

fruquintinib（JAN）
フルキンチニブ
抗悪性腫瘍剤・キナーゼ阻害剤

429

【基本電子添文】 フリュザクラカプセル2024年9月作成

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕 《フリュザクラカプセル
2024.09.24承認》
フリュザクラ *Fruzaqla* カプセル1・5mg（武田薬品）

【組成】 〔カプセル〕：1カプセル中1mg，5mg

【効能・効果】 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

効能関連注意 ①次の薬剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない ④フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤，オキサリプラチン，イリノテカン及び抗VEGF蛋白製剤 ⑥抗EGFR抗体（適応となる場合のみ） ②レゴラフェニブ又はトリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤のいずれの治療歴もない患者では，これらの薬剤による治療が困難な患者を対象とする ③本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】 フルキンチニブとして1日1回5mgを3週間連日経口投与し，その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない ②副作用が発現した場合には，次の基準を考慮して，休薬，減量又は中止する
《減量・中止する場合の投与量》

減量レベル	投与量
1段階減量	4mg/日
2段階減量	3mg/日
中止	3mg/日で忍容性が得られない場合，中止

《副作用発現時の休薬，減量，中止基準》

副作用	程度※	処置
高血圧	Grade 3	・降圧剤による治療を行っても，血圧のコントロールができない場合，Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬 ・回復後，休薬前の用量から1段階減量して再開
	Grade 4	中止
出血	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬 ・回復後，休薬前の用量から1段階減量して再開
	Grade 3以上	中止
蛋白尿	尿蛋白量 2g/24時間以上	・1g/24時間未満（Grade 1）又はベースラインに回復するまで休薬 ・回復後，休薬前の用

		量から1段階減量して再開
	ネフローゼ症候群	中止
肝機能検査値異常	アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常値上限（ULN）の3倍超（ベースライン値が異常の場合は，ベースラインの3倍超），又は総ビリルビンがULNの1.5倍超（ベースライン値が異常の場合は，ベースライン値の1.5倍超）	・ALT及びASTがULNの3倍以下又はベースラインに回復するまで休薬 ・総ビリルビンがULNの1.5倍以下又はベースラインに回復するまで休薬 ・回復後，休薬前の用量から1段階減量して再開
	ALT又はASTがULNの3倍超，かつ総ビリルビンがULNの2倍超で，他の原因がない場合	中止
	AST若しくはALTがULNの20倍超（ベースライン値が異常の場合，ベースライン値の20倍超），又は総ビリルビンがULNの10倍超（ベースライン値が異常の場合，ベースライン値の10倍超）	中止
皮膚障害	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬 ・回復後，休薬前の用量と同一用量で再開
	Grade 3	・Grade 1以下に回復するまで休薬 ・回復後，休薬前の用量から1段階減量して再開
	Grade 4	中止
消化管穿孔	全Grade	中止
可逆性後白質脳症候群	全Grade	中止
動脈血栓塞栓症	全Grade	中止
その他の副作用	Grade 3	・Grade 1又はベースラインに回復するまで休薬 ・回復後，休薬前の用量から1段階減量して再開
	Grade 4	中止

※：GradeはNCI-CTCAEに準じる

【警告】 ①本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与する ②重度の消化管出血が現れ，死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，中止し，適切な処置を行う。重度の出血が現れた患者には，再投与しない（特定背景関連注意①㉔，重大な副作用㉔参照） ③消化管穿孔が現れ，死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，中止し，適切な処置を行う。消化管穿孔が現れた患者には，再投与しない（特定背景関連注意①㉔，重大な副作用㉔参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①高血圧クリーゼを含む高血圧が現れることがあるので、本剤の開始前及び投与中は定期的に血圧を測定する（特定背景関連注意①③参照） ②蛋白尿が現れることがあるので、本剤の開始前及び投与中は定期的に尿蛋白を観察する ③創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤を中断する。外科的処置後の投与再開は、十分な創傷治癒を確認し、患者の状態に応じて判断する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①高血圧症の患者：高血圧が悪化するおそれがある（重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ②出血素因や凝固系異常のある患者：出血が現れるおそれがある（重大な副作用④参照） ③消化管出血等の出血が認められている患者：出血が増強されるおそれがある（警告②、重大な副作用④参照） ④消化管等の腹腔内の炎症を合併している患者：消化管穿孔が現れるおそれがある（警告③、重大な副作用④参照） ⑤血栓塞栓症又はその既往のある患者：一過性脳虚血発作、血栓性微小血管症、肺塞栓症、門脈血栓症、深部静脈血栓症等が現れるおそれがある（重大な副作用④⑥参照） ⑥肝機能障害患者 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない（薬物動態⑥⑦参照） ⑦生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④参照） ⑧妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。ラットの胚・胎児毒性試験において、最大臨床用量（5mg/日）におけるフルキンチニブの曝露量（AUC）の約0.05倍の曝露量で胎児の外表面、内臓及び骨格の奇形並びに内臓及び骨格の変異からなる胎児異常及び催奇形成作用が認められている（特定背景関連注意③参照） ⑨授乳婦：授乳しないことが望ましい。本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある（その他の注意参照） ⑩小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 本剤は主に肝薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される（薬物動態④参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度のCYP3A4誘導剤 ・リファンピシン ・フェニトイン ・カルバマゼピン等 (薬物動態⑦⑧⑨参照)	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮する	これらの薬剤がCYP3A4の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ③高血圧：高血圧（29.2%）、高血圧クリーゼ（0.7%）等が現れることがある。血圧の上昇が認められた場合には、必要に応じて降圧剤の投与等の適切な処置、本剤の減量又は休薬を行う。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧が現れた場合又は高血圧クリーゼが現れた場合には中止する（重要な基本的注意①、特

