、フル

キンチニブ群とプラセボ群ではそれぞれ、3 ヵ月時点の生存率が 59.6%及び 17.9%、6 ヵ月時点の生存率が 23.8%及び 1.1%であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.2.1.1）。

OS と同様に PFS についても、フルキンチニブ群では事前に規定したすべてのサブグループにおいて一貫して良好な改善が認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　図 14.2.2.2.34）。さらに、PFS のベネフィットの大きさと頑健性は事前に規定した感度分析によって裏付けられ、ハザード比の範囲は 0.283～0.334 であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.2.2.23～表 14.2.2.2.34）。

表 2.7.6.12-5　PFS（主要パート、ITT Population）

Statistics	Fruquintinb+BSC (N=461)	Placebo+BSC (N=230)
PFS (months)		
Number of Patients with PFS event, n (%)	392 (85.0)	213 (92.6)
Number of Patients Censored, n (%)	69 (15.0)	17 (7.4)
Median (95% CI)[a]	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
Stratified HR (95% CI)[b]	0.321 (0.267, 0.386)	
Raw 2-sided P value[c]	<0.001	
Adjusted 2-sided P value[d]	<0.001	

Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival; SE = standard error.

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

a. Calculated using the Kaplan-Meier method.

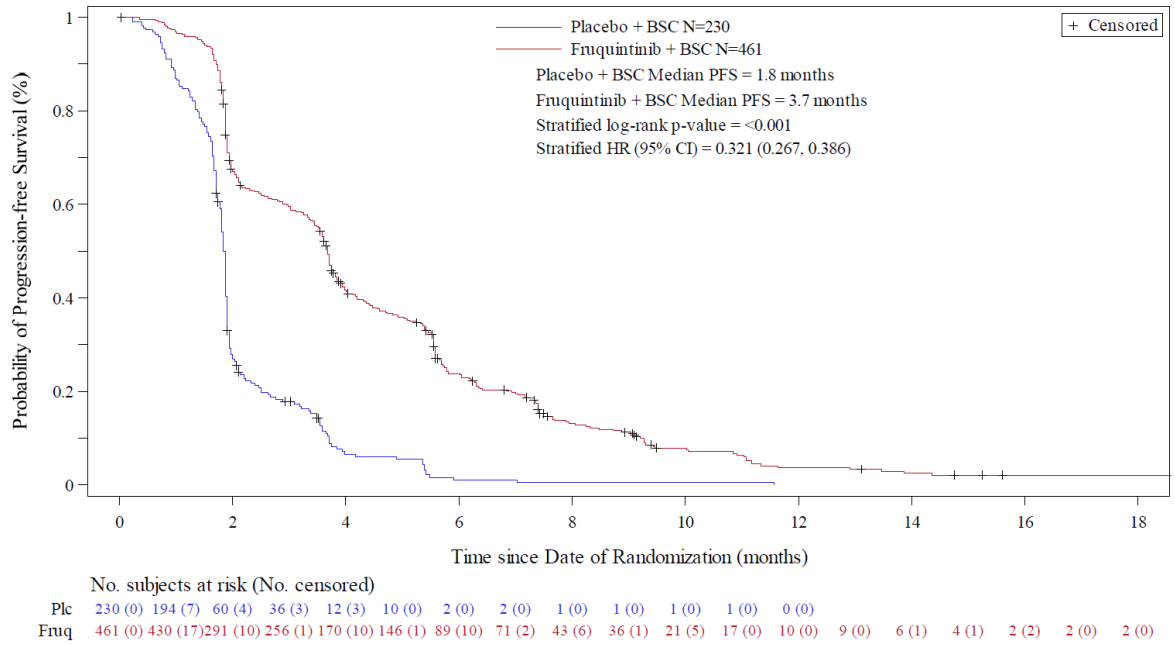
b. The HR between the 2 treatment groups (fruquintinib vs placebo), together with its 95% CI, was calculated from a stratified Cox proportional hazards model. A HR < 1 indicates a favorable clinical benefit from fruquintinib over the placebo group.

c. The raw unadjusted P value was obtained by using a stratified log-rank test.

d. The adjusted P value was obtained from a fixed-sequence procedure that was used to adjust for multiple comparisons between fruquintinib and placebo for PFS.

Source: Table 14.2.1.1.1 (FRESCO-2)

図 2.7.6.12-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要パート、ITT Population）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; No. = number; PFS = progression-free survival; Plc = placebo.
Source: Figure 14.2.2.1.2 (FRESCO-2)

（3）副次評価項目：最良総合効果、ORR、DCR 及び DOR

フルキンチニブ群（461 例）及びプラセボ群（230 例）の最良総合効果は、PR が 7 例（1.5%）及び 0 例、SD が 249 例（54.0%）及び 37 例（16.1%）、並びに進行が 139 例（30.2%）及び 143 例（62.2%）であった。CR は両投与群ともに認められなかった。

確定 ORR（CR＋PR）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（p=0.059）。

DCR（CR＋PR＋7 週間以上の SD）は、フルキンチニブ群（55.5%）でプラセボ群（16.1%）と比較して統計的及び臨床的に有意に高かった（p<0.001）（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.3.1）。

DOR の中央値は、フルキンチニブ群で 10.7 ヵ月（95%CI: [3.9, NE]）、プラセボ群では評価不能であった。25 パーセンタイルの DOR はフルキンチニブ群で 10.7 ヵ月と推定された（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.4.1）。

（4）PRO

プラセボ群と比較して、フルキンチニブ投与による健康関連 QOL（HRQOL）の「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、及び「不安／ふさぎ込み」の 5 領域への影響は認められなかった。HRQOL は QLQ-C30 によって評価した。フルキンチニブ投与による EQ-5D-5L への影響は認められなかった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.5.1.3、表 14.2.5.2.3.1、表 14.2.5.2.3.2 及び図 14.2.5.1.3.2）。全体として、フルキンチニブ群ではプラセボ群と比較し悪化までの時間が延長し、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致した（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.5.1.5、表 14.2.5.2.5.1、表 14.2.5.2.5.2 及び図 14.2.5.1.5）。

（5）ECOG performance status の悪化までの期間

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 であった。フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して、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から 37 日後以内の死亡の発生までの期間が顕著に延長していた（層別ハザード比 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]）、プラセボ群で 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。試験中に観察されたすべての死亡を発現時期を問わず解析に含めた場合、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で有意に ECOG performance status が初めて 2 以上に悪化するまでの期間又は死亡までの期間が延長した（層別ハザード比 0.637、95% CI: [0.528, 0.767]、層別ログランク検定 P<0.001）（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.3.3.3 及び表 14.3.4.3.3.4）。

（6）医療資源の利用状況

医療機関受診及び医療資源利用の主な理由は、フルキンチニブ群及びプラセボ群で類似していた。受診期間の中央値は両投与群ともに 1.0 日で、範囲はフルキンチニブ群で 1～99 日、プラセボ群で 1～59 日であった。受診回数の中央値は両投与群ともに 2.0 回で、範囲はフルキンチニブ群で 1～24 回、プラセボ群で 1～18 回であった。さらに、処方された併用薬数の中央値は両投与群ともに 1.0 で、範囲はフルキンチニブ群で 1～18、プラセボ群で 1～9 であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.2.6）。

2.7.6.12.3.4 薬物動態

（1）血漿中濃度

フルキンチニブ及び M11 の血漿中濃度の解析は PK population を対象とした。評価可能な対応する PK 及び心電図データ（ホルター心電図による継続的モニタリング評価及び詳細な PK 検体採取スケジュール）を有する被験者におけるフルキンチニブの血漿中濃度を要約した（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.5.1）。さらに、対応する心電図データのない評価可能なフルキンチニブの血漿中濃度、及び全被験者のフルキンチニブの血漿中濃度についても要約した（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.5.2 及び表 14.3.4.5.3）。また、対応する M11 の濃度測定結果の要約統計も提示する（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.6.1、表 14.3.4.6.2 及び表 14.3.4.6.3）。

（2）母集団 PK 解析

母集団 PK モデリングの結果は別の報告書に要約する（5.3.3.5-1）。

（3）曝露－反応解析

曝露－反応解析は、フルキンチニブ曝露と有効性の関係、フルキンチニブ曝露及び M11 曝露と安全性との関係を検討するために実施した。方法と結果の詳細は別の報告書に記載する（5.3.3.5-1）。

（4）心電図及び濃度－QTc 解析

ホルター心電図を用いて収集した心電図データ及び濃度－QTc の関係の解析結果は別の報告書に記載する（5.3.3.5-2）。

2.7.6.12.3.5 安全性

（1）曝露

安全性評価は、治験薬の投与を 1 回以上受けた Safety Population の計 686 例（フルキンチニブ群 456 例、プラセボ群 230 例）を対象とした。曝露期間の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して長かった〔フルキンチニブ群 3.06 ヵ月（範囲：0.3～19.1 ヵ月）、プラセボ群 1.84 ヵ月（範囲：0.3～12.0 ヵ月）〕。投与サイクル数の中央値は、フルキンチニブ群で 3 サイクル（範囲：1～20 サイクル）、プラセボ群で 2 サイクル（範囲：1～13 サイクル）であった。フルキンチニブの相対用量強度の中央値は 91.63%（範囲：9.19%～114.29%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.5.1 及び表 14.1.5.2）。

フルキンチニブ群でプラセボ群と比べて、サイクルの遅延（フルキンチニブ群 46.1%、プラセボ群 23.0%、以下同順）、減量（26.5%、4.3%）、休薬（68.4%、47.8%）が多く認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.1.5.3）。

（2）TEAE

TEAE の概要を表 2.7.6.12-6 に示す。

Safety Population の大部分で 1 件以上の TEAE が認められ、その発現頻度はフルキンチニブ群（98.9%）でプラセボ群（92.6%）と比較して高かった。Grade 3 以上の TEAE は、フルキンチニブ群の 62.7%、プラセボ群の 50.4%に認められ、そのうちフルキンチニブ群の 36.0%、プラセボ群の 11.3%は、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。死亡に至った TEAE はプラセボ群（19.6%）でフルキンチニブ群（10.7%）[1]と比較して高かった。SAE の発現頻度はフルキンチニブ群（37.7%）[1] とプラセボ群（38.3%）で同程度であった。全 Grade の AESI の発現頻度はフルキンチニブ群（80.7%）でプラセボ群（53.0%）と比較して高く、Garde 3 以上の AESI もフルキンチニブ群（37.1%）でプラセボ群（19.1%）比較して高かった。

休薬に至った TEAE（フルキンチニブ群 46.7%、プラセボ群 26.5%、以下同順）、減量に至った TEAE（24.1%、3.9%）の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く、投与中止に至った TEAE（20.4%、21.3%）の発現頻度は、両投与群で同程度であった。

死亡に至った TEAE は、フルキンチニブ群で 10.7%[1]、プラセボ群で 19.6%に認められた。

COVID-19 関連の TEAE の発現頻度は、フルキンチニブ群（3.1%）とプラセボ群（3.5%）で同程度であった。

[1] データベースロック時点（2022年7月29日）で、Electronic Data Capture（EDC）に記録されていなかったSAE（疾患進行）が認められたフルキンチニブ群1例を含む。

表 2.7.6.12-6　TEAE の概要（主要パート、Safety Population）

Parameter	Fruquintinb+BSC (N=456) n (%)	Placebo+BSC (N=230) n (%)
Patients With Any TEAEs	**451 (98.9)**	**213 (92.6)**
CTCAE Grade ≥ 3	286 (62.7)	116 (50.4)
Treatment-related	395 (86.6)	130 (56.5)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	164 (36.0)	26 (11.3)
Leading to Dose Reduction	110 (24.1)	9 (3.9)
Leading to Dose Interruption	213 (46.7)	61 (26.5)
Leading to Treatment Discontinuation	93 (20.4)	49 (21.3)
Fruquintinib-related Leading to Dose Reduction	93 (20.4)	7 (3.0)
Fruquintinib-related Leading to Dose Interruption	134 (29.4)	14 (6.1)
Fruquintinib-related Leading to Treatment Discontinuation	45 (9.9)	7 (3.0)
Leading to Death	49 (10.7)[a]	45 (19.6)
Patients With Any Serious TEAEs	**172 (37.7)[a]**	**88 (38.3)**
CTCAE Grade ≥ 3	163 (35.7)[a]	85 (37.0)
Treatment-related SAEs	43 (9.4)	8 (3.5)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	38 (8.3)	6 (2.6)
Leading to Dose Reduction	8 (1.8)	1 (0.4)
Leading to Dose Interruption	63 (13.8)	25 (10.9)
Leading to Treatment Discontinuation	62 (13.6)	41 (17.8)
Treatment-related Leading to Fruquintinib Dose Reduction	4 (0.9)	0
Treatment-related Leading to Fruquintinib Dose Interruption	11 (2.4)	2 (0.9)
Treatment-related Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	22 (4.8)	3 (1.3)
Leading to Death	48 (10.5)[a]	45 (19.6)
Patients With Any Treaement Emergent AESIs	**368 (80.7)**	**122 (53.0)**
CTCAE Grade ≥ 3	169 (37.1)	44 (19.1)
Serious	68 (14.9)	28 (12.2)
Treatment-related	296 (64.9)	53 (23.0)
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	110 (24.1)	7 (3.0)
Leading to Dose Reduction	62 (13.6)	2 (0.9)
Leading to Dose Interruption	115 (25.2)	31 (13.5)
Leading to Treatment Discontinuation	38 (8.3)	14 (6.1)
Treatment-related Leading to Fruquintinib Dose Reduction	47 (10.3)	1 (0.4)
Treatment-related Leading to Fruquintinib Dose Interruption	72 (15.8)	5 (2.2)
Treatment-related Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	27 (5.9)	2 (0.9)
Leading to Death	8 (1.8)	3 (1.3)
Patients With Any COVID-19 Related TEAEs	**14 (3.1)**	**8 (3.5)**
CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.2)	5 (2.2)
Serious	1 (0.2)	5 (2.2)
Treatment-related	0	0
Treatment-related CTCAE Grade ≥ 3	0	0
Leading to Dose Reduction	0	0
Leading to Dose Interruption	6 (1.3)	4 (1.7)
Leading to Treatment Discontinuation	0	1 (0.4)
Treatment-related Leading to Fruquintinib Dose Reduction	0	0
Treatment-related Leading to Fruquintinib Dose Interruption	0	0
Treatment-related Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	0	0
Leading to Death	0	1 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BSC = best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; COVID-19 = coronavirus disease 2019; DBL = database lock; EDC = electronic data capture; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever occurred first, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment, if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered as TEAEs.
Percentages were based on the number of patients in each treatment group.
a. Of note, there was 1 patient with a serious TEAE of death due to disease progression (the coded PT by MedDRA, version 25.0) reported in the global safety database but not captured in the EDC at the time of DBL. For this patient, this was the only serious TEAE of CTCAE Grade 5; this TEAE was not treatment related and did not lead to study drug interruption, reduction, or treatment discontinuation. In addition, this patient had an AE in EDC with CTCAE Grade 3 (the coded PT as “proteinuria” by MedDRA, version 25.0). The original statistical outputs were not updated; hence, this note serves to remind the reviewer when reviewing the original outputs relevant to the AE summaries.
Source: Table 14.3.1.1 (FRESCO-2)

フルキンチニブ群で 10%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.12-7 に示す。

フルキンチニブ群で 20%以上の被験者に認められた TEAE は、高血圧（フルキンチニブ群 36.8%、プラセボ群 8.7%、以下同順）、無力症（34.0%、22.6%）、食欲減退（27.2%、17.4%）、下痢（24.1%、10.4%）、甲状腺機能低下症（20.6%、0.4%）及び疲労（20.0%、16.1%）であった。

フルキンチニブ群で 15%以上の被験者に認められた治験薬と関連ありの TEAE は、高血圧（28.9%、5.2%）、無力症（24.6%、14.8%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（18.6%、2.6%）、下痢（18.0%、6.1%）、食欲減退（16.0%、7.8%）、甲状腺機能低下症（15.6%、0.4%）であった。

Grade 3 以上の TEAE の発現頻度はフルキンチニブ群（62.7%）でプラセボ群（50.4%）と比べて高く、フルキンチニブ群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の事象は、高血圧（13.6%、0.9%）、無力症（7.7%、3.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.4%、0%）、及び疾患進行（6.1%[1]、12.2%）であった。Grade 4 の TEAE はフルキンチニブ群で 18 例（3.9%）、プラセボ群で 6 例（2.6%）に認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.2）。

治験薬と関連ありの Grade 3 又は Grade 4 の TEAE が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群（35.7%）でプラセボ群（10.9%）と比較して高く、フルキンチニブ群で 2%以上に認められた事象は、高血圧（10.7%、0.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（6.1%、0%）、無力症（5.3%、1.3%）、疲労（3.3%、0.4%）及び下痢（3.3%、0%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.3）。

表 2.7.6.12-7　主な TEAE（フルキンチニブ群で 10%以上）（主要パート、Safety Population）

	Number of Patients (%)							
	Fruquintinib + BSC (N = 456)				Placebo + BSC (N = 230)			
	All		Related		All		Related	
Preferred Term	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade 3-4[a]	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade 3-4[a]
Patients With Any TEAEs	**451 (98.9)**	**286 (62.7)**	**395 (86.6)**	**163 (35.7)**	**213 (92.6)**	**116 (50.4)**	**130 (56.5)**	**25 (10.9)**
高血圧 Hypertension	168 (36.8)	62 (13.6)	132 (28.9)	49 (10.7)	20 (8.7)	2 (0.9)	12 (5.2)	2 (0.9)
無力症 Asthenia	155 (34.0)	35 (7.7)	112 (24.6)	24 (5.3)	52 (22.6)	9 (3.9)	34 (14.8)	3 (1.3)
食欲減退 Decreased appetite	124 (27.2)	11 (2.4)	73 (16.0)	6 (1.3)	40 (17.4)	3 (1.3)	18 (7.8)	2 (0.9)
下痢 Diarrhoea	110 (24.1)	16 (3.5)	82 (18.0)	15 (3.3)	24 (10.4)	0	14 (6.1)	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	94 (20.6)	2 (0.4)	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
疲労 Fatigue	91 (20.0)	18 (3.9)	63 (13.8)	15 (3.3)	37 (16.1)	2 (0.9)	21 (9.1)	1 (0.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	88 (19.3)	29 (6.4)	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
腹痛 Abdominal pain	83 (18.2)	14 (3.1)	15 (3.3)	0	37 (16.1)	7 (3.0)	6 (2.6)	3 (1.3)
悪心 Nausea	79 (17.3)	3 (0.7)	43 (9.4)	1 (0.2)	42 (18.3)	2 (0.9)	19 (8.3)	1 (0.4)
蛋白尿 Proteinuria	79 (17.3)	8 (1.8)	63 (13.8)	7 (1.5)	12 (5.2)	2 (0.9)	8 (3.5)	1 (0.4)
便秘 Constipation	78 (17.1)	2 (0.4)	21 (4.6)	0	22 (9.6)	0	5 (2.2)	0
発声障害 Dysphonia	74 (16.2)	0	63 (13.8)	0	12 (5.2)	0	10 (4.3)	0
口内炎 Stomatitis	67 (14.7)	8 (1.8)	60 (13.2)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)	5 (2.2)	0
嘔吐 Vomiting	66 (14.5)	7 (1.5)	38 (8.3)	3 (0.7)	28 (12.2)	4 (1.7)	11 (4.8)	1 (0.4)
粘膜の炎症 Mucosal inflammation	62 (13.6)	2 (0.4)	58 (12.7)	2 (0.4)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
体重減少 Weight decreased	56 (12.3)	3 (0.7)	20 (4.4)	1 (0.2)	21 (9.1)	1 (0.4)	7 (3.0)	0
関節痛 Arthralgia	50 (11.0)	4 (0.9)	18 (3.9)	2 (0.4)	10 (4.3)	0	2 (0.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	48 (10.5)	10 (2.2)	24 (5.3)	2 (0.4)	11 (4.8)	3 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.4)
背部痛 Back pain	47 (10.3)	6 (1.3)	4 (0.9)	0	17 (7.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0
発熱 Pyrexia	46 (10.1)	2 (0.4)	7 (1.5)	0	23 (10.0)	0	3 (1.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	47 (10.3)	14 (3.1)	22 (4.8)	5 (1.1)	9 (3.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

Abbreviations: AE = adverse event; BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Notes: AEs were coded using MedDRA, version 25.0.

Number (%) of patients with TEAE by PT in decreasing order of frequency (by the Fruquintinib + BSC All Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetical order was applied.

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

Patients with > 1 TEAE were counted once at the worst severity category.

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

An AE was considered treatment related in the summaries if it is assessed as related to the study treatment by the investigator or if the assessment of relationship to study treatment was missing.
During the period from the date of first study drug administration until 37 days after the last study drug administration or initiation of a new treatment of antitumor therapy, whichever is earlier, an AE was considered a TEAE if the onset date was on or after the start of study treatment, if the onset date was missing, or if the AE had an onset date before the start of the study treatment but worsened in severity. After this period, treatment-related serious TEAEs were also considered TEAEs.

a. One patient in each group had a Grade 5 treatment-related TEAE (intestinal perforation in the fruquintinib group and cardiac arrest in the placebo group).

