의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024. 1. 30.	접수번호	20230197185, 20230197171
신청구분		신약, 희귀의약품		
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		
최종 허가 사항	허가일자	2025.3.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국(2023.11.8.) 유럽(2024.6.20.)		
허가부서		의약품허가총괄과	허가담당자	신나예 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장
심사부서		혁심제품심사팀(안유, 기시) 의약품안전평가과(RMP)	심사담당자	(안유) 엄소영 주무관(임상), 서지연 실무관(비임상), 임숙 연구관, 박재현 과장 (기시) 임지윤 실무관, 김지현 연구관, 박재현 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김혜민 심사원, 조경진 사무관, 김정연 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 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. 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/24시간	• 단백뇨가 완전히 회복되거나 1g/24시간(1등급) 미만이 될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 2g/24시간 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 전이효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노 전이효소(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	3등급	• 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중

이상반응		지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 3등급 기타 이상반응을 나타내는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	4등급	이 약의 투여를 중단한다. 독성이 1등급 또는 베이스라인으로 회복되고 치료의 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는 경우 표 1에 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 빈도에 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 감염 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 감염 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 보고된 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 약

으로 치료받은 환자에서 간담도 장애는 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다(3등급 이상 간 기능 검사 이상의 발생률은 이약 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 발생시간의 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)가 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 안된다.

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 보관한다. 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 아니다.

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
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 치료받은 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

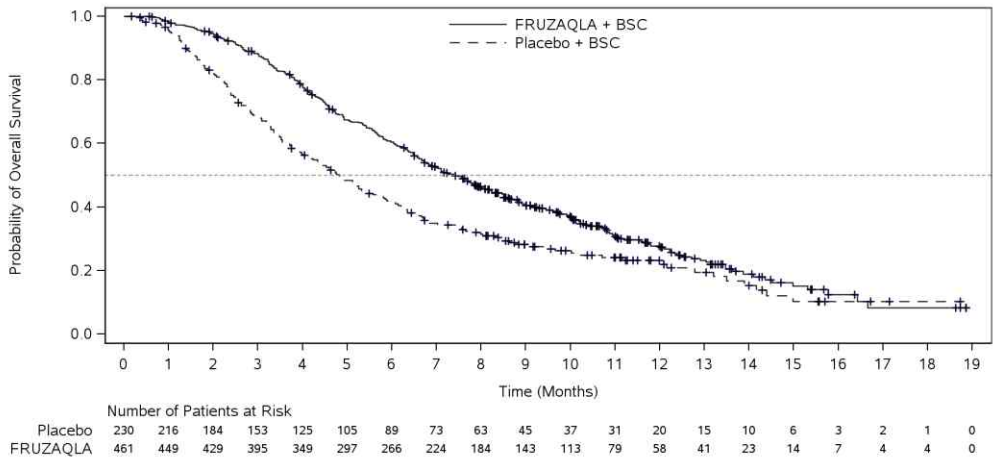
상태(정상형 vs. 변이형), 전이성 질병의 유병기간(18개월 이하 vs. 18개월 초과)에 따라 층화되었다.
미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행능력(PS) 점수 ≥ 2점, 좌심실 박출률 ≤ 50%, 수축기 혈압 > 140mmHg 또는 확장기 혈압 > 90mmHg, 요단백 ≥ 1g/24h 또는 체중 40kg 미만인 환자는 제외되었다.
무작위 배정된 환자 691명에서, 연령 중앙값은 64세(범위: 25-86세)였고, 47%가 65세 이상이었다. 환자의 55.7%는 남성이었고, 80.9%가 백인이었으며, ECOG PS가 0(43.1%) 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-2 시험에서 확인된 유효성 결과

평가변수	이 약+BSC (N=461)	위약+BSC (N=230)
OS		
중앙값, 개월 (95% CI)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
위험비 [1] (95% CI)	0.66 (0.55, 0.80)	
p-값 [2]	< 0.001	
PFS[3]		
중앙값, 개월 (95% CI)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
위험비 [1] (95% CI)	0.32 (0.27, 0.39)	
p-값 [2]	< 0.001	

약어: CI=신뢰구간; HR=위험비; N=환자 수; OS=전체 생존기간; PFS=무진행 생존기간; BSC=최적지지요법
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-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.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30° C) 보관, 제조일로부터 30개월

○ 제조원

수입(수입자), 한국다케다제약(주), 서울특별시 송파구 올림픽로 300 37층(신천동, 롯데월드타워)
전공정위탁제조(제조의뢰자), Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Ireland, 아일랜드
전공정위탁제조(제조자), STA Pharmaceutical Switzerland SA, Rue du Pré-Jorat 14, 2108 Couvet, 스위스, (전공정)
일부공정위탁제조(제조자), STA Pharmaceutical Switzerland SA, Rue du Pré-Jorat 14, 2108 Couvet, 스위스, (원료칭량~캡슐충전 및 1차 포장)
일부공정위탁제조(제조자), HUTCHMED (Suzhou) Limited, Building C32, No. 188 Dongping Street, Suzhou Industrial Park, Suzhou, Jiangsu 215123, 중국, (원료칭량~캡슐충전, 2차 포장)
일부공정위탁제조(제조자), Wuxi STA Pharmaceutical Co., Ltd., No. 8, Xinrui Road, Xinwu District, Wuxi, 214028, 중국, (1차 포장)
일부공정위탁제조(제조자), Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, 98 CD36, Ireland,아일랜드, (2차포장)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 프루퀸티닙

- 등록번호 : 수108-12-ND

- 제조소 명칭 : Tianjin Asymchem Pharmaceuticals Co., Ltd.

- 제조소 소재지 : No. 71, Xinye 7th Avenue, TEDA WEST Tianjin, 300462, P.R. China (중국)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제7조의2제1항제1호에 따른 위해성 관리계획 제출 대상에 해당함 <붙임 2 참조>

○ **(기타)** 신약, 희귀의약품

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 그 밖에 의약품 등의 품목허가·신고 등에 필요한 자료 사전검토(접수번호 20230115839)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2024.1.30.	-	-	-	-	2024.1.30.
보완요청 일자	2024.4.26. 2025.2.11.	2024.4.19. 2025.2.7.	2024.4.19. 2025.2.7.	2024.4.23. 2025.2.10.	2024.6.18.	2024.4.26.
보완접수 일자	2025.1.20. 2025.2.21.	2025.1.20. 2025.2.21.	2025.1.20. 2025.2.21.	2025.1.20. 2025.2.21.	2024.9.13.	2025.1.20.
최종처리 일자	2025.3.6.	-	-	-	-	2025.3.6.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 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

-제2조제5호 희귀의약품 및 제7호 신약

-신약 신청, 희귀의약품 지정, 신속심사대상 지정

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 기존 치료제로 질병이 진행되거나 내약성이 없는 전이성 대장암 치료제로서 희귀의약품신약에 해당함 (희귀의약품 및 신속심사대상 지정 품목임)

- 3상 임상시험자료 2건 제출(핵심 임상 1건, 비핵심 임상 1건) 및 가교 면제대상임

- 신청 효능효과는 제출된 핵심3상임상시험의 선정기준과 동일하게 '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'로 유럽허가사항과 동일함

- 대장암(CRC)은 전세계 남녀 모두에서 세 번째로 흔하게 발생하는 암으로 암으로 인한 사망원인 순위에서 2번째임. 발생률은 북미, 유럽, 동아시아에서 가장 높은 것으로 관찰되었고, 치료법 발전과 선별검사 및 검진을 통한 조기 발견 프로그램이 도입되어 2012년 이후 사망률은 감소하여, 5년 전체 생존률(OS)은 약 65%이지만, 전이성 대장암 환자의 5년 OS는 약 15%로, 특히 표준치료를 받은 후 진행된 mCRC 환자를 위한 치료 옵션은 여전히 제한적이며, 삶의 질 만족도를 적정한 수준으로 유지하면서 생존기간을 연장할 수 있는 새로운 치료에 대한 요구가 있음

- 전이성 직장결장암(mCRC) 환자에 대한 확립된 1차 및 2차 전신치료에는 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 요법을 이용한 세포독성 화학요법이 포함됨. 이러한 제제는 베바시주맙, 애플리버셉트 또는 라무시루맙과 같은 항 VEGF제제와 함께 투여하거나, RAS wild-type (WT) 종양을 보유한 환자의 경우 세툭시맙과 같은 항 EGFR 치료와 함께 투여 가능함. 산발적인 진행성 CRC 환자의 일부는 불일치 복구 결함(dMMR) 또는 고도 현미부수체 불안정성 (MSI-H)을 보유하고 있으며, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙(항 PD-1 억제제)으로 허가된 면역치료를 받기에 적합함. BRAF V600E 돌연변이 종양을 가진 특정 환자에 대해서는 추가적으로 엔코라페닙+세툭시맙 병용요법이 허가됨.

- 후속 치료옵션에는 트리플루리딘/티피라실(TAS-102, 론서프정) 또는 레고라페닙이 포함되나, 표준치료에 실패한 후, 현재 표준요법은 없는 상태로 이전 약물을 재투여받게 되므로 해당 환자에서는 충족되지 않은 의학적 필요성이 있음. 신청 적응증은 4차 치료제로서 기존 치료제로도 재발성 불응성인 환자들을 대상으로 하므로 실제 해당 치료차수에 해당하는 환자의 5년 생존율은 매우 낮을 것으로 예상되므로 해당 환자의 치료 옵션은 제한적일 것으로 사료됨. 따라서 신청품목은 희귀의약품으로서 생명을 위협하거나 심각한 중증질환으로 기존 치료법이 없음

- 신청 품목은 현재 미국, 유럽, 일본 등에서 허가되었고, 유럽, 일본은 국내 신청 사항과 동일하게 FRESCO-2 임상을 근거로 레고라페닙 및/또는 트리플루리딘/티피라실로 치료받은 환자 대상으로 허가되었음. 2023.5월 발표된 범아시아적 적용 ESMO 임상진료지침에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸 및 생물학적 제제로 이전에 치료받은 환자에서의 추가 옵션으로 프루퀸티닙이 포함되어 있음.

- 프루퀸티닙으로 실시된 비임상시험은 약리학, 안전성 약리학, PK 특성 및 독성학 특성을 적절히 규명하였음. 다만, OECD GLP 규정하에 실시된 비임상 시험은, hERG 분석, 랫드와 개 대상 13주 반복투여독성시험, 유전독성시험, 광독성시험. 배태자 발생 독성시험(US FDA GLP 따름)이며, 나머지 시험은 중국의 NMPA GLP만을 준수하여 중국에서 수행되었음. hERG 분석(중국 Wuxi Apptec), 13주 반복투여독성시험(중국 Covance Pharmaceutical R&D). 광독성시험(중국 Innostar)을 실시한 시험 시설은 데이터 상호 인정 국가에 속하지는 않지만, OECD GLP 준수에 대해 벨기에 및 네덜란드 보건당국의 감사를 받은 것으로 확인됨.

- 13주 반복투여 독성시험에서 주요 표적장기는 간, 신장, 위장관, 부신, 흉선, 비장, 림프절, 골수(흉골), 대퇴골 및 치아로 확인되었고, 제출된 프루퀸티닙의 약리 시험 결과들을 검토한 결과, 이는 프루퀸티닙이 특정 키나아제를 선택적으로 억제하는 약리 기전에 기인한 것으로 유추할 수 있음. 독성시험에서 확인된 STD10, HNSTD, LOAEL, NOAEL 용량은 환자 집단의 치료용량으로 환산하면 노출 배수가 낮지만, 이는 임상 개발 동안 임상 안전성 모니터링을 용이하게 하는 기초자료가 되었다고 사료됨. 다만, 배태자 발생에 대한 NOAEL(0.025 mg/kg/day, AUC0-t 114 ng·h/mL, Cmax 18.7 ng/mL)은 60 kg 환자 기준, 5 mg/day 프루퀸티닙 임상 용량에 기반하여 체표면적 환산 시(3.08 mg/m2), 임상 용량의 0.048배, 임상 용량 노출 기준로 환산 시(AUC0-t 5717 ng·h/mL,

Cmax 288 ng/mL), 임상 용량의 0.02배(AUC0-t)와 0.065배(Cmax)로, 매우 낮은 노출 배수에서 태자에 대한 독성 및 기형이 관찰됨에 따라 신청 사항에 임신 중 해당 약물의 사용에 대한 위험성이 반영됨

- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험 2019-013-GLOB1(FRESCO-2)는 불응성 mCRC가 있는 성인환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전세계, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 시험임
- FRESCO-2에서 1차 및 2차 치료에서 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항VEGF 치료제 또는 항EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있고, 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙으로 치료시 질환이 진행되었거나 내약성이 없는 전이성 결장직장암 성인 환자에서 위약에 비해 프루퀸티닙을 투여받은 mCRC 환자에서 1차 유효성평가변수인 OS hazard ratio가 0.662 (95%CI: 0.549, 0.800, p<0.001)로 이 약 투여군은 위약 대비 사망 위험이 34% 감소하였고, OS 중앙값에서 이 약 투여군이 7.4개월(95%CI: 6.7, 8.2)로 위약군의 4.8개월(95%CI: 4.0, 5.8) 대비 유의하게 증가함. 또한 모든 주요 2차 평가변수에서 통계적으로 유의미한 개선이 나타남.
- 동 품목은 신청 적응증 대상 환자를 대상으로 한 핵심 3상 임상시험 결과 1차 유효성 평가에서 임상적 유의한 개선을 나타내었고, 항암화학요법과 항 VEGF 치료제 또는 항 EGFR 치료제 및 기허가된 레고라페닙 또는 론서프에 불응한 환자에 대해 미충족 치료기회 제공하능한 임상적 요구가 있는 품목으로 판단됨

[약어 및 정의]

3/1	3 weeks on/1 week off treatment
3L	third-line
3L+	third-line or later
ADR	adverse drug reaction
AE	adverse event
AESI	adverse event of special interest
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BA	bioavailability
BCRP	breast cancer resistance protein
BMI	body mass index
BRAF	B-Raf proto-oncogene
BSC	best supportive care
CFDA	China Food and Drug Administration
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval
CL/F	apparent clearance
Cmax	maximum observed plasma concentration
CMC	chemistry, manufacturing, and controls
CR	complete response
CRC	colorectal cancer
CrCL	creatinine clearance
CSR	clinical study report
CT	chemotherapy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	cytochrome P450
DCO	data cutoff date

DCR	disease control rate
DDI	drug-drug interaction
DLT	dose-limiting toxicity
dMMR	deficient mismatch repair
DoR	duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EOP2	End-of-Phase 2
E-R	exposure-response
EU	European Union
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	leucovorine-5-fluorouracileirinotecan
FOLFOX	leucovorine-5-fluorouracile-oxaliplatin
FOLFOXIRI	leucovorine-5-fluorouracile-oxaliplatine-irinotecan
GI	Gastrointestinal
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HI	hepatic impairment
HML Suzhou	HUTCHMED (Suzhou) Limited, China
HR	hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
I/E	Inclusion/exclusion
IBD	International Birth Date
IC50	50% inhibitory concentration
ICF	Informed consent form
ISAS	integrated safety analysis set
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	intent-to-treat
JNDA	Japan New Drug Application
LFT	liver function test
LVEF	left ventricular ejection fraction
MAA	Marketing Authorization Application
Max	maximum
mBC	metastatic breast cancer
mCRC	metastatic colorectal cancer
mOS	median overall survival
MSI-H	microsatellite instability-high
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NDA	New Drug Application
NRG	Name Review Group
NTRK	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PBPK	physiologically based pharmacokinetic(s)
PD	pharmacodynamics
PDCO	Paediatric Committee
PFS	progression-free survival