定背景関連注意①③参照） ④皮膚障害（28.3%）：手足症候群（18.6%）、発疹（3.3%）等の皮膚障害が現れることがある ⑤出血（7.2%）：鼻出血（3.3%）、血尿（1.3%）、胃腸出血（0.2%）、咯血（0.2%）等の出血が現れることがあり、死亡に至る例が報告されている（警告②、特定背景関連注意①③④参照） ⑥消化管穿孔（1.3%）：死亡に至る例が報告されている（警告③、特定背景関連注意①④参照） ⑦動脈血栓塞栓症（0.4%）：一過性脳虚血発作（0.2%）、血栓性微小血管症（0.2%）等の動脈血栓塞栓症が現れることがある（特定背景関連注意①④参照） ⑧静脈血栓塞栓症（0.7%）：肺塞栓症（0.7%）、門脈血栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症が現れることがある（特定背景関連注意①④参照） ⑨可逆性後白質脳症症候群（0.2%）：頭痛、痙攣、嗜眠、錯乱、精神機能の変化、失明、その他の視覚障害又は神経学的障害等が現れた場合には中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行う ⑩動脈解離（頻度不明）：大動脈解離を含む動脈解離が現れることがある

②その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染			肺炎、上気道感染症
血液		血小板減少	白血球減少、好中球減少
消化器	下痢、口内炎	口腔内痛、膵酵素上昇	膵炎
肝臓		ALT増加	
筋・骨格系		筋骨格不快感、関節痛	
腎臓	蛋白尿		
その他	無力症（24.6%）、疲労、発声障害、甲状腺機能低下症、食欲減退、粘膜の炎症	体重減少、低カリウム血症	創傷治癒遅延、咽喉頭痛

【適用上の注意】 薬剤交付時の注意：患者に対し次の点に注意するよう指導する ①防湿のため、ボトルから乾燥剤は取り出さず、使用の都度密栓する ②キャップをボトル本体に強く押しつけたまま（カチカチ音がしない状態まで）左に回して開ける 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、大腿骨骨端軟骨肥厚（ラット及びイヌ）、並びに切歯破損、変性及び壊死（ラット）が臨床曝露量の0.3倍（ラット）及び0.05倍（イヌ）の曝露量で認められた（特定背景関連注意⑤参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度 単回及び反復投与：日本人の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者6例に5mgを1日1回3週間連日経口投与後1週間休薬を1サイクルとして投与時、1サイクル目における血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは次表のとおり

Day	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (h・ng/mL)
1 (6例)	3.0 (2.8, 4.0)	140 (18.1)	2,109 (21.8)
14 (6例)	4.8 (3.0, 7.6)	333 (30.2)	6,581 (32.8)
21 (4例)	4.9 (3.8, 7.6)	355 (24.7)	6,789 (35.4)

幾何平均値（%変動係数）、T_{max} は中央値（最小値、最大値）

②吸収 食事の影響（外国人データ）：健康成人14例に5mgを単回経口投与時、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ0.97及び1.04

③分布：本剤の血漿中蛋白結合率は、約95%。ヒト全血における血液/血漿中濃度比は、0.458～0.601（*in vitro*）

④代謝（外国人データ）：本剤は、主にCYP3A4/5で代謝される（*in vitro*）。健康成人6例に ^{14}C -標識体5mgを単回経口投与時、投与96時間後までの血漿中では主に未変化体及びM11（N-脱メチル体）が認められた（血漿中総放射能に対する割合はそれぞれ72.48及び17.31%）（相互作用参照）

⑤排泄（外国人データ）：健康成人6例に ^{14}C -標識体5mgを単回経口投与時、投与14日後までに約60%が尿中、約30%が糞便中に排泄。尿及び糞便中への未変化体としての排泄は、それぞれ0.50及び5.34%

⑥特定の背景を有する患者（外国人データ）

㊐腎機能障害患者：健康成人8例に5mg単回経口投与時に対する、中等度腎機能障害患者（CLCr：30～59mL/min）8例に5mgを単回経口投与、又は重度腎機能障害患者（CLCr：15～29mL/min）8例に2mg[#]を単回経口投与時の用量補正後の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ0.95及び1.07、又は0.89及び1.01