Source: Table 14.3.1.2.12 and Table 14.3.1.2.3 (FRESCO-2)

（3）死亡

データカットオフ日時点で、死亡に至った TEAE はフルキンチニブ群の 49 例（10.7%）[1]、プラセボ群の 45 例（19.6%）に認められた。（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.1）。そのうち、フルキンチニブ群 1 例（腸管穿孔）及びプラセボ群 1 例（心停止）は治験薬と関連ありと判定された（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　一覧 16.2.7.1.10）。

投与期間中の死亡の詳細は FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書 Patient Narratives に示した。

（4）SAE

データカットオフ日時点で、SAE はフルキンチニブ群で 37.7%[1]、プラセボ群で 38.3%に認められた。Grade 3 以上の SAE は、フルキンチニブ群で 35.7%[1]、プラセボ群で 12.2%に認められた。フルキンチニブ群で 2%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の SAE は、疾患進行（フルキンチニブ群 5.9%[1]、プラセボ群で 12.2%、以下同順）、全身健康状態悪化（2.2%、2.2%）であり、その他の Grade 3 以上の SAE は被験者の 2%未満に認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.3.1 及び表 14.3.1.3.2）。

SAE の詳細は FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　Patient Narratives に示した。

（5）休薬、減量又は投与中止に至った TEAE

休薬に至った TEAE は、フルキンチニブ群の 213 例（46.7%）、プラセボ群の 61 例（26.5%）に認められた。このうち、フルキンチニブ群の 134 例（29.4%）、プラセボ群の 14 例（6.1%）は治験薬と関連ありと判定された（表 2.7.6.12-6）。いずれかの群で 2%以上に認められた休薬に至った TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔29 例（6.4%）、0 例〕、蛋白尿〔26 例（5.7%）、6 例（2.6%）〕、無力症〔20 例（4.4%）、2 例（0.9%）〕、腹痛〔16 例（3.5%）、5 例（2.2%）〕、嘔吐〔14 例（3.1%）、6 例（2.6%）〕、高血圧〔14 例（3.1%）、1 例（0.4%）〕、疲労〔13 例（2.9%）、0 例〕、下痢〔11 例（2.4%）、0 例〕及び発熱〔9 例（2.0%）、2 例（0.9%）〕であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.5）。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と関連ありと判定された休薬に至った TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔28 例（6.1%）、0 例〕、蛋白尿〔21 例（4.6%）、2 例（0.9%）〕、無力症〔13 例（2.9%）、1 例（0.4%）〕、高血圧〔12 例（2.6%）、1 例（0.4%）〕及び嘔吐〔10 例（2.2%）、2 例（0.9%）〕であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.8）。休薬に至った SAE は、フルキンチニブ群の 63 例（13.8%）、プラセボ群の 25 例（10.9%）に認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.3.5）。

減量に至った TEAE は、フルキンチニブ群の 110 例（24.1%）、プラセボ群の 9 例（3.9%）に認められた。このうち、フルキンチニブ群の 93 例（20.4%）、プラセボ群の 7 例（3.0%）は治験薬と関連ありと判定された（表 2.7.6.12-6）。いずれかの群で 2%以上に認められた減量に至った TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔24 例（5.0%）、0 例〕、高血圧〔17 例（3.7%）、1 例（0.4%）〕、無力症〔16 例（3.5%）、3 例（1.3%）〕であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.4）。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と関連ありと判定された TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群の〔23 例（5.0%）、

0 例〕、無力症〔15 例（3.3%）、3 例（1.3%）〕、高血圧〔13 例（2.9%）、1 例（0.4%）〕であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.7）。減量に至った SAE は、フルキンチニブ群の 4 例（0.9%）にのみ認められ、その内訳は口内炎 2 例（0.4%）、リコール現象 1 例（0.2%）及び高血圧 1 例（0.2%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.3.7）。

投与中止に至った TEAE は、フルキンチニブ群の 93 例（20.4%）、プラセボ群の 49 例（21.3%）に認められた。このうち、フルキンチニブ群の 45 例（9.9%）、プラセボ群の 7 例（3.0%）は治験薬と関連ありと判定された（表 2.7.6.12-6）。いずれかの群で 2%以上に認められた投与中止に至った TEAE は、疾患進行〔6 例（1.3%）、8 例（3.5%）〕、全身健康状態悪化〔5 例（1.1%）、5 例（2.2%）〕であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.6）。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と関連ありと判定された投与中止に至った TEAE は認められなかった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.2.9）。投与中止に至った SAE は、フルキンチニブ群の 62 例（13.6%）、プラセボ群の 41 例（17.8%）に認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.3.6）。

（6）AESI

フルキンチニブの AESI のカテゴリーを、出血、肝機能異常、感染、高血圧、皮膚毒性、蛋白尿、甲状腺機能障害、塞栓及び血栓、消化管の穿孔、並びに LVEF 低下とした。

AESI はフルキンチニブ群の 80.7%、プラセボ群の 53.0%に認められた。いずれかの群で 20%以上の被験者に認められた AESI は、高血圧（フルキンチニブ群 38.4%、プラセボ群 8.7%、以下同順）、皮膚毒性（34.4%、11.7%）、甲状腺機能障害（27.0%、1.7%）、肝機能異常（24.8%、19.1%）及び感染（21.1%、12.6%）であった。いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた Grade 3 以上の AESI は、高血圧（14.0%、0.9%）、肝機能異常（8.3%、9.1%）、皮膚毒性（6.8%、0.4%）及び感染（6.6%、5.7%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.4.1）。

肝機能異常

全 Grade の肝機能異常関連 AESI の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かったが、Grade 3 以上の肝機能異常関連 AESI の発現頻度は両投与群で同程度であった。全 Grade の肝機能異常関連 AESI はフルキンチニブ群の 24.8%（113 例）及びプラセボ群の 19.1%（44 例）に認められ、Grade 3 以上の肝機能異常関連 AESI はフルキンチニブ群の 8.3%（38 例）及びプラセボ群の 9.1%（21 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた肝機能異常関連 AESI は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（フルキンチニブ群 10.5%、プラセボ群 4.8%、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（10.3%、3.9%）及び血中ビリルビン増加（7.9%、4.8%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.4.1）。2 例（各群 1 例）に Grade 5 の肝不全が認められ、プラセボ群の 1 例に Grade 5 の肝機能異常が認められた。これらの事象はいずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.1.4.2 及び表 14.3.1.4.4）。

また、フルキンチニブ群の 1 例（0.2%）及びプラセボ群の 3 例（1.4%）に Hy's Law の基準（以下の基準をすべて満たす場合：AST 又は ALT が ULN の 3 倍超、ビリルビンが ULN の 2 倍超、ALP が ULN の 2 倍未満）に該当する検査値異常が認められた。薬物性肝障害のカテゴリーに該当する被験者の割合は、プラセボ群と比べてフルキンチニブ群でわずかに低かった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.1.5）。

（7）臨床検査

いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた Garde 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常は、血中ビリルビン増加（フルキンチニブ群 7.2%、プラセボ群 8.4%、以下同順）、リンパ球数減少（5.6%、4.6%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.2%、1.4%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.1.1.3、表 14.3.4.1.2.3 及び表 14.3.4.1.3.3）。

（8）バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目

収縮期血圧に関しては、ベースラインから 40 mmHg を超える上昇が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群（8.1%）でプラセボ群（0.9%）と比較して高かったが、ベースラインから 40 mmHg を超える低下が認められた被験者の割合は両投与群で同程度であった（フルキンチニブ群 1.6%、プラセボ群 2.8%、以下同順）。拡張期血圧は、ベースラインから 40 mmHg を超える上昇が認められた被験者（1.4%、0.5%）及び 40 mmHg を超える低下が認められた被験者（0.2%、0%）は、両投与群ともにわずかであった。同様に、脈拍数についても、ベースラインから 40 bpm を超える上昇が認められた被験者（1.8%、1.9%）及び 40 bpm を超える低下が認められた被験者（2.0%、0.9%）は両投与群ともにわずかであった。体重がベースラインから増加した被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であったが、ベースラインからの体重減少した被験者の割合はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く、5%以上 10%未満の減少が認められた被験者（45.7%、21.1%）、10%以上 20%未満の減少が認められた被験者（25.0%、8.9%）、又は 20%以上の減少が認められた被験者（3.8%、0.9%）であった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.2.2）。

治験薬投与期間中における臨床的意義が認められうる心電図所見の頻度に関しては、両投与群で概して同程度であった。ただし、RR 間隔が 1200 msec 超（8.0%、1.5%）、QTcF が 450 msec 超（13.2%、5.9%）、QTcF のベースラインからの増加が 30 msec 超（20.6%、7.9%）、QTcF が 450 msec 超でベースラインからの増加が 30 msec 超（7.4%、1.5%）の基準には、両投与群間で 5%超の差が認められた（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.3.1.4）。各来院時の心エコー／マルチゲートスキャン（MUGA）の全体的な解釈には、両投与群間で顕著な差は認められなかった（FRESCO-2 試験　主要パート　治験総括報告書　表 14.3.4.3.2.1、表 14.3.4.3.2.2 及び表 14.3.4.3.2.3）。

2.7.6.12.3.6 結論

有効性

フルキンチニブの投与は、標準治療を含む前治療歴を有する mCRC 患者の OS 及び PFS において、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。この結果は、以下により裏付けられる。

- 主要パートでは OS の主要評価項目が達成され、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して、臨床的に意義のある改善が認められた（ハザード比 0.66、95% CI: [0.55, 0.80]、層別ログランク検定 p<0.001）。全体として、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 34%低減された。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]）及びプラセボ群で 4.8 ヵ月（95% CI: [4.0, 5.8]）であり、フルキンチニブ群の OS の中央値の改善は 2.6 ヵ月であった。
- 有効性の重要な副次評価項目としての PFS も達成され、統計学的に有意な PFS の改善が認められた（ハザード比 0.32、95% CI: [0.27, 0.39]、p <0.001）。これにより、フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して、疾患進行又は死亡のリスクを 68%低減することが示された。PFS の中央値はフルキンチニブ群で 3.7 ヵ月（95% CI: [3.5, 3.8]）、プラセボ群で 1.8 ヵ月（95% CI: [1.8, 1.9]）であった。
- OS 及び PFS は、事前に規定したすべてのサブグループにおいて、フルキンチニブ群での良好な結果が一貫して認められた。
- DCR は、フルキンチニブ群で 55.5%（95% CI: [50.9, 60.1]）、プラセボ群で 16.1%（95% CI: [11.6, 21.5]）であった。
- QLO-C30 及び EQ-5D-5L で評価した HRQOL はフルキンチニブの投与により悪影響を及ぼさず、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して悪化までの時間が延長し、フルキンチニブの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致した。
- 試験期間を通して、ECOG performance status の悪化までの期間はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して延長した。
- 医療経済評価項目である入院、入院期間、入院の理由、救急受診の回数は両投与群で同程度であった。

安全性

- mCRC 患者におけるフルキンチニブの全体的な安全性プロファイルは、既知のフルキンチニブ単剤療法で確立された安全性プロファイル、及び VEGF 阻害薬で予測された安全性プロファイルと一致していた。フルキンチニブは概して忍容性が良好であり、毒性についても治療ガイドラインによって管理可能であった。

全体

mCRC 患者において、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の改善が示された。ITT Population では、フルキンチニブ群でより死亡のリスクが低減された。また、フルキンチニブ群では統計学的に有意な PFS の改善も示された。フルキンチニブの治療ベネフィットは、事前に規定したすべてのサブグループにわたって一貫して認められた。さらに、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して、DCR の有意な改善及び ORR の数値的増加をもたらした。

フルキンチニブの忍容性は良好であり、毒性プロファイルも既存のフルキンチニブ単剤療法の安全性プロファイルと一致していた。Grade 3 以上の TEAE、治験薬と関連ありの TEAE、治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE、休薬又は減量に至った TEAE の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かったが、投与中止に至った TEAE の発現頻度は両投与群でほぼ同程度であった。フルキンチニブ群で認められた治験薬投与下で発現した Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値異常は、いずれの時点においても 1%未満であったが、リンパ球数減少は 5.6%に報告された。大部分の有害事象及び SAE/AESI は、支持療法及び確立されたモニタリング並びに治療ガイドライン（用量調整等）により管理された。フルキンチニブの安全性及び忍容性に有意な影響を及ぼす可能性のある、心電図及び心エコーの異常に関して、臨床的に意義のある変化は観察されなかった。フルキンチニブ及び VEGF 阻害剤クラスの薬剤で高頻度にみられる毒性の一つである高血圧は、フルキンチニブ群では投与後に被験者の平均収縮期血圧及び拡張期血圧の顕著な上昇が認められたが、プラセボ群ではこれらの所見は認められなかった。フルキンチニブの投与による、その他のバイタルサイン（体温、呼吸数及び心拍数）又は体重に臨床的に意義のある変化は認められなかった。全体として、本治験の結果により、フルキンチニブの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示され、標準治療を含む前治療歴を有する治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対する新たな治療選択肢にフルキンチニブがなりうることを裏付けるものであった。

2.7.6.13 海外第 3 相試験（2013-013-00CH1 試験／FRESCO 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

治験の表題

A Randomized, Double-blind and Placebo-controlled Phase III Trial Comparing Fruquintinib Efficacy and Safety vs Best Support Care (BSC) in Advanced Colorectal Cancer Patients Who Have Failed at Least Second Lines of Chemotherapies

実施医療機関

計 28 施設（中国）

試験期間

最初の患者の同意取得日：2014 年 12 月 8 日

データカットオフ日：2017 年 1 月 17 日

試験の種類

第 3 相

2.7.6.13.1 試験方法

2.7.6.13.1.1 試験の目的

目的：

・二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった転移性結腸・直腸癌（mCRC）患者を対象として、フルキンチニブ＋最良の支持療法（BSC）の有効性及び安全性をプラセボ＋BSC と比較検討する。

2.7.6.13.1.2 試験デザイン

本治験は二次治療以降の標準的な化学療法後に疾患進行した mCRC 患者を対象として、BSC の併用下で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、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。

患者は、双方向 Web 自動応答システムを用いて、フルキンチニブ 5 mg＋BSC（以下、フルキンチニブ群）又は対応するプラセボ 5 mg＋BSC（以下、プラセボ群）のいずれかに 2：1 の割合でランダム化した。本治験では、次の 2 つの層別因子を用いた：血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤による前治療歴（有／無）、kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog（K-Ras）遺伝子の状態（野生型／変異型）。

患者に対して、盲検化したフルキンチニブ 5 mg 又はプラセボ 5 mg を 4 週間（28 日）サイクルごとに 1 日 1 回、3 週間継続して経口投与し、1 週間の休薬期間を設けた。患者は疾患進行、死亡、忍容不能な毒性の発現、同意撤回又は治験責任医師判断による治験中止が認められるまで治験薬の投与を受けた。被験者が疾患進行を発現した後も、治験薬の投与による臨床的ベネフィットが得られると治験責任医師が判断した場合は、治験薬の投与を継続することができた。腫瘍評価は、ベースライン時及び疾患進行が認められるまで 8 週間ごとに、画像診断法〔コンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴画像法（MRI）〕により実施した。

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に基づき評価した。疾患進行後の被験者の追跡調査として、腫瘍の治療及び生存確認の結果を記録した。

2.7.6.13.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

（1）治験の内容を十分に理解し、同意文書に自らの意思で署名した患者。

（2）組織学的及び／又は細胞学的に mCRC（ステージ 4）と診断された患者。その他のすべての組織学的分類は除外する。

（3）過去に受けた二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった患者。その治療レジメンには、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含むものとする。治療無効は、疾患進行、投与期間中又は最終投与後 3 ヵ月以内の許容できない毒性と定義する。

a. 進行性疾患に対する各治療ラインには、1 サイクル以上の投与期間を有する 1 種類以上の化学療法剤が含まれること。

b. 過去にアジュバント／ネオアジュバント療法を受けた患者は登録可能とする。アジュバント／ネオアジュバント療法中又は終了後 6 ヵ月以内に再発又は転移が認められた場合は、そのアジュバント／ネオアジュバント療法は、進行性疾患を対象とした全身化学療法の一次治療として無効とみなす。

c. 過去にセツキシマブ、パニツムマブ等の上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤又は VEGF 阻害剤等の分子標的薬及び化学療法を併用した抗腫瘍治療レジメンを受けた患者は登録可能とする。

（4）過去 4 週間に全身化学療法又は放射線療法、免疫療法、生物学的製剤又はホルモン療法、及びその他の抗腫瘍療法を受けたことがない患者。さらに、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤による治療を受けたことがない患者。

（5）18 歳以上 75 歳以下の患者。

（6）体重が 40 kg 以上の患者。

（7）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者。

（8）心エコーによる心機能評価で左室駆出率（LVEF）が 50%以上である患者。

（9）固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従い、測定可能病変を有していると判断された患者。

（10）12 週間を超える生存が見込まれる患者。

除外基準：

（1）好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 100×10^9/L 未満、又はヘモグロビンが 90 g/L 未満の患者。本治験の適格基準を満たすことを目的とした登録 1 週間以内の輸血は許容されない。

（2）血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍を超える患者（実施医療機関の正常値に基づく）。ただし、肝転移を有する場合、ALT 及び／又は AST が ULN の 5 倍を超える患者。

（3）血清クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者。

（4）単剤療法ではコントロールできない高血圧、すなわち単剤療法後の収縮期血圧が 140 mmHg 超又は拡張期血圧が 90 mmHg 超の患者。

（5）臨床的意義のある電解質異常を有する患者。
（6）尿蛋白検査が 2+以上又は 24 時間尿蛋白定量が 1.0 g 以上の患者。
（7）過去の抗腫瘍療法による毒性作用〔米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 1 を超えている〕が消失していない患者。ただし、脱毛及びオキサリプラチンによる Grade 2 以下の神経毒性は除く。過去の手術から完全に回復していない、又は過去の抗腫瘍療法若しくは手術から 4 週間未満の患者。
（8）中枢神経系に転移を有する、又は脳転移の既往を有する患者。
（9）登録時に臨床的に検出可能な二次原発癌を有する、又は過去 5 年以内に他のがんを有すると診断された患者。ただし、根治的治療が行われた基底細胞皮膚癌又は子宮頚癌 in situ は除外されない。
（10）急性肺炎、B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎等の臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者〔B 型肝炎感染の既往歴があり、コントロールのための薬剤使用の有無にかかわらず、B 型肝炎ウイルス（HBV）DNA が 10^4 コピー以上又は 2,000 IU/mL 以上である〕。
（11）嚥下障害を有する、又は薬物の吸収障害が認められる患者。
（12）現在、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、その他の消化器系障害、治験責任医師により消化管出血、消化管穿孔を引き起こす可能性があると判断されたその他の状態を有する患者、又は腸穿孔及び腸瘻の既往があり、外科的治療後に治癒していない患者。
（13）重症度を問わず、登録前 6 ヵ月以内に動脈血栓若しくは深部静脈血栓症の既往を有する患者、又は登録前 2 ヵ月以内に出血傾向若しくはその既往を有する患者。
（14）登録前 12 ヵ月以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者。
（15）部分トロンボプラスチン時間又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍を超える患者（治験実施医療機関の基準値に基づく）。
（16）皮膚創傷、手術部位、外傷部位、粘膜の重度の潰瘍又は骨折が完全に治癒していない患者。
（17）登録前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞、重度／不安定狭心症、冠動脈バイパス手術、又はニューヨーク心臓協会分類クラス II 以上の心不全を有する患者。
（18）妊娠中又は授乳中の女性、若しくは初回投与前に妊娠検査で陽性であった妊娠している可能性のある女性患者。
（19）治験責任医師により、本治験への参加に不適当と判断される臨床上又は臨床検査上の異常、服薬遵守上の問題を有する患者。
（20）重度の心理的又は精神的障害を有する患者。
（21）過去 4 週間以内に他の薬剤の臨床試験に参加した患者。

2.7.6.13.1.4 被験者数

計画被験者数：約 400 例
登録被験者数：519 例がスクリーニングを実施し、416 例がランダム化された。
設定根拠：有効性評価に必要な総症例数及びイベント数を、以下の仮定に基づき算出した。
・両側有意水準を 0.05 とする。

・全生存期間（OS）の真のハザード比（フルキンチニブ群／プラセボ群）を 0.7 と仮定した場合、すなわち OS 中央値が 6.3 ヵ月から 9 ヵ月に延長された場合、80%の検出力が確保される。
・試験開始から 3 ヵ月以内の登録率を 30 例／月とする。

これらの仮定に基づき、本治験では約 15 ヵ月間で約 400 例の被験者を登録する。280 件の OS イベントが観察された時点（登録終了後 7 ヵ月以内と想定）で OS の解析を実施することとした。一方、proof of concept を検討したフルキンチニブの第 2 相臨床試験の結果に基づき、進行結腸・直腸癌（CRC）に対する最新の三次治療以降及びプラセボ治療の全生存期間データに従って、症例数を調整することとした。

2.7.6.13.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

フルキンチニブは、1 mg 及び 5 mg のカプセルとして供給され、空腹時に 100～200 mL の水で経口投与した。1 サイクル 4 週間（28 日間）のうち最初の 3 週間は、BSC 併用下で治験薬（フルキンチニブ又はプラセボ）5 mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 1 週間は休薬した。

患者は疾患進行、死亡、忍容不能な毒性、同意撤回が認められるまで、治験責任医師により治験中止が被験者の最善のベネフィットであると判断されるまで、又はその他の治験中止基準を満たすまで、治験薬の投与を継続した。

用量調整の詳細は、治験実施計画書（6.3 項）に示した。

2.7.6.13.1.6 評価項目及びその評価基準

有効性の主要評価項目：
・OS

有効性の副次評価項目：
・無増悪生存期間（PFS）（RECIST 第 1.1 版に従う）
・客観的奏効率（ORR）（RECIST 第 1.1 版に従う）
・病勢コントロール率（DCR）〔8 週間（±3 日）以上の安定（SD）期間〕
・奏効期間（DOR）
・SD 期間

安全性の評価項目：
・治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度
・Grade 3 以上の TEAE の発現頻度
・重篤な有害事象（SAE）の発現頻度
・投与中止に至った TEAE の発現頻度
・休薬、用量調整に至った TEAE の発現頻度

評価基準

有効性：腫瘍評価は RECIST 第 1.1 版に従い、治験責任医師が判定した。腫瘍評価は、CT 又は MRI を用いて、スクリーニング期間（初回投与前 21 日以内）、及び疾患進行が認められるまで 8 週ごとに実施した。スクリーニング期間の腫瘍評価では、撮影スライス厚を 5 mm として、胸部、腹部、骨盤部及び腫瘍病変が疑われるその他の部位を含めた。スクリーニング期間及びその後の腫瘍評価では、同一の画像検査法を用いた。腫瘍評価の許容期間は、投与中止の影響を受けることなく、サイクル 1 の 1 日目に基づいて算出した。被験者が投与終了前／投与中止前 28 日以内に腫瘍評価を受けなかった場合、投与終了／投与中止時に腫瘍評価を実施することとした。スクリーニング時に骨転移の症状が認められた被験者は、骨スキャンを実施し、局所骨病変の追跡調査を実施した。次回の予定された評価開始前に疾患進行が疑われる被験者は、規定外の腫瘍評価を実施した。治験薬投与期間中に腫瘍寛解が認められ、疾患進行以外の理由による治験中止と判断されたすべての被験者は、スクリーニング期間及び治験期間を通して、同じ方法で腫瘍寛解の確認情報を収集することを推奨した。後続の抗腫瘍療法、疾患進行の発現日及び死亡日を含む治験薬投与中止後の有効性データを電子症例報告書（eCRF）に記録した。腫瘍評価の正確性を担保するため、第三者による全被験者の画像データの評価も行うが、これは治験責任医師の評価には影響しない。

