의약품 품목변경허가 보고서

접수일자	2025.5.15.		접수번호	20250084583, 20250084584
변경신청사항	효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 기준 및 시험방법, 허가조건			
신 청 인 (회사명)	한국다케다제약(주)			
제 품 명	프루자클라캡슐1밀리그램(프루퀸티닙), 프루자클라캡슐5밀리그램(프루퀸티닙)			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	프루퀸티닙(수108-12-ND)			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	경질캡슐제 (1밀리그램) 1캡슐 100.00밀리그램 중 프루퀸티닙 1.00밀리그램 (5밀리그램) 1캡슐 336.00밀리그램 중 프르퀸티닙 5.00밀리그램			
기 허가 사항	허가일자	2025.3.6.		
	효능·효과	이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제 또는 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있고, 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙으로 치료시 질환이 진행되었거나 내약성이 없는 전이성 결장직장암 성인 환자의 치료		
	용법·용량	1. 권장 용법용량 이 약은 28일 주기로 진행하며, 1일 1회 5mg으로 21일 동안 연속으로 경구투여하고, 이후 7일 동안 휴약한다. 이 약은 질병이 진행하거나 환자에게 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 복용한다. 이 약은 식사와 관계없이 매일 일정한 시간에 물과 함께 복용한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나 녹이거나 캡슐을 열어서 복용해서는 안된다. 이 약의 복용을 놓친 후 12시간 미만인 경우, 즉시 해당 용량을 복용하고, 계획된 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용한다. 12시간 이상이 경과한 경우, 복용하지 말고 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용해야 한다. 복용 후 구토했을 경우에는 추가 용량을 복용하지 말고 다음 날 정해진 용량을 복용해야 한다. 2. 용량조절 개별적인 안전성 및 내약성에 따라 이 약을 중지하거나, 용량을 감량하거나, 영구적으로 투여 중단할 수 있다. 이상반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 해당 이상반응이 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 중지 및 표 1과 같이 단계적으로 용량 조절하며, 1일		

1회 3mg의 용량에도 이상반응이 지속적으로 나타나는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

표 1 권장 용량 조절 단계

감량 단계	용법용량
1 차 감량	1 일 1 회 4mg (1mg 캡슐 4 개 해당)
2 차 감량	1 일 1 회 3mg (1mg 캡슐 3 개 해당)

이상반응에 따른 권장 용량 조절은 표 2와 같다.

표 2. 이상반응으로 인한 이 약의 용량조절

이상반응	중증도[1]	용량 조절
고혈압	3등급	• 항고혈압 치료를 시작하거나 조절하였으나 3등급 고혈압이 지속되는 경우, 투여를 중지한다. • 고혈압이 1등급 또는 베이스라인으로 회복된 경우, 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1 일 1 회 3mg 의 용량에도 계속해서 3 등급 고혈압이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	4 등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
출혈	2 등급	• 출혈이 완전히 해결되거나 1등급으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1 일 1 회 3mg 의 용량에도 계속해서 2 등급 출혈이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	3 등급 이상	이 약의 투여를 영구 중단한다.
단백뇨	≥2g/24 시간	• 단백뇨가 완전히 회복되거나 1g/24 시간(1등급) 미만이 될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1 일 1 회 3mg 의 용량에도 계속해서 2g/24 시간 초과일 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다. 신장 증후군이 있는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
간 기능 검사 이상	2 등급 또는 3 등급 간 기능 검사 이상	• 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1 일 1 회 3mg 의 용량에도 계속해서 2 등급 또는 3 등급 간 기능 검사 이상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 수치가 2 등급 이상(> 3 x ULN) 상승하고, 담즙	이 약의 투여를 영구 중단한다.

<table>
<tr><td colspan="2"></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>정체가 없으면서 동시에 총 빌리루빈 수치가 > 2 x ULN 상승; 4 등급 간 기능 검사 이상</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)</td><td>2 등급</td><td>• 지지요법을 실시한다.
• PPES가 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다.
• 동일한 용량으로 투여를 재개한다.</td></tr>
<tr><td>3 등급</td><td>• 지지요법을 실시한다.
• PPES가 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다.
• 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
1 일 1 회 3mg 의 용량에도 계속해서 3 등급 PPES 가 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">기타 이상반응</td><td>3 등급</td><td>• 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다.
• 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
1 일 1 회 3mg 의 용량에도 계속해서 3 등급 기타 이상반응을 나타내는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.</td></tr>
<tr><td>4 등급</td><td>이 약의 투여를 중단한다.
독성이 1 등급 또는 베이스라인으로 회복되고 치료의 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는 경우 표 1 에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개하는 것을 고려한다.</td></tr>
</table>
[1] 미국 국립암연구소의 이상반응 표준용어기준. 버전 5.0(NCI CTCAE v5)에 따름
</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="2">2025.9.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="2">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이승현 심사원, 박소라 연구관, 안미령 과장
(기시) 장세연 심사원, 강나루 연구관, 고용석 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있는 전이성 결장직장암 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

1. 권장 용법용량
이 약은 28일 주기로 진행하며, 1일 1회 5mg으로 21일 동안 연속으로 경구투여하고, 이후 7일 동안 휴약한다. 이 약은 질병이 진행하거나 환자에게 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 복용한다.

이 약은 식사와 관계없이 매일 일정한 시간에 물과 함께 복용한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나 녹이거나 캡슐을 열어서 복용해서는 안 된다.

이 약의 복용을 놓친 후 12시간 미만인 경우, 즉시 해당 용량을 복용하고, 계획된 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용한다. 12시간 이상이 경과한 경우, 복용하지 말고 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용해야 한다. 복용 후 구토했을 경우에는 추가 용량을 복용하지 말고 다음 날 정해진 용량을 복용해야 한다.

2. 용량조절
개별적인 안전성 및 내약성에 따라 이 약을 중지하거나, 용량을 감량하거나, 영구적으로 투여 중단할 수 있다.

이상반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 해당 이상반응이 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 중지 및 표 1과 같이 단계적으로 용량 조절하며, 1일 1회 3mg의 용량에도 이상반응이 지속적으로 나타나는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
표 1 권장 용량 조절 단계

감량 단계	용법용량
1 차 감량	1 일 1 회 4mg (1mg 캡슐 4 개 해당)
2 차 감량	1 일 1 회 3mg (1mg 캡슐 3 개 해당)

이상반응에 따른 권장 용량 조절은 표 2와 같다.
표 2. 이상반응으로 인한 이 약의 용량조절

이상반응	중증도[1]	용량 조절
고혈압	3등급	• 항고혈압 치료를 시작하거나 조절하였으나 3등급 고혈압이 지속되는 경우, 투여를 중지한다. • 고혈압이 1등급 또는 베이스라인으로 회복된 경우, 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 3등급 고혈압이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
출혈	2등급	• 출혈이 완전히 해결되거나 1등급으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 2등급 출혈이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	3등급 이상	이 약의 투여를 영구 중단한다.
단백뇨	≥2g/24 시간	• 단백뇨가 완전히 회복되거나 1g/24시간(1등급) 미만이 될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 2g/24 시간 초과일 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다. 신장 증후군이 있는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
간 기능 검사 이상	2등급 또는 3등급 간 기능 검사 이상	• 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 2등급 또는 3등급 간 기능 검사 이상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 수치가 2등급 이상(> 3 x ULN) 상승하고, 담즙 정체가 없으면서 동시에 총 빌리루빈 수치가 > 2 x ULN 상승; 4등급 간 기능 검사 이상	이 약의 투여를 영구 중단한다.
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)	2등급	• 지지요법을 실시한다. • PPES가 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 동일한 용량으로 투여를 재개한다.
	3등급	• 지지요법을 실시한다. • PPES가 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 3등급 PPES가 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응	3등급	• 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 3등급 기타 이상반응을 나타내는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.

	4 등급	이 약의 투여를 중단한다. 독성이 1 등급 또는 베이스라인으로 회복되고 치료의 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는 경우 표 1 에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개하는 것을 고려한다.

[1] 미국 국립암연구소의 이상반응 표준용어기준. 버전 5.0(NCI CTCAE v5)에 따름

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고혈압 환자
2) 출혈 위험이 있는 환자(항응고제 또는 출혈 위험이 증가하는 약물을 투여 중인 환자)
3) 중증 간장애 환자
4) 말기 신장애 환자(CLcr < 15 mL/min 또는 투석이 필요한 환자)
5) 감염 위험이 높은 환자
6) 혈전색전증 병력이 있거나 발생 위험이 있는 환자
7) 위장관 천공 위험이 있는 환자
8) 임부 및 가임 여성 환자
9) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다('프루자클라캡슐1mg' 에만 해당).
10) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다('프루자클라캡슐1mg' 에만 해당).
11) 이 약은 알루라레드를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다('프루자클라캡슐5mg' 에만 해당).

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

안전성 데이터는 이전에 치료를 받은 전이성 결장직장암(mCRC) 환자를 대상으로 이 약 단독요법(3주 동안 5mg 1일 1회 투여 후 1주 휴약)의 최소 1회 투여 용량(5mg)을 치료받은 모든 환자(N=911)에 근거한다. 통합된 임상시험은 다음과 같다: 3개의 무작위 위약 대조 연구(FRESCO-2, FRESCO 및 2012-013-00CH1)(N=781); 3개의 공개 연구(2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3 및 2015-013-00US1)(N=124); 및 FRESCO-2의 일본인 안전성 공개 코호트(N=6).

안전성 분석군에서 이 약의 투여기간 중앙값은 3.68개월이었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 고혈압(49.3%), 식욕 부진(35.6%), 단백뇨(35.5%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)(34.6%), 갑상선 저하증(32.4%), 발성 장애(28.6%), 설사(26.3%), 무력증(24.5%)이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 이상반응은 고혈압(19.1%) 및 PPES(8.3%)이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 위장관 출혈(1.5%), 폐렴(1.5%), 고혈압(1.5%), 위장관 천공(1.3%)이었다. 이상반응으로 인한 치료 중단의 빈도는 7.6%이었다. 가장 흔하게 보고된 치료 중단을 초래한 이상반응은 단백뇨(1.6%)이었다. 이상반응으로 인한 용량 감량의 빈도는 20.5%이었다. 가장 흔하게 보고된 용량 감량을 초래한 이상반응은 PPES(6.4%), 고혈압(3.7%) 및 단백뇨(3.4%)이었다.

이 약의 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고된 이상반응은 MedDRA의 기관계 대분류(SOC)와 빈도

에 따라 표 3에 제시되어 있다. 각 기관계 대분류에서, 이상반응은 빈도에 따라 제시되어 있으며 가장 빈번하게 보고된 반응이 먼저 표시되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게 (< 1/10,000); 및 알려지지 않음(이용 가능한 시판 후 데이터에 근거하여 추정할 수 없음). 각각의 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중대성이 감소되는 순서로 제시되어 있다.