P-gp	P-glycoprotein
PK	pharmacokinetic(s)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PO	oral(ly)
PopPK	population pharmacokinetic(s)
PR	partial response
PRES	posterior reversible leukoencephalopathy syndrome
PS	Performance Status
PSP-1	Agreed Pediatric Study Plan
QD	once daily
QoL	quality of life
QTc	heart-rate-corrected QT interval
QTcF	Fridericia-corrected QT
RAS	rat sarcoma
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1
RI	renal impairment
RP2D	recommended Phase 2 dose
SAE	Serious adverse event
SAWP	Scientific Advice Working Party
SD	stable disease
Shanghai STA	Shanghai STA Pharmaceutical Product Co, Ltd
TAS-102	trifluridine/tipiracil
TEAE	treatment-emergent adverse event
TKI	tyrosine kinase inhibitor
Tmax	time to reach the maximum observed plasma concentration
TTD	time-to-deterioration
ULN	upper limit of normal
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
Yiling	Beijing Yiling Bio engineering Technology Co, Ltd

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : 프루퀸티닙은 퀴나졸린 계열의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3을 포함하여 혈관내피성장인자 수용체(VEGFR)의 선택적 억제제임. VEGFR을 통해 이루어지는 VEGF에 의한 신호전달은 종양 혈관 생성과 종양 성장에서 핵심적인 역할을 하며, VEGF 신호전달 경로의 표적화는 결장직장암을 포함한 항암 치료에 대해 잘 인정되고 있는 전략임

1.2. 기원 및 개발경위

- 프루퀸티닙(HMPL-013)은 HUTCHMED Limited(전신, Hutchison MediPharma Limited)에서 개발한 소분자 항종양 퀴나졸린 계열 티로신 키나제 억제제(TKI)로, VEGFRs-1, -2 및 -3의 선택적인 강력한 억제제임. VEGFR을 통한

VEGF의 신호전달은 종양 혈관신생에서 주요 역할을 하며, VEGF 신호전달 경로를 표적으로 삼는 것은 항암요법에서 널리 수용되는 전략임

- VEGF 계열에는 여러 구성원이 있으며, 그 중에서 VEGF-A는 VEGFR-1 및 VEGFR-2에 주로 결합하여, 생리학적, 병리학적 및 종양 혈관신생으로 이어짐. VEGF-C/D 및 각 수용체 VEGFR-3도 초기 배형성 동안 혈관신생을 조절할 수 있지만 주로, 림프혈관신생 조절에 관여함
- 프루퀸티닙의 임상 개발 프로그램은 제안되는 적응증을 뒷받침하도록 설계되었으며 24건의 완료되거나 진행 중인 시험으로 구성됨[임상 단일요법 시험 8건, 임상 병용요법 시험 6건, 임상약리학 시험 9건(건강인 대상 7건 및 암 없이 장기 손상 시험대상자 대상 2건), 시판후 시험 1건]
- 핵심임상시험 2019-013-GLOB1(FRESCO-2)는 불응성 mCRC가 있는 성인환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전세계, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 시험임
- 중국(2018.9.4.), 미국(2023.11.8.), 유럽(2024.6.20.), 일본(2024.9.24.) 허가되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 대장직장암(CRC)은 주된 글로벌 건강 문제의 하나이며 남녀 모두에서 세 번째로 하게 진단되는 악성 종양이고 전세계에서 두 번째로 흔한 암 관련 사망 이유임. 2020년에 전세계에서 190만 건의 새로 진단된 증례와 935,000건의 사망이 추정되었으며 이는 모든 신규 암 증례 및 암 관련 사망의 약 10%를 나타내는데 북아메리카, 유럽 및 동아시아에서 가장 높은 발생률이 관찰되었음. 2016년 암 레지스트리에 보고된 바에 따르면 유럽에서 CRC 환자의 약 22%는 스크리닝 프로그램이 확립된 나라에서 초기 진단 시점 당시 IV기였으며 스크리닝 프로그램이 확립되지 않은 나라의 경우 이 비율은 35%까지 증가함.
- 사망률은 2012년 이후로 감소 중인데 보다 개선된 스크리닝과 조기 검진 프로그램 뿐만 아니라 더 많은 환자들에게 질병 관리의 연장과 심지어 치유의 기회를 허용하는 전신 요법을 포함한 더 나은 치료 접근의 이용 가능성에 기인함. CRC 환자에 대한 5년 전체 생존(OS) 비율은 약 65%인 반면 mCRC 환자의 5년 OS 비율은 약 15%에 불과함. mCRC의 치료 옵션은 특히 표준 요법에서 진행한 후에도 제한적으로 남아있으므로, 우수한 삶의 질(QoL)을 유지하는 동시에 생존율을 연장할 수 있는 새로운 치료가 필요함
- CRC의 세계적인 연령 표준화 발생률은 19.5/100,000명으로 추정되는데 남성의 경우 23.4/100,000명, 여성의 경우 16.2/100,000명으로 추정됨. 위험 요인, 검진 및 진단 실행의 차이로 인해 발생률은 나라마다 차이가 있음.
- (현재 치료법) mCRC 환자의 기존 관리는 종양학에 대한 NCCN 임상 현장 지침 및 전이성 대장직장암 환자 관리에 대한 ESMO 합의 지침에 기술되어 있음. 대부분의 증례에서 mCRC는 수술로 치료될 수 없어, 치료 원칙은 일차적으로 QoL을 유지하는 동시에 질병의 진행 제어 및 생존율 연장을 목표로 하였음. mCRC 환자에 대한 기존의 1차 및 2차 전신 치료에는 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 요법을 동반한 세포독성 화학요법이 포함됨. 이러한 요법은 베바시주맙, 애플리버셉트 또는 라무시루맙 같은 다른 항-VEGF 또는 항-VEGFR 2 또는 RAS WT 종양 환자의 경우 세툭시맙 또는 파니투무맙 같은 항-EGFR 요법과 병용투여 또는 단독 투여할 수 있음. 산발적 진행성 CRC 환자의 적은 비율(3% ~ 5%)이 불일치 복구 결핍(dMMR) 또는 높은 미부수체 불안정(MSI-H)을 보이며 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙을 사용함. B-Raf 원 종양형성유전자(BRAF) V600E 돌연변이 종양이 있는 환자(8% ~ 12%)에 대해서 세툭시맙과 엔코라페닙의 병용요법이 추가 승인됨. 후속 치료 옵션에는 트리플루리딘/티피라실(TAS-102)(이하 TAS-102) 또는 레고라페닙이 포함됨. 표준 요법 실패 후, 현재 표준 치료는 없으며 추가 요법을 받기에 충분한 환자들은 가용 임상 시험에서 치료에 대해 고려되거나 이전에 처방된 약물로 재투여받고 있음. 따라서 mCRC에서 1차 및 2차 병용요법에 실패한 후 이용 가능한 나머지 옵션은 거의 없으며, 의사들은 항-VEGFR 활성을 갖는 다제 TKI인 스티바르가(레고라페닙) 또는 플루오로피리미딘인 론서프(TAS-102)를 베바시주맙과 병용하거나 단독으로 처방함. 두 요법 모두 독성 및 불량한 내약성 프로파일로 인해, 환자들은 흔히 용량을 감량하거나 치료를 일시중지/중단해야 함. 이러한 요법은 위약에 비해 최대 1-2개월의 전체 생존율(mOS) 중앙값 개선을 나타낼 뿐이며, 특정 이상사례(AE)에 대한 환자의 내약성에 의존하여, 의사들은 이러한 요법을 번갈아 배열함. 일단 환자가 레고라페닙 및/또는 TAS-102에 실패하거나 내약성이 없게 되면 다른 승인된 옵션은 없음. 의사

들은 서로 다른 화학 조합을 시도하거나 환자에게 보조 치료를 제공할 수도 있으며, 이러한 환자에 대해 충족되지 않은 유의한 임상 요구가 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 특이사항 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 가교시험 면제 관련 질의 사전검토(20230115839)

신청품목의 대상환자(3차 치료제에 실패한 전이성 대장암)는「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」[별표6]의 나목의 표준요법 또는 이에 준하는 치료법이 없으며, 표준요법 등에 실패한 후 사용하는 경우에 해당하여 가료자료 면제 대상이 될 것으로 판단됩니다. 다만, 품목허가 심사 시점에 대상질환의 치료제 현황 등에 따라 동 규정 적용에 대한 추가 검토가 필요할 수 있음을 알려드립니다.

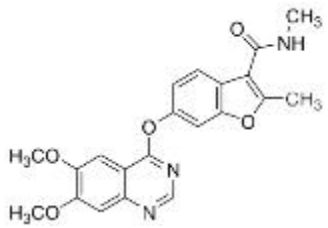
- 신속심사 대상 지정(23.11.3)
- 희귀의약품 지정(24.1.12)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 프루퀸티닙
- 일반명 Fruquintinib
- 분자식 $C_{21}H_{19}N_3O_5$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 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

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	1차: LDPE 백 2차: 3중호일백(PET/ALU/PE)	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	1차: LDPE 백 2차: 3중호일백(PET/ALU/PE)	유의적 변화 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	30℃/65% RH	21캡슐/45mL HDPE 병 (cap: 39.04mm, PP)	유의적 변화 없음
가속시험	40℃/75% RH	21캡슐/45mL HDPE 병 (cap: 39.04mm, PP)	유의적 변화 없음

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
  - 저장방법: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
  - 사용기간: 제조일로부터 30개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 저장방법 및 사용기간 설정 근거자료를 제출하였으며, 검토한 결과 적합함

4. 독성에 관한 자료

- 프루퀸티닙의 일부 비임상시험은 NCDSER(National Shanghai Center for New Drug Safety Evaluation and

Research)에서 NMPA(국가 약품 감독관리국(National Medical Products Administration)으로, 이전에 CFDA(중국 식품 의약품 관리 총국(China Food and Drug Administration))로 알려짐)의 GLP를 준수하여 실시하였는데, <의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처 고시)>의 제7조4항에 따라 비임상시험을 실시한 시험기관이 OECD의 회원국이 실시한 비임상시험관리기준(GLP) 실태조사에 적합하였음을 확인할 수 있는 자료가 품목허가 검토 당시 제출되지 않아 자료 보완 요청하였으며, 이에 신청사는 비임상시험 실시 시험기관인 NCDSER에 대한 FDA의 EIR(Establishment Inspection Report)과 (네덜란드 규제기관이 확인한) OECD의 GLP 준수 기관 입증 증명서를 제출하여 위의 규정에 적합함을 입증하였음

4.1. 독성시험자료 개요

시험물질 : 프루퀸티닙							
시험 종류	**종 및 계통**	**투여 방법**	**투여 기간**	**용량**	**GLP 준수**	**study #**	**결과**
단회 투여 독성	랫드/ 스프래그 돌리	경구 위관 영양	단회 투여	0, 2000 mg/kg	NMPA[b]	0849AD1	1) 사망 없음 2) 일반 증상: 설사, 체중 증가의 감소 3) 육안 부검 소견: 위 점막 측 반점, 담관 및 십이지장 확장 4) 조직병리학적 소견: 위와 십이지장의 다병소성 출혈 및 점막 울혈, 담관 점막 표면 상피 세포의 경증 과다형성 및 괴사, 담관 및 십이지장 점막의 염증 세포 침윤
	개/ 비글	경구 위관 영양	단회 투여	1000 mg/kg	NMPA[b]	0849AD2	1) 사망 없었음 2) 일반 소견: 활동 감소, 먹이 섭취량 감소, 설사, 혈변 관찰. 암컷은 22일까지 투여 전 체중이 복구되었으나, 수컷은 투여 전보다 더 낮았음 3) 임상 병리학 또는 육안 관찰: - 암컷에서 프루퀸티닙과 관련 변화는 확인되지 않았음 - 수컷에서, 관찰 기간 종료 시 헤모글로빈(HB), 헤마토크리트, 알부민(ALB) 및 알부민/글로불린 비(A/G)의 감소가 확인되었음. 4) 육안 부검 소견: 수컷에서 십이지장, 맹장, 대장 및 직장의 출혈, 십이지장, 맹장, 대장 및 직장 점막의 다병소성 국소 출혈 5) ECG 검사: 주목할 만한 변화는 관찰되지 않았음
반복 투여 독성	랫드/ 스프래그 돌리	경구 위관 영양	4주 매일 투여	0, 2, 20, 60 mg/kg/day	NMPA[b]	0849RD1	1) 주요 표적장기: 간, 신장, 부신, 흉선, 비장, 위, 십이지장, 골수(복장뼈) 및 대퇴골 포함되었음. 간, 신장, 흉선의 변화를 제외하고, 모든 조직병리학적 소견은 회복 기간 종료 시 해소되었음 2) 반복적인 경구투여 후 축적 또는 노출의 성별 차이는 관찰되지 않았음 3) 프루퀸티닙과 관련된 이상 소견은 없었음
	랫드/ 스프래그 돌리	경구 위관 영양	13주 매일 투여[c]	0, 0.3, 0.6, 1.2/2.4 mg/kg/day	OECD, US FDA, NMPA[d]	8426159	1) 안과 및 육안적 관찰사항: 관련 소견 확인되지 않았음 2) 임상 관찰 사항: 이상 치아(파절, 부정 교합 또는 손실)가 확인, 치아 변색(노란색 또는 희색), 마른 외모 및 굽은 자세가 관찰됨 3) 저체중/체중 감소 관찰: 회복기간동안 체중 영향의 가역성을 보여주었음 4) 임상 병리학 영향: 모든 용량 수준에서 탈수, 전해질 손실, 간세포 및/또는 간담도 변화 관찰됨. 회복 기간 29일까지 가역성의 증거를 나타냈음 5) 흉선 무게 감소가 확인되었으며, 회복 동물에서도 흉선 무게 감소가 지속되었음. 6) 현미경 소견: 부신, 비장, 장간막 림프절, 간, 브루너선(십이지장), 대퇴골, 골수(대퇴골 및 복장뼈) 및 아래 절치에서 확인. 회복 동물에서, 1.2/2.4 mg/kg/day 투여군에서 비장 및 장간막 림프절의 소견, 절치의 소견은 지속되었음. 7) 정자 분석 파라미터: 투여 또는 회복 단계 동안 프루퀸티닙과 관련 영향은 확인되지 않았음
	랫드/ 스프래그	경구 위관 영양	26주 매일 투여	0, 0.5/0.25[e], 1.5/0.75[e], 5/3/1.5[f], 10/6[g]	NMPA[b]	1054RD1	1) 주요 표적 장기: 간, 신장, 부신, 흉선, 비장, 골수(복장뼈) 및 대퇴골 2) 반복적인 경구 투여 후 노출의 축적 또는 성별 차이는 관찰되지 않았음