安全性:安全性評価はスクリーニング期間及び治験薬の初回投与から治験終了 30 日後までの期間で実施した。安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び体重、心電図、心エコー（特に LVEF）及び ECOG performance status に基づいて評価した。

有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）第 19.1 版を用いてコーディングし、発現頻度を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、重症度及び因果関係別に要約した。治験薬と関連ありの SAE は、治験薬の最終投与 30 日後まで収集し、それ以降は TEAE として収集された。有害事象及び臨床検査値異常は、回復するまで又は観察された変化が十分に説明できるまでモニタリングを行った。

治験終了後 2 ヵ月ごとに電話で安全性追跡調査を実施し、後続の抗腫瘍療法及び治験薬と関連ありの SAE を収集した。疾患進行が認められていない被験者は、追跡調査期間中に得られた腫瘍評価結果を疾患進行が認められるまで CRF に記録した。同意撤回した被験者は追跡調査を継続することを推奨するが、被験者がこれを拒否した場合は、治験を中止し、これ以上の追跡調査は実施しなかった。

すべての TEAE の重症度は NCI CTCAE 第 4.03 版に従い、Grade 1（軽度）、Grade 2（中等度）、Grade 3（重度）、Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の 5 段階で評価し、因果関係は治験責任医師により unrelated、unlikely related、possibly related 及び related の 4 段階で評価され、このうち possibly related 及び related に分類された有害事象を治験薬と関連ありとした。

2.7.6.13.1.7 統計手法

（1）解析対象集団

Full Subject Set

本治験への参加に同意した全被験者とした。

Intent-to-Treat（ITT）Analysis Set

ランダム化されたすべての被験者とした。被験者の内訳、人口統計学的特性及び有効性評価項目の解析に用いた。解析は割り付けられた投与群に基づいて行った。

Safety Analysis Set

ITT Analysis Set のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。安全性評価項目の解析の解析に用いた。解析は実際に受けた治験薬に基づいて行った。

Per protocol（PP）Set

ITT Analysis Set のうち、OS の解析に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。ITT Analysis Set を対象とした主要解析結果の安定性の評価に用いた。

（2）解析計画

1）有効性

本治験の主要有効性評価項目は OS である。OS は、被験者が無作為に割り付けられた日から何らかの理由による死亡の日までの期間と定義する。OS は ITT Analysis Set を対象に解析した。両投与群の OS を、VEGF 阻害剤の使用歴（あり／なし）及び K-Ras 遺伝子の状態（野生型／変異型）を層別因子とした層別ログランク検定を用いて比較した。Kaplan-Meier 法に基づいて、各群の生存期間の中央値、生存期間四分位数、3、6、9、12 及び 18 ヵ月時点の生存率、並びに対応する 95%信頼区間（CI）を推定した。2 つの投与群の各時点の OS を Kaplan-Meier 曲線として示した。また、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてプラセボ群に対するフルキンチニブ群のハザード比を推定し、ハザード比の点推定値と 95% CI を用いて治療効果を示した。層別因子、共変量及び治験実施計画書からの逸脱が有効性の結果に及ぼす影響を評価するため、ITT Analysis Set 及び PP Set に基づいて OS について複数の感度分析を実施した。異なるサブセットにおける OS の一貫性を検証するため、OS についてサブグループ解析を実施した。

本治験の有効性の副次評価項目は、PFS、ORR、DCR、DOR 及び SD 期間である。本治験では、RECIST 第 1.1 版に従う腫瘍評価の結果によって完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）を確定した。

PFS の群間差は、ITT Analysis Set を対象に層別ログランク検定を用いて比較した。ハザード比及びその 95% CI は層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定し、層別因子は OS 解析と同一とした。各群の 1、3 及び 6 ヵ月時点の PFS の中央値及び四分位数、PFS 及びそれらの 95% CI を Kaplan-Meier 法で算出し、対応する Kaplan-Meier 曲線をプロットした。両投与群の PFS に関する感度分析は、層別化による影響を評価するため、非層別ログランク検定に基づいて比較した。ハザード比及びその 95% CI は、非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。また、PFS 評価項目の感度分析については、主要解析とは異なる打切りルールを用いて、ITT Analysis Set を対象に実施した。PFS のサブグループ解析は、OS のサブグループ解析と同様の方法を用いて実施した。

Clopper-Pearson 法を用いて、各群の ORR 及び DCR の正確な 95% CI を推定した。層別 Cochran-Mantel Haenszel（CMH）検定を用いて、上記の層別因子に基づいて 2 群間で ORR 及び DCR を比較した。層別 CMH 解析で得られた結果をオッズ比とその CI 及び p 値で示した。客観的奏効例数又は奏効例数が層別 CMH 検定を適用するには不十分である場合は、層別正確確率検定を実施し、オッズ比と正確な CI を示した。

DOR の解析は、奏効が認められた被験者のみを対象とした。効果が認められなかった被験者は統計学的検定に含めなかった。DOR を用いて記述的解析を実施した。各群について、結果を Kaplan-Meier 推定値及び分布曲線で示した。SD 期間の解析も同様の方法を用いて実施した。

2）安全性

治験薬投与期間における「治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）」の発現例数及び発現頻度を SOC 及び PT 別に要約した。さらに、各 SOC 及び PT の TEAE の発現頻度を、最悪の重症度及び治験薬との因果関係に基づき要約した。被験者数（n）及び総被験者数に対する割合（%）を併せて示した。

特に注目すべき有害事象（AESI）は、MedDRA に基づいて要約し、各群の AESI の発現例数及び発現頻度で示した。

被験者の血液学的検査、尿検査、便潜血検査、血液生化学検査、甲状腺機能検査、癌胎児性抗原、その他の検査結果について記述統計解析を行った。すべての臨床検査データを被験者別及び来院時別に一覧表に示した。臨床的意義を有する可能性のある臨床検査値を特定するため、臨床検査結果は NCI CTCAE 第 4.03 版に従って重症度を分類した。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

データカットオフ日時点で、盲検下で 297 例（71.4%）の死亡が認められ、治験実施計画書に規定された評価項目の解析のための死亡例数を満たした。そこで、データベースロックを開始し、統計的な盲検化解除及びデータ解析を行った。したがって、本治験総括報告書のデータ解析はすべて、2017 年 1 月 17 日のデータカットオフ日に基づいて行った。

本治験では 519 例がスクリーニングを実施し、そのうち 103 例がスクリーニングで不適格となった。スクリーニングで不適格となった主な理由は、除外基準への抵触（71 例）であった。計 416 例を 2：1 の割合でフルキンチニブ群（278 例）及びプラセボ群（138 例）にランダム化し、ITT Analysis Set とした。ITT Analysis Set（416 例）のうち、415 例（99.8%）〔フルキンチニブ群 278 例（100%）、プラセボ群 137 例（99.3%）、以下同順〕に治験薬を投与し、Safety Analysis Set とした。プラセボ群の 1 例はランダム化後に投与を受けなかったため、ITT Analysis Set には含まれたが、Safety Analysis Set から除外された（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.1.1 及び表 14.1.1.3）。

データカットオフ日時点で、計 25 例〔フルキンチニブ群 24 例（8.6%）、プラセボ群 1 例（0.7%）、以下同順〕が治験薬の投与を継続していた。計 390 例〔254 例（91.4%）、136 例（98.6%）〕が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は、疾患進行〔197 例（70.9%）、111 例（80.4%）であった。データカットオフ日時点で、416 例が治験を中止していた。本治験を

中止した主な理由は、死亡であった〔188 例（67.6%）、109 例（79.0%）〕（FRESCO 試験治験総括報告書　表 14.1.1.1）。

計 11 例〔フルキンチニブ群 3 例（1.1%）、プラセボ群 8 例（5.8%）〕で重大な治験実施計画書からの逸脱が報告され、PP Set から除外された（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.1.2）。

2.7.6.13.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT Analysis Set の全例がアジア系（中国人）であった。漢民族の被験者が大部分を占め、フルキンチニブ群で 272 例（97.8%）、プラセボ群で 135 例（97.8%）であった。年齢の中央値は、フルキンチニブ群で 55.0 歳（範囲：23～75 歳）、プラセボ群で 57.0 歳（範囲：24～74 歳）であり、65 歳以上の被験者はフルキンチニブ群で 18.0%、プラセボ群で 20.3%であった。男女比は、フルキンチニブ群で 56.8%：43.2%、プラセボ群で 70.3%：29.7%であり、両投与群ともに男性が多かった。男女比にわずかな差が認められたことを除き、その他の人口統計学的特性は両投与群間で類似していた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.3）。

両投与群の被験者の登録前の腫瘍の病歴は概して類似していた。両投与群の被験者は登録時点で遠隔転移を有しており、ほとんどの被験者は複数の転移を有していた（フルキンチニブ群 95.3%、プラセボ群 97.1%、以下同順）。両投与群で 65%を超える被験者に肝転移が認められた（66.5%、73.9%）。すべての被験者は過去に化学療法及び薬物療法を受けており、90%を超える被験者に外科的治療歴があった。フルキンチニブ群では 68.3%、プラセボ群では 71.0%の被験者が、二次治療又は三次治療の全身化学療法を受けていた。治験実施計画書で規定されているとおり、両投与群のすべての被験者はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる前治療を受けていた。抗 VEGF 療法（30.2%、29.7%）及び抗 EGFR 療法（14.4%、13.8%）による前治療歴のある被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群で同程度であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.4.2）。

2.7.6.13.2.3 有効性

（1）主要評価項目：OS

データカットオフ日（2017 年 1 月 17 日）時点で、297 例の死亡が認められた〔フルキンチニブ群 188 例（67.6%）、プラセボ群 109 例（79.0%）〕。プラセボ群と比較して、フルキンチニブ群の OS は有意に延長し〔フルキンチニブ群 9.3 ヵ月（95% CI: [8.2, 10.5]）、プラセボ群 6.6 ヵ月（95% CI: [5.9, 8.1]）、ハザード比 0.65（95% CI: [0.51, 0.83]）、p<0.001〕であり、フルキンチニブ群の被験者の死亡リスクはプラセボ群と比較して 35%低減することが示された。

フルキンチニブ群とプラセボ群の OS はそれぞれ、3 ヵ月時点で 90.6%及び 80.8%、6 ヵ月時点で 69.5%及び 54.1%、9 ヵ月時点で 51.3%及び 34.7%であった（表 2.7.6.13-1 及び図 2.7.6.13-1）。

表 2.7.6.13-1 OS（ITT Analysis Set)

Characteristics	Fruquintinib + BSC Arm (N = 278)	Placebo + BSC Arm (N = 138)
Death, n (%)[1]	188 (67.6)	109 (79.0)
Termination of study before death, n (%)	90 (32.4)	29 (21.0)
Subjects lost to follow-up	3 (1.1)	1 (0.7)
Subjects who withdrew informed consent and refused to provide the survival follow-up information	4 (1.4)	4 (2.9)
Still alive at the end of the study	83 (29.9)	24 (17.4)
Overall survival (months)		
Median (95% CI)[2]	9.30 (8.18, 10.45)	6.57 (5.88, 8.11)
p-value[3] of stratified log-rank test	<0.001	
Stratified HR (95% CI)[4]	0.65 (0.51, 0.83)	
Survival[2]		
3 months (95% CI)	0.906 (0.871, 0.940)	0.808 (0.741, 0.874)
6 months (95% CI)	0.695 (0.640, 0.749)	0.541 (0.457, 0.625)
9 months (95% CI)	0.513 (0.454, 0.573)	0.347 (0.265, 0.429)
12 months (95% CI)	0.343 (0.281, 0.404)	0.180 (0.105, 0.254)
18 months (95% CI)	0.183 (0.118, 0.249)	0.090 (0.021, 0.159)
Follow-up time (months)[5]		
Median follow-up time	13.31	13.24

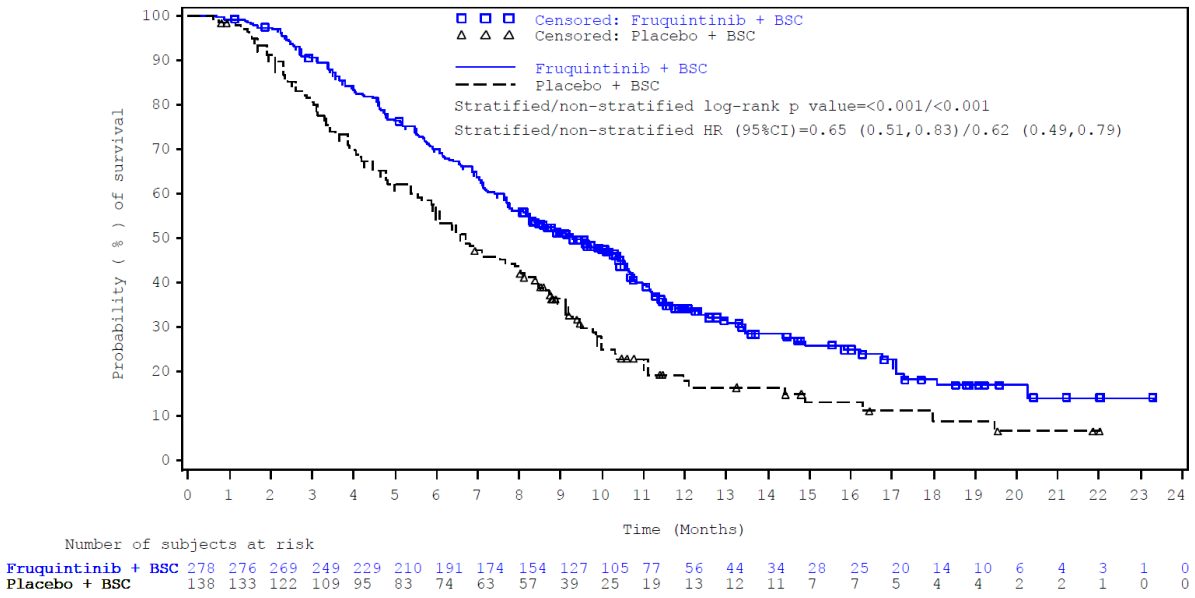
Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; K-ras = kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; OS = overall survival; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Note:

1. The number of subjects in each category as a percentage of the total number of subjects in the relevant analysis sets.
2. The median and survival were estimated based on the Kaplan-Meier method. If the subject was not reported as dead during the final data analysis, the last known survival date was used as the censoring date.
3. P value was calculated using the stratified log-rank test (fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC).
4. The hazard ratio 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 vs no) and K-Ras gene status (wild type vs mutant type).
5. The median and quartile of follow-up time were estimated based on the Kaplan-Meier method. Subjects who have been reported dead will be censored on the date of death.

Source: Table 14.2.4.1 (FRESCO)

図 2.7.6.13-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT population）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival.
P-value is obtained from stratified/non-stratified log-rank test.
Source: Figure 14.2.5 (FRESCO)

OS の主要解析の頑健性を評価するために実施した感度分析の結果は、主要解析（ITT Analysis Set での解析）の結果と同様であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.4.2、表 14.2.4.3 及び表 14.2.4.4）。

（2）副次評価項目：PFS

データカットオフ日時点で、疾患進行が 360 例〔フルキンチニブ群 235 例（84.5%）、プラセボ群 125 例（90.6%）〕に認められた。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]）であり、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で有意に延長した〔ハザード比 0.26（95% CI: [0.21, 0.34]）、p<0.001〕。これにより、フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して、疾患進行の発生リスクを 74%低減することが示された。さらに、フルキンチニブ群とプラセボ群の PFS はそれぞれ、1 ヵ月時点で 97.4%及び 83.7%、3 ヵ月時点で 63.0%及び 11.3%であった（表 2.7.6.13-2 及び図 2.7.6.13-2）。

表 2.7.6.13-2　PFS（ITT Analysis Set)

Characteristics	Fruquintinib + BSC Arm (N = 278)	Placebo + BSC Arm (N = 138)
Occurrence of PD, n (%)[1,2]	235 (84.5)	125 (90.6)
RECIST PD	214 (77.0)	110 (79.7)
Death yet to occur RECIST PD	21 (7.6)	15 (10.9)
PD yet to occur, n (%)	43 (15.5)	13 (9.4)
RECIST Censoring of PD[3]	0	0
Censoring of death[4]	9 (3.2)	2 (1.4)
No baseline tumor assessment, no death within 118 days after randomization	0	0
No tumor assessment in the study, no death within 118 days after randomization	5 (1.8)	6 (4.3)
Started a new anti-tumor treatment before the recording of PD or death	8 (2.9)	4 (2.9)
PD yet to occur during analysis[5]	21 (7.6)	1 (0.7)
Lost to follow-up[6]	0	0
Withdrawal of informed consent[6]	0	0
Progression-free survival (months)[7]		
Median (95% CI)[8]	3.71 (3.65, 4.63)	1.84 (1.81, 1.84)
p-value[9] of stratified log-rank test	< 0.001	
Stratified HR (95% CI)[10]	0.26 (0.21, 0.34)	
Progression-free survival rate (95% CI)		
1 month	0.974 (0.955, 0.993)	0.837 (0.773, 0.901)
3 months	0.630 (0.572, 0.688)	0.113 (0.058, 0.169)
6 months	0.264 (0.210, 0.319)	0.024 (0.000, 0.051)

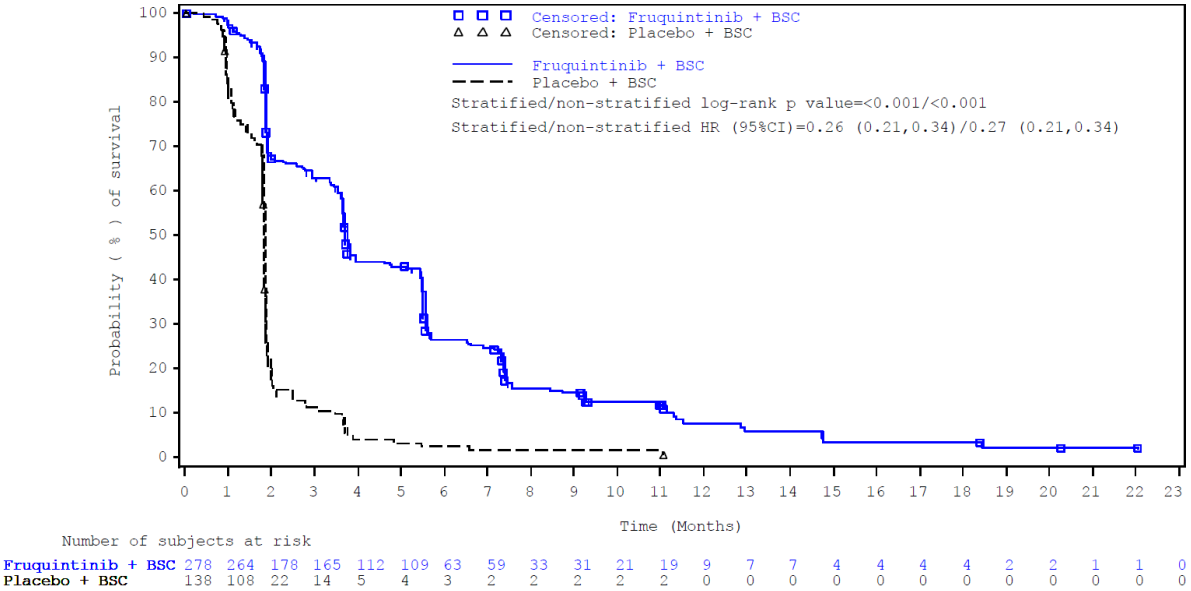
Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; K-Ras = kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Note:

1. The number of subjects in each category as a percentage of the total number of subjects in the relevant analysis sets.
2. Only progression events that occurred within 118 days of the last evaluable RECIST result were included.
3. 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).
4. Deaths occurring beyond 118 days after the last evaluable RECIST result (or after randomization).
5. Subjects who have survived without RECIST progression as of the data cut-off date, of which subjects without effective baseline RECIST tumor assessment results or without any effective RECIST tumor assessment results during the study period were excluded.
6. Subjects will be censored according to the last evaluable RECIST result.
7. For subjects who did not undergo any tumor assessment at baseline or after baseline, they will be censored on the date of randomization, with the exception of cases of deaths within 118 days after randomization. For subjects who have not undergone tumor assessment and are still surviving after baseline assessment, the censored date will be the date of randomization. If the subject'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 subject starts a new anti-tumor 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 anti-tumor treatment is censored.
8. The median progression-free survival and survival rate were estimated using the Kaplan-Meier method.
9. The p-value was calculated using stratified log-rank (fruquintinib + BSC vs. placebo + BSC).
10. The hazard ratio 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 vs no) and K-Ras genotype (wild type vs mutant type).