표 3 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응 (N=911)

기관계 대분류(SOC)	빈도 분류	이상반응 (모든 등급)
감염 및 기생충 감염	흔하게	폐렴 상기도 감염[1] 세균 감염[2]
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	혈소판 감소증[3]
	흔하게	백혈구 감소증[4] 호중구 감소증[5]
내분비 장애	매우 흔하게	갑상선 저하증[6]
대사 및 영양 장애	매우 흔하게	식욕 부진[7]
	흔하게	저칼륨 혈증
신경계 장애	흔하지 않게	가역적 후뇌 병증 증후군
혈관 장애	매우 흔하게	고혈압[8]
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	매우 흔하게	발성 장애[9]
	흔하게	비출혈 인후 통증[10]
위장관 장애	매우 흔하게	설사 구내염[11]
	흔하게	위장관 출혈[12] 위장관 천공[13] 췌장 효소 증가[14] 구강 통증[15]
	흔하지 않게	췌장염[16]
간담도 장애	매우 흔하게	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 총 빌리루빈 증가[17] 알라닌 아미노 전이 효소 증가
	흔하지 않게	담낭염[18]
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게	손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군
	흔하게	발진[19]
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	근골격 불편감[20] 관절통
신장 및 요로 장애	매우 흔하게	단백뇨[21]
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	무력증 피로
	흔하게	점막 염증
	흔하지 않게	상처 치유 장애[22]

다음 용어는 단일 사례라기보다는 의학적 상태를 기술하는 관련된 사례들의 그룹을 나타낸다:
[1]상기도 감염은 비인두염, 인두염, 상기도 감염을 포함
[2]세균 감염은 무증상 세균뇨, 세균 감염, 세균뇨, 연조직염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 엔테로박터 패혈증, 대장균 요로 감염, 모낭염, 종기, 손발톱 주위염, 연쇄상구균 인두염, 연쇄상구균 균혈증, 세균 요로 감염, 포도상구균 요로 감염을 포함
[3]혈소판 감소증은 혈소판 수 감소와 혈소판 감소증을 포함

[4]백혈구 감소증은 백혈구 감소증과 백혈구 수 감소를 포함
[5]호중구 감소증은 호중구 감소증과 호중구 수 감소를 포함
[6]갑상선 저하증은 혈청 갑상선 자극 호르몬 증가와 갑상선 저하증을 포함
[7]식욕 부진은 식욕 감소와 체중 감소를 포함
[8]고혈압은 확장기 혈압 증가, 혈압 증가, 확장기 고혈압, 고혈압, 고혈압 위기를 포함
[9]발성 장애는 발성 불능 및 발성 장애를 포함
[10]인후 통증은 후두 불편감, 후두 통증, 구인두 불편감, 구인두 통증을 포함
[11]구내염은 아프타성 궤양, 치은 궤양, 입 궤양, 구내염, 혀 궤양을 포함
[12]위장관 출혈은 항문 출혈, 문합부 출혈, 위 출혈, 위장관 출혈, 혈변 배설, 치핵성 출혈, 장 출혈, 하부 위장관 출혈, 직장 출혈, 상부 위장관 출혈을 포함
[13]위장관 천공은 위 천공, 위 궤양 천공, 위장관 천공, 장 천공, 대장 천공, 직장 천공, 소장 천공을 포함
[14]췌장 효소 증가는 아밀라아제 증가, 고아밀라아제 혈증, 고리파아제 혈증, 리파아제 증가를 포함
[15]구강 통증은 치은 통증, 구강 통증, 치통을 포함
[16]췌장염은 췌장염, 급성 췌장염을 포함
[17]총 빌리루빈 증가는 결합 빌리루빈 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈액 비결합 빌리루빈 증가, 고빌리루빈 혈증, 황달, 담즙 정체성 황달을 포함
[18]담낭염은 담낭염, 급성 담낭염, 감염성 담낭염을 포함
[19]발진은 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함
[20]근골격 불편감은 골 통증, 근육 연축, 근골격 흉통, 근골격 통증, 경부 통증, 사지 통증을 포함
[21]단백뇨는 알부민뇨, 요단백 존재, 단백뇨를 포함
[22]상처 치유 장애는 치유 장애, 상처 벌어짐을 포함

2) 해외 시판 후 안전성 자료
해외 시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.
혈관 장애: 대동맥 박리

3) 특정 이상반응
다음의 특정 이상반응에 대한 데이터는 3개의 무작위 위약 대조 연구(FRESCO-2, FRESCO 및 2012-013-00CH1)(N=781)에서 이 약 투여(3주 동안 5mg 1일 1회 투여 후 1주 휴약)를 최소 1회(5mg) 받은 환자를 기반으로 한다. 이러한 이상반응에 대한 관리 지침은 4. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.

고혈압
고혈압은 이 약 투여군 환자의 47.4%에서 보고되었다. 이상반응 사례의 거의 절반은 이 약 치료 시작 후 처음 2주 동안 발생하였다. 3등급 이상 고혈압은 이 약 투여군의 경우, 18.4%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 15일(범위: 1일 – 7.6개월)이었다. 이 약으로 치료받은 환자 중 3명(0.4%)에서 고혈압 위기가 관찰되었다. 이상반응은 대부분 투여 중단 또는 용량 감량 후 회복되었거나 해결되었으며, 투여 중단 또는 용량 감량은 각각 환자의 3.1% 및 3.7%에서 발생하였다. 환자의 0.5%에서, 고혈압으로 인해 영구적 치료 중단이 발생하였다.

출혈
출혈은 이 약 투여군 환자의 26.5%와 위약 투여군 환자의 14.6%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 출혈은 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다(3등급 이상 출혈 발생률은 이 약 투여군에서 2.0%였다). 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 23일(범위: 1일 – 9.8개월)이었다. 치명적인 출혈은 이 약 투여군 환자의 0.5%에서 보고되었다. 투여 중단을 초래한 출혈 발생률은 1.2%였다. 가장 흔하게 보고된 출혈은 위장관 출혈(7%) 및 비출혈(5.6%)이었다. 가장 빈번하게 보

고된 중대한 출혈은 위장관 출혈이었고, 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.5%와 0.5%의 비율로 보고되었다.

위장관 천공
위장관 천공은 이 약 투여군 환자의 1.5%에서 보고되었다. 치명적인 위장관 천공은 이 약으로 치료받은 환자의 0.1%에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 위장관 천공은 장 천공 (0.8%)이었다. 투여 중단을 초래한 위장관 천공 발생률은 1.0%였다.

단백뇨
단백뇨는 이 약 투여군 환자의 32.9%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 단백뇨는 중증도가 대부분 경증 내지 중등도였다(3등급 이상의 단백뇨는 이 약 투여군 환자의 2.8%에서 보고되었다). 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 28일(범위: 6일 – 1.3년)이었다. 이상반응은 대부분 투여 중단 또는 용량 감량 후 회복되거나 해결되었다. 이 약으로 치료받은 환자의 1.8%에서, 단백뇨로 인해 영구적 치료 중단이 발생하였다.

손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군은 이 약 투여군 환자의 32.7%에서 보고되었다. 이 약 투여군에서 3등급 이상 PPES의 발생률은 8.5%였다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 20일(범위: 1일 – 7.4개월)이었다. 이상반응은 대부분 투여 중단 또는 용량 감량 후 회복되거나 해결되었고, 각각 6.4%와 6.3%에서 발생하였다. 이 약으로 치료받은 환자의 0.5%에서, PPES으로 인해 영구적 치료 중단이 발생하였다.

가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)
임상시험에서 이 약의 단독요법으로 투여받은 환자에서 1건(0.1%)의 PRES(4등급) 사례가 보고되었다. PRES는 또한 시판 후에서도 보고되었다. 모든 PRES 사례는 치료 및 투여 중단 후 해결되었다.

갑상선 저하증
갑상선 저하증은 이 약 투여군 환자의 31.5%에서 보고되었다. 이 약 투여군에서 3등급 이상 갑상선 기능 장애의 발생률은 낮았다 (0.3%). 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 56일(범위: 18일 – 1.4년)이었다. 용량 감량 또는 투여 중단을 초래한 사례는 없었다.

감염
감염은 이 약 투여군 환자의 23.4%와 위약 투여군 환자의 13.3%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 감염은 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다(3등급 이상 감염의 발생률은 이 약 투여군에서 6%였다). 중대한 감염은 이 약 투여군 환자의 4.1%에서 보고되었고 치명적인 감염은 이 약 투여군 환자의 1.0%에서 보고되었다. 투여 중단을 초래한 감염의 발생률은 0.9%였다. 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염(5.0%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 감염은 폐렴(1.4%)이었다.

간 기능 검사 이상
간 기능 검사 이상은 이 약 투여군 환자의 36.4%와 위약 투여군 환자의 23.5%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 간담도 장애는 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다(3등급 이상 간 기능 검사 이상의 발생률은 이 약 투여군 환자의 8.8%였다). 가장 흔하게 보고된 간 기능 검사 이상은 AST 증가(18.1%), 총 빌리루빈 증가(18.3%), ALT 증가(15.5%)였다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간

의 중앙값은 28일(범위 4일 - 12개월)이었다. 중대한 간 기능 검사 이상은 환자의 2.3%에서 보고되었고 치명적인 간 기능 검사 이상은 이 약 투여군 환자의 0.3%에서 보고되었다. 간 기능 검사 이상은 각각 4.6% 및 2.0%의 환자에서 투여 중단 및 용량 감량을 초래하였고, 1.5%에서 영구적 치료 중단을 초래하였다.

4. 일반적 주의

1) 고혈압

고혈압 위기를 포함한 고혈압이 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다(3. 이상반응 참조). 기존의 고혈압은 이 약 치료를 시작하기 전에 표준 의료 지침에 따라 모니터링해야 하고 적절하게 조절되어야 한다.

고혈압은 항고혈압제를 사용하거나 필요한 경우 이 약 용량을 조절하여 의학적으로 관리해야 한다(용법용량 참조). 항고혈압제 투여에도 불구하고 고혈압이 조절되지 않거나 고혈압 위기가 발생한 환자에 대해서는 이 약 치료를 영구 중단해야 한다.

2) 출혈

이 약으로 치료받은 환자에서 위장관 출혈을 포함한 출혈 사례가 보고되었다(3. 이상반응 참조). 이 약 치료 후 중대하고 때때로 치명적인 출혈 사례가 보고되었다.

항응고제 및 기타 출혈 위험을 증가시킬 수 있는 병용 약물을 투여한 환자를 포함하여 출혈 발생 위험이 있는 환자의 경우 표준 의료 지침에 따라 혈액학적 및 응고 프로파일을 모니터링해야 한다. 즉각적인 의학적 중재가 필요한 중증 출혈이 발생한 경우, 이 약 치료를 영구 중단해야 한다(용법용량 참조).

3) 위장관 천공

이 약으로 치료받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 위장관 천공 사례가 보고되었다(3. 이상반응 참조).

이 약 치료 중 위장관 천공의 증상을 주기적으로 모니터링해야 한다. 위장관 천공이 발생한 환자는 이 약 치료를 영구 중단해야 한다.

4) 단백뇨

이 약으로 치료받은 환자에서 단백뇨가 발생하였다.

단백뇨는 이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 표준 의료 지침에 따라 모니터링해야 한다. 소변 시험지 검사에서 단백뇨 ≥2 g/24시간이 확인된 경우, 투여 중단, 용량 조절 또는 치료 영구 중단이 필요할 수 있다. 신장 증후군이 발생한 환자는 이 약 치료를 영구 중단해야 한다(용법용량 참조).

5) 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)

손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)이 가장 빈번하게 보고된 피부 이상반응이다(3. 이상반응 참조).

2등급 이상 피부 이상반응이 확인되면, 투여 중단, 용량 조절 또는 치료 영구 중단이 필요할 수 있다(용법용량 참조).

6) 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)

임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자 1명(0.1%)이 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)으로 보고되었다(3. 이상반응 참조). PRES는 드문 신경학적 장애로, 관련 고혈압 발생 여부와 관계없이 두통, 발작,

기면, 혼돈, 의식 상태 변화, 실명, 기타 시각 또는 신경학적 장애를 동반할 수 있다. PRES 진단은 뇌 영상, 특히 자기공명영상(MRI)을 통해 확인해야 한다. PRES가 발생한 환자에서는 이 약의 치료를 중단하고, 고혈압 조절 및 기타 증상에 대한 지지요법을 병행하는 것이 권장된다.

7) 상처 치유 장애
임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자 1명(0.1%)이 상처 치유 장애로 보고되었다.
환자들은 수술 전 최소 2주 동안 이 약을 중단하는 것이 권장된다. 이 약 치료는 수술 후 최소 2주 동안 이 약을 재개해서는 안 되며, 상처 치유가 적절하게 이루어진 경우 재개되어야 한다.

8) 동맥 및 정맥 혈전 색전증
지난 6개월 이내에 혈전 색전증(심부 정맥 혈전증 및 폐 색전증 포함) 병력이 있거나 지난 12개월 이내에 뇌졸중 및/또는 일과성 허혈 발작 병력이 있는 환자는 이 약 치료를 시작하지 않는 것이 권장된다. 동맥 혈전증이 의심되는 경우, 즉시 이 약을 중단해야 한다.

5. 상호작용
1) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 미치는 영향
CYP3A 유도제
이 약과 리팜피신(강한 CYP3A 유도제) 600mg 1일 1회 투여를 병용하였을 때, 이 약의 혈중 약물 농도-시간 곡선하면적(AUC)이 65% 감소되었고 C_{max}가 12% 감소되었다. 이 약과 강한 CYP3A 유도제 및 이 약과 중간 강도 CYP3A 유도제의 병용 투여는 피해야 한다.

CYP3A 억제제
이 약과 이트라코나졸(강한 CYP3A 억제제) 200mg 1일 2회 투여를 병용하였을 때, 이 약의 AUC 및 C_{max}에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었다. CYP3A 억제제와 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

위산 분비 억제제
이 약과 라베프라졸(양성자 펌프 억제제) 40mg 1일 1회 투여를 병용하였을 때, 이 약의 AUC 상 임상적으로 유의미한 변화는 없었다. 위산 분비 억제제와 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 미치는 영향
P-당단백질(P-gp)의 기질인 의약품
다비가트란 에텍실레이트(P-gp 기질) 150mg 단회 투여와 이 약 5mg 단회 투여를 병용하였을 때, 다비가트란의 AUC가 9% 감소되었고, C_{max}가 10% 감소되었다. 이 약과 병용 투여 시 P-gp기질의 용량 조절은 권장되지 않는다.