시험물질 : 프루퀸티닙								
시험 종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	GLP 준수	study #	결과
		돌리			mg/kg/day			
		개/ 비글	경구 캡슐	4주 매일 투여	0, 0.03, 0.1, 0.3 mg/kg/day	NMPA[b]	0849RD2[h]	1) 주요 표적 장기: 간, 신장, 위장관, 부신, 흉선 및 비장 2) 반복투여 28일 노출 후, 약한 축적이 관찰되었음. 노출에서 분명한 성별 차이는 관찰되지 않았음.
		개/ 비글	경구 캡슐	13주 매일 투여	0, 0.03, 0.06, 0.12 mg/kg/day	OECD, US FDA, NMPA[d]	8449374	1) 모든 동물: 예정 희생일까지 생존 2) 안과 관찰사항, 체온, 신경학적 검사, 혈압, 호흡률, 맥박산소측정 또는 ECG 측정: 관련 영향 확인되지 않았음 3) 임상 관찰사항: 붉은색으로 변색된 구강 점막, 구강 점막 궤양 및 갈색 치아 4) 중등도의 체중 감소 확인: 회복 단계동안 체중에 대한 영향이 해소되었음. 5) 먹이섭취량의 감소: 회복 단계동안 해소 6) 응고 및 임상 화학 소견: 피브리노겐 및 글로불린 농도 증가, A/G 감소가 관찰되었으나 회복 단계에서 가역성의 증거를 보였음. 7) 혈액학 또는 소변검사 결과: 관련 소견 관찰되지 않았음 8) 장기 무게 및 육안검사: 관련 영향은 확인되지 않았음 9) 현미경 소견: - 최종 희생 동물: 부신, 대퇴골 및 대퇴골 골수에서 프루퀸티닙과 관련 소견이 확인 - 회복 희생 동물: 부신 사구층 내 공포 형성 증가 소견 지속. 대퇴골 및 대퇴골 골수의 변화는 완전히 회복되었음. 10) 투여 또는 회복 단계 동안 정자 분석 파라미터: 프루퀸티닙과 관련된 영향은 확인되지 않았음.
		개/ 비글	경구 캡슐	39주 매일 투여	0, 0.01, 0.03, 0.1/0.06[i], 0.2/0.12[i] mg/kg/day	NMPA[b]	1054RD2	1) 0.01, 0.03, 0.1/0.06 mg/kg/day, 0.2/0.12 mg/kg/day 용량군 수컷 - 예정된 부검 시까지 생존했음 - 이상 징후는 확인되지 않았음 - 회복 단계 동안 이상 징후는 확인되지 않았음 2) 0.2/0.12 mg/kg/day 용량군의 암컷: - 활동 및 먹이섭취량 감소, 물변 및/또는 변색된 대변(붉은색) 확인. 대조군 대비 평균 체중의 유의한 감소 확인 - 사망의 주요 원인; 프루퀸티닙 치료와 관련된 간독성, 신독성, 위장관 독성 및 면역억제로 인함 3) 심박수 감소: 이상 변화는 확인되지 않았음. 4) WBC의 유의한 감소, ALB 및 A/G의 유의한 감소가 확인되었으나, 회복 기간 종료 시 베이스라인으로 회복되었음. 5) 소변검사, 잠혈 검사 또는 골수 도말 평가: 관련 소견은 확인되지 않았음 6) 조직병리학 평가: 프루퀸티닙과 관련한 영향이 나타났음. 간세포 비대, 경증의 간세포 국소 색소 침착 및 대퇴골 골간단 성장판 과다형성이 관찰되었음. 회복 시 프루퀸티닙과 관련한 이상 조직병리학적 소견은 확인되지 않았음.
유전독성	복귀돌연변이	살모넬라 티피뮤리움	시험관내	-	(S9 유무) 0, 5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/plate	OECD, MHRA[j]	8456880	살모넬라 타이피뮤리움 균주(TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537에서 유전독성 확인되지 않았음
	염색체이상	중국햄스터 난소세포	시험관내	-	(군 1) 0, 10, 25, 40, 45, 50 (군 2) 0, 10, 30, 45, 50 (군 3) 0, 2, 8, 20, 25 μg/mL	OECD, MHRA[j]	8456884	(군 1) -S9/3hrs+17hrs 회복 (군 2) +S9/3hrs+17hrs 회복 (군 3) -S9/20hrs 모든 용량군에서 유전독성이 없었음
	소핵	랫드/ 스프래그	경구 위관영양	3일 매일 용량	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	OECD, MHRA[j]	8456891	유전독성이 없었음

시험물질 : 프루퀸티닙								
시험 종류		종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	GLP 준수	study #	결과
		돌리						
생식·발생 독성		랫드/스프래그 돌리	경구 위관 영양	(M)교미4주전~안락사 전일 (F)교미2주전~GD7	(수컷) 0, 0.3, 1, 3 mg/kg/day, (암컷) 0, 0.05, 0.15, 0.5 mg/kg/ day	NMPA[b]	1054RA1	• 수컷 및 암컷에 대한 수태능 영향은 확인되지 않았으나, 재흡수 및 착상 후 소실의 횟수와 백분율이 증가하고 생존 가능한 태자의 수와 백분율이 감소하는 것으로 관찰되었음 • NOAEL: 수컷 3 mg/kg/day, 암컷 0.5 mg/kg/day, 조기 배 발생 0.15 mg/kg/day
		랫드/스프래그 돌리	경구 위관 영양	GD6 ~ GD17	0, 0.05, 0.25, 1.25 mg/kg/day	Non-GLP	8449386	• 사망, 임상 관찰사항: 모든 용량군에서 프루퀸티닙 관련 영향 확인되지 않았음. • 평균 체중 증가의 감소: GD6 ~ GD18의 모든 용량군에서 대조군 대비 0.05, 0.25, 1.25 mg/kg/day 군에서 17, 20, 43%가 확인. 이는 평균 먹이섭취량 감소 및 제왕절개 시 확인된 착상 후 소실 증가에 상응했음 • 평균 먹이 섭취량: 모든 투여군에서 대조군 대비 0.05, 0.25, 1.25 mg/kg/day 투여군에서 GD6~GD18 각각 14, 10, 9% 감소 • 제왕절개 파라미터: 프루퀸티닙 관련 영향 확인. 모든 투여군에서 생존 태자 수와 임신 자궁 무게가 용량 반응적 방식으로 대조군 대비 감소했고, 모체 체중 증가의 감소는 배태자 소실에 기인함 • 태자의 외부 이상: 0.25 mg/kg/day 군의 4/6개 한배새끼에서 프루퀸티닙과 관련 태자 외부 변이 및 기형(부종의 변이와 전신 부종, 뇌막류, 돌출 혀, 짧은 꼬리의 기형 포함). • 0.05 mg/kg/day 군에서 태자 이상 확인되지 않았고, 1.25 mg/kg/day 투여군에서 프루퀸티닙 관련 독성으로 인해 평가에 이용할 수 있는 태자는 없었음
		랫드/스프래그 돌리	경구 위관 영양	GD6 ~ GD17	0, 0.025, 0.1, 0.25 mg/kg/day	US FDA[k]	8449387	• 모체 및 태자의 프루퀸티닙 관련 영향이 발생. 생존 태자 수의 감소, 태자의 외부, 내장 및 골격 이상 관찰되었음. (외부 이상: 머리 및 꼬리 기형과 부종 / 내장 평가: 위치 이상 또는 빈 혈액 맥관구조의 기형 증가 / 골격 평가: 척추 이상 증가, 비골화된 앞다리 중수골 및/또는 수지골과 같은 변화의 발생률이 증가) • 모체 독성 및 배태자 발생의 NOAEL: 각각 0.1 mg/kg/day 및 0.025 mg/kg/day
발암성		발암성 시험은 수행되지 않았음						
의존성		프루퀸티닙은 중추신경계에서 활성이 없기때문에 의존성 시험은 필요하지 않았음.						
국소내성		프루퀸티닙의 국소내성은 랫드 및/또는 개에 대한 반복투여독성시험의 일환으로 ICH M3(R2)에 따른 임상 징후 평가와 위장관의 육안 및 현미경 평가를 통해 평가되었다.						
면역독성	항원성 기타면역독성	면역계에 대한 잠재적 영향은 랫드 및 개에 대한 반복투여독성시험에서 평가되었고 임상 병리학 평가의 표준 패널, 림프 기관 및 조직의 육안 평가, 장기 무게(흉선 및 비장), 그리고 면역 기관의 현미경 평가(흉선, 비장, 하악 및 장간막 림프절, 골수 및 페이어판)로 이루어졌다.						
기타독성	광독성	기니피그/Hartley	경구 위관 영양	단회 용량	0, 5, 25, 100 mg/kg;	OECD, US FDA, NMPA[d]	19186PT02	프루퀸티닙은 기니피그의 광독성시험에서 광독성이 없었음

CFDA= China Food and Drug Administration(중국 식품의약품관리총국); GD= gestation day(임신일); GLP= Good Laboratory Practice(비임상시험관리기준); MHRA= Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency(의약품건강관리제품규제청); NMPA= National Medical Products Administration (formerly known as CFDA)(국가약품감독관리국[이전에 CFDA로 알려짐]); OECD= Organisation for Economic Co-operation and Development(경제협력개발기구); S9= 9000×g supernatant of liver homogenate(간 균질액의 9000×g 상청액); US FDA= United States Food and Drug Administration(미국식품의약국).

굵은 글씨= 굵은 글씨와 밑줄로 표시된 용량은 단회투여독성시험에서 최대 내성 용량(MTD)을, 반복투여독성시험에서 NOAEL을 나타낸다. 참고: 프루퀸티닙은 일부 시험보고서에서 HMPL-013으로 지칭된다.

a. NMPA는 이전에 CFDA로 지칭되었다.

b. 시험은 중국에서 중국의 NMPA GLP만을 준수하여 수행되었다.

c. 13주 랫드 독성시험의 최고 용량 수준은 제44일부터 1.2 mg/kg/day에서 2.4 mg/kg/day로 증가했다. 최대무독성량(NOAEL)은 측정되지 않았으나, 0.3 mg/kg/day의 최저 용량에서 부정적인 소견이 없었다는 점에 기반하여 이 용량이 NOAEL로 간주되었다.

시험물질 : 프루퀸티닙							
시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여 기간	용량	GLP 준수	study #	결과
d. 시험은 중국에서 OECD, US FDA 및 NMPA GLP에 따라 수행되었다. e. 이 용량군에서 용량 감량은 제50일부터 시작했다. f. 용량 감량은 제29일 및 제50일에 발생했다. g. 이 용량군에서 용량 감량은 제29일부터 시작했다. h. 비핵심 시험. i. 이 용량군에서 용량 감량은 제15일부터 시작했다. j. 시험은 영국에서 수행되었다. k. 시험은 미국에서 수행되었다.							

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드 단회 경구투여(시험번호0849AD1) 및 비글견 단회 경구 투여(시험번호0849AD2)의 결과는 위의4.1항 독성시험자료 개요를 참고할 것

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 아래 상세 표에는 비임상시험관리기준(OECD 회원국에서 실시)에 따라 실시된 시험결과를 제시하였으며, 이외 반복투여 시험결과는 위의4.1항 독성시험자료 개요를 참고할 것

(2) 4주 회복 포함하는 랫드에 대한 프루퀸티닙의 13주 경구 위관 영양 독성시험	
시험번호	8426159, OECD/US FDA/NMPA GLP Study
시험동물	스프래그 돌리 랫드 (15마리/성별/군)
시험결과	프루퀸티닙 0(0.5% CMC), 0.3, 0.6, 1.2/2.4 mg/kg/day 용량(5mL/kg 용적으로 시작하여 제44일부터 계속 10mL/kg로 증가함)을 13주 동안 랫드에게 경구 위관 영양으로 1일 1회 투여한 후 독성 평가 및 TK 측정. 4주 회복 기간 후 영향의 가역성, 지속성 또는 지연 발생 평가한 결과, 1) 1.2/2.4 mg/kg/day 투여군 - 프루퀸티닙 관련 빈사(1마리 수컷, 투여 78일), 굽은 자세, 야윔, 붉은 코 분비물, 치아 파절, 피부 변색) 관찰, 체중 감소(투여 57~78일까지 -21.8% 체중 감소), 치아 파절이 유발됨. - 현미경 소견: 부신의 경증 울혈 및 출혈, 최소 변성 및 괴사, 중등도의 장간막 림프절 내 비만세포 침윤, 브루너선(십이지장) 내 경증 변성/괴사 및 뚜렷한 염증, 대퇴골 골단판의 뚜렷한 두께 증가, 경증의 대퇴골 및 복장뼈 골수 세포 충실성 감소, 중등도 내지 뚜렷한 아래 절치의 변성, 괴사, 균열 및 염증, 경증의 인접 치조골 내벽 골아세포/파골세포 증가가 관찰됨. 2) 0.6 mg/kg/day 투여군 - 사망(1마리 암컷, 투여 28일 사망. 출혈 관련), 사망 전 활동 감소, 창백한 귀 색깔 확인, 오른쪽 겨드랑이 부위 피하 조직에서 혈전이 확인, 흉선 내 약간의 출혈과 신장 내 최소의 낭종이 포함되었음. 3) 예정 희생일까지 생존한 동물에 대한 소견 - 0.6, 1.2/2.4 mg/kg/day 군에서 이상 치아(파절, 부정 교합, 손실)가 확인됨, 이는 먹이 섭취량 감소와 체중 감소에 기여했음. 회복 종료 시 치아 소견 지속되었으나, 부분적 회복을 보임. 체중 증가, 치아 변색이 확인됨. 마른 외모, 굽은 자세 관찰됨 - 저체중/체중 감소 관찰. 치아 파절의 임상 관찰사항과 일치했음. 회복기간 후 먹이 섭취량의 증가가 확인됨 - 임상 병리학 영향: 모든 용량에서 탈수, 전해질 손실, 간세포 및/또는 간담도 변화 관찰됨. ≥0.3 mg/kg/day 군에서 높은 적혈구 질량, 요소질소, 무기인 농도가 탈수와 일치했으며, 먹이 섭취량의 감소와 관련되었을 가능성이 있음. 간세포 및/또는 간담도 변화의 증거에는 높은 ALT 및