Source: Table 14.2.5.1 (FRESCO)

図 2.7.6.13-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（ITT population）



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; PFS = progression-free survival.
P-value is obtained from stratified/non-stratified log-rank test.
Source: Figure 14.2.6 (FRESCO)

PFS のサブグループ解析の結果は、主要解析（ITT Analysis Set での解析）の結果と同様であった。個々のサブグループでは症例数が限られていたため、ハザード比の推定値に大きなばらつきが認められたが、サブグループ解析全体の結論に影響はないと判断した（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.5.4 及び図 14.2.10）。

また、PFS 解析の頑健性を評価するために実施した感度分析の結果は、主要解析（ITT Analysis Set での解析）の結果と同様であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.5.2 及び表 14.2.5.3）。

（3）副次評価項目：最良総合効果、ORR、DCR、DOR、SD 期間

フルキンチニブ群（278 例）及びプラセボ群（138 例）の最良総合効果はそれぞれ、CR が 1 例（0.4%）及び 0 例、PR が 12 例（4.3%）及び 0 例、SD が 160 例（57.6%）及び 17 例（12.3%）、並びに進行が 87 例（31.3%）及び 98 例（71.0%）であった。フルキンチニブ群の 18 例（6.5%）及びプラセボ群の 23 例（16.7%）は評価不能であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.3.1）。

フルキンチニブ群の ORR（CR＋PR）は 4.7%（13 例）であり、プラセボ群で ORR を達成した被験者は認められなかった。ORR はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く、層別正確確率検定で算出した p 値は p=0.012 であり、フルキンチニブ群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.3.1）。

DCR はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高く、フルキンチニブ群で 62.2%（173 例）、プラセボ群で 12.3%（17 例）であった。層別 CMH 検定で算出した p 値は p<0.001 であり、フルキンチニブ群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.3.1）。

DOR の 75 パーセンタイル推定値は、フルキンチニブ群で 5.6 ヵ月（95% CI: [5.6, NE]）であった。ORR が達成された後に進行が認められた被験者の割合はフルキンチニブ群で 50%未満であり、ORR 期間が最長の被験者はデータカットオフ日時点で打ち切られていたため、DOR の中央値を推定することはできなかった。プラセボ群で CR 又は PR が認められた被験者はいなかった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.6）。

SD 期間の中央値は、フルキンチニブ群で 5.5 ヵ月（95% CI: [5.5, 5.6]）、プラセボ群で 3.7 ヵ月（95% CI: [3.7, 4.8]）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（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.2.7）。

2.7.6.13.2.4 安全性

（1）曝露

安全性評価は、治験薬の投与を 1 回以上受けた Safety Analysis Set の計 415 例（フルキンチニブ群 278 例、プラセボ群 137 例）を対象とした。

曝露期間の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して長かった〔フルキンチニブ群 3.7 ヵ月（範囲：0.1～21.9 ヵ月）、プラセボ群 1.8 ヵ月（範囲：0.1～11.1 ヵ月）〕（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.6.1）。投与サイクルの中央値はフルキンチニブ群で 4.0 サイクル（範囲：1～24 サイクル）、プラセボ群で 2.0 サイクル（範囲：1～12 サイクル）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.2）。累積投与量の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して多く、フルキンチニブ群で 420.0 mg（範囲：10～2420 mg）、プラセボ群で 210.0 mg（範囲：10～1265 mg）であった。両投与群の服薬遵守率は良好であり、相対用量強度の中央値はフルキンチニブ群及びプラセボ群でいずれも 1.00（範囲：0.4～1.3）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.1.6.1）。

（2）有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.13-3 に示す。

本項に示す有害事象は、治験薬投与中又は初回投与後に発現又は悪化し、治験薬の最終投与 30 日後までに認められた TEAE とした。治験薬の最終投与 30 日以降に認められた治験薬と関連ありの SAE は TEAE とみなした。

Safety Analysis Set の 95.2%に 1 件以上の TEAE が認められ、その発現頻度はフルキンチニブ群（98.6%）でプラセボ群（88.3%）と比較して高かった。Grade 3 以上の TEAE の発現頻度は、フルキンチニブ群の 61.2%、プラセボ群の 19.7%であり、そのうち、フルキンチニブ群の 46.0%、プラセボ群の 7.3%は治験薬と関連ありと判定された。SAE の発現頻度はフルキンチニブ群で 15.5%、プラセボ群で 5.8%であった。死亡に至った TEAE の発現頻度はフルキンチニブ群で 3.2%、プラセボ群で 1.5%であった。

治験薬の休薬、減量又は投与中止に至った TEAE の発現頻度は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.6.13-3　TEAE の概要（Safety Analysis Set)

Characteristics	Fruquintinib + BSC Arm (N=278) n (%)[1]	Placebo + BSC Arm (N=137) n (%)	Total (N=415) n (%)
At least 1 case of TEAE[2]	274 (98.6)	121 (88.3)	395 (95.2)
At least 1 case of SAE	43 (15.5)	8 (5.8)	51 (12.3)
At least 1 case of Grade 3 TEAE	149 (53.6)	23 (16.8)	172 (41.4)
At least 1 case of Grade 4 TEAE	12 (4.3)	2 (1.5)	14 (3.4)
At least 1 case of Grade 5 TEAE	9 (3.2)	2 (1.5)	11 (2.7)
At least 1 case of Grade 3 or Grade 4 TEAE	161 (57.9)	25 (18.2)	186 (44.8)
At least 1 case of ≥ Grade 3 TEAE	170 (61.2)	27 (19.7)	197 (47.5)
TEAEs leading to permanent discontinuation	42 (15.1)	8 (5.8)	50 (12.0)
TEAEs[3] leading to drug suspension	98 (35.3)	14 (10.2)	112 (27.0)
TEAEs[3] leading to dose reduction	67 (24.1)	6 (4.4)	73 (17.6)
TEAEs leading to drug suspension or dose reduction	131 (47.1)	18 (13.1)	149 (35.9)
AESI[4]	257 (92.4)	74 (54.0)	331 (79.8)
At least 1 case of TEAE related to the study drug	266 (95.7)	97 (70.8)	363 (87.5)
At least 1 case of SAE related to the study drug	17 (6.1)	2 (1.5)	19 (4.6)
At least 1 case of Grade 3 TEAE related to the study drug	119 (42.8)	10 (7.3)	129 (31.1)
At least 1 case of Grade 4 TEAE related to the study drug	5 (1.8)	0	5 (1.2)
At least 1 case of Grade 5 TEAE related to the study drug	4 (1.4)	0	4 (1.0)
At least 1 case of Grade 3 or Grade 4 TEAE related to the study drug	124 (44.6)	10 (7.3)	134 (32.3)
At least 1 case of ≥ Grade 3 TEAE related to the study drug	128 (46.0)	10 (7.3)	138 (33.3)

Abbreviations: AESI = adverse events of special interest; BSC = best supportive care; n = number of subjects; SAE = serious adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events.

Note:

1. The number of subjects in each category as a percentage of the total number of subjects in the relevant analysis sets. If more than 1 case of TEAE occurred in the subjects, it was counted once according to the highest severity or the strongest correlation.
2. Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events that occurred or became serious during or after the first administration of the study drug and the time of occurrence is no later than 30 days after the last study treatment. SAEs related to the study drug that were collected 30 days after the last study treatment were also considered TEAEs. If the correlation data of the TEAE and study drug was missing, it was considered to be “possibly related” to the study drug.
3. Accountability is based on the answer to the question on the adverse events/SAE form, “measures that were taken on the study drug”: “dose reduction” or “drug suspension”, the 2 are mutually exclusive, and only 1 answer can be selected. However, they are not mutually exclusive at the level of subjects, because a subject may develop multiple adverse events, and the measures taken for different adverse events are not the same.
4. The adverse events of special interest that occurred during the study treatment period are defined in Appendix 3 of Statistical Analysis Plan.

Source: Table 14.3.1.1 (FRESCO)

いずれかの投与群で 10%以上に認められた TEAE を表 2.7.6.13-4 に示す。

いずれかの群で 20%以上の被験者に認められた TEAE（PT）は、高血圧（フルキンチニブ群 57.2%、プラセボ群 15.3%、以下同順）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（49.3%、2.9%）、蛋白尿（43.2%、24.8%）、発声障害（37.8%、1.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（27.3%、17.5%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（25.5%、2.2%）、血中ビリルビン増加（25.2%、14.6%）、下痢（24.8%、5.1%）、食欲減退（24.8%、13.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（22.3%、10.9%）、体重減少（21.2%、8.8%）であった。いずれかの群で 20%以上の被験者に認められた治験薬と関連ありの TEAE は、高血圧（55.4%、

15.3%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（49.3%、2.9%）、蛋白尿（42.1%、24.8%）、発声障害（36.0%、1.5%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（24.8%、2.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（23.0%、10.2%）、血中ビリルビン増加（20.1%、7.3%）及び下痢（20.1%、2.2%）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.3）。

表 2.7.6.13-4　主な TEAE（いずれかの投与群で 10%以上の SOC、PT）（Safety Analysis Set)

	Fruquintinib + BSC (N=278)				Placebo + BSC (N=137)			
System Organ Class Preferred Term	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
Subjects with any TEAEs	104 (37.4)	161 (57.9)	9 (3.2)	274 (98.6)	94 (68.6)	25 (18.2)	2 (1.5)	121 (88.3)
臨床検査 Investigations	175 (62.9)	42 (15.1)	0	217 (78.1)	60 (43.8)	11 (8.0)	0	71 (51.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	73 (26.3)	3 (1.1)	0	76 (27.3)	22 (16.1)	2 (1.5)	0	24 (17.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加 Blood thyroid stimulating hormone increased	71 (25.5)	0	0	71 (25.5)	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	63 (22.7)	7 (2.5)	0	70 (25.2)	13 (9.5)	7 (5.1)	0	20 (14.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	60 (21.6)	2 (0.7)	0	62 (22.3)	13 (9.5)	2 (1.5)	0	15 (10.9)
体重減少 Weight decreased	55 (19.8)	4 (1.4)	0	59 (21.2)	12 (8.8)	0	0	12 (8.8)
便潜血陽性 Occult blood positive	46 (16.5)	0	0	46 (16.5)	11 (8.0)	0	0	11 (8.0)
血小板数減少 Platelet count decreased	32 (11.5)	8 (2.9)	0	40 (14.4)	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
尿中蛋白陽性 Protein urine present	29 (10.4)	3 (1.1)	0	32 (11.5)	6 (4.4)	0	0	6 (4.4)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	28 (10.1)	3 (1.1)	0	31 (11.2)	12 (8.8)	1 (0.7)	0	13 (9.5)
白血球数減少 White blood cell count decreased	29 (10.4)	0	0	29 (10.4)	3 (2.2)	1 (0.7)	0	4 (2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加 Blood lactate dehydrogenase increased	27 (9.7)	1 (0.4)	0	28 (10.1)	6 (4.4)	0	0	6 (4.4)

表 2.7.6.13-4　主な TEAE（いずれかの投与群で 10%以上の SOC、PT）（Safety Analysis Set)（続き）

	Fruquintinib + BSC (N=278)				Placebo + BSC (N=137)			
System Organ Class Preferred Term	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	158 (56.8)	44 (15.8)	1 (0.4)	203 (73.0)	57 (41.6)	6 (4.4)	0	63 (46.0)
下痢 Diarrhoea	60 (21.6)	9 (3.2)	0	69 (24.8)	7 (5.1)	0	0	7 (5.1)
腹痛 Abdominal pain	38 (13.7)	9 (3.2)	0	47 (16.9)	13 (9.5)	2 (1.5)	0	15 (10.9)
口内炎 Stomatitis	46 (16.5)	1 (0.4)	0	47 (16.9)	0	0	0	0
便秘 Constipation	42 (15.1)	0	0	42 (15.1)	11 (8.0)	2 (1.5)	0	13 (9.5)
上腹部痛 Abdominal pain upper	36 (12.9)	1 (0.4)	0	37 (13.3)	11 (8.0)	0	0	11 (8.0)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorder	138 (49.6)	31 (11.2)	0	169 (60.8)	14 (10.2)	0	0	14 (10.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	107 (38.5)	30 (10.8)	0	137 (49.3)	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
血管障害 Vascular disorders	100 (36.0)	60 (21.6)	0	160 (57.6)	18 (13.1)	4 (2.9)	1 (0.7)	23 (16.8)
高血圧 Hypertension	99 (35.6)	60 (21.6)	0	159 (57.2)	18 (13.1)	3 (2.2)	0	21 (15.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	152 (54.7)	5 (1.8)	1 (0.4)	158 (56.8)	27 (19.7)	0	1 (0.7)	28 (20.4)
発声障害 Dysphonia	105 (37.8)	0	0	105 (37.8)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)
咳嗽 Cough	41 (14.7)	0	0	41 (14.7)	15 (10.9)	0	0	15 (10.9)
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	132 (47.5)	12 (4.3)	0	144 (51.8)	42 (30.7)	2 (1.5)	0	44 (32.1)
蛋白尿 Proteinuria	111 (39.9)	9 (3.2)	0	120 (43.2)	34 (24.8)	0	0	34 (24.8)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	121 (43.5)	14 (5.0)	3 (1.1)	138 (49.6)	35 (25.5)	3 (2.2)	0	38 (27.7)
疲労 Fatigue	34 (12.2)	5 (1.8)	0	39 (14.0)	13 (9.5)	2 (1.5)	0	15 (10.9)
無力症 Asthenia	33 (11.9)	2 (0.7)	0	35 (12.6)	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
発熱 Pyrexia	30 (10.8)	1 (0.4)	0	31 (11.2)	9 (6.6)	0	0	9 (6.6)

表 2.7.6.13-4　主な TEAE（いずれかの投与群で 10%以上の SOC、PT）（Safety Analysis Set)（続き）

	Fruquintinib + BSC (N=278)				Placebo + BSC (N=137)			
System Organ Class Preferred Term	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)	Grade 1-2 n (%)	Grade 3-4 n (%)	Grade 5 n (%)	Total n (%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	111 (39.9)	17 (6.1)	0	128 (46.0)	32 (23.4)	4 (2.9)	0	36 (26.3)
食欲減退 Decreased appetite	63 (22.7)	6 (2.2)	0	69 (24.8)	18 (13.1)	1 (0.7)	0	19 (13.9)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	84 (30.2)	15 (5.4)	0	99 (35.6)	16 (11.7)	4 (2.9)	0	20 (14.6)
背部痛 Back pain	37 (13.3)	5 (1.8)	0	42 (15.1)	9 (6.6)	0	0	9 (6.6)
感染症及び寄生虫症 Infections and infestations	58 (20.9)	13 (4.7)	3 (1.1)	74 (26.6)	17 (12.4)	1 (0.7)	0	18 (13.1)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	56 (20.1)	9 (3.2)	0	65 (23.4)	16 (11.7)	3 (2.2)	0	19 (13.9)
貧血 Anaemia	32 (11.5)	2 (0.7)	0	34 (12.2)	15 (10.9)	3 (2.2)	0	18 (13.1)
神経系障害 Nervous system disorders	49 (17.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	52 (18.7)	13 (9.5)	1 (0.7)	0	14 (10.2)
内分泌障害 Endocrine disorders	51 (18.3)	0	0	51 (18.3)	4 (2.9)	0	0	4 (2.9)
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	46 (16.5)	0	0	46 (16.5)	3 (2.2)	0	0	3 (2.2)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	15 (5.4)	18 (6.5)	0	33 (11.9)	6 (4.4)	3 (2.2)	0	9 (6.6)
心臓障害 Cardiac disorders	30 (10.8)	1 (0.4)	0	31 (11.2)	15 (10.9)	0	0	15 (10.9)

Abbreviations: BSC = best supportive care; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Treatment-Emergent Adverse Events is defined as AEs that started or worsened in severity on or after the first dose of study medication and no later than 30 days after the date of last study treatment administration. Study drug related SAE collected later than 30 days after the last treatment date will also be treated as TEAEs.

% = Percentage of subjects in each category relative to the total number of subjects in the relevant analysis set. MedDRA Version 19.1 was used to code adverse events.

Subjects with more than one TEAE are counted once at the worst severity category.

The SOCs and PTs were sorted by descending frequency of the total number of subjects with at least one TEAE in each category, for conditions with the same total frequency, SOCs/PTs were sorted alphabetically.

Source: Table 14.3.1.2 (FRESCO)

Grade 3 以上の TEAE の発現頻度はフルキンチニブ群（61.2%）でプラセボ群（19.7%）と比較して高かった（表 2.7.6.13-3）。Grade 3 又は Grade 4 の TEAE は、フルキンチニブ群（57.9%）でプラセボ群（18.2%）と比較して高く、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた事象は、高血圧（21.6%、2.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（10.8%、0%）、肝機能異常（4.0%、0%）、腹痛（3.2%、1.5%）、尿蛋白（3.2%、0%）、下痢（3.2%、0%）、血小板数減少（2.9%、0%）、血中ビリルビン増加（2.5%、5.1%）、腸閉塞（2.5%、1.5%）、低ナトリウム血症（2.5%、0.7%）、食欲減退（2.2%、0.7%）、抱合ビリルビン増加（1.1%、2.2%）、貧血（0.7%、2.2%）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.2）。

治験薬と関連ありと判定された Grade 3 又は Grade 4 の TEAE が認められた被験者は、フルキンチニブ群（44.6%）でプラセボ群（7.3%）と比較して高く、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた事象は、高血圧（21.2%、2.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（10.8%、0%）、蛋白尿（3.2%、0%）、下痢（2.9%、0%）及び血小板数減少（2.5%、0%）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.3）。

（3）死亡

投与期間中（治験薬の初回投与から最終投与 30 日後まで）の死亡は、フルキンチニブ群の 27 例（9.7%）、プラセボ群の 13 例（9.5%）に認められた。主な死因は疾患進行であった（フルキンチニブ群 70.4%、プラセボ群 76.9%）（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.12）。

死亡に至った TEAE はフルキンチニブ群で 9 例（3.2%）、プラセボ群で 2 例（1.5%）に認められた。このうち、フルキンチニブ群の 4 例（原因不明の死亡、肺感染、胃腸出血、真菌性下気道感染各 1 例）は治験薬と関連ありと判定された（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.8 及び表 14.3.1.3）。

投与期間中の死亡の詳細は FRESCO 試験　治験総括報告書　Patient Narratives に示した。

（4）SAE

SAE はフルキンチニブ群の 15.5%、プラセボ群の 5.8%に認められ、治験薬と関連ありと判定された SAE はフルキンチニブ群の 6.1%、プラセボ群の 1.5%に認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.1）。

いずれかの群で 1%以上に認められた SAE は、腸閉塞（フルキンチニブ群 2.5%、プラセボ群 0.7%、以下同順）、肺感染（1.1%、0%）であり、その他の SAE の発現頻度は 1%未満であった。Grade 3 又は 4 の SAE は、フルキンチニブ群の 8.3%、プラセボ群の 3.6%に認められ、Grade 5 の SAE はフルキンチニブ群で 3.2%、プラセボ群で 1.5%に認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.4）。

SAE の詳細は、FRESCO 試験　治験総括報告書　Patient Narratives に示した。

（5）休薬、減量又は投与中止に至った TEAE

休薬に至った TEAE は、フルキンチニブ群の 98 例（35.3%）、プラセボ群の 14 例（10.2%）に認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.10）。

減量に至った TEAE は、フルキンチニブ群の 67 例（24.1%）、プラセボ群の 6 例（4.4%）に認められた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.10）。

いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた休薬又は減量に至った TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群〔フルキンチニブ群 37 例（13.3%）、プラセボ群 0 例、以下同順〕、蛋白尿〔27 例（9.7%）。1 例（0.7%）〕、血小板数減少〔15 例（5.4%）、1 例（0.7%）〕、高血圧〔13 例（4.7%）、0 例〕、下痢〔10 例（3.6%）、0 例〕、血小板減少症〔10 例（3.6%）、0 例〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔8 例（2.9%）、1 例（0.7%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔7 例（2.5%）、1 例（0.7%）〕、発熱〔1 例（0.4%）、3 例（2.2%）〕であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.6）。

投与中止に至った TEAE は、フルキンチニブ群の 42 例（15.1%）、プラセボ群の 8 例（5.8%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った TEAE は、蛋白尿〔6 例（2.2%）、1 例（0.7%）〕、腸閉塞〔3 例（1.1%）、1 例（0.7%）〕、腸管穿孔〔2 例（0.7%）、0 例〕、下部消化管出血〔2 例（0.7%）、0 例〕、肝機能異常〔4 例（1.4%）、0 例〕、尿中蛋白陽性〔3 例（1.1%）、0 例〕であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.5）。

（6）AESI

本治験における AESI のカテゴリーを、MedDRA 標準検索式（SMQ）の肝障害、出血、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、皮膚毒性、消化管穿孔、心筋虚血／梗塞、動脈又は静脈血栓症とした。

AESI はフルキンチニブ群の 257 例（92.4%）、プラセボ群の 74 例（54.0%）で認められた。1 件以上の AESI が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。

いずれかの群で 10%以上の被験者に認められた AESI は、出血〔フルキンチニブ群 123 例（44.2%）、プラセボ群 30 例（21.9%）、以下同順〕、高血圧〔170 例（61.2%）、23 例（16.8%）〕、皮膚毒性〔155 例（55.8%）、8 例（5.8%）〕、蛋白尿〔149 例（53.6%）、39 例（28.5%）〕、甲状腺機能障害〔57 例（20.5%）、8 例（5.8%）〕であった。大部分は Grade 1 又は 2 であった。いずれかの群で 2%以上の Grade 3 の AESI は、高血圧〔65 例（23.4%）、3 例（2.2%）〕、皮膚毒性〔31 例（11.2%）、0 例〕及び蛋白尿〔12 例（4.3%）、0 例〕であった。Grade 4 の AESI はフルキンチニブ群で消化管穿孔が 2 例に、Grade 5 の AESI はフルキンチニブ群で出血が 2 例に、プラセボ群で動脈又は静脈血栓症が 1 例に認められた。（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.14）。

フルキンチニブ群の 9 例（3.2%）及びプラセボ群の 2 例（1.5%）に肝障害が認められた。Grade 3 の肝障害が認められた被験者の割合は、両投与群で同程度（0.4%、0.7%）であり、Grade 4 又は 5 の事象は認められなかった。肝障害が認められた 11 例のうち、フルキンチニブ群で肝転移が認められなかった 2 例を除き、残り 9 例（フルキンチニブ群 7 例、プラセボ群 2 例）は肝転移を有していた（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.13）。最初の肝障害が発現するまでの期間の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して長く、フルキンチニブ群で 113 日（範囲：4～670 日）、プラセボ群で 29 日（範囲：27～31 日）であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.1.15）。

（7）臨床検査

本治験で認められたフルキンチニブ群の主な臨床検査値異常は、血小板、肝機能関連生化学指標（ALT、AST、血中ビリルビン）、尿蛋白及び便潜血であった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.2.1、表 14.3.2.2、表 14.3.2.3、表 14.3.2.4 及び表 14.3.2.5）。

（8）バイタルサイン、心電図及びその他の安全性評価項目

フルキンチニブ群の平均収縮期血圧及び平均拡張期血圧は、投与後に上昇傾向を示したが、プラセボ群では認められなかった。また、フルキンチニブは他のバイタルサイン指標（体温、呼吸数及び心拍数）及び体重に有意な影響を及ぼさなかった。心電図及び心エコー検査では、臨床的に意義のある変化は認められなかった（FRESCO 試験　治験総括報告書　表 14.3.4.1、表 14.3.3.1、表 14.3.3.2、表 14.3.3.3、表 14.3.5.1 及び表 14.3.5.2）。