유방암 내성 단백질(BCRP)의 기질인 의약품
로수바스타틴(BCRP 기질) 10mg 단회 투여를 이 약 5mg 단회 투여와 병용하였을 때, 로수바스타틴의 AUC가 19% 감소되었고, C_{max}가 16% 감소되었다. 이 약과 병용 투여 시 BCRP 기질의 용량 조절은 권장되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성에서 피임
가임 여성은 이 약으로 치료받는 기간 및 이 약 마지막 투여 후 최소 2 주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부에 대한 투여
임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다.
작용기전을 고려하였을 때, 이 약은 태아 손상을 유발할 수 있는 가능성이 있다. 임신한 랫드 동물시험 결과, 태자 기형을 포함한 생식독성이 관찰되었다(13. 전문가를 위한 정보 - 4) 독성시험 정보 참조). 이 약의 동물시험 결과에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에 독성을 나타낼 수 있다.
임상적 판단에 따라 이 약의 치료가 필요하지 않다면 임신 중에는 이 약을 사용해서는 안 된다.
이 약을 임신 중 사용하는 경우 또는 환자가 치료를 받는 동안 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다.

3) 수유부에 대한 투여
이 약 또는 대사체가 투여 후 모유 중으로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생성에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 2 주 동안은 모유 수유를 중단해야 한다.

4) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험 결과, 프루퀸티닙은 수컷과 암컷의 수태능을 손상시킬 수 있다(13. 전문가를 위한 정보 - 4) 독성시험 정보 참조).

7. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다(13. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보 참조).
중증 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 중증 간장애 환자의 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자에 대해 용량 조절은 요구되지 않는다(13. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보 참조).
말기 신장애 환자(CLcr < 15 mL/min 또는 투석이 필요한 환자)에 대해서는 연구되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
이 의약품은 특별한 온도 보관 조건이 요구되지 않는다. 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 보관

한다. 병을 단단히 닫아 보관한다. 병에서 습기 제거제를 제거해서는 안 된다. 습기 제거제를 삼키면 안 된다.

12. 운전 및 기계조작에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계조작에 미미한 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 투여 후 피로가 발생할 수 있다 (3. 이상반응 참조).

13. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 정보

작용기전 및 약력학적 효과

이 약은 종양 혈관 생성을 억제하여 항종양 효과를 나타내는 혈관 내피 성장인자 수용체(VEGFR)-1, -2, -3의 선택적인 티로신 키나아제 억제제이다.

심장 전기생리학

이 약의 권장 용량 투여 시 심박수 보정 QT(QTc) 간격 연장(> 10 msec)은 관찰되지 않았다. 이 약의 혈장 농도와 기저 수준에서의 QTc 간격 변화 사이에 연관성은 정립되지 않았다.

2) 약동학적 정보

흡수

이 약의 경구투여 후, 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 중앙값은 약 2시간이다. 1일 1회 반복 투여 후, 프루퀸티닙의 노출(C_{max} 및 AUC_{0-24h})은 1 – 6mg(권장용량의 0.2 – 1.2배) 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가했다. 진행성 고형암 환자에서 28일 치료 주기에서 21일 동안 치료를 받은 후 7일 동안 휴약하는 방식으로 이 약 5mg을 1일 1회 투여한 결과, 14일 후에 항정상태에 도달하였고, 이 때 기하평균(%CV) C_{max} 및 AUC는 각각 300 ng/mL(28%) 및 5,880 ng*h/mL(29%)이었다. AUC_{0-24h}에 근거한 평균 축적은 단회 투여에 비해 4배였다.

식이영향

공복 상태와 비교하여, 고지방 식사는 건강한 시험대상자에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 이 약은 음식과 함께 또는 공복 상태에서 투여가 가능하다.

분포

이 약의 겉보기 분포용적은 약 48.5 L이다. 시험관내(in vitro) 혈장단백결합률은 약 95%이다.

대사

이 약은 주로 CYP450(CYP3A 및 CYP2C 아형) 및 비-CYP450 효소 시스템으로 대사되며, 주로 인간 혈장에서 미변화체로 존재한다.

시험관내(in vitro) 시험

CYP 450 효소: 이 약은 CYP3A4에 의해 주로 대사되었고, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19의 영향은 미미하였다. 이 약은 치료적으로 유의미한 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A의 억제제 또는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A의 유도제가 아니다.

수송체 시스템: 이 약은 P-gp, OATP1B1, 또는 OATP1B3의 기질이 아니다. 이 약은 치료적으로 유의미한 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 또는 MATE2-K의 억제제가 아니

다.

배설
이 약의 평균 소실 반감기는 약 42시간이고 겉보기 청소율(CL/F)은 진행성 고형암 환자에서 항정상태에서 14.8mL/min이다.
건강한 시험대상자에서 방사성 동위원소로 표지된 이 약 5mg을 단회투여한 후, 투여용량의 약 60%는 소변(미변화 0.5%)에서, 30%는 대변(미변화 5%)에서 회수되었다.

특수 집단
연령, 체중, 성별 또는 인종
집단 약동학 분석에 따르면, 연령(18-82세), 체중(48-108 kg), 성별 또는 인종에 따른 이 약의 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다.

신장애 환자
집단 약동학 분석에 따르면, 경증 내지 중등도 신기능 장애(크레아티닌 청소율[CrCL] 30 ~ 89 mL/min)는 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 차이가 없었다. 약동학 시험에서, 정상 신기능(CrCL ≥ 90 mL/min, N=8) 시험대상자와 비교하여 중등도 신기능(CrCL 30-59 mL/min, N=8) 또는 중증 신기능(CrCL 15-29 mL/min, N=8) 시험대상자의 비결합 AUC_{0-inf} 및 C_{max}는 비슷하였다.

간장애 환자
집단 약동학 분석에 따르면, 정상 간기능 환자와 경증 간 장애(총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN 또는 총 빌리루빈 > 1 ~ 1.5 X ULN 및 모든 수치의 AST) 환자 간에 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이가 없었다.
약동학 시험에서, 이 약 2mg을 단회투여 시 정상 간기능 시험대상자 대비 중등도 간장애(Child Pugh B) 시험대상자의 dose-normalized AUC는 임상적으로 유의미한 차이는 없었다.

3) 임상시험 정보
FRESCO 시험
이 약의 임상적 안전성과 유효성은 이전에 mCRC 치료를 받은 416명의 환자를 대상으로 중국에서 실시한 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관 제3상 시험(FRESCO)에서 평가되었다. 1차 유효성 평가변수는 전체 생존기간(OS)이었다. 2차 유효성 평가변수는 RECIST 버전 1.1에 따른 시험자 평가 무진행 생존기간(PFS), 종양 객관적 반응률(ORR), 질병 통제율(DCR), 반응기간(DoR) 및 안전성이 포함되었다.
총 416명의 환자를 최적지지요법(BSC)과 함께 이 약 5mg 투여군(N=278) 또는 위약 투여군(N=138)으로 무작위배정(2:1)하고, 28일을 치료 주기로 하여 21일간 치료한 후 7일간 휴약하는 방식으로 1일 1회 경구투여하였다(이하 각각 이 약+BSC 및 위약+BSC).
무작위 배정된 환자 416명에서, 연령 중앙값은 56세(범위: 23-75세)였고, 19%가 65세 이상이었다. 환자의 61.3%는 남성이었고, 모두 아시아인(100%)이었으며, 미국 동부 종양학 협력 그룹 수행능력 점수(ECOG PS)가 0(27%)과 1(73%)이었다. 종양 RAS 변이를 가진 환자는 연구 시작 당시 44%에서 보고되었다.
플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 화학요법에 추가하여 환자의 30%는 이전에 항-VEGF 치료제를 받았고, 14%는 이전에 항-EGFR 치료제를 받았다.
이 약+BSC 치료는 위약+BSC에 비해 OS 및 PFS에서 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다(표 4, 그림 1 참조).

FRESCO-2 시험
이 약의 임상적 유효성과 안전성은 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로

하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제 또는 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료 받은 적이 있고, 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙으로 치료시 질환이 진행되었거나 내약성이 없는 mCRC 환자 691명을 대상으로 수행된 글로벌, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 제3상 시험(FRESCO-2, 2019-013-GLOB1)에서 평가되었다.

최적지지요법(BSC)과 함께 이 약 5mg 투여군(N=461) 또는 위약 투여군(N=230)으로 무작위 배정(2:1)하고, 28일을 치료 주기로 하여 21일간 치료한 후 7일간 휴약하는 방식으로 1일 1회 경구투여하였다(이하 각각 이 약+BSC, 위약+BSC).

환자는 트리플루리딘/티피라실 또는 레고라페닙 중 최소 1가지를 투여받았고, 질병 진행이 아닌 다른 이유로 치료를 중단한 경우 이 치료제로 치료할 수 없는 것으로 간주되었다. MSI-H 또는 dMMR 종양을 가진 환자는 이전에 면역관문억제제로 치료를 받았고, BRAF V600E 변이 종양을 가진 환자는 해당 국가 또는 지역에서 허가되고 사용 가능한 경우 이전에 BRAF 억제제로 치료를 받았다. 무작위 배정은 이전의 치료(트리플루리딘/티피라실 vs. 레고라페닙 vs. 트리플루리딘/티피라실 및 레고라페닙), RAS 상태(정상형 vs. 변이형), 전이성 질병의 유병기간(18개월 이하 vs. 18개월 초과)에 따라 층화되었다.

미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행능력(PS) 점수 ≥ 2점, 좌심실 박출률 ≤ 50%, 수축기 혈압 > 140mmHg 또는 확장기 혈압 > 90mmHg, 요단백 ≥ 1g/24h 또는 체중 40kg 미만인 환자는 제외되었다.

무작위 배정된 환자 691명에서, 연령 중앙값은 64세(범위: 25-86세)였고, 47%가 65세 이상이었다. 환자의 55.7%는 남성이었고, 80.9%가 백인이었으며, ECOG PS가 0(43.1%) 및 1(56.9%)이었다. 종양 RAS 정상형은 시험 등록 시 환자의 36.9%에서 보고되었다. 전이성 질병의 유병기간 중앙값은 39개월(범위: 6개월 – 16.1년) 이었다. 전이성 질병에 대한 이전의 치료 차수의 중앙값은 4(범위: 2-16)였다.

플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸 기반 항암화학요법 치료 외에도, 환자의 96.4%가 이전에 항-VEGF 치료를 받았고, 38.8%는 이전에 항-EGFR 치료를 받았다. 또한, 52.2%는 트리플루리딘/티피라실을 투여받았고, 8.4%는 레고라페닙을 투여받았고, 39.4%는 트리플루리딘/티피라실 및 레고라페닙을 모두 투여받았으며, 4.6%는 면역관문억제제를, 2.3%는 BRAF 억제제를 투여받았다.

이 약의 1차 유효성 평가변수는 전체 생존기간(OS)이었고, 이 약+BSC 치료는 위약+BSC에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다(표 4, 그림 1 참조).

주요 2차 평가변수는 시험자 평가 무진행 생존기간(PFS)이었다.

표 4 FRESCO 및 FRESCO-2 시험에서 확인된 유효성 결과

	FRESCO		FRESCO-2	
평가변수	**이 약+BSC (N=278)**	**위약+BSC (N=138)**	**이 약+BSC (N=461)**	**위약+BSC (N=230)**
OS				
중앙값, 개월 (95% CI)	9.3 (8.2, 10.5)	6.6 (5.9, 8.1)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
위험비[1] (95% CI)	0.65 (0.51, 0.83)		0.66 (0.55, 0.80)	
p-값[2]	< 0.001		< 0.001	
PFS[3]				
중앙값, 개월 (95% CI)	3.7 (3.7, 4.6)	1.8 (1.8, 1.8)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
위험비[1] (95% CI)	0.26 (0.21, 0.34)		0.32 (0.27, 0.39)	
p-값[2]	< 0.001		< 0.001	
ORR				
확정된 ORR	13 (4.7)	0	7 (1.5)	0

(CR+PR), n (%)				
DCR				
DCR (CR+PR+SD), n (%)	173 (62.2)	17 (12.3)	256 (55.5)	37 (16.1)

약어: CI=신뢰구간; HR=위험비; N=환자 수; OS=전체 생존기간; PFS=무진행 생존기간; BSC=최적지지요법; ORR=객관적 반응률; DCR=질병 통제율

OS 및 PFS 중앙값은 카플란-마이어 방법을 사용하여 계산하였다.