	ALP 활성이 포함되었음. 회복 기간 29일까지 가역성의 증거를 나타냈음 - 최종 희생 시 프루퀸티닙 관련 흉선 무게 감소가 확인됨. 회복 동물에서도 흉선 무게 감소가 지속됨. - 현미경 소견: 부신, 비장, 장간막 림프절, 간, 브루너선(십이지장), 대퇴골, 골수(대퇴골 및 복장뼈) 및 아래 절치에서 확인되었음. 경증 부신 내 변성 및 괴사, 최소~중등도 비장 내 무기질화, 중등도 장간막 림프절 내 비만세포 침윤, 최소~중등도 간 세포질내 색소, 경증 브루너선 내 염증, 최소~뚜렷한 대퇴골 내 골단판 두께 증가, 최소~경증 대퇴골 골수 세포충실성 감소, 최소 복장뼈 골수 내 세포충실성 감소, 아래 절치의 중등도~중증 변성/괴사, 골절 및 최소~뚜렷한 염증, 경증~뚜렷한 인접 치조골 내 골아세포/파골세포 증가가 포함되었음 - 회복 동물에서 1.2/2.4 mg/kg/day 군의 비장과 장간막 림프절의 소견, 아래 절치의 소견은 지속되었음. - 정자 분석 파라미터: 프루퀸티닙 관련 영향은 확인되지 않았음
독성동태 결과	(결론) 13주 반복 경구 투여 후, 프루퀸티닙의 약한 축적과 M11의 더 유의한 축적이 있었음. 전체적으로 노출의 성별 차이는 관찰되지 않았음
무독성량 (NOAEL)	- 0.3 mg/kg/day 용량으로 간주됨 (이상 소견 없었음) - 10%에서 중증 독성 용량(STD10)으로 간주된 용량: 1.2/2.4 mg/kg/day였음
(5) 4주 회복을 포함하는 비글견에 대한 프루퀸티닙의 13주 경구독성시험	
시험번호	8449374, OECD/US FDA/NMPA GLP Study
시험동물	비글견 (5마리/성별/군, 4개 군에 할당)
시험결과	프루퀸티닙 0(위약, 분말 혼합물만 함유, 0.12 mg/kg/day 용량군과 동일한 캡슐 수), 0.03, 0.06, 0.12 mg/kg/day 용량으로 1일 1회 캡슐을 통해 13주 동안 비글견에게 투여한 후, 잠재적 독성 및 TK를 측정하고 4주 회복 기간 후 영향의 가역성, 지속성 또는 지연 발생을 평가한 결과, 1) 모든 동물: 예정 희생일까지 생존했음 2) 안과 관찰사항, 체온, 신경학적 검사, 혈압, 호흡률, 맥박산소측정, ECG 측정: 프루퀸티닙 관련 영향은 확인되지 않았음 3) 임상 관찰사항: 0.12 mg/kg/day 군에서 투여 60/61일부터 투여 종료 시까지 붉은색으로 변색된 구강 점막, 구강 점막 궤양 및 갈색 치아가 포함되었음. 0.06 mg/kg/day 군에서 붉은색 또는 갈색으로 변색된 구강 점막도 관찰되었음. 4) 중등도의 체중 감소 확인: 0.12 mg/kg/day 군의 수컷과 암컷에서 확인되었음. 회복기 동안 체중 영향이 해소되었음. 5) 먹이 섭취량의 감소: 0.12 mg/kg/day 군에서 관찰되었으나, 회복기 동안 해소 6) 응고 및 임상 화학 소견: 0.12 mg/kg/day 군에서 투여 25일, 88일에 경증~중등도의 피브리노겐 및 글로불린 농도 증가, 최소~경증의 A/G 감소(88일만 해당)가 관찰되었음. 이러한 소견은 염증 반응과 관련되었을 가능성이 있으며 회복 단계 제29일까지 가역성의 증거를 보였음. 7) 혈액학 또는 소변검사 결과: 프루퀸티닙 관련 소견 관찰되지 않았음 8) 장기 무게 및 육안 검사: 프루퀸티닙 관련 영향 확인되지 않았음 9) 현미경 소견: - 최종 희생 동물: 부신, 대퇴골 및 대퇴골 골수에서 프루퀸티닙과 관련 소견이 확인되었음. ≥ 0.03 mg/kg/day 군의 부신 피질 사구층에서 최소~중등도의 공포 형성 증가, ≥ 0.03 mg/kg/day 군의 수컷과 0.12 mg/kg/day 군의 암컷에서 최소~중등도의 대퇴골 골단판 두께 증가가 관찰되었음. 0.12 mg/kg/day 군에서 최소~뚜렷한 대퇴골 골수 세포충실성 감소가 확인 - 회복 희생 동물: 0.03 또는 0.12 mg/kg/day 군에서 프루퀸티닙 관련 부신 사구층 내 공포 형성 증가 소견이 지속되었음(발생률 낮음. 중증도 최소). 대퇴골 및 대퇴골 골수의 프루퀸티닙과 관련

	한 현미경적 변화는 완전히 회복되었음. 10) 투여 또는 회복 단계 동안 정자 분석 파라미터: 프루퀸티닙 관련 영향 확인되지 않았음.
독성동태 결과	- 프루퀸티닙 및 M11의 Cmax 및 AUC0-t 증가는 전체적으로 용량 비례적이었음 - 개에 대한 프루퀸티닙의 반복 투여 후 주목할 만한 축적은 관찰되지 않았음. - 노출에서 분명한 성별 차이는 관찰되지 않았음
무독성량 (NOAEL)	- NOAEL은 설정되지 않았음 - HNSTD(최고 비-중증 독성 용량, Highest Non-Severely Toxic Dose): 0.12 mg/kg/day.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

(1) 세균 복귀 돌연변이 시험	
시험번호	8456880, OECD/MHRA GLP Study
시험균주	살모넬라 타이피뮤리움(TA98, TA100, TA102, TA1535 및 TA1537)
시험결과	5개 균주를 시험관내 대사 활성화계 유도 랫드 간 미토콘드리아 후 분획[S9]이 있는 상태 또는 없는 상태에서 5, 16, 50, 160, 500, 1600, 5000 μg/plate의 농도로 프루퀸티닙과 함께 배양한 후, 역돌연변이 유도 능력을 평가한 결과, 1) 배경 균밭의 감소 및/또는 복귀 집락 수의 뚜렷한 감소가 없었다는 점에 기반했을 때, 시험 조건하에서 독성의 징후는 관찰되지 않았음 2) 양성 대조군에서 분명하고 명백한 복귀 집락 수의 증가가 유도되었음
결론	프루퀸티닙의 돌연변이 유발성은 음성이었음
(2) in vitro 염색체이상시험	
시험번호	8456884, OECD/MHRA GLP Study
시험계	CHO 세포 (중국 햄스터 난소 세포)
시험결과	Aroclor 1254-유도 랫드 간 대사계(S9)가 없는 상태 또는 있는 상태에서 CHO 세포의 염색체에 대한 영향을 검사하여 프루퀸티닙의 염색체이상유발 가능성을 평가한 결과, 1) -S9(45 및 50 μg/mL)에서 3시간(17시간 회복 포함), -S9(25 μg/mL)에서 20시간 후, 정상 범위를 초과한 이상 세포 수 증가(갭 제외)가 프루퀸티닙에서 간헐적으로 관찰되었나, 각 농도의 복제 배양에서 재현되지 않았음. 또한, 각각 S9가 없는 상태에서 3시간(17시간 회복 포함) 및 20시간 치료 동안, 가장 높은 비침전 농도인 40 μg/mL 및 20 μg/mL에서 증가는 관찰되지 않았음. 결과적으로, 양성 반응의 기준은 충족되지 않았음. 2) +S9에서 3시간 배양(17시간 회복 포함) 후 프루퀸티닙 처리 배양물에서 정상 범위를 초과하는 수치 이상 세포 빈도의 증가가 관찰되었으나. 이러한 증가는 내복제 세포(endoreduplicated cells)의 수에 기인했음. 3) -S9에서 3 또는 20시간 치료 후 프루퀸티닙으로 처리한 배양물에서, 동시적 매개체 대조군 및 정상 범위를 초과하는 수치 이상 세포 빈도의 증가는 관찰되지 않았음 4) 양성 대조군에서 분명하고 명백한 염색체 이상 수의 증가가 유도되었음
결론	랫드 간 대사 활성화계(S9)가 없는 상태 및 있는 상태에서 3시간(17시간 회복 포함) 동안, S9가 없는 상태에서 20시간 치료 동안 침전 농도까지 분석했을 때 프루퀸티닙은 CHO 세포에서 구조적 염색체 이상을 유도하지 않았음
(3) 랫드 소핵 및 알칼린 코메트 분석	
시험번호	8456891, OECD/MHRA GLP Study
시험동물	스프래그 돌리 랫드
시험결과	랫드 골수의 다염성 적혈구(PCE)에서 프루퀸티닙이 소핵을 유도하고/유도하거나, 알칼린 코메트 분석

	사용 시 동일한 동물의 간에서 DNA 가닥 손상을 유도할 가능성을 평가한 결과, 1) 주 시험 결과: - 500, 1000, 2000 mg/kg/day 군은 매개체 대조군 평균과 유사한 평균 백분율 PCE를 보여 프루퀸티닙 관련 골수 독성의 증거는 없는 것으로 확인되었음 - 500, 1000, 2000 mg/kg/day 군은 매개체 대조군 평균(0.07%)과 유사한 평균 백분율 MPCE 빈도(각각 0.17%, 0.13% 및 0.14%)를 나타내어. 통계적으로 유의한 소핵 빈도의 증가 및 용량 반응의 증거는 없었음. 3) 알칼린 코메트 분석 결과 - 간에서 백분율 헤지호그의 뚜렷한 증가는 없어 프루퀸티닙은 코메트 분석을 저해할 만한 과도한 DNA 손상을 유발하지 않은 것으로 나타났음. 500, 1000, 2000 mg/kg/day 군은 대조군 평균과 유사한 평균 꼬리 강도를 나타내어 통계적으로 유의한 꼬리 강도의 증가 및 용량 반응의 증거는 없었음
독성동태 결과	- 프루퀸티닙 및 M11의 평균 Cmax 및 AUC0-24 값으로 평가한 노출: 500~2000 mg/kg/day에서 용량 수준이 증가함에 따라 증가하지 않았음 - 평균 대사체(M11) 대 모화합물 비율: Cmax에서 0.0150~0.0184, AUC0-24에서 0.0159~0.0197의 범위였음
결론	- 프루퀸티닙은 2000 mg/kg/day(현재 규제 가이드라인에 따른 이 생체내 분석의 최대 권장 용량)까지 시험했을 때 골수의 소핵 다염성 적혈구의 증가를 유도하거나, 간에서 DNA 가닥 손상을 유도하지 않았음 - 투여 1일 프루퀸티닙 및 M11의 AUC0-t 값: 각각 169000 및 3040 ng•h/mL

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

(3) 랫드에 대한 프루퀸티닙의 독성동태학을 포함하는 경구 위관 영양 배태자 발생 독성시험	
시험번호	8449387, US FDA GLP Study
시험동물	스프래그 돌리 랫드
시험결과	프루퀸티닙 0, 0.025, 0.1, 0.25 mg/kg/day를 GD6~GD17 기관 형성 기간동안 임신한 랫드에게 경구 위관 영양을 통해 매일 투여하여 프루퀸티닙의 모체 및 배태자 내약성, 모체 독성, 배태자 발생에 대한 잠재적 영향, TK 평가한 결과, 1) 프루퀸티닙 관련 사망 없었음 2) 임상 관찰사항: 모든 투여군은 투여 2~4시간 후에 입모. 0.1, 0.25 mg/kg/day 군은 용량 반응적으로 활동 감소, 머리 상하운동, 운동 실조 및 불규칙한 호흡이 확인되었으나, 일과성이었으며 사망 시까지 해소되어 유해하지 않은 것으로 간주되었음. 0.25 mg/kg/day 군은 체중에 대한 유해하지 않은 영향이 확인되었음 3) 평균 먹이 섭취량, 생식 능력: 모든 용량에서 프루퀸티닙 관련 영향 없었음 4) 육안적 관찰사항: 0.025, 0.1, 0.25 mg/kg/day 군에서 단단한 및/또는 변색된 흉선이 관찰되었으나, 관련 사망이 발생하지 않아 유해하지 않은 것으로 간주되었음 5) 생존 태자 수: 0.25 mg/kg/day 군에서 프루퀸티닙과 관련하여 통계적으로 유의한 감소가 확인되었음(생존 태자 수 평균 11.5, 대조군 13.5) 6) 평균 착상 후 소실 증가: 0.25 mg/kg/day 군에서 통계적으로 유의하지 않은 착상후 소실 증가가 관찰되었지만, 착상 후 소실 %을 고려했을 때, 프루퀸티닙 관련한 것으로 간주되었음 7) 보정 평균 태자 체중(성별 통합 및 암컷 태자): 0.25 mg/kg/day 군에서 통계적으로 유의하게 대조군

	대비 감소했음. 대조군 대비 통합 성별 체중 4.9%, 암컷 태자 체중 5.0% 감소가 확인되어 프루퀸티닙과 관련되었으나, 유해하지 않은 것으로 간주되었음. 8) 프루퀸티닙과 관련된 발생 독성: 0.1, 0.25 mg/kg/day 군에서 프루퀸티닙과 관련 태자 외부, 내장 및 골격 이상의 형태가 확인되었음. - 0.25 mg/kg/day 투여군에서 높은 발생률의 외부 머리 및 꼬리 기형이 확인 - ≥ 0.1 mg/kg/day 투여군에서 부종 및 돌출 혀가 관찰 - 0.1 또는 0.25 mg/kg/day 투여군에서 빈 혈관 또는 혈관 위치 이상, 태자 내장 혈관 기형도 확인되었음. 이러한 이상은 프루퀸티닙에서 알려진 VEGFR의 억제에 기반하여, 해당 용량 수준의 태자 기형 및 변이는 프루퀸티닙 관련된 것으로 간주되었음. - 0.1 or 0.25 mg/kg/day 투여군의 태자에서 프루퀸티닙 관련 척추뼈 또는 사지 골격 이상이 관찰되었음. 해당 용량 수준에서의 모든 척추 이상은 과거 대조 데이터베이스를 벗어났으며, 발생률을 고려했을 때 프루퀸티닙과 관련된 것으로 간주되었음. - 0.025 mg/kg/day 군에서 프루퀸티닙과 관련된 태자 이상은 확인되지 않았음.
독성동태 결과	- 프루퀸티닙 Cmax 및 AUC0-t 값으로 평가한 노출: GD6 및 GD17에 0.025~0.25 mg/kg/day의 프루퀸티닙 용량 수준 증량에 따라 증가했음. - 임신한 랫드에서 다회투여 후 프루퀸티닙의 축적은 관찰되지 않았음 - M11의 농도 값: 대부분 정량 한계 미만(BLQ)이었음 - 0.25 mg/kg/day군에서 Cmax의 AR 값: 0.94 - 0.25 mg/kg/day군에서 Cmax의 대사체 대 모 화합물 비율: GD6 0.00647, GD17 0.00472
무독성량 (NOAEL)	- 모체 영향: 0.1 mg/kg/day. - 태자 발생: 0.025 mg/kg/day

4.2.4.3. 출생 전·후 발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 수행되지 않음

4.2.4.4. 발육기 동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 수행되지 않음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- ICH S9에 따라 발암성 시험은 수행되지 않았음.