2.7.6.13.2.5 結論

二次治療以降の標準的な化学療法に無効であった mCRC 患者において、フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して OS を有意に延長させ、死亡リスクを低減させた。同時に、PFS を有意に延長し、ORR 及び DCR を有意に改善した。様々な感度分析及びサブグループ解析の結果は、概して主要解析結果と一致しており、あらゆる観点から二次治療以降の標準的な化学療法に無効であった mCRC 患者の治療において、有効な選択性の高い抗血管新生チロシンキナーゼ受容体阻害剤として、フルキンチニブの頑健かつ一貫した臨床的有用性を示唆するものであった。

本治験で認められたフルキンチニブの全般的な安全性プロファイルは、先行する進行 CRC を対象とした第 1 相及び第 2 相試験結果、並びに類似する他の分子標的薬のプロファイルと類似しており、予期せぬ重大な安全性情報は認められなかった。概して、少なくとも標準的な二次治療としての化学療法が無効であった mCRC 患者において、フルキンチニブの安全性及び忍容性は良好であった。

以上より、フルキンチニブは治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する三次治療以降の標準治療となる可能性が示唆された。

2.7.6.14 海外第 2 相試験（2012-013-00CH1 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（参考）

試験の表題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase II clinical study comparing fruquintinib plus best supportive care (BSC) and placebo plus BSC in patients with advanced colorectal cancer who have failed to respond to second-line and above standard chemotherapy

実施医療機関

計 8 施設（中国）

試験期間

最初の患者の登録日：2014 年 4 月 1 日

初回データカットオフ日：2015 年 2 月 11 日

試験終了日：2015 年 11 月 [redacted] 日

試験の種類

第 2 相

2.7.6.14.1 試験方法

2.7.6.14.1.1 試験の目的

主要目的：

・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（CRC）患者を対象として、フルキンチニブ+最良の支持療法（BSC）の無増悪生存期間（PFS）をプラセボ＋BSC と比較する。

副次目的：

・客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、全生存期間（OS）を 2 群で比較する。

・2 群の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.14.1.2 試験デザイン

本試験は、二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった進行 CRC 患者を対象に、フルキンチニブ+BSC の有効性及び安全性をプラセボ+BSC と比較する、第 2 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。

被験者がスクリーニング時の適格性基準を満たしていると評価された後、フルキンチニブ+BSC 群（以下、フルキンチニブ群）又はプラセボ+BSC 群（以下、プラセボ群）のいずれかに 2：1 の割合で被験者をランダム化した。

・フルキンチニブ群：フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬+BSC

・プラセボ群：プラセボ 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬+BSC

1 サイクルは 28 日間とした。被験者の安全性評価及び治験薬管理は、本試験期間中の各投与サイクルで実施した。試験期間全体（投与終了後 30 日以内の観察期間を含む）を通して安全性のモニタリング及び評価を行うこととした。

すべての被験者は、疾患進行、死亡、許容できない有害事象又は同意撤回が認められるまで治験薬の投与を受けた。腫瘍評価は、最初の 4 サイクルは疾患進行まで 4 週間ごとに、4 サイクル以降は疾患進行まで 8 週間ごとに画像診断を実施した。安全性の評価項目には、有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサイン及び心電図の変化が含まれた。疾患進行後の投薬及び生存追跡調査を記録した。

2.7.6.14.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

(1) 試験の内容を十分に理解し、自由意志により同意説明文書に署名した患者。

(2) 組織学的又は細胞学的に進行 CRC と診断され、2 ライン以上の標準的な化学療法（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含む）が無効であった患者（治療無効は、疾患進行又は忍容不能な毒性と定義する）。

注：

a. 疾患進行に対する各治療ラインには、1 サイクル以上の投与期間で 1 種類以上の化学療法剤を含める。

b. 早期アジュバント／ネオアジュバント療法は許容された。アジュバント／ネオアジュバント療法中又は上記の治療完了後 6 ヵ月以内に再発又は転移が認められた場合、アジュバント／ネオアジュバント療法は、疾患進行に対する全身化学療法の一次治療に無効であったとみなす。

c. セツキシマブ及びパニツムマブなどの上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤、並びにベバシズマブなどの血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤又はその他の標的薬との併用による化学療法は、早期治療として許容された。

d. 標準的な化学療法レジメンには、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンを含めなければならない。

(3) 過去 4 週間に化学療法、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、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤の治療歴がない患者。

(4) 18 歳以上 75 歳以下の患者。

(5) 体重が 40 kg 以上の患者。

(6) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 で、登録前 7 日以内に悪化していない患者。

(7) 心エコーによる心機能評価で左室駆出率（LVEF）が 50%以上である患者。

(8) 明らかな測定可能病変を有していると判断された患者。

(9) 12 週間を超える生存が見込まれる患者。

除外基準：

(1) 好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 100×10^9/L 未満又はヘモグロビンが 9 g/dL 未満の患者。本試験の適格基準を満たすことを目的とした輸血は許容されない。

(2) 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が

ULN（実施医療機関の正常値に基づく）の 1.5 倍を超える患者。肝転移を有する場合、ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍を超える患者。

(3) クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者。

(4) 降圧薬の使用の有無にかかわらず、収縮期血圧が 140 mmHg 超及び／又は拡張期血圧が 90 mmHg 超である、又は血圧をコントロールするために 3 種類以上の降圧薬を必要とする患者。

(5) 臨床的に意義のある電解質異常を有する患者。

(6) 尿蛋白検査が 2+以上、又は 24 時間尿蛋白定量が 1.0 g 以上の患者。

(7) 過去の抗腫瘍療法による毒性〔米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 1 を超える〕から回復しておらず、過去の手術から完全に回復していない患者。最近の抗腫瘍療法又は手術から 4 週間未満の患者。

(8) 中枢神経系転移を有する患者又は脳転移の既往を有する患者。

(9) 過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、子宮頸癌 in situ 及び基底細胞皮膚癌は除く。

(10) 急性肺炎及び活動性 B 型肝炎など、臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者。

(11) 嚥下障害又は薬物吸収障害を有する患者。

(12) 現在、十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、その他の消化器系障害、治験責任医師が消化管出血若しくは穿孔を引き起こす可能性があると判断する状態にある患者、又は腸管穿孔及び腸管瘻の既往を有する患者。

(13) 重症度にかかわらず、登録前 2 ヵ月以内に出血傾向のエビデンス又は既往がある患者。

(14) 登録前 12 ヵ月以内に脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者。

(15) 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び／又はプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍を超える患者（実施医療機関の正常値に基づく）。

(16) 皮膚創傷、手術部位、外傷部位、粘膜の重度の潰瘍又は骨折が完全に治癒していない者。

(17) 登録前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞、重度／不安定狭心症を発症又は冠動脈バイパス術を受けた者、又は動脈血栓症若しくは深部静脈血栓症の既往のある患者。

(18) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある女性で、治験薬初回投与前の妊娠検査が陽性の患者。

(19) 治験責任医師の判断により、本試験への参加に不適当と判断される臨床上又は臨床検査上の異常を有する患者。

(20) 本試験への参加が適切でないと判断される重度の心理的又は精神的障害を有する患者。

(21) 過去 4 週間以内に他の薬剤の試験に参加した患者。

2.7.6.14.1.4 被験者数

計画被験者数：約 70 例

登録被験者数：93 例にスクリーニングを実施し、71 例がランダム化された。

2.7.6.14.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

フルキンチニブカプセル又はプラセボカプセル 5 mg を 1 日 1 回､空腹時に 3 週間経口投与／1 週間休薬した。用量調整のためにフルキンチニブカプセル又はプラセボカプセル 1 mg を使用した。

2.7.6.14.1.6 評価項目及びその評価基準

有効性の主要評価項目：

· PFS〔固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従う〕

有効性の副次評価項目：

· ORR、DCR 及び OS

安全性の評価項目：

· 有害事象の発現頻度
· Grade 3 以上の有害事象の発現頻度
· 重篤な有害事象の発現頻度
· 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度
· 休薬又は用量調整に至った有害事象の発現頻度

評価基準：

· 有効性評価項目は RECIST 第 1.1 版に従って評価した。
· 安全性指標では、NCI CTCAE 第 4.0 版に従って有害事象を評価し、重症度を判定した。

2.7.6.14.1.7 統計手法

すべての解析に [redacted] 社の統計ソフトウェア v[redacted] を使用した。本解析は試験を正式に完了した後の最終解析である。

有効性の主要解析は、進行 CRC 患者を対象に、フルキンチニブ＋BSC の PFS をプラセボ＋BSC と比較することであった。

PFS は、ランダム化から疾患進行又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。RECIST 第 1.1 版に従い、治験責任医師により疾患進行が判定された。疾患進行又は死亡が認められなかった被験者では、最後の腫瘍評価日を打ち切り日とした。ベースライン後に腫瘍評価を受けなかった被験者については、ランダム化された日を打ち切り日とした。

両群の PFS の比較は、Intention-to-Treat（ITT）Analysis Set を対象とし、ITT Analysis Set を用いたログランク検定に基づき、有意水準は両側 0.05 とした。なお、上記の有意水準で PFS が統計学的に有意であった場合に、PFS の延長が示されたと判断した。

層別因子を層としたログランク検定も解析時に実施した。層別因子は、化学療法歴（二次治療／三次治療以上）、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。Kaplan-Meier プロットを作成し、Kaplan-Meier 法を用いて 2 つの投与群の生存期間の中央値を推定した。治療効果は、層別 Cox モデルを用いて推定したハザード比とその 95%信頼区間（CI）により評価した。

2.7.6.14.2 試験成績

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

計 93 例の被験者が同意文書に署名し、このうち 19 例はスクリーニング時に不適格と判定された。適格となった被験者のうち 3 例は、ランダム化前に同意撤回した。

計 71 例を 2 : 1 の割合でフルキンチニブ群（47 例）及びプラセボ群（24 例）にランダム化した。

2.7.6.14.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

ランダム化された被験者はすべてアジア系漢民族であった。平均年齢は、フルキンチニブ群が 49.6 歳（±10.86）、プラセボ群が 54.1 歳（±9.40）であった。男女の割合は両投与群間で同程度であり、大部分が男性（フルキンチニブ群 74.5%、プラセボ群 70.8%）であった。ECOG performance status が 1 であった被験者の割合は、フルキンチニブ群が 87.2%、プラセボ群が 79.2%であった。

本試験に組み入れられた被験者はすべて進行 CRC 患者であり、二次治療以降の標準的な化学療法が無効であった。両投与群の大部分の被験者に腫瘍の既往があり、登録前の既往は概ね均衡していた。フルキンチニブ群の 74.5%及びプラセボ群の 70.8%の被験者が本試験の登録前に三次治療以降の化学療法レジメンを受けていた。

2.7.6.14.2.3 有効性

以下の有効性の解析結果は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比べて優れており、統計学的有意差が認められた。

主要評価項目：PFS

PFS の中央値は、フルキンチニブ群でプラセボ群に比べて有意に長く、フルキンチニブ群で 4.731 ヵ月、プラセボ群で 0.986 ヵ月であった。層別ハザード比は 0.302、p<0.001 であった。3 ヵ月時点及び 6 ヵ月時点の無増悪生存率は、フルキンチニブ群でそれぞれ 61.6%及び 23.1%、プラセボ群でそれぞれ 16.7%及び 11.1%であった。

副次評価項目：DCR

有効性の副次的解析で DCR を達成した ITT Analysis Set は、フルキンチニブ群の 68.1%（32 例）及びプラセボ群の 20.8%（5 例）であった。投与群間差は 47.25%（95% CI : [26.24, 68.27]）であり、層別 Mantel-Haenszel 検定で p<0.001 であった。

以下の有効性の解析では、フルキンチニブ群でプラセボ群と比べて優れていたが、統計学的有意差は認められなかった。

副次評価項目：ORR

客観的奏効例はフルキンチニブ群の 1 例（2.1%）のみであり、プラセボ群の奏効例は認められなかった。両投与群間の ORR は統計学的有意差が認められず、投与群間差は 2.13%（95% CI：[2.00, 6.25]）であり、層別 Mantel-Haenszel 検定で p=0.450 であった。

副次評価項目：OS

フルキンチニブ群でプラセボ群と比べてOSの延長が認められ、フルキンチニブ群で7.721ヵ月、プラセボ群で5.520ヵ月であったが、統計学的有意差は認められなかった。層別ハザード比及び非層別ハザード比はそれぞれ0.715（p=0.291）及び0.871（p=0.620）であった。3ヵ月時点及び6ヵ月時点のOS率は、フルキンチニブ群でそれぞれ91.4%及び71.8%、プラセボ群でそれぞれ70.8%及び45.8%であった。

2.7.6.14.2.4 安全性

（1）曝露

すべての安全性解析は、Safety Analysis Set（71例）を用いて実施した。

すべての被験者がサイクル1の治験薬投与を完了したが、次サイクルの投与に移行した被験者数及び割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比べて多かった。投与期間を通した曝露期間の中央値（範囲）はフルキンチニブ群で84.0日間（13～283日間）であり、プラセボ群の21.0日間（19～403日間）に比べて長かった。累積用量の中央値（範囲）はフルキンチニブ群で420.0 mg（65～1215 mg））であり、プラセボ群の105.0 mg（95～2015 mg）に比べて高かった。

（2）有害事象

治験薬投与後に1件以上認められた治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は、フルキンチニブ群では全例（100.0%）で認められたのに対し、プラセボ群では87.5%であった。

投与中止、休薬及び減量に至ったTEAEの発現頻度は、フルキンチニブ群でそれぞれ14.9%、34.0%及び27.7%、プラセボ群でそれぞれ12.5%、16.7%及び0%であった。

治験薬と関連ありと判断されたTEAEは、フルキンチニブ群の44例（93.6%）及びプラセボ群の14例（58.3%）に認められた。このうち、フルキンチニブ群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありのTEAEは、手掌・足底発赤知覚不全症候群（61.7%）であり、次いで、蛋白尿、嗄声（各46.8%）、高血圧（44.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（29.8%）、下痢（25.5%）、甲状腺刺激ホルモン増加、口内炎及び疲労（各23.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（21.3%）、爪の変色、食欲減退、全身不快感、血中ビリルビン増加（各19.1%）、血小板数減少（17.0%）であった。プラセボ群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありのTEAEは、蛋白尿（20.8%）であり、次いで食欲減退（16.7%）であった。

フルキンチニブ群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありのGrade 3以上のTEAEは、高血圧（11例、23.4%）であり、次いで手掌・足底発赤知覚不全症候群（7例、14.9%）であった。

（3）死亡

治験薬投与期間中の死亡は、フルキンチニブ群4例（8.5%）、プラセボ群3例（12.5%）に認められた。フルキンチニブ群の死因は疾患進行3例、その他の原因1例（肝性昏睡）であり、プラセボ群の死因は合併症又は関連のない疾患／事象1例（突然死）、原因不明1例、

その他 1 例（肝性昏睡）であった。いずれの投与群でも治験薬と関連ありの TEAE による死亡は認められなかった。

試験終了時の死亡は、フルキンチニブ群 38 例（80.9%）、プラセボ群 19 例（79.2%）に認められた。両投与群の主な死因は疾患進行であり、フルキンチニブ群で 33 例（86.8%）、プラセボ群で 14 例（73.7%）であった。疾患進行以外の死因は、フルキンチニブ群では疾患に関連する合併症のため死亡 1 例、原因不明 1 例、その他の原因 3 例（大量吐血及びメレナ、肝転移の腫瘍進行による肝損傷の悪化、肝性昏睡）であった。プラセボ群では合併症又は関連のない疾患／事象 1 例（突然死）、原因不明 3 例、重篤な有害事象 1 例（肝性昏睡）であった。いずれの投与群でも治験薬と関連ありの TEAE による死亡は認められなかった。

（4）重篤な有害事象

試験終了時点で、重篤な有害事象の発現頻度は両投与群間で同程度であり、フルキンチニブ群で 13 例（27.7%）、プラセボ群で 5 例（20.8%）に認められた。このうち、治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 7 例（14.9%）、プラセボ群で 3 例（12.5%）に認められた。フルキンチニブ群で認められた治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、高血圧、発熱、動脈塞栓症、血中ビリルビン増加及び喀血であった。

（5）特に注目すべき有害事象

本試験の治験実施計画書に規定された特に注目すべき有害事象（AESI）（AST 及び／又は ALT が ULN の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超）が 4 例に認められ、フルキンチニブ群で 3 例（10.3%）、プラセボ群で 1 例（5.9%）であった。すべての AESI は肝転移を有する被験者で認められた。Hy's law の基準に該当する重篤な薬物性肝障害はいずれの群でも認められなかった。

2.7.6.14.2.5 結論

本試験では、進行 CRC に対するフルキンチニブの更なる有効性が確認された。二次治療以降の標準的な化学療法が最終的に無効となった進行 CRC 患者において、フルキンチニブ群はプラセボ群と比較して、有効性の主要評価項目である PFS を有意に延長させた。全般的に観察されたフルキンチニブの安全性プロファイルは、過去の第 1 相試験の結果及び同クラスの薬剤の安全性プロファイルと類似しており、予期しない新たな安全性シグナルは認められず、優れた忍容性を示した。

2.7.6.15 海外第 1b 相試験（2012-013-00CH3 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-4（参考）

試験の標題

A randomized, open-label, phase Ib clinical study of fruquintinib administered based on “4 mg, QD, continuous” versus “5 mg, QD, 3 weeks on/1 week off” as third-line or above treatment in patients with advanced colorectal tumors who have failed to respond to standard treatment regimen

実施医療機関

計 2 施設（中国）

試験期間

最初の患者の同意取得日：2012 年 12 月 26 日

データカットオフ日：2014 年 10 月 [redacted] 日

試験の種類

第 1b 相

2.7.6.15.1 試験方法

2.7.6.15.1.1 試験の目的

主要目的：

・標準治療が無効であった進行結腸・直腸癌（CRC）患者を対象として、2 つの異なるフルキンチニブ投与方法（4 mg を 1 日 1 回連日投与、5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）に基づいた安全性及び忍容性を比較評価する。同時に、拡大パートでの投与方法（5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）に基づいたフルキンチニブの更なる安全性及び有効性〔無増悪生存期間（PFS）〕を評価する。

副次目的：

・標準治療が無効であった進行 CRC 患者を対象として、2 つの異なるフルキンチニブ投与方法における客観的奏効率（ORR）、臨床的ベネフィット率（CBR）、奏効期間〔固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従う〕、PFS 及び全生存期間（OS）を比較評価する。同時に、拡大パートでのフルキンチニブ投与方法（5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬）に基づいた CBR、ORR 及び OS を評価する。

・標準治療が無効であった進行 CRC 患者を対象として、2 つの異なるフルキンチニブの投与方法における薬物動態（PK）特性を評価する。

2.7.6.15.1.2 試験デザイン

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

本試験は、ランダム化比較パート及び拡大パートで構成された。ランダム化比較パートでは、被験者を「4 mg を 1 日 1 回連日投与（以下、A 群）」又は「5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬（以下、B 群）」の投与群にランダムに割り付けた。最後の被験者が登録され、2 サイクルの投与を受けた後、2 つの投与群の安全性、忍容性及び予備的な有効性指標を比較し、第 2/3 相試験の推奨用量を決定するために中間解析を実施した。拡大パートでは、

ランダム化比較パートで決定された推奨用量に従って、被験者数を 20 例に拡大し、安全性及び有効性を更に評価することとした。ランダム化比較パートの結果に基づき「5 mg を 1 日 1 回 3 週間投与／1 週間休薬」が選択され、拡大パートに移行した。

本試験では 4 週間を 1 サイクルとし、疾患進行、忍容不能な毒性の発現又は同意撤回まで 8 週間ごとに腫瘍評価を行うこととした。

2.7.6.15.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

（1）本試験の内容を十分理解し、自由意思により同意説明文書に署名できる患者。
（2）組織学的及び／又は細胞学的に確認された進行 CRC を有し、二次治療以降の標準治療が無効であった患者。
（3）過去 4 週間以内に全身抗腫瘍療法、全身放射線療法、免疫療法、生物学的又はホルモン療法を受けていない患者、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤の投与を受けたことがない患者。
（4）18～70 歳の患者。
（5）体重 40 kg を超える患者。
（6）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 で、7 日以内に増悪が認められない患者。
（7）心エコーによる心機能評価で左室駆出率（LVEF）が 50%以上である患者。
（8）測定可能病変を有していると判断された患者。
（9）12 週間以上の生存が見込まれる患者。

除外基準：

（1）登録前 1 週間以内の臨床検査結果（実施医療機関の正常値に基づく）で、好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 80×10^9/L 未満又はヘモグロビンが 9 g/dL 未満の患者。
（2）血清総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリホスファターゼが正常範囲（実施医療機関の正常値に基づく）を超える患者、肝転移を有する場合、アルカリホスファターゼが基準値上限（ULN）の 2.5 倍を超える患者。
（3）血清クレアチニンが ULN（実施医療機関の正常値に基づく）を超える、又はクレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 未満の患者。
（4）収縮期血圧が 150 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 100 mmHg 以上（降圧薬の使用の有無を問わない）の患者。
（5）血清イオン化カリウムが正常範囲外であり、臨床的に意義があると判断された患者（カリウム補給の有無は問わない）。
（6）血清カルシウム又はマグネシウム値が正常範囲外であり、臨床的に意義があると判断された患者（サプリメントの摂取の有無を問わない）。
（7）尿蛋白検査が 2+以上、又は 24 時間尿蛋白定量が 1.0 g 以上の患者。
（8）腸管腔への浸潤（出血の可能性を伴う）が確認されている患者。

(9) 過去の抗腫瘍療法による毒性〔米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版で Grade 1 を超える〕から回復していない、過去の手術から完全に回復していない、又は過去の抗腫瘍療法若しくは手術から 4 週間未満の患者。
(10) 治験責任医師により本試験への参加が不適切であると判断された中枢神経系転移を有する患者。
(11) 急性肺炎及び活動性 B 型肝炎等の臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者。
(12) 嚥下障害又は薬物吸収障害を有する患者。
(13) 十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎等の消化管疾患を有する、又は治験責任医師により消化管出血若しくは穿孔を引き起こす可能性あるその他の状態を有していると判断された患者。
(14) 重症度にかかわらず、登録前 2 ヵ月以内に出血傾向又は出血の既往を有する患者。
(15) 登録前 12 ヵ月以内に脳卒中（一過性脳虚血発作を含む）を発症した者。
(16) 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び／又は国際標準比（INR）及びプロトロンビン時間が正常範囲（実施医療機関の正常値に基づく）を超えており、臨床的に意義があると判断された患者。
(17) 皮膚創傷、重度の粘膜潰瘍又は骨折が完全に治癒していない患者。
(18) 登録前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞、重度／不安定狭心症を発症し、冠動脈バイパス術を受けた者、動脈血栓症又は深部静脈血栓症の既往を有する患者。
(19) 妊婦、授乳婦、又は妊娠している可能性のある女性で初回投与前の妊娠検査が陽性の患者。
(20) 治験責任医師の判断により、本試験への参加に不適当と判断される臨床上又は臨床検査上の異常を有する患者。
(21) 試験の遵守状況に影響を及ぼす可能性のある重度の精神・心理的障害を有する患者。
(22) 過去 4 週間以内に他の薬剤の臨床試験に参加した患者。