[1]HR 및 95% CI는 층화 요인을 고려한 층화된 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 추정되었고, 이 모델에서 치료군은 유일한 공변량이었다.

[2]p-값(양측)은 층화 요인을 고려하기 위해 층화된 로그 순위법을 사용하여 계산되었다.

[3]RECIST, 버전 1.1을 이용하여 시험자가 평가하였다.

그림 1 FRESCO 시험에서 전체 생존기간에 대한 카플란-마이어 곡선

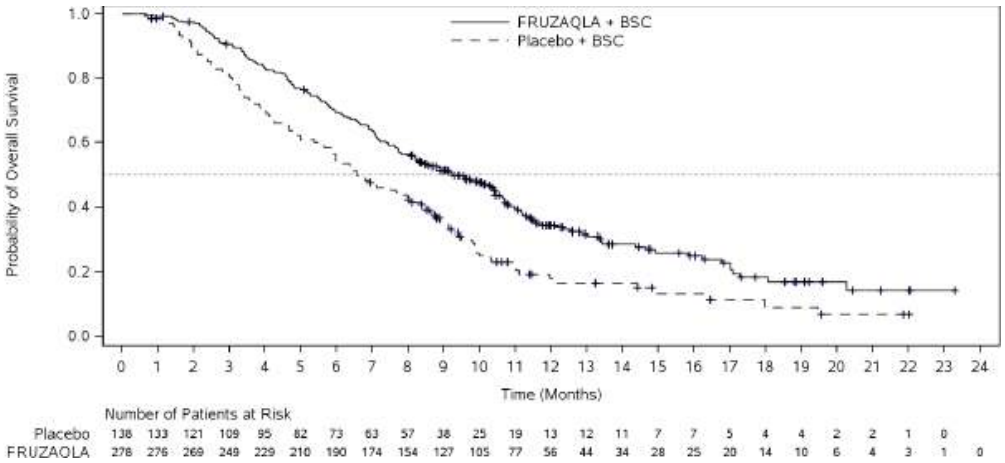
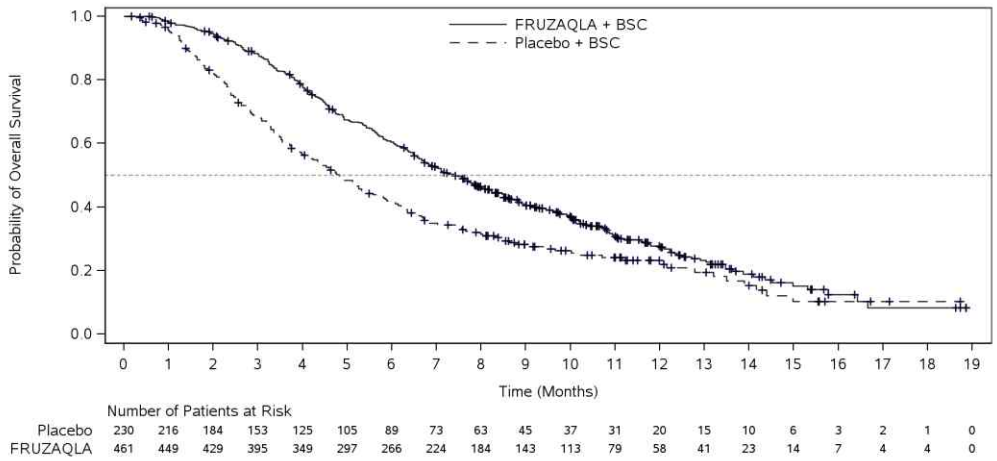


그림 2 FRESCO-2 시험에서 전체 생존기간에 대한 카플란-마이어 곡선



4) 비임상 정보

반복투여 생식발생독성 시험에서, 사람에서 예측되는 치료 농도보다 낮은 프루퀸티닙의 평균 혈장 농도에서 독성이 관찰되었다.

반복투여독성

반복투여독성시험에서, 위장관, 간담도계, 면역계, 골격계(대퇴골 및 치아), 신장, 조혈계 및 부신에서 주요 표적 장기 효과가 확인되었고, VEGFR 억제 및/또는 VEGF 신호전달 경로의 방해와 관련 있는 것으로 보인다. 랫드에서 확인된 골격계(치아 파절/결손), 부신(피질 세포의 국소 괴사) 및 신장(신세관의 유리질 원주)에서의 소견을 제외하고, 발생한 대부분의 독성은 치료 없이 4주 후 가역적으로 소실되는 경향을 보였거나 완전히 소실되었다.

수태능 손상
랫드에 대한 수태능 및 초기배 발생 시험에서 3mg/kg(수컷) 및 0.5mg/kg(암컷)의 용량으로 이 약을 매일 경구 투여한 결과, 각각 인체노출도(AUC) 대비 약 3.2배 및 0.8배 노출에서 생식 지수가 감소하였고, 용량 의존적으로 착상 전/후 손실이 증가하는 것과 생존 가능한 태자의 수와 비율의 감소가 관찰되었다.

생식독성
랫드에 대한 배태자 발생 시험에서 이 약을 0.1mg/kg 용량(체표면적 기준으로 임상 권장 용량인 5mg의 약 0.2배) 이상으로 매일 경구 투여한 결과, 배자 독성과 기형 유발 효과가 관찰되었으며, 과도한 모체 독성 없이 태자 외형, 내장 및 골격 기형으로 나타났다. 기형은 주로 머리, 꼬리, 혀, 혈관, 심장, 흉선 및 발달 중인 골격(특히, 척추)에 영향을 미쳤다.

유전독성
시험관내(in vitro) 및 생체내(in vivo) 시험에서 유전독성의 근거는 관찰되지 않았다.

발암성
이 약에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **(위해성 관리계획)**「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호 <붙임 2 참조>

○ **(기타)** 희귀의약품 해제

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료	품질에 관한 자료
신청일자	2025.5.15.	-	-
보완요청일자	2025.7.16.	2025.7.16.	2025.7.16.
보완접수일자	2025.9.1.	2025.9.1.	2025.9.1.
최종처리일자	2025.9.	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

[심사자 종합의견]

- 동 건은 기허가품목(프루자클라캡슐5밀리그램, 프루자클라캡슐1밀리그램)의 '이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있는 전이성 결장직장암 성인 환자의 치료' 에 대한 효능효과 확대를 위한 신청 건임

- 신청 효능효과에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 자료의 핵심 임상시험으로 위약 대조 3상 임상시험(FRESCO)을 제출하였음

- 효능·효과 변경과 관련하여 제출된 'FRESCO(3상)' 은 '이전에 최소 2차 이상 항암화학요법에 실패한 mCRC가 있는 성인 환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 시험' 으로, 환자 모집단은 이전에 5-FU, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 포함한 최소 2차 수의 표준 항암화학요법에 실패한 mCRC 환자 대상으로 수행하였음

1) (유효성) 동 시험에서 위약 투여군 대비 프루퀸티닙 투여군에서 전체 생존 기간 및 무진행 생존 기간이 통계적으로 유의하게 증가한 것이 관찰되었으며, 이와 같은 결과는 하위군 분석 결과에서도 전반적으로 유사하게 시험군에 유리한 경향이 일관되게 나타났음
   - 1차 유효성 평가변수(OS) 분석에서, 프루퀸티닙+BSC (최적보조요법) 투여군과 위약+BSC 투여군의 OS 중앙값은 각 9.3개월(95% CI: 8.18, 10.45), 6.6개월(95% CI: 5.88, 8.11)로, HR=0.65(95% CI; 0.51, 0.83)의 군 간 유의적인 차이가 관찰되었음
   - 2차 유효성 평가변수(PFS) 분석 결과, PFS 중앙값은 프루퀸티닙 투여군에서 3.71개월(95% CI: 3.65, 4.63), 위약군에서 1.84개월(95% CI: 1.81, 1.84), HR=0.26(95% CI; 0.21, 0.34)로 유의한 PFS 개선이 관찰되었음
   - 베이스라인 시점에서의 시험대상자 특성(연령, 성별, ECOG 점수, *K-Ras* 유전자 상태, 전이 병변에 대한 선행 치료 차수, 항 VEGF/항 EGFR 치료제 이전 투여 여부, 원발성 종양 부위, 다중 전이의 존재 여부 등)에 따른 하위군 분석 결과, OS 및 PFS 모두 전체 분석 경향과 유사하게 프루퀸티닙 투여군에서 개선된 경향을 보였음
2) (안전성) 전반적으로 전체 AEs는 위약군 대비 프루퀸티닙 투여군에서 높게 관찰되었으나 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 프루퀸티닙 안전성 프로파일과 전반적으로 유사함

- 종합하면, 현재 mCRC에서의 표준치료 및 제출한 임상시험에서의 안전성 및 유효성 결과 등을 고려하였을 때 신청 효능효과에 대하여 신청품목의 임상적 유익성이 있을 것으로 사료됨

[약어]

- 3/1 : 3 weeks on/1 week off treatment
- ADR : Adverse drug reaction
- AE : Adverse event
- BSC : Best supportive care, 최적보조요법
- CI : Confidence interval
- CR : Complete response
- DCO : Data cutoff date
- DCR : Disease control rate, 질병 통제율
- DOR : Duration of response, 반응 지속 기간
- ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status
- EGFR : Epidermal growth factor recpetor

- HR : Hazard ratio
- ITT : Intention-to-treat
- mCRC : Metastatic colorectal cancer
- ORR : Objective Response Rate, 객관적 반응률
- OS : Overall Survival, 전체 생존
- PFS : Progression-free survival, 무진행 생존
- PR : Partial response
- RECIST v1.1 : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1
- SAE : Serious adverse event
- SD : Stable disease
- TAS-102 : Trifluridine/Tipiracil
- TEAE : Treatment-emergent adverse event
- VEGFR : Vascular endothelial growth factor receptor

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 프루자클라캡슐 1밀리그램, 5밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 약리작용 기전: VEGFR 티로신 키나제 저해제(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)

- 프루퀸티닙은 혈관 내피 성장인자 수용체(VEGFR)-1, -2, -3의 선택적인 TKI 제제로서, 종양 혈관 생성을 억제하여 항종양 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 이전 치료 경험이 있는 전이성 결장직장암의 치료 차수 확대

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 결장직장암(CRC)은 전 세계적으로 남성과 여성 모두에서 세 번째로 가장 흔히 진단되는 악성 종양으로, 모든 암 진단의 10%를 차지하며, 암과 관련해 전 세계에서 두 번째로 가장 흔한 사망 원인임. 전 세계적으로 2020년에 1천9백만 건의 새로운 증례가 진단되었고 935,000건의 사망이 발생하였는데, 이는 모든 새로운 암 증례와 암 관련 사망의 약 10%를 차지하며 유럽, 북미 및 동아시아에서 가장 높은 발생률이 관찰되었음
- 결장직장암은 병기(범위: 0 ~ IV)에 따라 분류되며, 양성에서 전이성으로의 진행을 특징으로 함. 유럽의 최근 연구에 따르면 결장직장암 I기의 연령 표준화 5년 생존율은 약 90%인 반면, 전이성 IV기의 경우는 10%에 불과함. mCRC는 대부분의 경우 수술로 완치될 수 없으며, 약물치료를 통해 삶의 질을 유지하면서 병변 진행을 조절하고 생존을 연장함
- mCRC 환자를 위한 확립된 일차 및 이차 전신 치료에는 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 및 이리노테칸 기반의 세포 독성 항암화학요법 병용이 포함됨. 이러한 일차 및 이차 전신 치료는 베바시주맙, 애플리버셉트, 라무시루맙과 같은 항 혈관신생 생물학적제제(즉, 항-혈관내피성장인자[VEGF] 또는 항-VEGF 수용체[VEGFR]-2), 또는 랫트 육종(*RAS*) 야생형 종양 환자의 경우에는 세툭시맙 또는 파니투무맙과 같은 항-표피성장인자수용체(EGFR) 요법과 함께 또는 없이 실시될 수 있음. 환자가 적어도 2차 수의 항암화학요법을 투여받은 후, 가용한 후속 치료 옵션으로 프루퀸티닙, 레고라페닙, 트리플루리딘/티피라실(TAS-102)이 제안됨