4.2.6. 기타 독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 광독성 시험(시험번호 19186PT02, OECD/US FDA/NMPA GLP Study)
  - 프루퀸티닙 0(매개체; 0.5% CMC), 5, 25, 100 mg/kg의 단회 경구 위관 영양 용량으로 투여한 랫드 전신 자가방사선 시험 결과에서 멜라닌-함유 조직(포도막, 눈 및 피부 등) 내 분포한 결과를 바탕으로, 잠재적 광독성을 추가 평가를 위해 기니피그에게 단회 경구 위관 영양 투여하고 자외선 방사선조사한 후 1, 24, 48, 72 시간에 기니피그를 관찰하여 피부 반응 여부 확인하여 잠재적 광독성 및 TK 프로파일을 평가한 결과, 방사선 조사되지 않은 피부 또는 방사선 조사된 피부에서 어느 시점에서도 피부 반응은 관찰되지 않아, 광독성 시험은 음성인 것으로 간주되었음.
  - (NOAEL) 광독성이 없었기 때문에 100 mg/kg으로 간주됨

- (TK 평가) 프루퀸티닙 및 M11 노출에서도 성별 차이는 나타나지 않았음
- NOAEL에서의 성별 통합 평균 프루퀸티닙 AUC0-t 및 Cmax 값: 각각 94200 ng•h/mL 및 6400 ng/mL
- M11의 성별 통합 평균 AUC0-t 값 및 Cmax 값: 100 mg/kg에서 각각 7250 ng•h/mL 및 500 ng/mL이었음
- (참고) 프루퀸티닙은 290~700 nm의 파장 범위에서 빛을 흡수하며, 최대 흡수의 분자 흡광 계수는 1000 L•mol 1•cm-1을 초과함

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

• 단회투여 독성시험
- 랫드 및 비글견에서 최대내성용량(MTD): 각각 2000 및 1000 mg/kg
- 위장관의 이상반응이 관찰됨; 랫드와 개의 설사, 랫드의 담관확장증, 위 및 십이지장 출혈, 개의 혈변 관찰
- 이 외, 활동성 저하와 먹이섭취량 감소(개만 해당), 평균 체중 감소 및/또는 체중 증가가 관찰

• 반복투여독성시험 (랫드 4주, 13주, 26주/ 개 4주, 13주, 39주)
- 프루퀸티닙 독성의 일차 표적장기:
  ·간담도계 (알칼리성 인산분해효소[ALP], 알라닌 아미노전이효소[ALT], 아스파테이트 아미노전이효소[AST], 총 빌리루빈[TBIL], 콜레스테롤[CHOL] 및 트리글리세라이드[TG] 상승, 간세포 괴사/변성 및 담관 과다형성 동반)
  ·신장 (혈액요소질소[BUN] 상승, 신장 사구체 변성 및 히알린결정)
  ·위장관 (설사 및 위장관 출혈),
  ·부신 (울혈 및 출혈)
  ·면역계 (림프구[LYM] 감소 및 흉선 위축, 비장 위축, 장간막 림프절의 비만세포 침윤, 그리고 브루너선의 변성, 괴사 및 염증),
  ·조혈계 (골수 내 조혈 모세포 감소)
  ·골격계 (대퇴골 골단판 두께 증가 및 치아 파절/손실).
- 이 모든 독성 영향은 일부 골격계 변화(치아 파절/손실)를 제외하고 회복 기간 후 해소되었거나 부분적으로 해소되었음

		최대무독성량(NOAEL)	비고
랫드 독성 시험	4주	2 mg/kg/day	-
	13주	0.3 mg/kg/day	중증독성용량(STD10) 1.2/2.4 mg/kg/day
	26주	-	최소독성용량(LOAEL) 0.5/0.25 mg/kg/day
개 독성 시험	4주	0.1 mg/kg/day	-
	13주	-	비-중증독성용량(HNSTD) 0.12 mg/kg/day
	39주	0.03 mg/kg/day	-

• 유전독성
- 프루퀸티닙은 시험관내 세균 역돌연변이 분석(+/-S9), 시험관내 염색체 이상 분석(-S9) 및 알칼린 코메트 분석을 포함하는 생체내 랫드 소핵 시험의 결과를 종합적해 볼 때, 유전독성이 없었음

• 생식 및 발생독성
- 랫드에 대한 수태능 및 초기 배 발생 독성시험:
  ·수컷 및 암컷에 대한 수태능 영향은 확인되지 않았으나, 재흡수 및 착상 후 소실의 횟수와 백분율이 증가하고 생존 가능한 태자의 수와 백분율이 감소하는 것으로 관찰되었음

·NOAEL: 수컷 3 mg/kg/day, 암컷 0.5 mg/kg/day, 조기 배 발생 0.15 mg/kg/day

- 랫드에 대한 배태자 발생 독성시험:

·모체 및 태자의 프루퀸티닙 관련 영향이 발생. 생존 태자 수의 감소, 태자의 외부, 내장 및 골격 이상 관찰되었음. (외부 이상: 머리 및 꼬리 기형과 부종 / 내장 평가: 위치 이상 또는 빈 혈액 맥관구조의 기형 증가 / 골격 평가: 척추 이상 증가, 비골화된 앞다리 중수골 및/또는 수지골과 같은 변화의 발생률이 증가)

·모체 독성 및 배태자 발생의 NOAEL: 각각 0.1 mg/kg/day 및 0.025 mg/kg/day

• 광독성 시험: 프루퀸티닙은 광독성이 없었음

5. 약리작용에 관한 자료

• 프루퀸티닙은 종양에 대한 사용을 목적으로 하기 때문에, 비임상 개발 프로그램은 국제의약품규제조화위원회(ICH) S9 가이드와 ICH S9 질문 및 답변 문서에 따라 설계되었음(ICH 2009, ICH 2018). 이 모듈에 기술된 1차 및 2차 효력시험은 해당 시험 유형에서 허용되는 과학적 기준과 절차에 따라 수행되었음. 모든 비임상시험관리기준(GLP) 안전성 약리시험은 중국에서 수행되었음

5.1. 약리작용시험 개요

(1) 1차 효력시험 (in vitro)

시험 항목	시험계	시험 경로	시험성적	시험 기관	시험 번호
VEGFR2 키나아제에 대한 프루퀸티닙의 생화학적 활성	재조합 사람 VEGFR2 키나아제 촉매 영역의 FRET-기반 Z′-LYTETM 키나아제 분석	시험관내	프루퀸티닙은 VEGFR2 키나아제에 대한 용량-의존적 억제 영향이 있음 - 평균 IC50 값: 0.025 ± 0.010 µM (3건의 독립시험 수행) - 대조 화합물인 수니티닙의 평균 IC50: 0.116 ± 0.013µM	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2015-013-01
264개 키나아제에 대한 프루퀸티닙의 선택성 프로파일링	·다양한 인간 재조합 키나아제 촉매 영역 FRET-기반 Z′-LYTETM 키나아제 분석 ·TRANSCREENERTM 형광 분극 ADP 분석 ·재조합CHK1 촉매 영역을 사용하는 K-LISATM 분석 ·방사측정 키나아제 활성 분석(32p-ATP 통합)	시험관내	프루퀸티닙은 VEGFR 1, 2 및 3의 강력하고 매우 선택적인 억제제였음. - FGFR1 및 형질전환 중 재배열 원 종양유전자(Ret)의 중간 수준 억제만이 관찰됨 - EGFR, CDK 및 cMET와 같이 성장 및 세포 주기 조절에 관여하는 키나아제에 대한 억제 활성 없었음 - PDGFRβ 및 Flt3 등 검사된 다른 키나아제에 대한 억제 활성은 없었음. - 이와 대조적으로, 수니티닙은 IC50 나노몰 농도에서 Flt3 및 PDGFRβ와 같은 다수 키나아제를 교차 억제했음	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2015-013-02
VEGFR2에 대한 프루퀸티닙의 억제 인산화, VEGFR2 (KDR) 신호전달 경로 및 VEGF-유도 혈관생성	·VEGF-의존적 VEGFR2 인산화의 억제: 수정 DELFIA® 분석법/HEK-293-KDR 세포 ·KDR 신호전달 경로의 억제:웨스턴 블롯/HEK-293- KDR 세포 및 HUVEC ·VEGF-의존적 증식: CCK-8 세포 생존력 분석/ HUVEC ·관 형성: 기저막 기질 매트리겔/HUVEC에 대한 관 형성 분석 ·세포독성: MTT 비색	시험관내	- HEK-293-KDR 세포에서 프루퀸티닙이 0.0006 ± 0.0002 µM의 평균 IC50으로 VEGF-자극 VEGFR2 인산화를 용량 의존적 방식으로 억제하였음. 수니티닙의 평균 IC50은 0.0018 ± 0.0009 µM이었음. - 프루퀸티닙이 용량-의존적 방식으로 HEK-293-KDR 세포 및 HUVEC에서 VEGF-자극 VEGFR2 인산화를 억제했음. VEGF 자극 시, VEGFR2 및 하위경로 신호전달 연쇄반응이 활성화(AKT, ERK, Src 및 p38 포함)되었으나, 프루퀸티닙에 의해서 유의하게 억제되었음. - 프루퀸티닙은 용량의존적으로 VEGF-의존적 HUVEC 증식을 억제했음. 2개의 독립적 분석에서 도출한 평균 IC50은 프루퀸티닙 및 수니티닙에서 각각 1.6 및 7.0 nM이었음	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2015-013-03

	분석/사람 종양 및 정상 세포주 패널		- 프루퀸티닙은 0.03 μM에서 74%, 0.3 μM에서 94%의 억제율로 HUVEC의 관 형성에 대한 용량 관련 영향을 나타냈음. 반면에, 수니티닙의 억제율은 0.03 μM에서 35%, 0.3 μM에서 93%였다. HUVEC에서 VEGFR2-매개 증식 및 관 형성에 대한 프루퀸티닙의 억제는 VEGFR2 인산화에 대한 억제 활성과 일치했음. - 프루퀸티닙은 세포독성이 낮은 것으로 확인되었음. 프루퀸티닙은 다수의 시험 세포주에서 유의한 세포독성이 없으며 IC50은 30 μM을 초과하는 것으로 나타났음. 프루퀸티닙은 HUVEC에서 약간의 세포독성을 나타냈으며 IC50 값은 18.7 μM이었음.		
HEK-293-KDR 세포 내 VEGFR2 키나아제 및 VEGFR2 인산화에 대한 프루퀸티닙 및 대사체 M11의 평가	재조합 사람 VEGFR2 키나아제 촉매 영역의 FRET-기반 Z′-LYTETM 키나아제 분석 HEK-293-KDR 세포의 ELISA 분석	시험관내	- M11은 용량-의존적 방식으로 VEGFR2 키나아제 활성을 억제했음, 3개의 독립적 실험에서 도출된 평균 IC50은 0.028 ± 0.002 μM이었음(표 6). 이 시험에서 프루퀸티닙의 평균 IC50은 0.015 ± 0.003 μM이었으며, 이는 M11이 프루퀸티닙보다 덜 강력하다는 것을 보여줌 - M11은 용량-의존적으로 HEK-293-KDR 세포에서 VEGF-유도 VEGFR2 인산화를 억제했으며, IC50은 프루퀸티닙의 IC50(IC50 = 0.002 μM)보다 강도가 10배 미만인 0.033 μM이었음.	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2021-013-01
(2) 1차 효력시험 - 생체외 (ex vivo)					
장요막 모델에서 발아하는 미세혈관에 대한 프루퀸티닙의 억제	장요막 분석/닭 배자	생체외	- 수정된 유정란에서 48시간 배양 후 프루퀸티닙에 의해 용량 의존적 방식으로 미세혈관 밀도가 감소했음(그림 8). 프루퀸티닙은 0.1 nmol/egg 및 1 nmol/egg의 용량에서 미세혈관 발아에 대한 유의한 억제 영향을 나타냈으며, 이는 프루퀸티닙이 혈관 생성의 매우 강력한 억제제임을 보여줌	HUTCHMED,Shanghai, China	Oncology-2015-013-04
(3) 1차 효력시험 - 생체내 (in vivo)					
누드 마우스 폐 조직 내 VEGF-자극 VEGFR2 인산화에 대한 프루퀸티닙의 억제 영향	500 ng 재조합 마우스 VEGF(단회투여)로 자극한 암컷 BALB/c 누드 마우스/웨스턴 블롯에 의한 폐 조직 내 phospho-VEGFR2 및 액틴 검출	경구 위관 영양, 단회 투여	2.5 mg/kg의 프루퀸티닙은 시간-의존적 방식으로 누드 마우스의 폐에서 VEGFR2 인산화를 억제했으며 투여 후 4시간 동안 VEGFR2 인산화를 완전히 억제했음. - 억제율: 투여 후 1시간 134.7%, 투여 후 4시간 123.1%, 투여 후 8시간 85.8%, 투여 후 16 및 24시간에 0%로 떨어졌음 - 혈장 내 프루퀸티닙의 농도: 표적 억제와 적절히 상관관계를 보였음, 424 ng/mL을 초과하는 혈장 약물 농도(2.5 mg/kg 투여 후 4시간)에서 VEGFR2 인산화가 완전히 억제되었음 - 폐 내 프루퀸티닙의 Cmax는 혈장보다 더 낮았고 투여 후 1시간의 328 ng/mL에서 투여 후 4시간 및 8시간의 140 및 57 ng/mL로 각각 감소했음. 투여 후 16 및 24시간에 프루퀸티닙은 거의 검출되지 않았음. 프루퀸티닙 2.5 mg/kg 투여 후 폐 및 혈장 내 항정상태 투여 간격(t) 동안 농도-시간곡선하면적[AUC(0-t)]은 각각 1260 ng•h/g 및 4032 ng•h/mL이었음.	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2015-013-05
누드마우스에 대한 다회 피하 사람 종양 이종이식 모델 내 프루퀸티닙의 항종양활성	BGC-823, NCI-H 460, HT-29, Cak i-1의 BALB/c 누드마우스에 대한 피하 이종이식 모델	경구 위관 영양, 반복 투여	- 사람 위 선암종 세포(BGC-823), 사람 비-소세포 폐암 세포(NCI-H460), 사람 대장 선암종 세포(HT-29), 사람 투명 세포 신장 암종 세포(Caki-1) 이종이식 모델에서 프루퀸티닙은 용량-의존적이고 재현 가능한 종양성장억제를 나타냈음	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2015-013-06
NCI-H460 및 Caki-1 피하 종양 조직 내 CD31 발현에 대한 프루퀸티닙의 억제 영	NCI-H460, Caki-1 세포 종양을 보유한 BALB/c 누드마우스에 대한 피하 이종이식 종양 모델의 종양 조직 검체/면역조직화학	경구 위관 영양, 반복 투여	- 종양 조직 내 CD31 발현은 면역조직화학 분석으로 평가되었고 억제율이 계산되었음. 확립된 NCI-H460 피하 종양에서 3주 동안의 프루퀸티닙 1일 1회 경구투여 후 CD31-양성 영역은 0.77, 1.92, 4.8, 12 mg/kg에서 각각 13.8%, 41.1%, 52.2% 및 66.6% 억제되었음. Caki-1 종양	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2015-013-07