2.7.6.15.1.4 被験者数

計画被験者数：約 60 例
登録被験者数：62 例（ランダム化比較パート：40 例、拡大パート：22 例）

2.7.6.15.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

ランダム化比較パート：
・A 群：フルキンチニブ 4 mg を 1 日 1 回、連日経口投与
・B 群：フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬
拡大パート：
・フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬

2.7.6.15.1.6 評価項目及び評価基準

安全性の指標：
・有害事象は NCI CTCAE 第 4.0 版に従って重症度を分類し、有害事象の発現頻度及び重症度に基づいて治験薬の安全性及び忍容性を総合的に評価した。安全性の主要評価項目は、

全 Grade、Grade 3 及び／又は Grade 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度とした。忍容性は、有害事象による投与中止又は減量により総合的に判断した。

有効性の指標：

・ランダム化比較パート：有効性の副次評価項目は、RECIST 第 1.1 版に従った ORR、CBR、奏効期間、PFS 及び OS とした。

・拡大パート：有効性の主要評価項目は 16 週時点の無増悪生存率とした。有効性の副次評価項目は病勢コントロール率（DCR）、ORR 及び OS とした。

PK の指標：

・PK 用血液検体は、ランダム化比較パートの Day 1、2、21 及び 22 に両投与群から採取した。

2.7.6.15.1.7 解析方法

（1）統計手法及び解析計画

2 施設の試験データを併合して解析した。ランダム化比較パートの被験者 40 例を対象に中間解析を実施した。解析は、主にランダム化比較パート及び拡大パートの「5 mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬」レジメンに登録された被験者を対象として行い、要約した。解析には [redacted] 社の統計ソフトウェア v[redacted] を用いた。統計学的検定は両側検定とし、$p \leq 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

1）安全性の解析

安全性の解析は Safety Analysis Set を用いて実施した。すべての安全性及び忍容性評価の指標について記述統計を行った。有害事象データは、human system classification（overall classification 及び intensity classification）に基づいて頻度を一覧表に示した。なお、有害事象の発現頻度の一覧では、同一の被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合、頻度集計には 1 例として計上することとした。臨床検査データは、変化の記述表及び頻度表の両方を用いて各検体採取時点について要約した。すべての有害事象及び臨床検査値異常は NCI CTCAE 第 4.0 版に従って評価された。

ランダム化比較パートでは、Cochran-Mantel Haenszel（CMH）カイ二乗検定を用いて安全性の主要評価項目の投与群間差を比較した。

2）有効性の解析

有効性の解析は Full Analysis Set（FAS）を用いて実施した。ランダム化比較パートにおける有効性の副次評価項目の解析は、CMH カイ二乗検定を用いて ORR と DCR の差を比較した。また、PFS、OS 及び奏効期間は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

拡大パートにおける有効性の主要評価項目解析は、標準治療が無効であった進行 CRC 患者を対象として「5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬」レジメンの 16 週時点の無増悪生存率を算出した。副次評価項目には記述統計解析を採用した。

試験終了時に、標準治療が無効であった進行 CRC 患者における「5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬」レジメンの生存期間の中央値及び 9 ヵ月時点の生存期間を含む生存解析を実施した。

3）薬物動態パラメータの解析

ランダム化比較パートにおいて測定した血漿中薬物濃度データから、[redacted] ソフトウェアを用いてノンコンパートメント解析法にて各種 PK パラメータを推定した。

詳細は PK study report を参照のこと。

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

本試験はランダム化比較パートと拡大パートで構成された。40 例がランダム化比較パートに登録され、A 群（4 mg を 1 日 1 回、連日投与）及び B 群（5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬）にランダムに割り付けられた。拡大パートでは、更に 22 例の被験者を B 群に組み入れた。

2.7.6.15.2.2 ランダム化比較パート

（1）人口統計学的特性及びベースライン特性

ランダム化比較パートに登録された 40 例の内訳は男性 28 例、女性 12 例であり、すべて漢民族であった。A 群及び B 群の年齢の中央値は、それぞれ 60 歳と 55 歳であった。がん種は結腸癌 23 例、直腸癌 16 例、盲腸癌 1 例であった。すべての被験者が外科治療を受けていた。すべての被験者が化学療法を受けており、5 例が化学療法レジメンでベバシズマブを投与され、28 例が 3 レジメンを超える化学療法を受けていた。12 例が放射線療法を受けていた。17 例が他の抗腫瘍療法を受けていた。人口統計学的データ及びその他のベースライン特性は A 群及び B 群で均衡しており、ECOG performance status は 8 例が 0、残りの 32 例は 1 であった。

（2）安全性

すべての被験者に有害事象が認められた。Grade 3～5 の有害事象は、A 群の 17 例（85%）、B 群の 9 例（45%）に認められた。発現頻度は B 群で A 群と比較して有意に低かった。投与中止に至った有害事象は A 群で 6 例（30%）、B 群で 5 例（25%）に認められた。休薬／減量に至った有害事象は A 群で 10 例（50%）、B 群で 8 例（40%）に認められた。重篤な有害事象は、A 群で 6 例（30%）及び B 群で 4 例（20%）に認められた。有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬／減量に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現頻度は、両投与群間で有意差は認められなかった。

治験薬と関連ありの主な有害事象（いずれかの群で 30%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（A 群 70%、B 群 80%）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加（A 群 60%、B 群 60%）、発声障害（A 群 60%、B 群 60%）、無力症（A 群 50%、B 群 60%）、蛋白尿（A 群 45%、B 群 65%）、高血圧（A 群 45%、B 群 55%）、爪病変（A 群 40%、B 群 35%）、発疹（A 群 30%、B 群 25%）、下痢（A 群 30%、B 群 25%）、口内炎（A 群 30%、B 群 15%）、食欲減退（A 群 30%、B 群 25%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（A 群 30%、B 群 25%）、

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（A 群 10%、B 群 30%）、白血球減少症（A 群 30%、B 群 10%）及び好中球数減少（A 群 30%、B 群 5%）であった。これらの有害事象の発現頻度は両投与群で概ね同程度であった。

大部分の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の治験薬と関連ありの有害事象のうち、10%超の被験者に認められた事象は、高血圧（20%）及び手掌・足底発赤知覚不全症候群（17.5%）であった。Grade 3 の高血圧は両投与群で 20%の被験者に認められた。Grade 3 の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度は A 群で 30%であったが、B 群では 5%であった。治験薬と関連ありの Grade 4 の有害事象はいずれの群でも認められなかった。死亡に至った有害事象は A 群で 1 例（上部消化管出血）に認められた。

投与中止に至った有害事象は A 群で 6 例、B 群で 5 例、休薬／減量に至った有害事象は A 群で 10 例、B 群で 8 例に認められた。これらの事象のうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度が最も高く、多くは休薬／減量により回復した。

重篤な有害事象は 11 例に計 12 件認められ、A 群で 6 例 6 件、B 群で 5 例 6 件であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、肝機能障害 2 件、上部消化管出血、腹部瘢痕ヘルニアの表皮潰瘍形成、左前部胸痛及び膵炎各 1 件であった。

（3）有効性

有効性評価可能例 35 例のうち、投与期間中の最良総合効果は部分奏効（PR）が 1 例（2.9%）、安定（SD）が 27 例（77.1%）であった。このうち A 群では PR が 1 例、SD が 12 例、ORR は 5.9%、DCR は 76.5%であった。B 群では完全奏効（CR）及び PR は認められず、SD が 15 例、ORR は 0%、DCR は 83.3%であった。A 群と B 群の間で ORR と DCR に有意差は認められなかった。

中間解析時点で、大部分の被験者で疾患進行は認められなかった。16 週間の投与を受けた被験者は、A 群が 7 例（35%）、B 群が 9 例（45%）であった。

（4）薬物動態

フルキンチニブ 4 mg 連日投与レジメンで得られた PK プロファイルは第 1a 相試験（2009-013-00CH1 試験）で得られた結果と同様であった。また、フルキンチニブ 4 mg 連日投与レジメンとフルキンチニブ 5 mg の 3 週間経口投与／1 週間休薬レジメンで得られた PK プロファイルは類似しており、Day 21 の AUC_{24} で算出した Day 1 に対する蓄積係数はいずれも約 2～4 であった。Day 21 における平均血漿中曝露量は、フルキンチニブ 5 mg 投与時（AUC_{24}: 5889 h·ng/mL）の方が 4 mg 投与時（AUC_{24}: 5584 h·ng/mL）よりもわずかに高かった。

フルキンチニブ 5 mg の 3 週間経口投与／1 週間休薬レジメンでは、1 週間休薬最終日にはフルキンチニブの平均血漿中濃度が休薬前の C_{max} の約 5%（約 17 ng/mL）まで濃度が低下することがわかった。

2.7.6.15.2.3 拡大パート

（1）人口統計学的特性及びベースライン特性

拡大パートに登録された 42 例の内訳は、男性 25 例、女性 17 例であり、いずれも漢民族であった。年齢の中央値は 55.5 歳であった。がん種は結腸癌 21 例、直腸癌 20 例、盲腸癌 1 例

であった。すべての被験者が外科治療を受けていた。すべての被験者が化学療法を受けており、10 例に化学療法レジメンでベバシズマブが投与され、37 例が 3 レジメンを超える化学療法を受けていた。12 例が放射線療法を受け、12 例がその他の抗腫瘍療法を受けていた。ECOG performance status は 8 例が 0、34 例が 1 であった。

（2）安全性

すべての被験者に有害事象が認められた。Grade 3～5 の有害事象は、23 例（54.8%）に認められた。投与中止に至った有害事象は 9 例（21.4%）、休薬／減量に至った有害事象は 21 例（50%）、重篤な有害事象は 9 例（21.4%）に認められた。

治験薬と関連ありの主な有害事象（30%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（78.6%）、蛋白尿（66.7%）、血中 TSH 増加（61.9%）、発声障害（61.9%）、高血圧（57.1%）、無力症（54.8%）、下痢（38.1%）、爪病変（33%）、血尿陽性及び食欲減退（各 31%）であった。Grade 3 以上の治験薬と関連ありの有害事象のうち、最も高頻度に認められた事象は Grade 3 の高血圧（21.4%）であり、その他の有害事象の発現頻度はいずれも 10%未満であった。治験薬と関連ありの Grade 4 の有害事象は認められなかった。1 例に喀血が認められ、死亡に至った。

投与中止に至った有害事象は 9 例に、休薬／減量に至った有害事象は 21 例に認められた。これらの被験者では、血小板減少症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧が多く認められた。治験薬と関連ありの有害事象のほとんどは治験薬の休薬／減量後に回復した。

重篤な有害事象は 42 例中 9 例に 11 件が認められ、このうち 5 例がランダム化比較パートに登録されていた被験者、4 例が拡大パートに登録された被験者であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、腹部瘢痕ヘルニアの表皮潰瘍、左前部胸痛、肝機能障害、膵炎、無力症、食欲減退、呼吸困難及び喀血（各 1 例）であった。

臨床検査では、尿潜血、尿検査での尿蛋白及び甲状腺機能検査での TSH 異常値が高頻度で認められた。T 波異常及び洞性頻脈の心電図異常がより高頻度で認められた。治験薬投与後、大部分の被験者が心エコー検査で意義のある異常は認められず、LVEF は正常範囲内であった。主なバイタルサインの変化は血圧上昇であった。大部分の被験者の体重変化は 10%以内であった。ECOG performance status の意義のある悪化は認められなかった。

（3）有効性

42 例全例の 16 週時点の無増悪生存率は 69.05%であった。カットオフ日（2014 年 10 月 [redacted] 日）時点で、PFS の中央値は 174 日であった。生存期間の中央値は 266.5 日であった。9 ヵ月時点の生存率は 47.6%であった。

腫瘍評価が行われなかった、又は被験者が 2 サイクルを完了する前に腫瘍評価が行われていた（結果は進行ではなかった）ために、計 3 例の有効性が評価できなかった。

有効性評価が可能であった 39 例のうち、投与期間中の最良総合効果は PR が 4 例（10.26%）（このうち 2 例は有害事象により登録解除後の評価が確定されなかった）及び SD が 28 例（71.8%）であった。ORR は 10.26%、DCR は 82.05%であった。

2.7.6.15.2.4 結論

- ランダム化比較パートの結果から、拡大パート及び第 2/3 相試験の推奨用量、並びに投与レジメンは「5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬」であると判断した。
- 試験期間中に認められたフルキンチニブと関連ありの有害事象の発現頻度及び重症度は、第 1 相臨床試験（2009-013-00CH1）と同様であった。B 群で高頻度に認められた有害事象（発現頻度 30%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蛋白尿、血中 TSH 増加、発声障害、無力症、高血圧、下痢、爪病変、血尿陽性及び食欲減退であった。Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 10%超）は高血圧（Grade 3 のみ）であった。
- 有効性について、標準治療が無効であった進行 CRC 患者に本剤「5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬」を投与したときの 16 週時点の無増悪生存率は 69.05%、PFS の中央値は 174 日、OS の中央値は 266.5 日、ORR は 10.26%、DCR は 82.05%であった。
- 本試験の進行 CRC 患者におけるフルキンチニブの薬物動態は、第 1 相試験（2009-013-00CH1 試験）の進行固形がん患者と類似していた。本試験では、2 つの投与レジメンにおける定常状態時のフルキンチニブの薬物動態パラメータは概して類似しており、定常状態時の平均血漿中曝露量は 5 mg 群で 4 mg 群と比べてわずかに高かった。5 mg 群のフルキンチニブ平均血漿中濃度は、1 週間の投与休薬後の次の投与サイクル再開前までにほぼ完全に消失していた。
- 以上より、フルキンチニブの「5 mg を 1 日 1 回、3 週間投与／1 週間休薬」レジメンの安全性及び忍容性は良好であり、標準治療が無効となった進行 CRC 患者に対して意義のある有効性を示したことから、以降の臨床試験で当該レジメンを用いることの妥当性が確認された。

2.7.6.16 海外第 2 相試験（2014-013-00CH1 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-5（参考）

試験の表題

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care in Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Who Failed Second-line Standard Chemotherapy

実施医療機関

計 12 施設（中国）

試験期間

最初の患者のスクリーニング日：2014 年 5 月 29 日
初回データカットオフ日：2015 年 8 月 7 日
試験終了日：2017 年 2 月 10 日

試験の種類

第 2 相

2.7.6.16.1 試験方法

2.7.6.16.1.1 試験の目的

主要目的：

・二次治療としての標準化学療法が無効であった進行非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象として、フルキンチニブ+最良の支持療法（BSC）の無増悪生存期間（PFS）をプラセボ+BSC と比較する。

副次目的：

・2 つの投与群における客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）及び全生存期間（OS）を評価する。
・2 つの投与群における安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.16.1.2 試験デザイン

本試験は、二次治療としての標準化学療法が無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、フルキンチニブ+BSC 群（以下、フルキンチニブ群）の有効性及び安全性をプラセボ+BSC 群（以下、プラセボ群）と比較する、第 2 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。

被験者がスクリーニング時の適格性基準を満たしていると評価された後、フルキンチニブ群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の割合で被験者をランダム化した。

・フルキンチニブ群：フルキンチニブ 5 mg を 1 日 1 回、空腹時に 3 週間経口投与／1 週間休薬+BSC
・プラセボ群：プラセボ 5 mg を 1 日 1 回、空腹時に 3 週間経口投与／1 週間休薬+BSC

28 日間を 1 サイクルとし、疾患進行、忍容不能な毒性の発現、又は自発的な早期試験中止まで投与することとした。疾患進行以外の理由で投与を中止した被験者は、腫瘍の疾患進行

が認められるまで腫瘍評価を継続した。疾患進行後、被験者の後続の抗腫瘍療法に関する情報を収集し、生存状態を死亡するまで追跡した。主要評価項目の解析の前に、すべての生存被験者について生存追跡調査を 1 回実施した。被験者の約 80%の生存状況に関する情報が収集された後、試験全体を終了することとした。

なお、試験終了後も治験薬の投与を継続する場合、治験依頼者は疾患進行、死亡、又はフルキンチニブが市販されるまで治験薬の提供を継続する。この期間中は、治験薬と関連ありの重篤な有害事象のみを収集する。

2.7.6.16.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準

(1) 試験の内容を十分に理解し、同意説明文書に自らの意思で署名した患者。
(2) 組織学的又は細胞学的に局所進行及び／又は転移を有するステージ 3B 又はステージ 4 の非扁平上皮 NSCLC と診断された患者。
(3) 過去に 2 種類の化学療法レジメンに無効であった患者。（治療無効は、疾患進行又は忍容不能な毒性と定義する）。例えば、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異陽性であった患者は、過去に上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療歴ありとする。また、EGFR-TKI による治療歴の有無にかかわらず EGFR 野生型又は不明である患者。

注：

a. 一次化学療法は白金製剤を含む 2 レジメンでなければならない。
b. 過去にアジュバント／ネオアジュバント療法を受けた患者は登録可能とする。アジュバント／ネオアジュバント療法中又は終了後 6 ヵ月以内に再発又は転移が認められた場合は、疾患進行に対する全身化学療法の一次治療に無効であったとみなす。

(4) 18 歳以上 75 歳以下の患者。
(5) 体重が 40 kg 以上の患者。
(6) 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従い、測定可能病変を有していると判断された患者。
(7) Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者。
(8) 12 週間を超える生存が見込まれる患者。

除外基準

(1) 過去 3 週間以内に他の薬剤の臨床試験に参加した患者、又は治験薬投与前 3 週間以内に全身化学療法、放射線療法若しくは生物学的療法を受けた患者。
(2) 血管内皮増殖因子（VEGF）／血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤による治療歴を有する患者。
(3) 過去の抗腫瘍療法による毒性〔米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 1 を超える〕から回復していない、又は過去の手術から完全に回復していない患者。
(4) 活動性の脳転移を有する患者（過去に放射線療法を受けていない 4 週間未満の安定症状、臨床症状がある、又は症状をコントロールするために薬物療法が必要である）。

（5）過去 5 年以内に他の悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、子宮頸癌 in situ 及び基底細胞皮膚癌は除く。
（6）臨床的にコントロール不良の活動性の感染症（急性肺炎及び活動性の B 型肝炎など）を有する患者。
（7）嚥下障害又は薬物吸収不全を有する患者。
（8）活動性の十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、腸閉塞及びその他の消化器疾患を有しており、治験責任医師により消化管出血若しくは消化管穿孔を引き起こす可能性があると判断された患者、又は腸管穿孔若しくは腸管瘻の既往を有する患者。
（9）重症度にかかわらず血栓症又は出血傾向のエビデンス又は既往を有する患者。
（10）登録前 12 ヵ月以内に脳卒中及び／又は一過性脳虚血発作を発症した者。
（11）適切な臓器機能を有する患者。以下の条件のいずれかに該当する患者は除外する：
a. 登録前 1 週間以内の臨床検査結果で、好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 未満、血小板数が 100×10^9/L 未満、又はヘモグロビンが 9 g/dL 未満である患者。
b. 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN（治験実施施設の正常値に基づく）の 1.5 倍を超える患者。肝転移を有する場合は、ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍を超える患者。
c. 臨床的に意義のある電解質異常を有する患者。
d. 血中クレアチニン値が ULN を超え、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満の患者。
e. 尿蛋白検査が 2+以上、又は 24 時間尿蛋白定量が 1.0 g 以上の患者。
f. 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）及び／又は国際標準比（INR）並びにプロトロンビン時間が ULN の 1.5 倍を超える患者（実施医療機関の基準値による）。
（12）コントロール不良の高血圧（薬物治療中の収縮期血圧が 140 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上）を有する患者。
（13）心エコーによる心機能評価で左室駆出率（LVEF）が 50%未満である患者。
（14）登録前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞、重度／不安定狭心症を発症又は冠動脈バイパス手術を受けた患者、動脈血栓症又は深部静脈血栓症の既往を有する患者、又はニューヨーク心臓協会分類でクラス 2 以上の心不全を有する患者。
（15）皮膚創傷、手術部位、外傷部位、粘膜の重度の潰瘍又は骨折が完全に治癒していない患者。
（16）妊婦、授乳婦、又は妊娠している可能性のある女性で、治験薬初回投与前の妊娠検査が陽性の患者。
（17）妊娠可能な患者又はその性的パートナーに避妊の意思がない患者。
（18）治験責任医師の判断により、本試験への参加に不適当と判断される臨床上又は臨床検査上の異常を有する患者。
（19）試験の遵守状況に影響を及ぼす可能性のある重度の心理的又は精神的障害を有する患者。
（20）フルキンチニブ及び／又は治験薬に含まれる添加剤に対して過敏症を有する患者。

2.7.6.16.1.4 被験者数

計画被験者数：約 90 例

登録被験者数：107 例にスクリーニングを実施し、91 例がランダム化された。

2.7.6.16.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

フルキンチニブカプセル又はプラセボカプセル 5 mg を 1 日 1 回､空腹時に 3 週間経口投与後 1 週間休薬した。投与調整のためにフルキンチニブカプセル又はプラセボカプセル 1 mg を使用した。

2.7.6.16.1.6 評価項目及びその評価基準

有効性の主要評価項目：

· PFS（RECIST 第 1.1 版に従う）

有効性の副次評価項目：

· ORR、DCR 及び OS

安全性の評価項目：

· 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度
· Grade 3 以上の TEAE の発現頻度
· 重篤な有害事象の発現頻度
· 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度
· 休薬又は用量調節に至った TEAE の発現頻度

上記に加えて、血液生化学的検査、血液学的検査、一般尿検査、便潜血検査、一般甲状腺機能検査、12 誘導心電図、心エコー、身体検査及びバイタルサインのパラメータも試験期間を通して評価した。