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 고혈압, 출혈, 위장관 천공, 단백뇨, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES), 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES), 갑상선 저하증, 감염, 간 기능 검사 이상, 상처 치유 지연, 동맥 혈전 색전증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (2024.01.12.) 국내 희귀의약품 지정
- (2025.03.06.) 수입, 희귀의약품, 신약 최초 품목 허가

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

- 해당 없음

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 자료제출증명서 제출(영국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 총 1편 (3상 1편) 제출

6.3. 생물약제학시험

- 해당 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 총 1편임

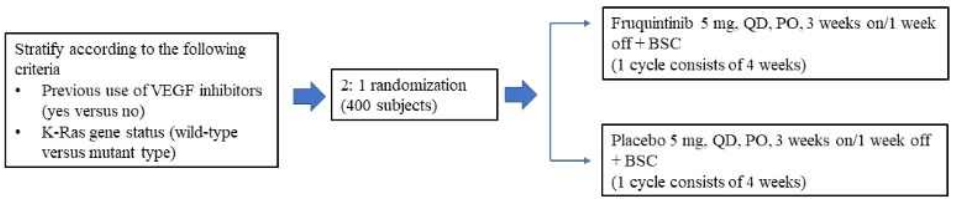
6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[2013-013-00CH1(FRESCO)]

- 이전에 최소 2차 이상 항암화학요법에 실패한 mCRC가 있는 성인 환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 시험

- 1차 유효성 평가변수인 OS 중앙값은 시험군이 9.3개월, 위약군이 6.57개월로 OS 연장, HR은 0.65(95% CI: 0.51, 0.83; p-value <0.001)

단계	시험기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
[FRESCO] 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 이전에 최소 2차 이상 항암화학요법에 실패한 mCRC가 있는 성인 환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 시험								
3상	2014.12.08.(첫 환자 등록)~ 2017.01.17.(DCO)	이전에 최소 2차 이상 항암화학요법에 실패한 mCRC가 있는 성인 환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가	(중국, 28개 기관) 무작위배정, 위약 대조, 이중맹검, 다기관 시험 *층화 -VEGF 억제제 선행 치료(유 vs. 무), K-Ras 유전자 상태	최소 2차 항암화학요법에 실패한 mCRC 성인 환자 416명 (2:1 무작위배정) -시험군 278명, 위약군 138명 *VEGF 억제제 이전 치료 각 30.2%, 29.7% 포함 *K-Ras 야생형 환자	프루퀸티닙 또는 위약 5mg PO QD 3주 투약, 1주 휴약 (28일 치료 주기)	노출기간 중앙값: 시험군 3.68개월, 위약군 1.84개월 치료받은 주기 횟수 중앙값: 시험군 4.0회, 위약군 2.0회	**1차 평가변수** **• 유효성** -OS **2차 평가변수** **• 유효성** -PFS, ORR, DCR, DoR, SD 등 **• 안전성** -안전성 및 내약성 등	**• 유효성 요약표(DCO '17.01.17.)** -총 297건의 OS 사건을 기반으로 분석

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험기간</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상 환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>(야생형 vs. 변이형)</td><td>비율 각 56.5%, 53.6% 포함</td><td></td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>유효성 지표</th><th>이 약+BSC (N=278)</th><th>위약+BSC (N=138)</th></tr>
<tr><td colspan="3">전체 생존(OS)</td></tr>
<tr><td>사건 수 (%)</td><td>188 (67.6)</td><td>109 (79.0)</td></tr>
<tr><td>중앙값(개월) (95% CI)</td><td>9.30 (8.18, 10.45)</td><td>6.57 (5.88, 8.11)</td></tr>
<tr><td>HR(95% CI); P-값</td><td colspan="2">0.65 (0.51, 0.83); <0.001</td></tr>
<tr><td colspan="3">무진행 생존(PFS)</td></tr>
<tr><td>사건 수 (%)</td><td>235 (84.5)</td><td>125 (90.6)</td></tr>
<tr><td>중앙값(개월) (95% CI)</td><td>3.71 (3.65, 4.63)</td><td>1.84 (1.81, 1.84)</td></tr>
<tr><td>HR(95% CI); P-값</td><td colspan="2">0.26 (0.21, 0.34); <0.001</td></tr>
<tr><td colspan="3">객관적 반응률(ORR): CR+PR</td></tr>
<tr><td>n (%)</td><td>13 (4.7)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>오즈비(95% CI); P-값</td><td colspan="2">NE; 0.012</td></tr>
<tr><td colspan="3">질병 통제율(DCR): 최소 8주 동안 CR+PR+SD</td></tr>
<tr><td>n (%)</td><td>173 (62.2)</td><td>17 (12.3)</td></tr>
<tr><td>오즈비(95% CI); P-값</td><td colspan="2">12.16 (6.87, 21.53); <0.001</td></tr>
</table>
- 프루퀸티닙 투여군에서 반응 지속기간(DoR) 중앙값은 추정할 수 없었음
</td></tr>
<tr><td colspan="9">
• 임상시험 설계


• 임상시험의약품의 투여군, 방법 및 기간
-28일 주기 중 21일은 연속하여 매일 거의 동일한 시간에 프루퀸티닙 또는 위약 5mg을 1일 1회 공복 투여, 이후 7일 동안 휴약
-질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속 투여
-공복에 100-200mL의 물과 함께 복용
-아침 식전 1시간 또는 식후 2시간 공복 상태에 복용하는 것이 권장되나, 복용을 잊은 경우 저녁 6시 이전에는 즉시 해당 용량을 복용. 복용을 잊은 용량을 당일 투여할 수 없는 경우, 복용하지 말고, 다음날 계획된 투여 시각에 정해진 용량을 복용
- (용량 감량) 이상반응이 발생한 경우 안전성과 내약성에 따라 용량을 조절해야 함. 환자가 1일 1회 이 약 3mg의 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 치료를 영구 중단해야 함

• 주요 선정기준
-만 18세 이상 이상 75세 이하 성인
</td></tr>
</table>

단계	시험 기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

-조직학 및/또는 세포학적으로 진단된 전이성 결장직장 선암이 있는 환자
-RECIST v1.1에서 정의한 측정 가능한 병변이 있음
-좌심실박출률이 ≥ 50%
-ECOG PS는 0 또는 1
-5-FU, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 포함한 최소 2차 수의 표준 항암화학요법을 실패했어야 함
* EGFR 억제제(세툭시맙, 파니투무맙) 또는 VEGF 억제제와 같은 표적 약물과 항암화학요법의 병용을 포함한 이전 항암 치료 요법이 허용되었음
-등록 전 4주 내에 항암화학요법이나 방사선치료, 면역요법, 생물학적 또는 호르몬 요법을 받지 않았고, VEGFR 억제제(ex. Regorafenib)로 치료를 받은 적이 없는 자

• 주요 제외기준
-Absolute neutrophil count < 1.5 × 10^9/L, or platelet count < 100 × 10^9/L, or hemoglobin < 90 g/L. 등록 1주일 전에 수혈은 허용 안됨
-Serum total bilirubin > 1.5 × ULN
-ALT 및 AST > 2.5 × ULN in patients without liver metastases; ALT and/or AST > 5 × ULN in patients with liver metastases
-Serum creatinine clearance < 50 mL/min
-단백뇨 ≥ 1.0 g/24 hours
-단일요법으로 조절되지 않는 고혈압
-PT 또는 aPTT > 1.5 × ULN
-임신 여성 또는 수유부
-CNS 전이 환자 또는 이전 뇌 전이 환자
-임상적으로 통제 불가능한 활동성 감염(예. 급성 폐렴, B형간염, active C형간염) 환자
-등록 전 12개월 이내에 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작이 있었던 환자
-등록 전 6개월 이내에 동맥 혈전 또는 심부정맥 혈전증이 있었거나 출혈 경향의 증거를 보인 환자

• 통계적 가설 및 계획
-양측 유의수준 5%, 80% 검정력으로 HR 0.7(OS 중앙값 시험군 9개월, 대조군 6.3개월)을 탐지하기 위한 OS 사건 280건을 바탕으로 약 15개월 동안 약 400명의 환자가 등록될 것으로 가정
-OS는 마지막 환자 등록 후 7개월 지난 시점(OS 280건)에, PFS는 300건 시점에 분석을 예정함

• 분석군
-ITT: 모든 무작위배정 환자 포함. 무작위배정된 치료군에 따라 분석됨. (모든 유효성 평가변수 및 베이스라인 특성 평가에 사용)
-PP: ITT 분석군에서 배정된 치료를 받았고, 중대한 계획서 일탈이 없는 환자.

• 통계 방법
-일차 유효성 평가변수는 OS였고, 이차 유효성 평가변수는 PFS (시험자 평가), ORR, DCR, DoR 및 SD의 기간이었음
-이 시험에서 이차 평가변수에 대한 다중성 보정은 실시되지 않았음
-중간 분석은 계획되지 않았으며, 280건의 OS 사건에 최종 분석이 계획됨
-데이터는 2017년 1월 17일(DCO)에 잠겼으며, DCO 시점에서 총 297건의 사건이 관찰되었음
-OS, 시험자 평가 PFS 평가 시 Kaplan-Meier 추정법으로 추정, 치료 효과를 검정하기 위한 양측 P 값은 층화된 로그-순위 검정을 사용해 계산됨
-두 치료군 간 위험비(HR, 프루퀸티닙 vs. 위약)는 95% CIs와 함께 층화된 Cox 비례 위험 모델을 통계 계산되었으며 HR < 1는 위약보다 프루퀸티닙에 긍정적인 임상적 유익성을 나타냄
-각 치료군 내 ORR 및 DCR에 대한 반응률의 추정값은 연관된 정확 양측 95% CIs와 함께 Clopper-Pearson 방법을

단계	시험 기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

사용해 계산되었음. 오즈비(프루퀸티닙 vs. 위약) 및 상응하는 95% CIs는 Cochran-Mantel-Haenszel 방법을 사용해 계산되었음

• 시험 결과

① 환자 참여 상태

– 2017.1.17.(DCO) 기준으로 총 416명이 시험군(N = 278)과 위약군(N = 138)에 2:1 비로 무작위배정

Table 5 Subject Disposition (Full Subject Analysis Set)

Description	Fruquintinib + BSC arm n (%)[1]	Placebo + BSC Arm n (%)	Total
Number of screened subjects (n)			519
Screen failures (n)			103
Violated at least 1 inclusion criteria			28
Met at least 1 exclusion criteria			71
Violated inclusion criteria and met exclusion criteria			3
Successfully screened but withdrew informed consent before randomization[2]			1
Randomized	278 (100)	138 (100)	416 (100)
Received the study drug at least once[3]	278 (100)	137 (99.3)	415 (99.8)
Number of subjects who are still receiving treatment at the end of the study	24 (8.6)	1 (0.7)	25 (6.0)
End of treatment	254 (91.4)	136 (98.6)	390 (93.8)
Disease progression	197 (70.9)	111 (80.4)	308 (74.0)
Death	4 (1.4)	2 (1.4)	6 (1.4)
Still cannot recover to grade 1 AE or baseline level after 14 days of drug suspension	24 (8.6)	6 (4.3)	30 (7.2)
Grade 4 AE liver dysfunction, and grade 3 AE or higher bleeding; any degree of arterial thrombosis; any life-threatening grade 4 AE	9 (3.2)	0	9 (2.2)
The study doctor suspended the study treatment out of the subject's best interests	15 (5.4)	4 (2.9)	19 (4.6)
The subject or his/her legal representative decides to withdraw	5 (1.8)	13 (9.4)	18 (4.3)
Termination of study	278 (100)	138 (100)	416 (100)
Death	188 (67.6)	109 (79.0)	297 (71.4)
Lost to follow-up	3 (1.1)	1 (0.7)	4 (1.0)
Subject withdrew informed consent and refused to provide follow-up information	4 (1.4)	4 (2.9)	8 (1.9)
Reached the study endpoint[4]	83 (29.9)	24 (17.4)	107 (25.7)

Abbreviations: AE, adverse events; BSC, best supportive care.
Source: Table 14.1.1.1

Table 15 FRESCO: Summary of Analysis Population

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

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

② 환자 특성

(베이스라인 인구특성)

-연령 중앙값은 프루퀸티닙 투여군에서 55.0세, 위약 투여군에서 57.0세로 두 치료군 간에 유사하였음. 65세 미만 환자의 백분율은 프루퀸티닙 투여군에서 82.0%, 위약 투여군에서 79.7%였으며, 이 시험의 모든 환자는 아시아인이었고 대다수의 환자는 남성이었으며(프루퀸티닙 투여군에서 56.8% vs 위약 투여군에서 70.3%), 남성의 백분율은 위약 투여군에서 크게 더 높았음. 대다수의 환자는 베이스라인 ECOG PS가 1이었음(프루퀸티닙[72.3%] 및 위약[73.2%]).