향	분석을 사용하여 혈관 밀도(혈관 생성)를 평가하는 종양 조직 내 CD31 발현		모델에서, 억제율은 0.8, 2, 5 mg/kg에서 각각 25.6%, 53.4% 및 73.0% 되었음		
(4) 2차 효력시험					
프루퀸티닙의 시험관내 효력 시험 (C13052210-AF18003M)	결합, 효소 및 흡수 분석, 이온 통로, 수송체, 키나아제, 기타 효소	시험관내	- 어느 표적에서도 50%를 초과하는 억제나 결합은 없었으며, 이는 프루퀸티닙의 잠재적 오프타겟 효과가 낮다는 것을 보여주고 높은 선택성 프로파일을 추가로 뒷받침함	Eurofins Cerep Le Bois l'Evêque, Celle l'Evescault, France	10005 4042
(4) 안전성 약리시험					
프루퀸티닙: 수동 패치 클램프법을 사용하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 내 안정적 발현 복제 hERG 칼륨 통로의 통과 전류에 대한 영향	수동 패치 클램프법/CHO 세포	시험관내	- 프루퀸티닙은 hERG 통로를 억제하지 않았고, 실제 농도에 기반한 IC50 값은 > 13.08 μM이었음. 양성 대조군 테르페나딘은 100 nM에서 79.55%의 hERG 억제를 초래하여, 분석의 유효성을 증명하였음 - 임상시험 Study 2015-013-00US1의 결과에 기반했을 때, IC50 값 >13.08μM (>5,146 ng/mL)은 제안된 프루퀸티닙의 5 mg 일일 치료용량의 비결합 사람 항정상태 Cmax보다 > 380배 더 크므로(총 기하 평균 농도 288 ng/mL, 95.3% 단백질 결합에 기반한 비결합 농도 13.5 ng/mL). 임상 관련 노출에서 hERG 칼륨 통로에 대한 프루퀸티닙의 유의한 억제 영향이 없고 QTc 연장의 가능성이 낮다는 것을 보여줌.	OECD, US FDA, NMPA GLP WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd. Jiangsu, China	215-0076-EP
M11: 수동 패치 클램프법을 사용하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 내 안정적 발현 복제 hERG 칼륨 통로의 통과 전류에 대한 영향	수동 패치 클램프법/CHO 세포	시험관내	- M11은 hERG 통로를 억제하지 않았으며, IC50 값은 > 6.05 μM이었음. 양성 대조군 테르페나딘은 100 nM에서 83.41%의 hERG 억제를 보여 분석의 유효성을 증명하였음 - 임상시험 Study 2015-013-00US1의 결과에 기반했을 때, IC50 값 >6.05 μM (> 2,295 ng/mL)은 제안된 프루퀸티닙의 5 mg 일일 치료용량에서 M11 대사체의 비결합 사람 항정상태 Cmax보다 > 1000배 더 크므로(총 기하 평균 농도 76 ng/mL, 97.7% 단백질 결합에 기반한 비결합 농도 1.7 ng/mL). 프루퀸티닙과 유사하게, 주요 사람 대사체 M11에서도 임상적으로 관련된 노출에서 hERG 칼륨 통로에 대한 유의한 억제 영향이 예상되지 않음	OECD, US FDA, NMPA GLP WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd. Jiangsu, China	215-0060-EP
단회 경구 투여 후 ICR 마우스에 대한 프루퀸티닙의 행동 시험	ICR 마우스	경구 위관 영양, 단회 투여	- 모든 시점에 동시적 매개체 대조군과 비교했을 때 프루퀸티닙-치료 마우스에서 영향은 확인되지 않았음(P > .05). 요약하자면, 프루퀸티닙은 마우스의 운동 활성, 행동 또는 협응에 영향을 주지 않았음. 디아제팜으로 치료받은 마우스에서 유의한 변화 (P < .01)가 관찰되어, 이 실험 조건하에서 검사의 유효성을 증명함.	NMPA GLP NCDSER, Shanghai, China	0849PB1
단회 경구 위관 영양 투여 후 마취 비글견에 대한 프루퀸티닙의 심혈관 및 호흡기 영향	비글견	경구 위관 영양, 단회 투여	- 각 투여 전과 비교했을 때 모든 용량군에서 심전도(ECG) 파라미터(PR 간격, QRS 기간, QT 간격, QTc 간격, ST 진폭 및 T 진폭), 혈압(수축기, 확장기 및 평균) 및 호흡 빈도의 유의한 변화는 관찰되지 않았음. - 매개체 대조군과 비교했을 때, 투여 후 0.5 ~ 5시간에 0.085 및 0.17 mg/kg 용량군에서, 투여 후 3시간에 0.34 mg/kg 용량군에서 심박수의 증가가 관찰되었으나, 이와 같은 심박수의 일과성 증가는 투여 전 평가와 비교하여 영향이 없고 용량 반응이 없다는 점에 기반하여 시험물질과 관련되지 않은 것으로 간주되었음.	NMPA GLP NCDSER, Shanghai, China	0849PH1
4주 회복을 포함하는 비글견	비글견	경구 캡슐,	- 0.03, 0.06 또는 0.12 mg/kg/day로 투여한 프루퀸티닙에 영향을 받은 안전성 약리시험 평가변수는 없었음.	OECD, US FDA,	8449374

에 대한 프루퀸티닙의 13주 경구 캡슐 독성 및 독성동태 시험		반복 투여	ECG 측정치[PR 간격, QRS 기간, QT 간격, QTc 간격 및 심박수], 혈압(수축기, 확장기 및 평균), 호흡률, 맥박 산소측정 또는 신경학적 검사에서 프루퀸티닙과 관련한 영향은 기록되지 않았음. ECG의 정성적 평가 동안 프루퀸티닙에 기인한 것으로 간주되는 이상 ECG 파형이나 부정맥은 없었음. 투여 91일에 0.12 mg/kg/day의 가장 높은 용량은 각각 105 및 12 ng/mL의 평균 성별 통합 총 및 유리 Cmax 값에 상응했음	NMPA GLP Covance Pharmaceutical R&D Co., Ltd., Shanghai, China	
4주 회복을 포함하는 비글견에 대한 프루퀸티닙의 4주 경구 캡슐 독성 및 독성동태 시험	비글견	경구 캡슐, 반복 투여	- ECG 측정치에서 프루퀸티닙과 관련한 영향은 확인되지 않았음 (PR 간격, QRS 기간, QT 간격, QTc 간격, ST 진폭 및 심박수). - 투여 1일 가장 높은 용량인 0.3 mg/kg/ day의 평균 성별 통합 총 및 유리 Cmax 값은 각각 77.6 및 9.2 ng/mL이었음. 이 용량군의 시험 종료 시 노출 정보는 사망/빈사로 인해 확인할 수 없었음	NMPA GLP NCDSER, Shanghai, China	0849RD2
4주 회복을 포함하는 비글견에 대한 프루퀸티닙의 39주 경구 캡슐 독성 및 독성동태 시험	비글견	경구 캡슐, 반복 투여	- 투여 273일에, 투여 전과 후 2, 24시간에 가장 높은 용량인 0.2/0.12 mg/kg/day의 수컷에서 더 낮은 심박수가 확인되었고, 빈사, 물변, 먹이섭취량 및 체중 감소가 관찰되었기 때문에 전체적으로 내약성이 우수하지 않았음. 심박수 감소는 이차적 영향일 수 있고 이 용량에서 동물의 임상적 상태와 관련될 수 있는 것으로 나타났음. - ECG 파라미터(PR 간격, QRS 기간, QT 간격, QTc 간격 및 ST 진폭)에 대한 다른 영향은 관찰되지 않았음. - 투여 273일에 0.2/0.12 mg/kg/day의 평균 성별 통합 총 및 유리 Cmax 값은 각각 126 및 15 ng/mL이었음	NMPA GLP NCDSER, Shanghai, China	1054RD2
(5) 약력학적 약물상호작용					
NSCLC 세포주에서 유래된 다수 피하 이종이식 모델에서 EGFR 억제제 게피티니브 또는 텔리아티닙과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성	다음의 종양을 보유한 BALB/c 누드 마우스/이종이식 모델: PC-9(사람 폐 선암종), NCI-H292(사람 점막표피 모양 폐 암종) NCI-H3255 (사람 폐 선암종)	경구 위관 영양	- 단독요법군의 프루퀸티닙, 텔리아티닙 또는 게피티니브 약물 농도는 병용군과 유의하게 다르지 않았으며, 이는 약력학적 약물상호작용이 종양 성장에 대한 병용의 영향에 포함되지 않는다는 것을 보여줌. - EGFR 티로신 키나아제 억제제인 게피티니브 또는 텔리아티닙과 병용하는 프루퀸티닙은 EGFR 경로가 활성화된 3개의 NSCLC 이종이식 모델에서 항종양 활성을 뚜렷하게 강화했음. 병용요법의 강화된 항종양 효과는 종양세포 내 EGFR 신호전달의 동시적 차단 및 VEGFR 억제에 기인할 수 있음	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2018-013-01
NSCLC NCI-H1993 피하 이종이식 모델에서 cMET 억제제 사볼리티닙과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성	다음의 종양을 보유한 BALB/c 누드 마우스/이종이식 모델: MET 유전자 증폭이 있는 NCI-H1993(사람 폐 선암종)	경구 위관 영양	- 프루퀸티닙, 사볼리티닙 단독요법 치료 또는 병용 치료에서 독성의 임상적 징후는 관찰되지 않았음. - cMET 유전자 증폭 NCI-H1993 이종이식 모델에서, 단독 투여한 프루퀸티닙 2 mg/kg 또는 사볼리티닙 30 mg/kg의 TGI는 각각 53.9% 및 58.5%였으나, 병용 시, 94.6%의 TGI로 항종양 유효성을 도출했음(P < .01 vs 단독 투여). 병용 시, 항종양 활성을 뚜렷하게 강화했음. 병용요법의 강화된 항종양 효과는 종양 미세환경에서 종양세포 내 cMET 신호전달의 동시적 차단 및 VEGFR 억제에 기인한 것일 수 있음 - 단독요법군의 프루퀸티닙 또는 사볼리티닙 혈장 수치는 병용군과 유사하여, 약력학적 약물상호작용이 종양 성장에 대한 병용의 영향에 포함되지 않는다는 것을 보여줌.	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2018-013-02
쥐 CT26.WT 공통유전자 종양 모델에서 항-PD-L1과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성	다음의 종양을 보유한 BALB/c 마우스 공통유전자 모델: CT26.WT (대장 암종 세포)	경구 위관 영양	- 매개체 및 항-PD-L1군에서 종양 궤양이 관찰되었음. 2주 시험 동안 독성 또는 체중 감소의 임상 징후는 관찰되지 않았음 - 단독 투여 시, 프루퀸티닙 5 mg/kg 또는 마우스 항-PD-L1 5 mg/kg의 TGI는 각각 37.5% 및 42.6%으로, 중간 수준의 항종양 활성을 보였으나, 항-PD-L1과 프루	HUTCHMED, Shanghai, China	Oncology-2018-013-03

			퀸티닙의 병용은 77.8%의 TGI로 추가적인 항종양 유효성을 도출함(P<.01 vs 단독). - 병용치료의 종양 용적(TV) 변화(TVd-TV0)는 단독요법 치료와 비교했을 때 통계적으로 유의했음. 결론적으로, 프루퀸티닙은 항-PD-L1의 항종양 효과를 유의하게 개선했음.		
쥐 대장암 CT26.WT 모델에서 항-PD-1 항체 또는 화학요법과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성	다음의 종양을 보유한 BALB/c 마우스 공통 유전자 모델: CT26.WT (대장 암종 세포)	경구 위관 영양	프루퀸티닙은 쥐 대장암 CT26.WT 모델에서 항-PD-1 항체 및 화학요법(이리노테칸/플루오로우라실), 화학요법(옥살리플라틴/플루오로우라실)의 항종양 효과를 개선했음. - 어느 치료군(단독 또는 병용)의 치료 마우스에서도 유의한 체중 감소 또는 독성은 관찰되지 않았음. - 프루퀸티닙 2 mg/kg, 항-PD-1 항체 10 mg/kg, 화학요법(이리노테칸/플루오로우라실)의 TGI는 투여 18일에 각각 48.2%, 37.1% 및 30.9%였음. - 프루퀸티닙/항-PD-1 항체 병용 치료는 74.8%의 TGI를 보임(단독요법 대비 P < .05) - 프루퀸티닙 및 이리노테칸/플루오로우라실의 병용 치료는 65.5%의 TGI로 보임(이리노테칸/플루오로우라실 대비 P < .01) - 단독요법 또는 병용 화학요법(옥살리플라틴 4 mg/kg iv/플루오로우라실 50 mg/kg 복강내)으로 투여한 프루퀸티닙 2 mg/kg의 TGI는 투여 13일에 각각 50.5% 및 59.3%으로, 중간 수준의 종양성장억제를 나타냈음. - 프루퀸티닙 및 옥살리플라틴/플루오로우라실의 병용 치료는 80.7%의 TGI를 달성했음(단독요법 대비 P < .05). - 항-PD-1 항체와 병용하는 프루퀸티닙의 강화된 항종양 효과는 항혈관생성, 혈관 정상화 및 면역조절 활성과 관련될 수 있음 - TME 생물 표지자 시험에서 프루퀸티닙 단독 및 항-PD-1 항체와의 병용은 혈관 표지자 CD31 발현을 강하게 억제했으나, 항혈관생성 및 혈관 정상화 영향을 의미하는 종양 혈관의 α-SMA+CD31+ 이중 염색 혈관주위세포 범위가 증가한 것으로 나타났음 - 프루퀸티닙 단독 또는 항-PD-1 항체와의 병용은 종양 조직 내 CD206+(생물 표지자 M2-TAMs) 세포를 유의하게 감소시킴. 항-PD-1 항체 단독 또는 프루퀸티닙과의 병용은 CD8+ T 세포 침윤이 증가하는 추세를 보였음	HUTCHMED, Shanghai, China	HTM-2022-013-01

32p-ATP = labelled adenosine 5′-triphosphate(라벨 표지된 아데노신 5′-삼인산염); ADP = adenosine diphosphate(아데노신 이인산염); anti-PD-1 = anti-programmed death-1(항프로그램 사망-1); anti-PD-L1 = anti-programmed death-1 ligand(항프로그램 사망-1 리간드); CCK-8 = cell counting kit-8(세포 계수 키트-8); CD31 = cluster of differentiation 31(세포표면항원무리 31); CHK1 = checkpoint kinase 1(체크포인트 키나아제 1); CHO = Chinese hamster ovary(중국 햄스터 난소); cMET = mesenchymal epithelial transition factor(상피간엽이행인자); DELFIA = dissociation-enhanced lanthanide fluorescence immunoassay(해리-강화 란탄족 형광 면역분석법); EGFR = epidermal growth factor receptor(상피성장인자수용체); ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay(효소-결합 면역 흡착 분석); FRET = fluorescence resonance energy transfer(형광 공명 에너지 전이); HEK-293 = human embryonic kidney-293 cells(인간배아신장-293); hERG = human ether-à-go-go-related gene(인간 ether-à-go-go 관련 유전자); HUVEC =Human umbilical vein endothelial cell(인간 탯줄 정맥 내피세포); ICR = Institute of Cancer Research(영국 암연구소); KDR = Kinase insert domain receptor(키나아제 삽입 영역 수용체); M11 = 프루퀸티닙의 대사체(HM5025423으로도 알려짐); MET = mesenchymal epithelial transition factor(상피간엽이행인자); MTT = 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide(3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸륨 브롬화물); NSCLC = non-small cell lung cancer(비-소세포 폐암); VEGF = vascular endothelial growth factor(혈관내피성장인자); VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor(혈관내피성장인자 수용체).