評価基準：

· 有効性評価項目は RECIST 第 1.1 版に従って評価した。
· 安全性指標では、NCI CTCAE 第 4.03 版に従って有害事象を評価し、TEAE の発現頻度、重症度及び転帰に基づいて治験薬の安全性及び忍容性を総合的に評価した。

2.7.6.16.1.7 統計手法

本試験の目的は、進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、BSC の併用下でフルキンチニブの PFS をプラセボと比較することであった｡本試験の対照群としてプラセボ群を設定し、優越性を検証した。有効性の主要評価項目は PFS とした。

PFS は、ランダム化日から最初の疾患進行又は死亡（いずれか早い方）が確認されるまでの期間と定義した。疾患進行は RECIST 第 1.1 版に従い、判定した。疾患進行又は死亡が認められなかった被験者は、最後の有効な腫瘍評価日を打切り日とした。ベースライン後に腫瘍評価が行われなかった被験者は、ランダム化日を打切り日とした。

主要評価項目であるPFSの投与群間差は、Intention-to-Treat（ITT）Analysis Setを対象に両側有意水準0.05の層別ログランク検定を用いて比較した。ランダム化はEGFR遺伝子の状態（変異型／野生型／不明）に基づいて層別化した。統計解析では、電子症例報告書で収集されたEGFR遺伝子の現況情報に基づいて層別化した。有意水準を0.05とした場合、上記の検定結果が統計学的に有意であれば、PFSの延長が示されたと判断した。

層別ログランク検定の結果は統計解析により提供し、層別因子はEGFR遺伝子の実際の状態（変異型／野生型／不明）とした。Kaplan-Meierプロットを作成し、Kaplan-Meier法を用いて2つの投与群のPFSの中央値を推定した。治療効果は、層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出したハザード比とその95%信頼区間（CI）に基づいて評価した。

DCR及びORRの解析対象集団は、ベースライン時に測定可能病変（疾患）を有するITT Populationとした。Blyth-Still-Casella法を用いて各投与群のDCR及びORRとその95% CIを算出した。層別Mantel-Haenszel検定を用いて、奏効率を投与群間で比較した。奏効率の投与群間差のCIは、二項分布の正規近似を用いて算出した。OSの比較は全ITT Populationの層別解析に基づき、治療効果は層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出したハザード比及びその95% CIに基づいて評価した。層別因子はPFSと同一とした。OSの解析にもKaplan-Meier法を用いて各投与群のOS中央値を推定し、Kaplan-Meier曲線をプロットすることにより投与群間差を視覚的に直感的に示した。

2.7.6.16.2 試験成績

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳

本試験の同意を取得した107例のうち、15例がスクリーニングで不適格となり、1例がスクリーニングに適格であったが、登録前に同意を撤回したため本試験に登録されなかった。したがって、計91例（フルキンチニブ群61例、プラセボ群30例）がスクリーニングで適格となり、ランダム化された。

本試験の総括報告書のデータカットオフ日（2017年2月10日）時点で、フルキンチニブ群の1例（1.6%）が治験薬の投与を継続中であった。プラセボ群では治験薬の投与を継続していた被験者はいなかった。治験薬投与の中止理由は、フルキンチニブ群では疾患進行が51例（83.6%）、14日を超えた休薬が3例（4.9%）、死亡、有害事象及び同意撤回が各2例（3.3%）であり、プラセボ群では疾患進行が24例（80.8%）、同意撤回が3例（10.0%）、死亡、有害事象及び治験担当医師による中止の助言が各1例（3.3%）であった。

2.7.6.16.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT Analysis Setでは、すべての被験者が漢民族であった。両投与群の平均年齢（標準偏差）はフルキンチニブ群が54.3歳（8.29）、プラセボ群が55.4歳（9.23）であり、両投与群で類似していた。フルキンチニブ群の54例（88.5%）及びプラセボ群の24例（80%）が65歳未満であった。フルキンチニブ群の男女比はそれぞれ55.7%及び44.3%であり、男性の割合が多かった。プラセボ群の男女比はそれぞれ40.0%及び60.0%であり、女性の割合が高かった。ECOG performance statusが1の被験者の割合は、フルキンチニブ群で93.4%、プラセボ群で96.7%であった。EGFR遺伝子の状態が野生型、変異型及び不明であった被験者の割合は、フルキンチニブ群ではそれぞれ49.2%（30例）、44.3%（27例）及び6.6%（4例）、プラセボ

群ではそれぞれ 50%（15 例）、43.3%（13 例）及び 6.7%（2 例）であった。身長の平均値（標準偏差）、ベースライン時の体重の平均値（標準偏差）及び body mass index（BMI）の平均値（標準偏差）は、フルキンチニブ群ではそれぞれ 164.8（7.92）cm、64.2（9.36）kg 及び 23.6（3.08）kg/m^2、プラセボ群ではそれぞれ 163.7（7.84）cm、62.9（11.02）kg 及び 23.2（3.28）kg/m^2 であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、男女比を除き、2 つの投与群間で概ね均衡していた。

本試験に登録された被験者は、二次治療としての標準化学療法が無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者であり、登録前に EGFR-TKI の投与を受けていた被験者も含まれた。NSCLC の初回診断からランダム化までの期間は両投与群間で類似していた（平均値はフルキンチニブ群 21.7 ヵ月、プラセボ群 20.4 ヵ月）。初回診断時にステージ 4 の NSCLC であった被験者の割合は、フルキンチニブ群で 73.8%、プラセボ群で 63.3%であった。転移性腫瘍の診断からランダム化までの期間は、両投与群の半数以上の被験者で 18 ヵ月未満であった（フルキンチニブ群 62.3%、プラセボ群 56.7%）。フルキンチニブ群の 77.0%、プラセボ群 83.3%に多発転移が認められたが、多くの被験者に脳転移は認められなかった（フルキンチニブ群 88.5%、プラセボ群 86.7%）。また、大部分の被験者がアンジオテンシン受容体拮抗薬／変換酵素阻害薬等の降圧薬を併用していなかった（フルキンチニブ群 91.8%、プラセボ群 100%）。過去に使用された化学療法剤は、ペメトレキセド+プラチナ製剤、ゲムシタビン+プラチナ製剤、EGFR-TKI であり、フルキンチニブ群ではそれぞれ 52.5%、47.5%及び 37.7%、プラセボ群ではそれぞれ 46.7%、43.3%及び 46.7%であった。

2.7.6.16.2.3 有効性

（1）主要評価項目：PFS

PFS の中央値は、プラセボ群（1.2 ヵ月）と比較して、フルキンチニブ群（3.8 ヵ月）で有意に延長した。Cox 比例ハザードモデルに基づく層別ハザード比の推定値は 0.352 であり、層別ログランク検定の p 値は p<0.001 であった。これにより、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で疾患進行のリスクが 64.8%低下することが示された。3 ヵ月時点の無増悪生存率は、フルキンチニブ群で 60.7%、プラセボ群で 10.8%であった。6 ヵ月時点の無増悪生存率は、フルキンチニブ群で 27.9%、プラセボ群で 10.8%であった。

（2）副次評価項目：ORR

ITT Analysis Set では、フルキンチニブ群の 10 例が最良総合効果として部分奏効（PR）を達成したが、完全奏効（CR）を達成した被験者は認められず、ORR は 16.4%であった。プラセボ群では、最良総合効果として CR 又は PR を達成した被験者は認められなかった。両投与群において、フルキンチニブ群の ORR はプラセボ群よりも有意に高かった。層別 Mantel-Haenszel 検定（95% CI: [7.1, 25.7]）に基づくと、フルキンチニブ群の ORR はプラセボ群より 16.4%高く、p=0.021 であったことから、投与群間差は統計学的に有意であった。

（3）副次評価項目：DCR

ITT Analysis Set におけるフルキンチニブ群の DCR は 70.5%（43 例）、プラセボ群の DCR は 16.7%（5 例）であった。フルキンチニブ群の DCR はプラセボ群より有意に高かった。層

別 Mantel-Haenszel 検定（95% CI: [36.3, 71.4]）に基づくと、フルキンチニブ群の DCR はプラセボ群より 53.8%高く、p<0.001 であったことから、投与群間差は統計学的に有意であった。

（4）副次評価項目：OS

ITT Analysis Set において、データカットオフ日（2017 年 2 月 10 日）までに 74 例（フルキンチニブ群 49 例、プラセボ群 25 例）が死亡した。プラセボ群と比較して、フルキンチニブ群の OS の中央値は短く、フルキンチニブ群の全被験者の OS の中央値は 7.7 ヵ月（95% CI: [6.4, 15.2]）であったのに対し、プラセボ群の OS の中央値は 9.7 ヵ月（95% CI: [4.3, 16.6]）であった。層別ハザード比は 0.699、層別ログランク検定の p 値は p=0.152、非層別ハザード比は 0.762、非層別ログランク検定の p 値は p=0.274 であったことから、統計学的な有意差は認められなかった。3 ヵ月時点の OS 率は、フルキンチニブ群で 90.2%、プラセボ群で 73.3%であった。6 ヵ月時点の OS 率は、フルキンチニブ群で 67.2%、プラセボ群で 58.8%であった。生存の追跡調査期間の中央値は、フルキンチニブ群で 28 ヵ月、プラセボ群で 24 ヵ月であった。

（5）後続の抗腫瘍療法

後続の抗腫瘍療法を受けた被験者は、フルキンチニブ群で 28 例（45.9%）、プラセボ群で 14 例（46.7%）であり、両投与群で同程度であった。両投与群における主な後続の抗腫瘍療法は、化学療法〔フルキンチニブ群 17 例（27.9%）、プラセボ群 8 例（26.7%）〕及び EGFR-TKI〔フルキンチニブ群 16 例（26.2%）、プラセボ群 9 例（30.0%）〕であった。ランダム化から後続治療開始までの期間の中央値は、フルキンチニブ群で 146.0 日であり、プラセボ群の 73.5 日よりも長かった。治験薬最終投与から後続治療開始までの期間の中央値は、フルキンチニブ群で 15.5 日であり、プラセボ群の 11.0 日よりも長かった。

2.7.6.16.2.4 安全性

すべての安全性解析は、Safety Analysis Set（91 例）を用いて実施した。

（1）曝露

試験期間全体で、フルキンチニブ群の曝露期間の中央値は 124 日であり、プラセボ群の 30.5 日よりも長かった。用量強度の平均（±標準偏差）は両投与群で同程度であった〔フルキンチニブ群 3.63 mg/日（±0.355）、プラセボ群 3.68 mg/日（±0.538）〕。フルキンチニブ群とプラセボ群の服薬遵守は良好であり、相対用量強度はフルキンチニブ群で 0.969、プラセボ群で 0.980 であった。

（2）有害事象

1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。フルキンチニブ群のすべての被験者（61 例）に計 653 件の TEAE が認められた。プラセボ群では 27 例（90.0%）に計 157 件の TEAE が認められた。

1）主な TEAE

因果関係を問わない全 Grade の TEAE において、プラセボ群と比べてフルキンチニブ群で高頻度に認められた TEAE（発現頻度が 10%超）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（フルキンチニブ群 49.2%、プラセボ群 0%、以下同順）、蛋白尿（32.8%、16.7%）、甲状腺刺激ホルモン増加（27.9%、0%）、嗄声（24.6%、3.3%）、高血圧（23.0%、3.3%）、下痢（23.0%、3.3%）、疲労（21.3%、16.7%）、口腔内潰瘍形成（21.3%、0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（19.7%、3.3%）、咳嗽（19.7%、13.3%）、体重減少（16.4%、6.7%）、口腔粘膜炎（14.8%、0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13.1%、3.3%）、背部痛（13.1%、6.7%）及び皮疹（11.5%、3.3%）であった。両投与群で発現頻度が同程度であった TEAE は悪心（16.4%、16.7%）であった。

治験薬と関連ありの TEAE の発現頻度はプラセボ群と比べてフルキンチニブ群で高く、フルキンチニブ群では 59 例（96.7%）に 452 件認められたのに対し、プラセボ群では 22 例（73.3%）に 61 件認められた。フルキンチニブ群で最も高頻度に認められた治験薬と関連ありの TEAE（発現頻度 10%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（30 例、49.2%）、甲状腺刺激ホルモン増加（17 例、27.9%）、蛋白尿（16 例、26.2%）、高血圧及び口腔内潰瘍形成（各 13 例、21.3%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び下痢（各 12 例、19.7%）、疲労（11 例、18.0%）、嗄声（10 例、16.4%）、口腔粘膜炎（9 例、14.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び体重減少（各 8 例、13.1%）及び皮疹（7 例、11.5%）であった。

2）Grade 3 以上の TEAE

Grade 3 以上の TEAE の発現頻度はプラセボ群と比べてフルキンチニブ群で高く、フルキンチニブ群で 25 例（41.0%）、プラセボ群で 8 例（26.7%）であった。治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE の発現頻度は、フルキンチニブ群（18 例、29.5%）でプラセボ群（3 例、10.0%）と比べて高かった。フルキンチニブ群で、治験薬と関連ありの Grade 3 以上の主な TEAE（3%以上）は高血圧（4 例、6.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（3 例、4.9%）、蛋白尿（2 例、3.3%）及び疲労（2 例、3.3%）であった。

3）治験薬の永続的な投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE はフルキンチニブ群の 6 例（9.8%）に計 8 件、プラセボ群の 1 例（3.3%）に計 1 件が認められた。

4）治験薬の休薬に至った TEAE

休薬に至った TEAE はフルキンチニブ群の 9 例（14.8%）に計 12 件が認められ、プラセボ群では認められなかった。

5）治験薬の減量に至った TEAE

減量に至った TEAE はフルキンチニブ群の 8 例（13.1%）に計 8 件が認められ、プラセボ群では認められなかった。

（3）死亡

投与期間中にフルキンチニブ群の 10 例（16.4%）及びプラセボ群の 8 例（26.7%）が死亡した。フルキンチニブ群の死因は、疾患進行が 8 例（80.0%）、敗血症性ショック（治験薬と関連あり）が 1 例（10.0%）、不明が 1 例（10.0%）であった。プラセボ群の死因は、疾患進行が 5 例（62.5%）、呼吸困難が 1 例（12.5%）、呼吸不全が 1 例（12.5%）、不明が 1 例であった。

（4）重篤な有害事象

1 件以上の重篤な有害事象が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群とプラセボ群と同程度であり、それぞれ 8 例（13.1%、11 件）及び 4 例（13.3%、6 件）であった。治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、それぞれ 2 例（3.3%）及び 2 例（6.7%）であった。

いずれの投与群でも薬剤性肝障害は認められなかった。

（5）特に注目すべき有害事象

フルキンチニブ群では、Grade 1 及び Grade 3 の出血がそれぞれ 14 例（23.0%）及び 1 例（1.6%）に認められた。

フルキンチニブ群では、Grade 1/2 及び Grade 3 の高血圧がそれぞれ 13 例（21.3%）及び 6 例（9.8%）、Grade 1/2 の甲状腺機能異常が 14 例（23.0%）、Grade 1/2 及び Grade 3 の蛋白尿がそれぞれ 20 例（32.8%）及び 4 例（6.6%）、Grade 1/2 及び Grade 3 の皮膚毒性がそれぞれ 34 例（55.8%）及び 3 例（4.9%）に認められた。また、Grade 1 の心筋虚血及び心筋梗塞が 1 例（1.6%）に認められた。このうち、出血の発現頻度は両投与群間で同程度であった。

試験期間を通して、Grade 4/5 の特に注目すべき有害事象（AESI）は認められなかった。いずれの投与群でも動静脈血栓症及び消化管穿孔は認められなかった。その他の AESI のほとんどは Grade 1/2 であった。

（6）臨床検査

臨床検査パラメータの結果から、ヘモグロビン、血小板及び好中球に対する影響が認められ、このうち血小板及び好中球に対する影響はより顕著であった。試験期間全体で、フルキンチニブ群では Grade 3/4 の血小板数減少が 2 例（3.3%）に認められ、Grade 3/4 の好中球数減少が 1 例（1.6%）に認められた。それ以外に Grade 3 以上の血液学的検査パラメータに関連する TEAE は認められなかった。また、フルキンチニブ群では、尿中白血球陽性が 3 例（4.9%）、尿中赤血球陽性が 1 例（1.6%）、便潜血陽性が 3 例（4.9%）に認められたが、いずれも Grade 1/2 であり、Grade 3/4 の TEAE は認められなかった。

フルキンチニブ群で Grade 1/2 のプロトロンビン時間延長（1 例）及び Grade 1/2 のフィブリン D ダイマー増加（1 例）が認められ、これらの事象は治験責任医師により凝固機能障害の TEAE と判断された。

甲状腺刺激ホルモンに対するフルキンチニブの影響は極めて有意であることが認められ、治験責任医師により甲状腺刺激ホルモン増加の TEAE が認められたと判断された被験者は 17 例（27.9%）であった。また、プラセボ群と比べてフルキンチニブ群で拡張期血圧の上昇傾

向が認められたが、心電図、LVEF 及び ECOG performance status に対するフルキンチニブの効果はプラセボ群と比べて有意差が認められなかった。

2.7.6.16.2.5 結論

本試験では、進行非扁平上皮 NSCLC の治療におけるフルキンチニブの有効性が示され、事前に規定した評価項目を達成した。過去に二次治療の化学療法レジメンを受けたが最終的に無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者では、フルキンチニブはプラセボと比較して PFS の中央値を 2.6 ヵ月延長させた。観察されたフルキンチニブの全体的な安全性プロファイルは、過去の第 1 相及び第 2 相臨床試験（進行肺癌及びその他のがん種を含む）並びに類似の分子標的薬で得られた結果と類似しており、予期せぬ安全性情報は認められなかった。

二次治療としての標準化学療法が無効であった進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象とした本試験の有効性及び安全性の包括的な解析に基づき、フルキンチニブはこの医療上のギャップを埋めることが期待される。症例数の多い第 3 相臨床試験を実施し、最終治療としてのフルキンチニブの有効性及び安全性を確認することが重要である。

2.7.6.17 海外第 3 相試験（2015-013-00CH1 試験／FALUCA 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-6（参考）

試験の表題

A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Phase III Clinical Trial in Patients With Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Treated With Fruquintinib (FALUCA)

実施医療機関

計 49 施設（中国）

試験期間

最初の患者の同意取得日：2015 年 12 月 ■ 日

データカットオフ日：2018 年 9 月 21 日

試験の種類

第 3 相

2.7.6.17.1 試験方法

2.7.6.17.1.1 試験の目的

主要目的：進行非扁平上皮非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象として、フルキンチニブを投与したときの延命効果を評価する。

副次目的：フルキンチニブの有効性、安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：健康関連生活の質（HRQOL）を評価する。

2.7.6.17.1.2 試験デザイン

本試験は、二次治療の全身化学療法後に疾患進行又は忍容不能な毒性が認められた進行非扁平上皮 NSCLC 患者を対象として、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ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験である。

被験者は、フルキンチニブ群又はプラセボ群のいずれかに 2:1 の割合でランダム化された。

本試験では、次の 2 つの層別因子を用いた：上皮成長因子受容体（EGFR）の遺伝子型（野生型／変異型）、血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤による前治療歴の有無。

すべての被験者に、4 週間を 1 サイクルとして、1 日 1 回、3 週間経口投与し、1 週間の休薬期間を設けた。被験者は疾患進行／死亡／忍容不能な毒性／同意撤回まで、治験薬の投与を受けた。両投与群の被験者は最良の支持療法を受けることができた。ランダム化後 4 週目及び 8 週目に腫瘍評価を実施し、その後は疾患進行／死亡まで 8 週ごとに腫瘍評価を実施した。疾患進行後の抗腫瘍療法及び生存の追跡調査を記録した。

2.7.6.17.1.3 対象及び組入れ基準

選択基準：

(1) 本試験の内容を十分に理解し、自由意思により同意文書に署名した患者。

(2) 組織学的及び／又は病理学的に確認された局所進行性及び／又は転移性のステージ IIIB 又は IV の非扁平上皮 NSCLC を有する患者。

（3）EGFR 遺伝子検査が陰性の患者、又は遺伝子検査が陽性であり、関連する分子標的薬に耐性又は忍容不能な患者。
（4）二次治療の全身化学療法後の疾患進行又は忍容不能な毒性（免疫療法を除く）が認められた患者。ただし、全身化学療法及び標的療法の逐次療法後に疾患進行が認められた場合、両レジメンに無効と判断され、胸膜癒着の治療による抗がん剤は 1 レジメンとしてカウントしなかった。

注：

a. 第一選択の全身化学療法は白金製剤を含む 2 剤レジメンでなければならない。
b. 化学療法のレジメン数の基準は、薬剤カテゴリー又は薬剤の変更ではなく、治療中の疾患進行に基づく（例：白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を複数サイクル実施し、その後の維持療法で新たな化学療法剤を 1 剤導入又は 1 剤変更する一連の一次治療レジメンは、当該期間中に疾患進行が認められない限り、1 剤レジメンとみなす）。
c. 早期アジュバント／ネオアジュバント化学療法は許容される。アジュバント／ネオアジュバント化学療法中は術後 1 年以内に再発又は転移が認められた場合は、疾患進行に対する全身化学療法の一次治療に無効であったとみなす。

（5）未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子検査が陰性、ALK 遺伝子検査が陽性で関連する分子標的薬に対して耐性若しくは忍容不能、又は ALK 遺伝子検査に不十分な組織検体であった患者。
（6）18 歳以上 75 歳以下の患者。
（7）固形がんの治療効果判定基準（RECIST）第 1.1 版に従い、測定可能病変を有していると判断された患者。過去に放射線照射で治療された病変は測定可能病変として扱わない。
（8）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0 又は 1 の患者。
（9）12 週間を超える生存が見込まれる患者。

除外基準：

（1）ランダム化前 3 週間以内に他の治験薬投与、全身化学療法、生物学的療法又は免疫療法を受けた患者、ランダム化前 2 週間以内に標的療法（EGFR チロシンキナーゼ阻害剤、ALK 阻害剤等）を受けた患者、又はランダム化前 1 週間以内に抗腫瘍効果を有する漢方薬を使用した若しくは化学療法剤の胸部灌流療法を受けた患者。
（2）ランダム化前 1 週間以内に緩和的放射線療法を受けた患者、又はランダム化前 3 週間以内に根治的／広範囲放射線療法を受けた患者。
（3）血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害剤の使用歴又は臨床試験における治療歴を有する患者。
（4）ランダム化前 2 週間以内にチトクローム P450（CYP）3A4 の強力な阻害剤及び／又は誘導剤、P-糖タンパク質（P-gp）及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質薬の投与を受けた患者。
（5）前治療の抗腫瘍療法による毒性〔米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 1 を超える）から回復していない、ランダム化前 4 週間以内に外科手術（生検を除く）を受けた、以前の手術／処置から完全に回復していない、又は外科的切開／創傷の治癒が不完全である患者。