㊑肝機能障害患者：健康成人8例に本剤5mg単回経口投与時に対する、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に本剤2mg[#]を単回経口投与時の用量補正後の C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び0.91（特定背景関連注意②参照）。[#]：本剤の承認用量は1回5mg

⑦薬物相互作用

㊒リファンピシン（外国人データ）：健康成人14例に強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン600mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与時、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のフルキンチニブの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ0.88及び0.35（相互作用参照）

㊓生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション：中程度のCYP3A誘導剤であるエファビレンツ600mgを1日1回、又は弱いCYP3A誘導剤であるデキサメタゾン8mgを1日2回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与時、本剤単独投与時に対する、エファビレンツ又はデキサメタゾン併用投与時のフルキンチニブの AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ0.69及び0.90と推定（相互作用参照）

㊔その他（外国人データ）

㊕イトラコナゾール：健康成人14例にCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール200mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与時、本剤単独投与に対するイトラコナゾール併用投与時のフルキンチニブの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ0.94及び1.10

㊖ラベプラゾール：健康成人12例にプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール40mgを1日1回反復経口投与し、本剤5mgを単回経口投与時、本剤単独投与に対するラベプラゾール併用投与時のフルキンチニブの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.08

㊗ダビガトランエテキシラート：健康成人20例に本剤5mgとP-gp基質であるダビガトランエテキシラート150mgを単回経口投与時、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時のダビガトランの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ0.90及び0.91

㊘ロスバ

スタチン：健康成人12例に本剤5mgとBCRP基質であるロスバスタチン10mgを単回経口投与時、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比は、それぞれ0.84及び0.81

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅲ相試験（FRESCO-2試験、主要パート）：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン^{※1}、イリノテカン、抗VEGF蛋白製剤、及びRAS野生型の場合は抗EGFR抗体による前治療歴を有し^{※2}、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤又はレゴラフェニブのいずれかの治療中に進行が認められた又は不耐であった治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者691例（本剤群461例、プラセボ群230例、うち日本人は本剤群40例、プラセボ群16例）を対象に、最良な支持療法の下で本剤5mg又はプラセボを1日1回、3週間投与後に1週間休薬の投与スケジュールで経口投与した無作為化比較試験を実施（データカットオフ日：2022年6月24日）。^{※1}：術後補助療法としてオキサリプラチンを投与中又は終了後6ヵ月以内に増悪した患者は、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対してオキサリプラチンによる治療がなくとも適格とした。^{※2}：高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又はミスマッチ修復機能欠損（dMMR）腫瘍を有する患者は免疫チェックポイント阻害剤による治療歴があることとし、B-Raf proto-oncogene（BRAF）V600E変異腫瘍を有する患者はBRAF阻害剤による治療歴があることとした

①主要評価項目である全生存期間の中央値は、本剤群で7.4ヵ月（95%CI：[6.7, 8.2]）及びプラセボ群で4.8ヵ月（95%CI：[4.0, 5.8]）（ハザード比0.66, 95%CI：[0.55, 0.80]、層別ログランク検定 $p<0.001$ ）。全生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数（打ち切り数）は無作為割付からの期間別（プラセボ群、本剤群の順）に、0月〔230（0）、461（0）〕、1月〔216（4）、449（4）〕、2月〔184（2）、429（3）〕、3月〔153（1）、395（5）〕、4月〔125（1）、349（2）〕、5月〔105（2）、297（4）〕、6月〔89（1）、266（0）〕、7月〔73（2）、224（7）〕、8月〔63（3）、184（15）〕、9月〔45（12）、143（21）〕、10月〔37（5）、113（17）〕、11月〔31（3）、79（18）〕、12月〔20（10）、58（13）〕、13月〔15（2）、41（8）〕、14月〔10（2）、23（12）〕、15月〔6（1）、14（5）〕、16月〔3（3）、7（5）〕、17月〔2（1）、4（1）〕、18月〔1（1）、4（0）〕、19月〔0（1）、0（4）〕

②副作用は、治験薬の投与を1回以上受けた本剤群の安全性解析対象456例のうち、395例（86.6%）に認められた。本剤群の主な副作用は、高血圧（29.2%）、無力症（24.6%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（18.6%）、下痢（18.0%）、食欲減退（16.0%）及び甲状腺機能低下症（15.6%）

【薬効薬理】①作用機序：血管内皮増殖因子受容体（VEGFR1、2及び3）のキナーゼ活性を阻害し、腫瘍における血管新生を阻害することで、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている

②抗腫瘍効果：ヒト結腸・直腸癌由来HT-29細胞株を皮下移植したヌードマウス等で、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）

【性状】 フルキンチニブは白色～オフホワイトの粉末である

【備考】 再審査期間中（2024年9月24日から8年）