5.2. 효력시험

5.2.1. 시험관내 효력시험

- VEGFR2 키나아제에 대한 프루퀸티닙의 생화학적 활성(Oncology-2015-013-01)

- (평가 결과) 프루퀸티닙은 VEGFR2 키나아제에 대한 용량-의존적 억제 영향이 있으며, 3건의 독립적 시험에서 평균 IC50 값은 0.025 ± 0.010 μM이었음. 대조 화합물인 수니티닙의 평균 IC50은 0.116 ± 0.013 μM이었음

• 264개 키나아제에 대한 프루퀸티닙의 선택성 프로파일링(Oncology-2015-013-02)

- (평가 결과)
  - 프루퀸티닙은 VEGFR 1, 2 및 3의 강력하고 매우 선택적인 억제제였음(VEGFR 1, 2 및 3의 IC50 값: 차례로 33, 35, 0.5 nM)
  - FGFR1 및 형질전환 중 재배열 원종양유전자(Ret)의 중간 수준으로 억제함
  - EGFR, CDK, cMET와 같이 성장과 세포 주기 조절에 관여하는 키나아제에 대한 억제 활성 없음
  - PDGFRβ, Flt3 등 검사된 다른 키나아제에 대한 억제 활성은 없음
  - 대조적으로, 수니티닙(대조 화합물)은 IC50 나노몰 농도에서 Flt3 및 PDGFRβ와 같은 다수 키나아제를 교차 억제했음

• VEGFR2 인산화, VEGFR2(KDR) 신호전달 경로 및 VEGF-유도 혈관 생성에 대한 프루퀸티닙의 억제 영향 (Oncology-2015- 013-03)

  - (시험결과 1) VEGF-유도 VEGFR2 인산화에 대한 프루퀸티닙의 억제 영향: HEK-293-KDR 세포에서 프루퀸티닙이 0.0006±0.0002 μM의 평균 IC50으로 VEGF-자극 VEGFR2 인산화를 용량 의존적 방식으로 억제하였음. 수니티닙의 평균 IC50은 0.0018 ±0.0009 μM이었음.
  - (시험결과 2) VEGF-자극 VEGFR2 인산화 및 하위경로 신호 분자에 대한 프루퀸티닙의 억제 영향 (KDR 신호전달 경로): 프루퀸티닙이 용량-의존적 방식으로 HEK-293-KDR 세포 및 HUVEC에서 VEGF-자극 VEGFR2 인산화를 억제했다는 것을 보여줌. VEGF 자극 시, AKT, 세포외 신호조절 키나아제(ERK), 원종양유전자 티로신-단백질 키나아제 Src, p38 미토겐 활성화 단백질 키나아제(P38)를 포함하여, VEGFR2 및 하위경로 신호전달 연쇄반응이 활성화되었고, 프루퀸티닙에 의해서 유의하게 억제되었음.
  - (시험결과 3) HUVEC의 증식에 대한 프루퀸티닙의 억제 영향프루퀸티닙은 용량 의존적 방식으로 VEGF-의존적 HUVEC 증식을 억제했음. 2개의 독립 분석에서 도출한 평균 IC50은 프루퀸티닙 및 수니티닙에서 각각 1.6 및 7.0 nM이었음
  - (시험결과 4) 관 형성 분석: 프루퀸티닙은 0.03 μM에서 74%, 0.3 μM에서 94%의 억제율로 HUVEC의 관 형성에 대한 용량 관련 영향을 나타냈음. 반면에, 수니티닙의 억제율은 0.03 μM에서 35%, 0.3 μM에서 93%였다. HUVEC에서 VEGFR2-매개 증식 및 관 형성에 대한 프루퀸티닙의 억제는 VEGFR2 인산화에 대한 억제 활성과 일치했음.
  - (시험결과 5) 다양한 사람 세포주에 대한 프루퀸티닙의 세포 독성 영향: VEGFR 키나아제에 대한 선택성과 일관되게, 프루퀸티닙은 세포독성이 낮은 것으로 확인되었음. 프루퀸티닙은 다수의 시험 세포주에서 유의한 세포독성이 없으며 IC50은 30 μM을 초과하는 것으로 나타났음(아래 표 참고). 프루퀸티닙은 HUVEC에서 약간의 세포독성을 나타냈으며 IC50 값은 18.7 μM이었음. 이와 대조적으로, 수니티닙은 사람 난소암 세포 SKOV-3를 제외하고(IC50 > 30 μM) 동일한 시험에서 3.5 ~ 15.5 μM 범위의 IC50으로 해당 세포주에 대한 직접적인 사멸 영향을 보였음. 이는 수니티닙이 잠재적으로 오프타겟 효과에서 유래된 더 강력한 세포독성을 가진다는 것을 보여줌. 따라서, 수니티닙과 비교했을 때, 프루퀸티닙은 더 높은 키나아제 선택성에 기인할 가능성이 있는 더 낮은 세포독성을 입증.

서로 다른 세포주 내 프루퀸티닙 및 수니티닙의 세포독성 요약 - IC50(μM, 48시간)

조직 출처	세포 이름	배지+10% FBS	세포 수/웰	프루퀸티닙	수니티닙
사람 유방 암종	Bcap-37	DMEM	8,000	> 30	4.7
사람 난소 선암종	SKOV-3	IMDM	8,000	> 30	> 30
사람 비-소세포 폐 암종	A549	DMEM	8,000	> 30	3.9
사람 대세포 폐 암종	NCI-H460	RPMI 1640	8,000	> 30	6.5
사람 간세포 암종	HEPG2	DMEM	8,000	> 30	5.4
사람 위 선암종	AGS	IMDM	8,000	> 30	15.5
사람 대장암	SW620	L-15	8,000	> 30	6.9
사람 대장암	HT-29	M-5A	8,000	> 30	5.2
사람 피부 표피 모양 암종	A431	DMEM	8,000	> 30	9.8

사람 피부 악성 흑색종	A375	DMEM	30,000	> 30	9.4
사람 간세포 암종	QSG-7701	DMEM	8,000	> 30	10.4
인간 탯줄 정맥 내피세포	HUVEC	RPMI 1640	5,000	18.7	3.5
약어: DMEM = Dulbecco's Modified Eagle Medium(둘베코 수정 이글 배지); FBS = fetal bovine serum(소태아혈청); IC50 = half-maximal inhibitory concentration(반수최대억제농도); IMDM = Iscove's Modified Dulbecco's Medium(이스코브 수정 둘베코 배지); L-15 = Leibovitz's L-15 medium(레보비츠 L-15 배지); M-5A = McCoy's 5A medium(맥코이 5A 배지); RPMI = Roswell Park Memorial Institute.					

- HEK-293-KDR 세포 내 VEGFR2 키나아제 및 VEGFR2 인산화에 대한 프루퀸티닙 및 대사체 M11의 평가 (Oncology-2021-013-01)
  - (시험결과 1) VEGFR2 키나아제에 대한 프루퀸티닙 및 M11의 생화학적 활성: M11은 용량-의존적 방식으로 VEGFR2 키나아제 활성을 억제했음, 3개의 독립 실험에서 도출된 평균 IC50은 0.028 ± 0.002 μM이었음(아래 표 참조). 프루퀸티닙의 평균 IC50은 0.015 ± 0.003 μM이었음. 이는 M11이 프루퀸티닙보다 덜 강력하다는 것을 보여줌

VEGFR2 키나아제 활성에 대한 프루퀸티닙 및 M11의 억제 영향		
화합물	분석 번호	VEGFR2 키나아제의 IC50 (μM)
프루퀸티닙	1	0.013
	2	0.018
	3	0.013
	평균 ± SD	0.015 ± 0.003
M11	1	0.028
	2	0.031
	3	0.026
	평균 ± SD	0.028 ± 0.002

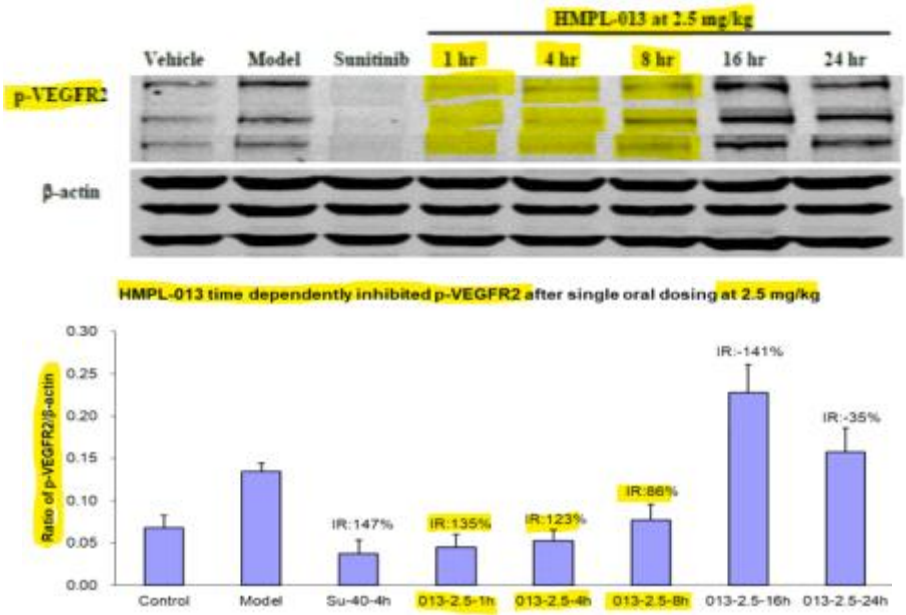
  - (시험결과 2) M11은 용량-의존적 방식으로 HEK-293-KDR 세포에서 VEGF-유도 VEGFR2 인산화를 억제했으며, IC50은 프루퀸티닙의 IC50(IC50 = 0.002 μM)보다 강도가 10배 미만인 0.033 μM이었음. M11은 VEGFR2 키나아제 활성 및 VEGFR2 인산화를 강력하게 억제했으며, 이는 M11이 프루퀸티닙의 활성 대사체임을 보여주나, M11의 세포 활성은 프루퀸티닙 대비 강도가 > 10배이었음.

- 장요막 모델 내 미세혈관 발아에 대한 프루퀸티닙의 억제 영향 (Oncology-2015-013-04)
  - (시험결과) 48시간 배양 기간 후 프루퀸티닙에 의해 용량 의존적 방식으로 미세혈관 밀도가 감소했음. 프루퀸티닙은 0.1 nmol/egg 및 1 nmol/egg의 용량에서 미세혈관 발아에 대한 유의한 억제 영향을 나타냈으며, 이는 프루퀸티닙이 혈관 생성의 매우 강력한 억제제임을 보여줌

5.2.2 생체내 효력시험(in vivo)

- 누드 마우스 폐 조직 내 VEGF 자극 VEGFR2 인산화에 대한 프루퀸티닙의 억제 영향 (Study Oncology-2015-013-05)
  - (시험결과) 2.5 mg/kg의 프루퀸티닙은 시간-의존적 방식으로 누드 마우스의 폐에서 VEGFR2 인산화를 억제했으며 투여 후 4시간 동안 VEGFR2 인산화를 완전히 억제했음.
    - 억제율: 투여 1시간 후 134.7%, 투여 4시간 후 123.1%, 투여 8시간 후 85.8%, 투여 16 및 24시간 후에 0%로 떨어졌음
    - 혈장 내 프루퀸티닙의 농도: 표적 억제와 적절히 상관관계를 보였음. 424 ng/mL을 초과하는 혈장 약물 농도(2.5 mg/kg 투여 후 4시간)에서 VEGFR2 인산화가 완전히 억제되었음.
    - 폐 내 프루퀸티닙의 Cmax는 혈장보다 더 낮았음. 투여 1시간 후 328 ng/mL에서 투여 4시간 및 8시간 후 140 및 57 ng/mL로 각각 감소했음. 투여 16 및 24시간 후에는 거의 검출되지 않았음.
    - 프루퀸티닙 2.5 mg/kg 투여 후 폐 및 혈장 내 항정상태 투여 간격(t) 동안 농도-시간곡선하면적 [AUC(0-t)]: 각각 1260 ng • h/g 및 4032 ng • h/mL이었음.

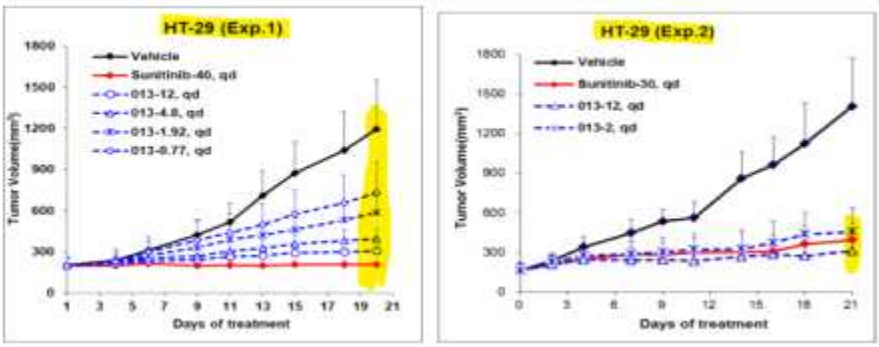
누드 마우스 폐 조직 내 VEGF-유도 VEGFR2 인산화에 대한 프루퀸티닙의 영향



HMPL-013 = fruquintinib(프루퀸티닙); IR = inhibition rate(억제율); p-VEGFR2 = phosphorylated vascular endothelial growth factor receptor 2(인산화 혈관내피성장인자 수용체 2); VEGF = vascular endothelial growth factor(혈관내피성장인자).

- 누드 마우스의 다수 피하 사람 종양 이종이식 모델 내 프루퀸티닙의 항종양 활성(Oncology-2015-013-06)
  - (시험결과 1) HT-29(사람 대장암)의 피하 이식 종양 모델 내 종양 성장에 대한 프루퀸티닙의 억제
    · 실험 1 결과: 0.77, 1.92, 4.8, 12 mg/kg 용량의 프루퀸티닙을 마우스에서 경구투여한 후 TGI 비율은 각각 46.4%, 60.8%, 80.6%, 89.2%로 나타났음
    · 반복 실험 결과(실험 2): 2, 12 mg/kg 용량의 프루퀸티닙을 경구투여한 후 항종양 억제 영향은 실험 1의 유사 용량 수준의 결과와 유사했음(각각 76.4% 및 88.1%)
    · 프루퀸티닙의 2 mg/kg 일일 용량은 수니티닙의 일일 30 mg/kg와 유사한 항종양 활성을 보임 (각각 76.4% vs 81.6%).

Figure 10: HT-29 종양-보유 마우스의 종양 용적에 대한 프루퀸티닙의 영향.