-베이스라인 특성은 프루퀸티닙 투여군과 위약 투여군 간에 전반적으로 균형을 이루었음

(베이스라인 질병특성)

-첫 진단부터 무작위배정까지 시간 중앙값은 두 군 간에 유사하였음(프루퀸티닙: 1.79년; 위약: 2.04년). 각 투여군에

단계	시험 기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 16 FRESCO: Summary of Demographic (ITT Population)

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

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients.
[a] Age at the time of signing the informed consent form.
[b] The number of patients who had evaluation results in each category as a percentage of the total number of patients in the relevant analysis sets.
[c] BMI (kg/m)^2 = weight (kg)/height (m)^2
Source: FRESCO CSR, Table 8.

서 대부분의 환자는 초기 진단 시점의 병기가 Ⅲ기(프루퀸티닙: 42.4%; 위약: 37.0%) 및 Ⅳ기(프루퀸티닙: 42.1%; 위약: 45.7%)였음. 원발성 종양 부위의 백분율은 결장(프루퀸티닙: 52.9%; 위약: 50.7%) 또는 직장(프루퀸티닙: 45.0%; 위약: 43.5%)으로 유사하였고, ITT 분석군의 모든 환자는 원격 전이가 있었으며, 치료군에 걸쳐 대부분의 환자는 다중 부위에 전이가 있었음(프루퀸티닙: 95.3%; 위약: 97.1%). 프루퀸티닙 투여군에서 환자의 총 66.5%는 간 전이가 있었던 반면, 위약군에서 그 비율은 73.9%였음.

(이전 항암요법)

-대다수의 환자는 ≤ 3차수의 요법으로 전이 치료를 받았으며, 그 비율은 프루퀸티닙 투여군에서 79.5%, 위약군에서 77.5%였음. 프루퀸티닙 투여군 및 위약군 환자는 VEGF 억제제 이전 치료(각각 환자의 30.2% 및 29.7%) 및 EGFR 억제제 이전 치료(각각 환자의 14.4% 및 13.8%)의 비율이 유사하였음. *K-Ras* 야생형 환자의 백분율은 프루퀸티닙 투여군(56.5%)과 위약군(53.6%)에서 유사하였음

-프루퀸티닙 투여군과 위약 투여군 간에 전반적으로 균형을 이루었음

③ 노출도 및 용량 강도

-총 278명의 환자는 최소 1회 용량의 프루퀸티닙을 투여받았으며, 137명의 환자는 위약을 투여받았음. 투여 지속 중앙값은 프루퀸티닙 투여군 3.68개월, 위약군 1.84개월로 위약보다 프루퀸티닙 투여군에서 더 길었으며, 치료받은 주기의 횟수 중앙값은 프루퀸티닙 투여군에서 4.0회였던 반면, 위약군에서 2.0회였음

-프루퀸티닙 및 위약 투여군의 상대 용량 강도(RDI) 중앙값은 100%(범위, 40, 130)로, 상당한 비율의 환자가 치료 계획을 준수하여 계획된 용량 강도를 달성하였음

④ 1차 유효성: OS 추적관찰 결과

-최종 DCO('17.01.17.) 기준, 시험군의 67.6%(188/278), 위약군의 79.0%(109/138)에서 사건이 발생함

-OS 추적관찰 기간 중앙값은 시험군과 위약군에서 각각 13.31개월 및 13.24개월로 두 치료군 간 균형을 이루었음

단계	시험기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 17 FRESCO: Baseline Disease Characteristics and Disease History (ITT Population)

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

Abbreviations: CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients.
Note: Percentages were based on the number of patients in each treatment group unless otherwise specified.
[a] The time of first diagnosis was missing for 1 patient.
[b] The first diagnosis of 1 patient was "ileocecal malignant tumor", so the primary site was not applicable.
Source: FRESCO CSR, Table 9.

Table 18 FRESCO: Summary of Prior Cancer-Related Therapies (ITT Population)

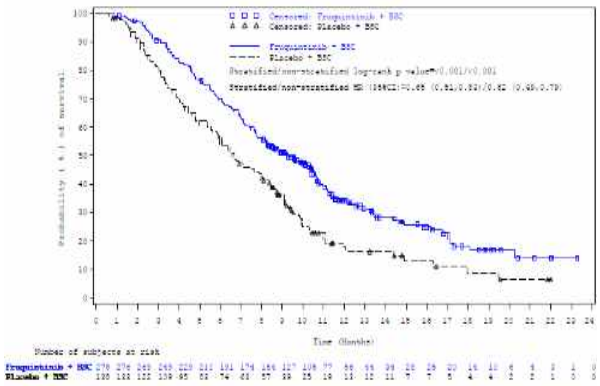
Category	Fruquintinib N = 278	Placebo N = 138
Prior Antitumor Therapy, n (%)		
Chemotherapy and drug therapy	278 (100.0)	138 (100.0)
Radiotherapy	85 (30.6)	39 (28.3)
Surgery	264 (95.0)	125 (90.6)
Prior Lines of Systemic Chemotherapy, n (%)		
≤ 3	190 (68.3)	98 (71.0)
> 3	88 (31.7)	40 (29.0)
Prior Lines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

Abbreviations: CSR = clinical study report; EGFR = epidermal growth factor receptor; FRESCO = 2013-013-00CH1; ITT = intent-to-treat; *K-Ras* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; max = maximum; min = minimum; N/n = number of patients; VEGF = vascular endothelial growth factor.
[a] Prior chemotherapy received upon or after the occurrence of distant metastasis.
Source: FRESCO CSR, Table 9.

-OS 중앙값은 시험군 9.3개월, 위약군에서 6.6개월로 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미 있는 개선을 보였음(층화된 HR 0.65[95%CI: 0.51, 0.83], 층화된 로그-순위 p-값<0.001)

-추적조사 실패 환자의 수는 적었으며(프루퀸티닙 3명 vs 위약 1명), 8명의 환자는 일차 OS 분석 추적조사에 대한 동의를 철회하였음(시험군에서 4명[1.4%] vs 위약군에서 4명[2.9%]).

Figure 12: FRESCO: Kaplan-Meier Curve of OS (ITT Population)



Abbreviation: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO = 2013-013-00CH1; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival.
Note: The *P* value was obtained through the stratified/nonstratified log-rank test.
Source: FRESCO CSR, Figure 3.

단계	시험기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 20 FRESCO: Summary of OS (ITT Population)

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

Abbreviations: CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESO = 2013-013-00CH1 study; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; *K-Ras* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; N/n = number of patients; OS = overall survival; VEGF = vascular endothelial growth factor.
[a] The number of subjects in each category as a percentage of the total number of subjects in the relevant analysis sets.
[b] The median OS and survival rate were estimated based on the Kaplan-Meier method. If the patient was not reported as dead during the final data analysis, the last known survival date was used as the censoring date.
[c] The HR and 95% CI were estimated by the stratified Cox proportional hazard model. Stratification factors were collected through the electronic case report forms, including the prior use of VEGF inhibitors (yes/no) and *K-Ras* gene status (wild type/mutant type).
[d] The *P* value was calculated using the stratified log-rank test (fruquintinib versus placebo).
[e] The median and quartile of follow-up time were estimated based on the Kaplan-Meier method. Patients who had died were censored on the date of death.
Source: FRESCO CSR, Table 14.2.4.1.

-OS의 KM 곡선은 프루퀸티닙 투여군에 긍정적인 조기 분리를 보여주었고, 시험 기간에 걸쳐 유지되었음

(OS 민감도 분석)

비층화 Cox 모델, CRF에 수집된 층화 요인, PP 분석군, 모델의 주요 예후 요인을 포함한 사전에 지정된 민감도 분석이 수행됨. 모든 분석에서 HRs 범위는 0.62 ~ 0.66이었고, 95% CI의 상한은 < 1이었음

Table 21 FRESCO: Summary of OS Sensitivity Analyses

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

<OS 하위군 분석>

-항VEGF('예' 의 경우 HR 0.68 vs '아니요' 의 경우 HR 0.60) 또는 항EGFR('예' 의 경우 HR 0.68, '아니요' 의 경우 HR 0.62) 치료로 이전 표적요법(prior target treatment, PTT) 여부에 상관없이 위약 대비 시험약의 일관된 OS 유익성이 관찰됨

-또한, 전이 병변에 대한 선행 치료 차수에 상관없이 시험군에 긍정적인 일관된 OS 유익성이 관찰되었음(≤3차 HR: 0.64[95% CI: 0.49, 0.83]; > 3차 HR: 0.53[95% CI: 0.31, 0.90])

-2가지 하위군(항EGFR 및 항VEGF 요법으로 이전에 치료받은 환자 및 단일 전이 부위 환자)은 HR이 1을 초과하였는데, 이는 적은 환자 수에 기인한 것으로 분석됨

-전체적으로, OS 하위군 분석은 일차 OS 분석과 일치하는 결과를 보여주었으며, 이전 치료받은 항암화학요법 차수, *K-Ras* 유전자형 등에 관계없이 광범위한 mCRC 환자 모집단에서 프루퀸티닙의 유익성을 뒷받침하였음

단계	시험 기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Figure 14: FRESCO: Subgroup Analysis of OS (ITT Population)

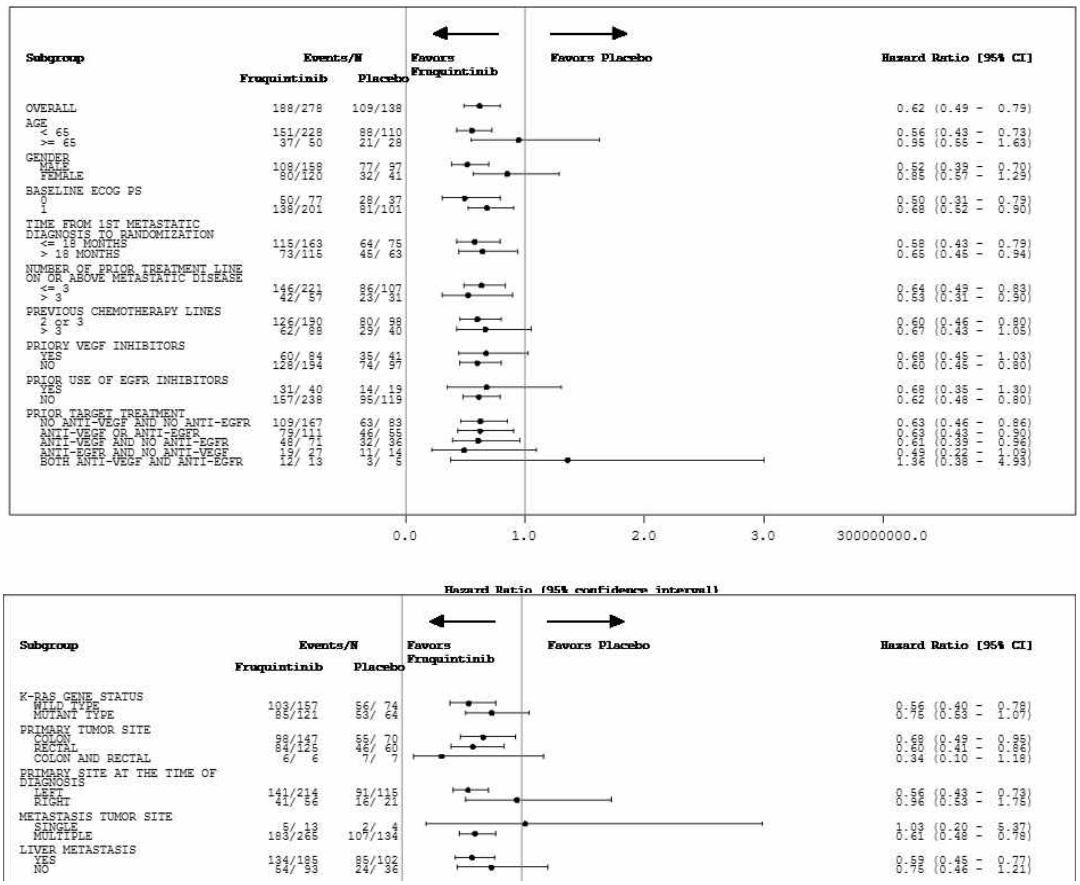
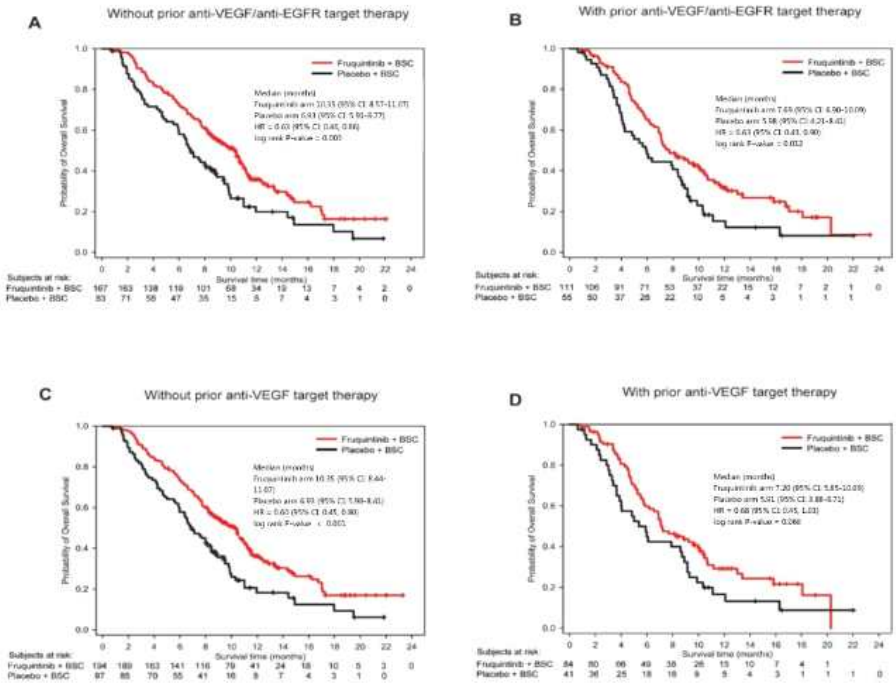