（6）ランダム化前に脳転移が認められた患者（脳転移に対する適切な放射線療法後 4 週間以上にわたり臨床症状を伴わず安定している患者を除く）。
（7）手術及び／又は根治的放射線療法を受けていない脊髄圧迫を有する患者、又は脊椎圧迫の治療歴があり安定した状態を示す臨床的エビデンスがない患者。
（8）肺の主要血管（例：肺動脈と上大静脈）への腫瘍浸潤又は腫瘍浸潤を示す画像所見を有する患者。
（9）過去 5 年間に他の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、根治的治療が行われた基底細胞皮膚癌及び子宮頚癌 in situ は除外されない。
（10）臨床的にコントロール不良な活動性感染症を有する患者（急性肺炎を含むがこれに限定されない）。
（11）既知の肝疾患〔B 型肝炎ウイルス（HBV）感染、500 コピー以上若しくは 100 IU/mL 以上の HBV DNA を有する、C 型肝炎感染、又は肝硬変〕の既往を有する患者。
（12）ヒト免疫不全ウイルス感染が既知の患者。
（13）嚥下障害又は薬物吸収障害を有する患者。
（14）現在、活動性の十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、若しくは治験責任医師により消化管出血又は穿孔に至る可能性があると判断されたその他の状態を有する患者、又は腸管穿孔若しくは腸管瘻の既往を有する患者。
（15）以下の条件に合致する患者：
a. ランダム化前 1 週間以内の臨床検査値で好中球絶対数（ANC）＜1.5×10^9/L、血小板数＜100×10^9/L、又はヘモグロビン＜9 g/dL
b. 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍を超える、肝転移を有する場合、ALT 又は AST が ULN の 5 倍を超える（ULN は実施医療機関の正常値に基づく）
c. 臨床的に意義のある電解質異常が認められる
d. 血清クレアチニンが ULN（治験実施医療機関の正常値に基づく）を超え、かつ以下の Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（CLCr）値が 60 mL/min 未満
CLCr の計算式:CLCr=（140-年齢）×体重（kg）/［72×Scr（mg/dL）］又は CLCr=［（140-年齢）×体重（kg）］/［0.818×Scr（μmol/L）］
CLCr の算出にはクレアチニンの単位を記載し、女性は結果に 0.85 を乗じる。
e. 尿蛋白が 2+以上又は 24 時間尿蛋白定量が 1.0 g 以上。
f. 活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）又はプロトロンビン時間が ULN（治験実施医療機関の正常値に基づく）の 1.5 倍を超える、国際標準比（INR）が ULN の 1.5 倍を超える。
（16）最適な医学的管理を受けているにもかかわらず、収縮期血圧が 140 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上と定義されるコントロール不良の高血圧を有する患者。
（17）心エコーで左室駆出率（LVEF）50%未満、中等度以上の僧帽弁及び三尖弁の機能不全、ランダム化前 6 ヵ月以内の急性心筋梗塞、重度若しくは不安定狭心症、冠動脈バイパス手術、又はニューヨーク心臓協会分類クラス II 以上の心不全を有する患者。

（18）ランダム化前 6 ヵ月以内の動脈血栓症又は深部静脈血栓症の既往を有する、重症度を問わずランダム化前 2 ヵ月以内の血栓傾向又は出血傾向のエビデンス若しくは既往を有する、ランダム化前 2 週間以内の喀血（小さじ 1/2 杯分の鮮血と定義）の既往を有する、3 cm を超える肝血管腫を有する患者。
（19）ランダム化前 12 ヵ月以内の脳卒中及び／又は一過性脳虚血発作を有する患者。
（20）皮膚創傷、手術部位、外傷部位、粘膜の重度の潰瘍又は骨折が完全に治癒していない患者。
（21）妊娠中、授乳中、又は妊娠可能な女性で、初回投与前に妊娠検査で陽性であった患者、妊娠可能な女性患者で避妊に同意しない、又は性的パートナーが避妊に同意しない患者。
（22）治験責任医師の判断により、本試験への参加に不適当と判断される臨床上又は臨床検査上の異常を有する患者。
（23）試験の遵守状況に影響を及ぼす可能性のある重度の心理的又は精神的障害を有する患者。
（24）治験薬及び／又は添加剤に対して過敏症を有する患者。

2.7.6.17.1.4 被験者数

約 12 ヵ月間で約 521 例を登録する予定であった。

計 730 例が実際にスクリーニングを実施し、527 例が約 26 ヵ月以内にランダム化された。

2.7.6.17.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

4 週間を 1 サイクルとして、空腹時にフルキンチニブ 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 週間経口投与後、1 週間休薬した。投与は二重盲検下で行った。

被験者は疾患進行、死亡、忍容不能な毒性、同意撤回、又は投与中止／早期中止の基準に達するまで、治験薬の投与を継続した。

2.7.6.17.1.6 評価項目及びその評価基準

有効性の主要評価項目

・全生存期間（OS）

有効性の副次評価項目

・無増悪生存期間（PFS）
・客観的奏効率（ORR）
・病勢コントロール率（DCR）
・奏効期間（DOR）

安全性の評価項目

安全性は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、身体検査、心電図及び ECOG performance status を評価した。有害事象の評価は、有害事象の発現頻度、重症度及び転帰、並びに有害事象と治験薬との因果関係を含めた。

2.7.6.17.1.7 統計手法

（1）解析対象集団

Enrollment Set

本試験に同意した全被験者とした。

Intent-to-Treat（ITT）Analysis Set

ランダム化された全被験者とした。有効性評価の主要解析に用いた。

Safety Analysis Set

ITT Analysis Set のうち、治験薬を 1 回以上投与した全被験者を含め、実際に投与された治験薬に従って解析された。解析は割り付けられた投与群に基づいて行った。安全性評価項目の解析に用いた。

Per Protocol Set（PPS）

ITT Analysis Set のうち、有効性評価の解析に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。OS 及び PFS の感度分析に使用した。

（2）解析計画

1）有効性

本試験の有効性の主要評価項目は OS とした。OS は、ランダム化日から理由を問わない死亡日までの期間と定義した。解析時点で死亡が報告されていない被験者は最後に確認された生存日を打切り日とし、ランダム化されたが治験薬が投与されなかった被験者はランダム化日を打切り日とした。OS は ITT Analysis Set を対象に解析した。OS を VEGF 阻害剤の使用歴（有／無）及び EGFR 遺伝子の状態（野生型／変異型）で層別ログランク検定により投与群間で比較した。Kaplan-Meier 法を用いて、各投与群の生存期間の中央値、4 分位点の生存期間、3、6、9、12 及び 18 ヵ月時点の生存率並びにその 95%信頼区間（CI）を推定した。また、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、フルキンチニブ群のプラセボ群に対する治療効果のハザード比とその 95% CI を算出した。さらに、追跡調査期間をフルキンチニブ群とプラセボ群について要約した。OS の感度分析は、ITT Analysis Set 及び PPS を対象に行い、層別因子、共変量及び治験実施計画書からの逸脱が有効性の結果に及ぼす影響を評価した。異なるサブグループにおける、治療効果の指標としての OS の一貫性を検証するため、OS についてサブグループ解析を実施した。

有効性の副次評価項目は、PFS、ORR、DCR 及び DOR であった。RECIST 第 1.1 版に従い、腫瘍評価を実施した。PFS は、ランダム化日から疾患進行又は死亡（疾患進行が認められず、死因を問わない）までの期間と定義した。PFS の投与群間差は、ITT Analysis Set を対象に層別ログランク検定を用いて比較した。ハザード比及びその 95% CI は層別 Cox 比例ハザードモデルにより推定し、層別因子は OS 解析と同一とした。各投与群の 1、3 及び 6 ヵ月時点の PFS の中央値及び四分位数、PFS 及びそれらの 95% CI を Kaplan-Meier 法で算出し、対応する Kaplan-Meier 曲線をプロットした。層別因子及び治験実施計画書からの逸脱が有効性に及ぼす影響を評価するため、PFS について多重感度解析を実施した。また、主要解析とは異なる

打切りルールを用いて、ITT Analysis Set を対象とした PFS の感度分析を実施した。異なるサブグループにおける、PFS の一貫性を検証するために、OS のサブグループ解析と同様の方法を用いて、PFS についてサブグループ解析を実施した。

RECIST 第 1.1 版に従い、ORR は ITT Analysis Set における最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合、DCR は ITT Analysis Set における最良総合効果が CR、PR 又は安定（SD）と判定された被験者の割合、最良総合効果はランダム化日から客観的に疾患進行が確認された日、死亡日又は後続治療開始日のいずれか早い方までに記録された最良効果と定義した。Clopper-Pearson 法を用いて、各投与群の ORR 及び DCR の正確な 95% CI を推定した。層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて、プラセボ群に対するフルキンチニブ群の共通オッズ比と 95%CI を上記の層別因子に基づいて算出した。客観的奏効例数又は病勢コントロールが得られた被験者例数が CMH 検定を適用するには不十分である場合は、層別正確確率検定を実施し、共通オッズ比を算出した。

DOR は、最良総合効果が CR 又は PR の被験者において、最初の客観的 CR 又は PR（いずれか早い方）から疾患進行又は死亡（疾患進行が確認される前に被験者が死亡した場合）までの期間と定義した。DOR を記述的に解析し、結果を Kaplan-Meier 推定値及び Kaplan-Meier 曲線で示した。

HRQOL は、Quality of Life Core Questionnaire（QLQ-C30）及び Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module 13（QLQ-LC13）スコアで評価した。ITT Analysis Set を対象に、各来院時の各尺度の標準化スコア及び 2 つのモジュールのベースラインからの変化量を統計学的に記述した。また、層別ログランク検定を用いて、ランダム化日から症状悪化までの期間の投与群間差を比較した。層別 Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比及びその 95% CI を算出した。層別因子〔VEGF 阻害剤の使用歴（有／無）、EGFR 遺伝子型（野生型／変異型）〕は OS の解析と同一とし、層別因子を共変量とするロジスティック回帰により、症状改善におけるプラセボ群に対するフルキンチニブ群の共通オッズ比及びその 95% CI を算出した。

2）安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度を器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別、重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。Safety Analysis Set の例数（n）と全例数に対する割合（%）を併記した。重篤な有害事象、投与中止に至った TEAE、休薬又は用量調節に至った TEAE、死亡に至った TEAE について、SOC、PT 及び重症度別に要約した。特に注目すべき有害事象（AESI）について、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）の標準検索式（SMQ）及び PT を用いて要約し、各投与群の AESI の発現例数及び発現頻度を示した。

血液学的検査、生化学的検査、凝固モニタリング、尿検査、24 時間尿蛋白、便潜血検査及び甲状腺機能を記述的に要約した。臨床検査値は被験者別及び来院別に一覧化した。潜在的な臨床的に意義のある臨床検査値を特定するため、検査結果は NCI CTCAE 第 4.03 版に従って重症度別に分類した。

2.7.6.17.2 試験成績

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳

本試験では計 730 例がスクリーニングを実施し、そのうち 203 例がスクリーニングで不適格となり、計 527 例（フルキンチニブ群 354 例、プラセボ群 173 例、以下同順）がランダム化され、ITT Analysis Set とした。フルキンチニブ群及びプラセボ群の各 2 例は、スクリーニング不適格であったが試験手順のエラーのためランダム化され、ランダム化後に治験薬の投与を受けなかった。この 4 例は ITT Analysis Set には含まれたが、Safety Analysis Set から除外された。

データカットオフ日までに盲検下で 360 件の死亡イベントが認められ、治験実施計画書に規定された評価項目の解析に必要な死亡イベント数に達したため、データベースロックを行い、統計学的な盲検解除及びデータ解析を行った。したがって、本治験総括報告書のデータ解析はすべて 2018 年 9 月 21 日のデータカットオフ日に基づいて行った。

データカットオフ日時点で、503 例〔333 例（94.1%）、170 例（98.3%）〕が治験薬の投与を完了し、20 例〔19 例（5.4%）、1 例（0.6%）〕が治験薬の投与を継続していた。373 例〔239 例（67.5%）、134 例（77.5%）〕が治験薬の投与を中止した。主な中止理由は疾患進行であった。

データカットオフ日までに、全被験者が試験を完了した。試験完了となった主な理由は、死亡〔247 例（69.8%）、112 例（64.7%）〕であった。試験終了後に「被験者による同意撤回及び追跡調査データの提供拒否」により 1 例の死亡が報告された。

2.7.6.17.2.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

両投与群間で人口統計学的特性及びベースライン特性に有意差は認められなかった。年齢の平均値は、フルキンチニブ群で 56.2 歳、プラセボ群で 55.1 歳であり、大部分（約 80%）は 65 歳以下であった。両投与群の約 60%が男性であった。大部分（約 80%）がベースラインの ECOG performance status が 1 であった。ベースライン時の身長、体重、body mass index（BMI）及び喫煙歴は、両投与群間で同程度であった。両投与群の登録前の腫瘍の病歴及び抗腫瘍療法による治療歴は類似していた。腫瘍又は転移性腫瘍の初回診断からランダム化まで、及び最後の化学療法からランダム化までの期間の中央値は近接しており、両投与群の被験者は二次治療の全身化学療法に対して奏効が認められない、又は忍容不能な毒性を有していた。複数の部位に転移が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群（72.3%）でプラセボ群（61.8%）と比較してわずかに高かった。前治療として半数の被験者が EGFR 阻害剤を使用しており、VEGF 阻害剤又は ALK 阻害剤を使用した被験者は両投与群で少数であった。フルキンチニブ群の 35.9%、プラセボ群の 36.4%が EGFR 遺伝子変異を有しており、それぞれ 1.1%及び 1.2%の被験者が ALK 陽性であった。

2.7.6.17.2.3 有効性

（1）主要評価項目：OS

OS の中央値は、フルキンチニブ群で 8.94 ヵ月（95% CI: [7.622, 10.645]）、プラセボ群で 10.38 ヵ月（95% CI: [8.411, 11.959]）であった〔ハザード比 1.02（95% CI: [0.816, 1.283]）、p=0.841〕。共変量で調整後の OS のハザード比は 0.93（95% CI: [0.737, 1.173]、p=0.541）で

あった（共変量は、年齢、BMI、ECOG performance status、転移性腫瘍の初回診断からランダム化日までの期間、EGFR 阻害剤の治療歴及び転移部位を含めた）。その他の感度分析及びサブグループ解析の結果は主要解析の結果と一致した。

（2）副次評価項目：PFS、ORR、DCR、DOR

PFS の中央値は、フルキンチニブ群で 3.68 ヵ月（95% CI: [3.647, 4.107]）、プラセボ群で 0.99 ヵ月（95% CI: [0.920, 1.643]）であり、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で有意に延長した〔ハザード比 0.34（95% CI: [0.279、0.425]）、p<0.001〕。これにより、プラセボ群と比較してフルキンチニブ群で疾患進行の発生リスクが 66%低減することが示された。さらに、1、3 及び 6 ヵ月時点の無増悪生存率はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。3 ヵ月時点の無増悪生存率は、フルキンチニブ群が 0.62、プラセボ群が 0.27 であった。PFS の感度分析及びサブグループ解析の結果は、主要解析の結果と一致していた。

ORR は、フルキンチニブ群で 13.8%（95% CI: [10.4%, 17.9%]）、プラセボ群で 0.6%（95% CI: [0.0%, 3.2%]）であった。フルキンチニブ群のプラセボ群に対する共通オッズ比は 29.32（95% CI: [4.785, 1160.665]）であり、正確検定で p＜0.001 であったことからフルキンチニブ群の ORR はプラセボ群よりも有意に高かった。

DCR は、フルキンチニブ群で 66.7%（95% CI: [61.5%, 71.6%]）及びプラセボ群で 24.9%（95% CI: [18.6%, 32.0%]）であった。フルキンチニブ群のプラセボ群に対する共通オッズ比は 6.71（95% CI: [4.247, 10.247]）であり、正確検定で p＜0.001 であったことからフルキンチニブ群の DCR はプラセボ群よりも有意に高かった。

DOR の中央値は、フルキンチニブ群で 3.68 ヵ月（95% CI: [2.924, 4.632]）であった。プラセボ群で抗腫瘍効果が認められた被験者は 1 例（0.6%）のみであり、DOR の中央値を推定することはできなかった。

（3）HRQOL

QLQ-C30、QLQ-LC13 の大部分の項目で、フルキンチニブ群でプラセボ群と比較して改善率が高かった。

2.7.6.17.2.4 安全性

（1）曝露

投与サイクルの中央値は、フルキンチニブ群で 4.0 サイクル、プラセボ群で 1.0 サイクルであった。曝露期間の中央値は、フルキンチニブ群で 3.647 ヵ月、プラセボ群で 0.920 ヵ月であった。累積投与量の中央値は、フルキンチニブ群（378.000 mg）でプラセボ群（105.000 mg）と比較して高かった。全被験者で治験薬の服薬遵守率は良好であり、相対用量強度はフルキンチニブ群で 0.994、プラセボ群で 1.000 であった。

（2）TEAE

1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、フルキンチニブ群で 98.3%、プラセボ群で 87.6%であった。Grade 3 以上の TEAE の発現頻度は、フルキンチニブ群（61.2%）でプラセ

ボ群（27.6%）と比較して高かった。治験薬と関連ありの Grade 3 以上の TEAE の発現頻度も、フルキンチニブ群（54.4%）でプラセボ群（20.0%）と比較して高かった。

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現頻度は、フルキンチニブ群で 96.9%、プラセボ群で 75.3%であった。フルキンチニブ群で認められた主な治験薬と関連ありの TEAE（10%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（46.5%）、高血圧（39.7%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（27.5%）、体重減少（24.9%）、蛋白尿（21.5%）、下痢（20.1%）、食欲減退（19.5%）、咳嗽及び発声障害（各 19.3%）、甲状腺機能低下症（17.8%）、背部痛（15.6%）、口内炎及び無力症（各 14.2%）、便秘（11.9%）、嘔吐及び四肢痛（各 10.2%）であった。フルキンチニブ群で治験薬と関連のあり Grade 3 以上の主な TEAE（2%以上）は、高血圧（20.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（11.0%）、食欲減退（3.1%）、死亡及び肺感染（各 2.0%）であった。

（3）重篤な有害事象

重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 29.5%（104 例）に 135 件、プラセボ群で 18.8%（32 例）に 41 件認められた。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は、フルキンチニブ群で 24.4%、プラセボ群で 16.5%に認められた。フルキンチニブ群で認められた重篤な有害事象（1%以上）は、肺感染（3.7%）、胸水（2.3%）、死亡（2.0%）、呼吸困難（1.4%）、肝機能異常（1.4%）、感染性肺炎（1.1%）、喀血（1.1%）、呼吸不全（1.1%）及び脳梗塞（1.1%）であった。

（4）投与期間中の死亡及びその他の重要な有害事象

投与期間中の死亡は、フルキンチニブ群で 80 例（22.7%）、プラセボ群で 19 例（11.2%）に認められた。死亡に至った TEAE は、フルキンチニブ群で 8.5%、プラセボ群で 5.3%に認められた。これらの死亡に至った TEAE のうち、治験薬と関連ありと判断された TEAE は、フルキンチニブ群の甲状腺機能亢進症及び亜急性甲状腺炎（同一被験者に発現）、喀血、肝機能異常、悪液質、急性心不全及び呼吸不全（各 1 例）、プラセボ群の呼吸不全（1 例）であった。

投与期間中、フルキンチニブ群の 10.5%が TEAE により投与を中止した。投与中止に至った主な TEAE（1%以上）は、肺感染及び蛋白尿（各 1.1%）であった。プラセボ群では 5.3%の被験者が TEAE により治験薬の投与を中止した。

投与期間中、フルキンチニブ群の 37.7%に休薬又は減量に至った TEAE が認められた。休薬又は減量に至った主な TEAE（1%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧、蛋白尿・喀血、食欲減退、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常であった。プラセボ群では 4.7%に休薬又は減量に至った TEAE が認められた。

（5）AESI

本試験における AESI のカテゴリーを、肝障害、出血、高血圧、甲状腺機能障害、蛋白尿、皮膚毒性、心筋虚血／梗塞、動脈及び静脈血栓症、並びに消化管穿孔を含む VEGFR 阻害剤による毒性とした。

1 件以上の AESI が認められた被験者の割合は、フルキンチニブ群（87.3%）でプラセボ群（36.5%）と比較して高かった。フルキンチニブ群で認められた主な AESI（10%以上）は、皮膚毒性、甲状腺機能障害、高血圧、出血、蛋白尿であり、大部分は Grade 1 又は 2 であった。2%を超える被験者に認められた Grade 3 以上の AESI は、高血圧及び皮膚毒性であった。

（6）その他の安全性評価項目

本試験で認められた主な臨床検査値異常は、血小板及び肝機能関連の生化学的パラメータ（ALT、AST、血清ビリルビン及びアルカリホスファターゼ）、尿蛋白、便潜血及び甲状腺機能検査値であった。

投与後の収縮期及び拡張期血圧の上昇率はフルキンチニブ群でプラセボ群と比較して高かった。その他のバイタルサイン（体温、呼吸数及び心拍数）に明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.17.2.5 結論

二次治療としての化学療法が無効であった局所進行及び／又は転移非扁平上皮 NSCLC 患者において、フルキンチニブ群の OS の延長は有意ではなかったものの、PFS を有意に延長し、疾患進行のリスクを低減させた。また、ORR 及び DCR を改善し、プラセボと比較して被験者の生活の質（QOL）を改善した。

本試験で認められたフルキンチニブの全般的な安全性プロファイルは、進行 NSCLC を対象としたこれまでの第 1 相及び第 2 相試験結果並びに類似する他の分子標的薬のプロファイルと類似しており、予期せぬ重大な安全性情報は認められなかった。概して、二次治療としての化学療法が無効となった局所進行及び／又は転移非扁平上皮 NSCLC を有する被験者において、フルキンチニブの安全性及び忍容性は良好であった。