Figure 13: FRESCO: OS for Prior Targeted Therapy and Non-Prior Targeted Therapy Subgroups



단계	시험기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

<후속 전신 항암요법>

-ITT 분석군에서 후속 항암제를 투여받은 환자의 비율은 시험군에서 42.4%, 위약군에서 50.7%였음

Table 22 FRESCO: Subsequent Anticancer Therapy (ITT Population)

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

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

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

Source: FRESCO CSR, Table 10.

⑤ 2차 유효성 분석 결과

1) PFS 분석 결과, PFS 중앙값은 시험군 3.71개월, 위약군 1.84개월로 통계적으로 유의한 PFS 개선을 보였음(층화된 HR 0.26[95%CI: 0.21, 0.34], 층화된 로그-순위 p-값<0.001). 3개월 PFS 비율은 프루퀸티닙 vs 위약 치료군의 경우 각각 63.0% vs 11.3%였으며, 6개월 PFS 비율은 각각 26.4% vs 2.4%였음

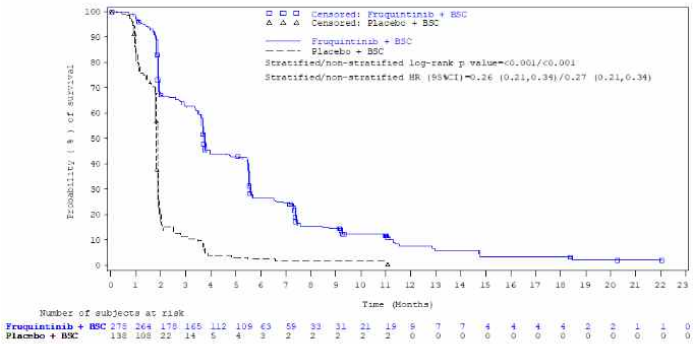
Table 23 FRESCO: PFS (ITT Population)

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

단계	시험 기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

-PFS의 KM 곡선은 시험 전체 기간에 걸친 분리를 보여주었음

Figure 15: FRESCO: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population)



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

(PFS 민감도 분석)

비층화 Cox 모델 및 중도절단 규칙 변경을 포함한 서로 다른 분석 요소의 영향을 평가하기 위해 사전 지정된 두 가지 민감도 분석이 수행됨. 모든 분석에서 HR은 0.27이었음

Table 24 FRESCO: Locations of Data for PFS Sensitivity Analyses (ITT Population)

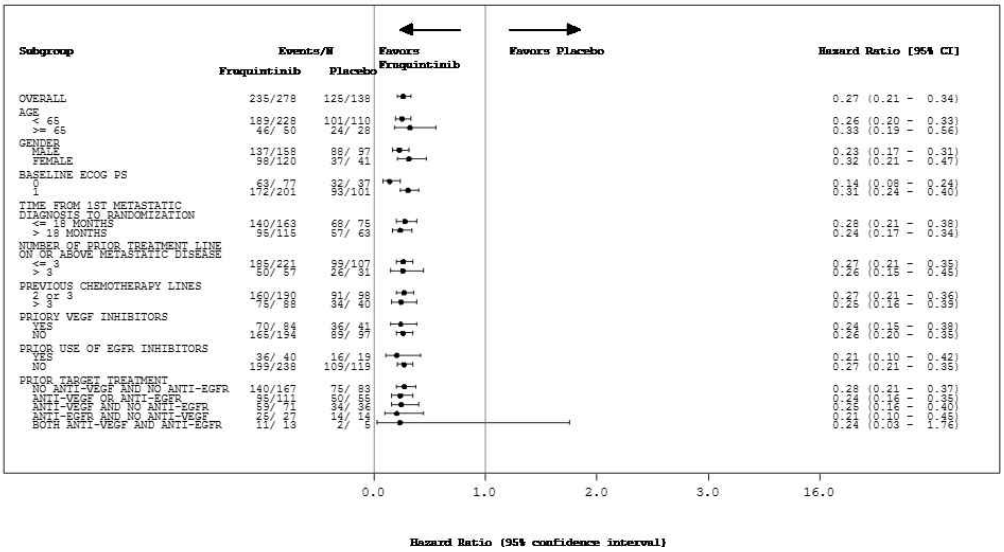
Type of Data Summary	HR (95% CI) (Fruquintinib vs Placebo)	*P* value
PFS: sensitivity analysis—unstratified Cox model (ITT Population)[a]	0.27 (0.21, 0.34)	< .001
PFS: sensitivity analysis—Patients who started a new anticancer therapy considered as progressed at the start of new anticancer treatment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

〈PFS 하위군 분석〉

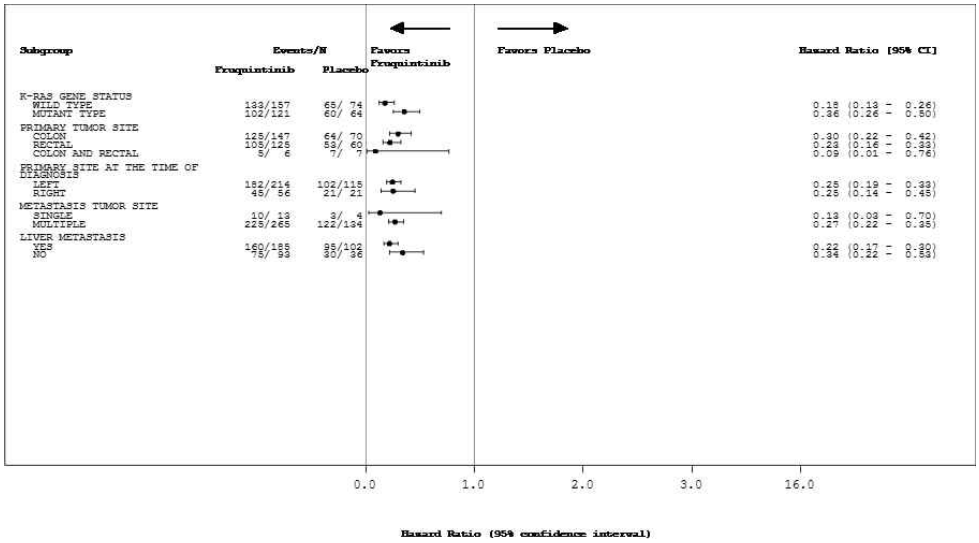
-PFS에 대한 사전 지정된 하위군 분석의 결과는 일차 PFS 분석과 일치하였으며, 표본의 크기가 작아 신뢰구간이 넓은 특정 하위군을 제외하고는 대체로 HRs는 < 1.0으로 위약보다 프루퀸티닙에 긍정적이었음

-프루퀸티닙은 환자 연령, 전이 병변에 대한 선행 치료 차수, 항암화학요법의 이전 차수, 이전 항VEGF 또는 항EGFR 치료 여부, 원발성 종양 부위 등에 상관없이 모든 하위군에서 일관된 PFS 유익성을 보여주었음

Figure 16: FRESCO: Subgroup Analysis of PFS (ITT Population)



단계	시험 기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과



2) ORR 및 DCR 분석 결과, 시험군에서 시험자 평가에 따라 CR 및 PR을 달성한 환자의 수는 각각 1명(0.4%)과 12명(4.3%)이었음. 위약군에서 CR 또는 PR을 달성한 환자는 없었으며, SD를 달성한 환자의 수는 위약군(17명[12.3%])보다 시험군(160명[57.6%])에서 더 많았음.

-시험군의 ORR(13명[4.7%]; P = 0.012)은 위약군(0명)보다 유의하게 더 높았음

-시험군의 DCR(173명[62.2%]; P < 0.001)은 위약군(17명[12.3%])보다 유의하게 더 높았음

Table 25 FRESCO: ORR and DCR (ITT Population)

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

3) DoR 분석 결과,

-CR 또는 PR 반응이 확인된 환자에 대한 DOR을 계산하였고, 반응자 수는 프루퀸티닙 투여군에서 13명, 위약군에서 0명이었음. 프루퀸티닙 투여군에서 환자에 대한 DoR 중앙값은 추정할 수 없었음(95% CI: 5.6, 추정불가)

• 안전성 추적 관찰 결과

-최종 DCO('17.01.17.) 기준, 노출 중앙값은 시험군 3.68개월, 위약군 1.84개월

-전체 415명의 분석대상자 중 TEAEs 발생률은 시험군 98.6%, 위약군 88.3%로 관찰되었으며, 3등급 이상 TEAEs는 시험군 61.1%, 위약군 19.7%로 시험군에서 더 높았음

-가장 빈번하게 보고된 TEAEs (시험약 vs. 위약)는 고혈압(57.2% vs. 15.3%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(49.3% vs. 2.9%), 단백뇨(43.2% vs. 23.8%), 발성장애(37.8% vs. 1.5%)였으며, 대부분 등급이 낮았고 관리 가능하였음

단계	시험기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

-가장 흔한 3등급 이상 TEAEs는 고혈압(21.6% vs. 2.2%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(10.8% vs. 0%), 단백뇨(3.2% vs. 0%), 설사(3.2% vs. 0%) 및 복통(3.2% vs. 1.5%)이었음

-사망으로 이어진 TEAEs는 위약군(2명[1.5%])보다 시험군(9명[3.2%])에서 더 높은 백분율의 환자가 경험하였으며, 시험군(각1명, 0.4%)에서 사건(PT)은 다음과 같았음: 위장관출혈, 객혈, 사망, 다발성 장기 기능부전 증후군, 급사, 폐렴, 세균감염, 진균성 하기도 감염 및 뇌경색

-SAEs의 발생은 시험군에서 43명(15.5%), 위약군에서 8명(5.3%)로 시험군에서 증가한 빈도가 관찰되었으며, 장 폐쇄(2.5% vs 0.7%), 폐렴(1.1% vs 0%), 장천공, 부분 장폐쇄, 상부 위장관 출혈, 등허리 통증 및 간 기능 장애(모두 0.7% vs 0%)가 가장 빈번하게 보고되었음

-투여 일시중지 또는 용량 감량으로 이어진 TEAEs는 위약군보다 시험군에서 더 높은 빈도로 관찰되었으며, 가장 빈번한 TEAEs 시험약 vs. 위약)는 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(13.3% vs 0%), 단백뇨(9.7% vs 0.7%) 및 혈소판감소증(5.4% vs 0.7%)이었음

-투여 중단으로 이어진 TEAEs의 발생률은 시험군에서 더 높았으며(15.1% vs 5.8%), 중단의 원인이 된 가장 빈번한 AEs는 단백뇨(2.2% vs 0.7%), 간 기능 이상(1.4% vs 0%), 요단백 존재(1.1% vs 0%) 및 장 폐쇄(1.1% vs 0.7%)였음

<FRESCO와 FRESCO-2의 이상사례 발생률 비교>

-FRESCO 및 FRESCO-2에서 TEAE의 발생률은 위약군보다 프루퀸티닙군에서 더 높았음(각각 98.6% vs 88.3% 및 98.9% vs 92.6%)

-FRESCO 및 FRESCO-2의 안전성 결과는 일반적으로 일치했으며, 가장 빈번하게 보고된 TEAE에 속하는 PT 또한 두 시험에 걸쳐 일치했음

-일부 TEAE가 FRESCO-2에 비해 FRESCO에서 더 빈번하게 보고되긴 했지만(예, 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군[프루퀸티닙 5 mg 3/1 군에서 49.3% vs 19.3%], 발성장애[프루퀸티닙 5 mg 3/1 군에서 37.8% vs 16.2%]), ≥ 3등급 독성의 이러한 사건의 발생률에서 뚜렷한 차이는 없었음

-중대한 TEAEs의 경우, 전체적으로 FRESCO에 비해 FRESCO-2에서 더 많은 사건의 중대한 TEAEs가 보고되었으나, 위약군과 비교해 시험군에서 발생률이 증가된 것은 아니었음. 시험군과 위약군 모두에 대해 FRESCO에 비해 FRESCO-2에서 중대한 TEAEs의 빈도가 더 높은 것은 FRESCO-2에 등록된 환자의 나이가 더 많고 기저질환이 더 많이 진행되었기 때문일 것으로 분석됨

Table 7: 2013-013-00CH1 (FRESCO) 및 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) 시험에서 시험약 노출에 대한 요약

	FRESCO		FRESCO-2	
	프루퀸티닙 5 mg 3/1 (N = 278)	위약 (N = 137)	프루퀸티닙 5 mg 3/1 (N = 456)	위약 (N = 230)
노출기간 (개월)[a]				
평균 (SD)	4.93 (3.969)	1.89 (1.522)	4.04 (3.120)	2.03 (1.362)
중앙값	3.68	1.84	3.06	1.84
최소값, 최대값	0.1, 21.9	0.1, 11.1	0.3, 19.1	0.3, 12.0
투여받은 주기의 수[b]				
평균 (SD)	5.5 (4.28)	2.2 (1.62)	4.34 (3.196)	2.32 (1.422)
중앙값 (Q1, Q3)	4.0	2.0	3.0 (2.0, 6.0)	2.0 (1.0, 3.0)
최소값, 최대값	1, 24	1, 12	1, 20	1, 13
투여받은 주기의 수 범주, n (%)				
1	23 (8.3)	39 (28.5)	58 (12.7)	59 (25.7)
2	72 (25.9)	76 (55.5)	118 (25.9)	108 (47.0)
3	19 (6.8)	4 (2.9)	57 (12.5)	29 (12.6)
4	32 (11.5)	10 (7.3)	62 (13.6)	18 (7.8)
5	16 (5.8)	4 (2.9)	23 (5.0)	8 (3.5)
6	36 (12.9)	1 (0.7)	43 (9.4)	6 (2.6)
>6	80 (28.8)	3 (2.2)	95 (20.8)	2 (0.9)

Table 11: 2013-013- 00CH1 FRESCO 및 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) 시험의 치료 후 발생한 이상사례에 대한 요약, 안전성 분석대상군

이상사례 범주	FRESCO		FRESCO-2	
	프루퀸티닙 5 mg 3/1 (N = 278)	위약 (N = 137)	프루퀸티닙 5 mg 3/1 (N = 456)	위약 (N = 230)
TEAE를 경험한 환자	274 (98.6)	121 (88.3)	451 (98.9)	213 (92.6)
≥ 3등급	170 (61.2)	27 (19.7)	286 (62.7)	116 (50.4)
치료 관련	266 (95.7)	97 (70.8)	395 (86.6)	130 (56.5)
치료 관련, ≥ 3등급	128 (46.0)	10 (7.3)	164 (36.0)	26 (11.3)
중대한 TEAE	43 (15.5)	8 (5.8)	171 (37.5)	88 (38.3)
치료 관련, 중대한 TEAE	17 (6.1)	2 (1.5)	43 (9.4)	8 (3.5)
특별 관심 대상의 이상사례	257 (92.4)	74 (54.0)	368 (80.7)	122 (53.0)
용량 감량으로 이어진 TEAE	67 (24.1)	6 (4.4)	110 (24.1)	9 (3.9)
투여 일시중지로 이어진 TEAE	98 (35.3)	14 (10.2)	213 (46.7)	61 (26.5)
치료 중단으로 이어진 TEAE	42 (15.1)	8 (5.8)	93 (20.4)	49 (21.3)
사망으로 이어진 TEAE	9 (3.2)	2 (1.5)	48 (10.5)[a]	45 (19.6)

단계	시험기간	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과

Table 12: 2013-013-00CH1 FRESCO 및 2019-013-GLOB1 (FRESCO-2) 시험에서 대표용어별 가장 빈번한 치료 후 발생한 이상사례(FRESCO-2 프루퀸티닙군에서 발생률 ≥ 10%, 모든 TEAE 열), 안전성 분석대상군

대표용어	FRESCO				FRESCO-2			
	프루퀸티닙 5 mg 3/1 (N = 278)		위약 (N = 137)		프루퀸티닙 5 mg 3/1 (N = 456)		위약 (N = 230)	
	모든 등급	≥3등급	모든 등급	≥3등급	모든 등급	≥3등급	모든 등급	≥3등급
TEAE를 경험한 환자	274 (98.6)	170 (61.1)	121 (88.3)	27 (19.7)	451 (98.9)	286 (62.7)	213 (92.6)	116 (50.4)
고혈압	159 (57.2)	60 (21.6)	21 (15.3)	3 (2.2)	168 (36.8)	62 (13.6)	20 (8.7)	2 (0.9)
무력증	35 (12.6)	2 (0.7)	3 (2.2)	0	155 (34.0)	35 (7.7)	52 (22.6)	9 (3.9)
식욕 감소	69 (24.8)	6 (2.2)	19 (13.9)	1 (0.7)	124 (27.2)	11 (2.4)	40 (17.4)	3 (1.3)
설사	69 (24.8)	9 (3.2)	7 (5.1)	0	110 (24.1)	16 (3.5)	24 (10.4)	0
갑상선저하증	46 (16.5)	0	3 (2.2)	0	94 (20.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0
피로	39 (14.0)	5 (1.8)	15 (10.9)	2 (1.5)	91 (20.0)	18 (3.9)	37 (16.1)	2 (0.9)
손바닥-발바닥 홍반성감각이상 증후군	137 (49.3)	30 (10.8)	4 (2.9)	0	88 (19.3)	29 (6.4)	6 (2.6)	0
복통	47 (16.9)	9 (3.2)	15 (10.9)	2 (1.5)	83 (18.2)	14 (3.1)	37 (16.1)	7 (3.0)
오심	21 (7.6)	1 (0.4)	12 (8.8)	0	79 (17.3)	3 (0.7)	42 (18.3)	2 (0.9)
단백뇨	120 (43.2)	9 (3.2)	34 (24.8)	0	79 (17.3)	8 (1.8)	12 (5.2)	2 (0.9)
변비	42 (15.1)	0	13 (9.5)	2 (1.5)	78 (17.1)	2 (0.4)	22 (9.6)	0
발성장애	105 (37.8)	0	2 (1.5)	0	74 (16.2)	0	12 (5.2)	0
구내염	47 (16.9)	1 (0.4)	0	0	67 (14.7)	8 (1.8)	8 (3.5)	1 (0.4)
구토	22 (7.9)	0	12 (8.8)	0	66 (14.5)	7 (1.5)	28 (12.2)	4 (1.7)
체중 감소	59 (21.2)	4 (1.4)	12 (8.8)	0	56 (12.3)	3 (0.7)	21 (9.1)	1 (0.4)
관절통	25 (9.0)	0	1 (0.7)	0	50 (11.0)	4 (0.9)	10 (4.3)	0
AST 증가	76 (27.3)	3 (1.1)	24 (17.5)	2 (1.5)	48 (10.5)	10 (2.2)	11 (4.8)	3 (1.3)
등허리 통증	42 (15.1)	5 (1.8)	9 (6.6)	0	47 (10.3)	6 (1.3)	17 (7.4)	3 (1.3)
발열	31 (11.2)	1 (0.4)	9 (6.6)	0	46 (10.1)	2 (0.4)	23 (10.0)	0
ALT 증가	62 (22.3)	2 (0.7)	15 (10.9)	2 (1.5)	47 (10.3)	14 (3.1)	9 (3.9)	1 (0.4)

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.6. 시판 후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 시험의 1차 유효성 평가변수인 OS 분석 결과, 위약군 대비 프루퀸티닙 투여군에서 임상적으로 의미 있는 OS 기간 연장이 관찰되었음. OS 중앙값은 시험군이 9.3개월, 위약군이 6.57개월로, HR은 0.65(95% CI: 0.51, 0.83; p-value <0.001)로 통계적으로 유의한 차이였음

- 2차 유효성 평가변수인 PFS 분석 결과, PFS 중앙값은 시험군이 3.71개월, 위약군이 1.84개월로, HR은 0.26(95% CI: 0.21, 0.34; p-value <0.001)로 위약군 대비 프루퀸티닙 투여군에서 PFS가 통계적으로 유의하게 증가하였음
- 이와 같은 OS 및 PFS 결과는 하위군 분석에서도 전반적으로 유사하게 나타났음. 전이 병변에 대한 선행 치료 차수(≤3차, >3차), *K-Ras* 유전자형 등에 관계없이 프루퀸티닙 투여군에 유리한 경향이 일관되게 관찰되었음
- 그 외 2차 유효성 평가 결과 중 ORR 분석에서, 시험자 평가에 따라 CR 및 PR을 달성한 환자의 수는 프루퀸티닙 투여군에서 각각 1명(0.4%)과 12명(4.3%)으로 총 13명(4.7%)이었으며, 위약군에서 CR 또는 PR을 달성한 환자는 없었음(0%). SD를 달성한 환자의 수는 위약군(17명[12.3%])보다 프루퀸티닙 투여군(160명[57.6%])에서 더 많았음. DCR 분석에서는 프루퀸티닙 투여군 173명(62.2%), 위약군 17명(12.3%)으로 유의한 차이가 확인되었음 (Odds ratio 12.159 [6.867, 21.529], p<0.001)

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전체 AEs는 위약군 대비 프루퀸티닙 투여군에서 높게 관찰되었으나 동 임상시험에서 확인된 결과는 이전의 임상들에서 확인된 프루퀸티닙 안전성 프로파일과 전반적으로 유사하였으며, VEGFR 억제제의 알려진 AEs와 일치했음
- 가장 빈번하게 보고된 TEAEs는 고혈압, 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 단백뇨, 발성장애였으며, 대부분 등급이 낮았고 관리 가능한 수준이었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당 없음

6.6. 가교자료 (신약만 해당)

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

[2013-013-00CH1(FRESCO)]

- 이전에 최소 2차 이상 항암화학요법에 실패한 mCRC가 있는 성인 환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조, 다기관 3상 임상시험이 제출되었음
  - 해당 모집단에서 전체 생존 기간 및 무진행 생존 기간은 위약군 대비 시험군에서 유의한 개선이 확인되었고, 객관적 반응률과 질병 통제율 또한 위약군 대비 시험군에서 더 높은 비율로 관찰되어 신청 적응증에 대한 프루퀸티닙의 유효성을 입증함
  - 안전성 프로파일은 이전의 임상에서 확인된 프루퀸티닙의 안전성 프로파일과 전반적으로 유사한 경향이 확인됨

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 제출

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품 등의 특성에 관한 자료

- 기허가 품목(유사품목)과의 허가사항 비교표 제출

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약㈜	허가일	
제품명	프루자클루캡슐 1, 5밀리그램 (오시머티닙메실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	v2.2 (2025.09.09.)
주성분 및 함량	이 약 1캡슐 중 주성분 '프루퀸티닙'(별규) 1mg, 5mg		
효능·효과 (변경)	이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있는 전이성 결장직장암 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
• 출혈 • 고혈압 • 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES) • 위장관 천공 • 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(PPES) • 단백뇨	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 설명서 ·전문가용 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 동맥 혈전 색전증 사례 • 상처 치유 장애 • 동맥류 및 동맥 박리	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·환자용 설명서 ·전문가용 설명서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)