5.2.3 2차 효력시험

- 프루퀸티닙의 시험관내 효력시험(Study 100054042)
  - (시험결과) 어느 표적에서도 50%를 초과하는 억제나 결합은 없었음. 이는 프루퀸티닙의 잠재적 오프타겟 효과가 낮다는 것을 보여주고 높은 선택성 프로파일을 추가로 뒷받침함

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

5.2.4.1 시험관내 안전성 약리시험

(1) 심혈관계

• 프루퀸티닙: hERG 칼륨 통로의 통과 전류에 대한 영향 (Study 215-0076-EP)
  - (시험결과) 프루퀸티닙은 hERG 통로를 억제하지 않았고, 실제 농도에 기반한 IC50 값은 > 13.08 μM이었음. 양성 대조군 테르페나딘(terfenadine)은 100 nM에서 79.55%의 hERG 억제를 보여 분석의 유효성을 증명함
• M11(HM5025423): hERG 칼륨 통로의 통과 전류에 대한 영향(Study 215-0060-EP)
  - (시험결과) M11은 hERG 통로를 억제하지 않았으며, IC50 값은 > 6.05 μM이었음. 양성 대조군 테르페나딘(terfenadine)은 100 nM에서 83.41%의 hERG 억제를 보여 분석의 유효성을 증명함

5.2.4.2 생체내 안전성 약리시험

(1) 중추신경계
• 단회경구투여 ICR 마우스에 대한 프루퀸티닙의 행동 시험 (Study 0849PB1), NMPA GLP-준수
  - (시험결과) 모든 시점에 대조군과 비교했을 때 프루퀸티닙-치료 마우스에서 영향은 확인되지 않았음(P > .05). 프루퀸티닙은 마우스의 운동 활성, 행동 또는 협응에 영향을 주지 않았음. 디아제팜으로 치료받은 마우스에서 유의한 변화 (P < .01)가 관찰되어, 이 실험 조건 하에서 검사의 유효성을 증명함.

(2) 심혈관 및 호흡기계
• 비글견에 대한 프루퀸티닙의 단회 경구 위관 영양 투여에 대한 마취 심혈관 및 호흡기 영향 (Study 0849PH1), NMPA GLP 준수 시험
  - (시험결과) 투여 전과 비교했을 때 모든 용량군(~ 0.34 mg/kg 용량까지)에서 심전도(ECG) 파라미터(PR 간격, QRS 기간, QT 간격, QTc 간격, ST 진폭 및 T 진폭), 혈압(수축기, 확장기 및 평균)과 호흡 빈도의 유의한 변화는 관찰되지 않았음. 대조군과 비교했을 때, 투여 후 0.5 ~ 5시간에 0.085 및 0.17 mg/kg 용량군에서, 투여 후 3시간에 0.34 mg/kg 용량군에서 심박수의 증가가 관찰되었으나, 이러한 심박수의 일과성 증가는 투여 전 평가와 비교하여 영향이 없고 용량 반응이 없다는 점에 기반하여 시험물질과 관련되지 않은 것으로 간주되었음
• 비글견에 대한 프루퀸티닙의 13주 캡슐 경구 투여/4주 회복을 포함하는 독성 및 독성동태 시험(Study 8449374), OECD/US FDA/NMPA GLP 준수 시험
  - (시험결과) - 0.03, 0.06, 0.12 mg/kg/day로 투여한 프루퀸티닙에 영향을 받은 안전성 약리시험 평가변수는 없었음.
• 비글견에 대한 프루퀸티닙의 4주 경구 캡슐 투여/4주 회복을 포함하는 독성 및 독성동태 시험(Study 0849RD2), NMPA GLP 준수 시험
  - (시험결과) ECG 측정치에서 프루퀸티닙과 관련한 영향은 확인되지 않았음
• 비글견에 대한 프루퀸티닙의 39주 경구 캡슐 투여/4주 회복을 포함하는 독성 및 독성동태 시험(Study 1054RD2), NMPA GLP 준수 시험
  - (시험결과) 투여 273일에, 투여 전 및 투여 후 2 및 24시간에 0.2/0.12 mg/kg/day 용량군의 수컷에서 더 낮은 심박수가 확인되었음, 빈사, 물변, 먹이섭취량 감소 및 체중 감소가 관찰되었기 때문에 전체적으로 내약성이 우수하지 않았음. 심박수 감소는 이차적 영향일 수 있고 이 용량에서 동물의 임상적 상태와 관련될 수 있는 것으로 나타났음. - ECG 파라미터(PR 간격, QRS 기간, QT 간격, QTc 간격 및 ST 진폭)에 대한 영향은 관찰되지 않았음.

5.4. 약력학적 약물 상호작용

• 비-소세포 폐암 세포주에서 유래된 다수 피하 이종이식 모델에서 EGFR 억제제인 게피티니브 또는 텔리아티닙과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성 평가(Study Oncology 2018-013-01)
  - (시험결과)
    - 프루퀸티닙의 단독 또는 EGFR 억제제인 게피티니브 및 텔리아티닙과 병용요법으로 마우스를 치료했

을 때 독성 또는 체중 감소의 임상적 징후는 관찰되지 않았음

- EGFR 티로신 키나아제 억제제인 게피티니브 또는 텔리아티닙과 병용하는 프루퀸티닙은 EGFR 경로가 활성화된 3개의 NSCLC 이종이식 모델에서 항종양 활성을 뚜렷하게 강화했음. 병용요법의 강화된 항종양 효과는 종양 미세환경에서 종양세포 내 EGFR 신호전달의 동시적 차단 및 VEGFR 억제에 기인할 수 있음
- 단독요법군의 프루퀸티닙, 텔리아티닙 또는 게피티니브 약물 농도는 병용군과 다르지 않았음. 이는 약력학적 약물상호작용이 종양 성장에 대한 병용의 영향에 포함되지 않는다는 것을 보여줌

• 비-소세포 폐암 세포주(NCI-H1993)에서 유래된 피하 이종이식 모델에서 cMET 억제제 사볼리티닙과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성 평가 (Study Oncology-2018-013-02)

- (시험결과)
  - 프루퀸티닙, 사볼리티닙 단독 또는 병용 치료에서 독성의 임상적 징후는 관찰되지 않았음.
  - cMET 유전자 증폭 NCI-H1993 이종이식 모델에서, 단독요법으로 투여한 프루퀸티닙 2 mg/kg 또는 사볼리티닙 30 mg/kg의 TGI는 각각 53.9% 및 58.5%였으나, 사볼리티닙과 프루퀸티닙의 병용은 94.6%의 TGI로 항종양 유효성을 도출되어(P < .01 vs 프루퀸티닙 또는 사볼리티닙 단독) 항종양 활성을 뚜렷하게 강화했음.
  - 병용요법의 강화된 항종양 효과는 종양 미세환경에서 종양세포 내 cMET 신호전달의 동시 차단 및 VEGFR 억제에 기인한 것일 수 있음. 단독요법군의 혈장 수치는 병용군과 유사하여 약력학적 약물상호작용이 종양 성장에 대한 병용의 영향에 포함되지 않음을 보여줌

• 마우스 CT26.WT 공통유전자 종양 모델에서 항-PD-L1과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성 평가 (Study Oncology-2018-013-03)

- (시험결과)
  - 매개체 및 항-PD-L1군에서 종양 궤양이 관찰되었음.
  - 2주 시험 동안 독성 또는 체중 감소의 임상 징후는 관찰되지 않았음.
  - 단독 투여 시, 프루퀸티닙 5 mg/kg 또는 마우스 항-PD-L1 5 mg/kg의 TGI는 각각 37.5% 및 42.6%으로, 중간 수준의 항종양 활성을 보였으나, 항-PD-L1과 프루퀸티닙의 병용은 77.8%의 TGI로 추가적인 항종양 유효성을 도출함(P < .01 vs 단독). 병용치료의 종양 용적(TV) 변화(TVd-TV0)는 단독요법 치료와 비교했을 때 통계적으로 유의했음.
- (결론) 프루퀸티닙은 항-PD-L1의 항종양 효과를 유의하게 개선함

• 마우스 대장암 CT26.WT 모델에서 항-PD-1 항체 또는 화학요법과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 활성(Study HTM-2022-013-01)

- (시험결과) 항-PD-1 항체 또는 이리노테칸/플루오로우라실과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 유효성
  - 어느 치료군(단독 또는 병용)에서도 유의한 체중 감소 또는 독성은 관찰되지 않았음.
  - 프루퀸티닙 2 mg/kg, 항-PD-1 항체 10 mg/kg, 화학요법(이리노테칸/플루오로우라실)의 TGI는 투여 18일에 각각 48.2%, 37.1% 및 30.9%였음.
  - 프루퀸티닙/항-PD-1 항체 병용 치료는 74.8%의 TGI를 보임(단독요법 대비 P < .05)
  - 프루퀸티닙/이리노테칸/플루오로우라실의 병용 치료는 65.5%의 TGI로 보임(이리노테칸/플루오로우라실 대비 P < .01)

- (결론)
  - 프루퀸티닙은 CT26.WT 모델에서 항-PD-1 항체 및 화학요법(이리노테칸/플루오로우라실)의 항종양 효과를 개선함
  - 항-PD-1 항체와 병용하는 프루퀸티닙의 강화된 항종양 효과는 항혈관생성, 혈관 정상화 및 면역조절

활성과 관련될 수 있음

• 옥살리플라틴/플루오로우라실과 병용하는 프루퀸티닙의 항종양 유효성

- (시험결과)
  - 어느 치료군(단독요법 또는 병용 치료)의 치료 마우스에서도 유의한 체중 감소 또는 독성은 관찰되지 않았음
  - 단독요법 또는 병용 화학요법(옥살리플라틴 4 mg/kg iv/플루오로우라실 50 mg/kg 복강내)으로 투여한 프루퀸티닙 2 mg/kg의 TGI는 투여 13일에 각각 50.5% 및 59.3%으로, 중간 수준의 종양성장억제를 나타냈음. 프루퀸티닙 및 옥살리플라틴/플루오로우라실의 병용 치료는 80.7%의 TGI를 달성했음 (단독요법 대비 $P < .05$).
- (결론) 프루퀸티닙은 CT26.WT 모델에서 화학요법(옥살리플라틴/플루오로우라실)의 항종양 효과를 개선함

5.5. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.5.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

• 시험관내 시험: Caco-2 세포 단층을 사용한 프루퀸티닙의 막 투과성 및 잠재적 유출 수송체(Report DMPKR20090007-01)

- (시험결과) 겉보기 투과계수(Papp) 및 유출율(Papp B→A / Papp A→B)을 계산한 결과, 프루퀸티닙의 유출율은 1에 근접했으며, 0.5~5 μM 농도에서 Papp A→B는 약 30x10 6cm/s였음. 베라파밀(유출 수송체의 억제제)과 공동배양 시, 프루퀸티닙의 투과성 및 유출율에 유의한 영향을 주지 않아, 프루퀸티닙은 막 투과성이 높고 유출 수송체(예: P-gp)의 기질일 가능성이 낮음.

• 단회투여 시험

(1) 마우스에 대한 단회 IV(2.5 mg/kg) 또는 경구(10 mg/kg) 투여 후 프루퀸티닙의 탐색적 PK 평가 (Report DMPKR20090001-01)

- (시험결과)프루퀸티닙의 투여량과 투여 경로에 대한 탐색적PK 평가에 대한 참고 결과임

(2) 스프래그 돌리 랫드에서 서로 다른 용량 수준의 경구 또는 IV 투여 후 프루퀸티닙 PK 파라미터(Report RP-HMPL-013-ADME-1_RPK)

- (시험결과) 프루퀸티닙의 경구 용량을 1.0 또는 2.0 mg/kg로 증량했을 때, AUC0-t에 기반한 Cmax 및 노출의 증가는 용량 비례를 초과했음. 상응하는 Cmax 값은 0.5 mg/kg 용량보다 각각 3.9배 및 6.5배 더 높았고, 평균 AUC0-t 값은 3.7배 및 9.9배 더 높았음

(3) 스프래그 돌리 랫드에서 2 mg/kg [14C]프루퀸티닙의 단회경구투여 또는 1 mg/kg [14C]프루퀸티닙의 단회 IV 투여 후 PK 파라미터 (Report RTC00537)

- (시험결과) 절대 경구 생체이용률: 수컷 145.85%로 암컷 71.69%보다 훨씬 더 높았음

(4) 스프래그 돌리 랫드에 대한 프루퀸티닙의 단회경구투여 후 프루퀸티닙과 대사체(M9 및 M11)의 PK (Report DMPKR20150008-E-01)

- (시험결과) 혈장 내 M9 및 M11의 노출은 프루퀸티닙보다 더 낮음. 분명한 성별 차이는 없음

PK 파라미터 (평균±SD)	프루퀸티닙		M9		M11	
	수컷	암컷	수컷	암컷	수컷	암컷
MRT (h)	5.50 ±0.292	6.24 ±0.297	NA	NA	NA	NA
$t_{½}$ (h)	2.42 ±0.793	7.72 ±0.284	NA	NA	NA	NA
AUClast (ng•h/mL)	37548 ±11909	32059 ±9364	40.5 ±33.9	42.4 ±7.96	445 ±122	469 ±162
AUC∞ (ng•h/mL)	37620 ±11837	32084 ±9368	NA	NA	NA	522 ±206
Cmax(ng/mL)	4003 ±784	3543 ±1200	8.02 ±7.31	7.32 ±1.83	32.7 ±11.7	29.7 ±10.9

Tmax (h)	3.33 ±1.15	2.67 ±1.15	5.33 ±2.31	5.33 ±2.31	8.00 ±0.00	8.00 ±0.00
AUC_M/P 비율a (%)	NA	NA	0.0963 ±0.0576	0.138 ±0.0400	1.20 ±0.137	1.45 ±0.0985
AUClast = area under the concentration-versus-time curve from time zero to the last measurable concentration(0 시간부터 마지막 측정 가능한 농도까지 농도-대-시간곡선하면적); M9 = HM5024093 또는 M380으로도 알려진 프루퀸티닙의 대사체; M11 = HM5025423 또는 M379-3으로도 알려진 프루퀸티닙의 대사체; MRT = mean residence time(평균 체류 시간); M/P = Metabolite/Parent(대사체/모화합물); NA = not applicable(해당 없음); a AUC_M/P 비율 = 대사체 AUClast / 각 동물의 모약물 AUClast × 100%					

(5) 기니피그에 대한 단회투여 경구 광독성 시험의 독성동태학(Report 19186PT02)

- (시험결과) 기니피그에서 단회투여 후 프루퀸티닙 및 M11의 Cmax 및 AUC0-t 증가는 전체적으로 용량 비례적이었으나, 예외적으로 수컷의 Cmax 증가는 용량 증량보다 낮았고, M11의 Cmax 및 AUC0-t 증가는 용량 비례를 초과했음. 단회투여 후, 5, 25, 100 mg/kg의 프루퀸티닙 및 M11에서 AUC0-t 및 Cmax의 수컷 대 암컷 혈장 비율은 모두 <2.0배이었으므로, 어느 용량 수준에서도 노출의 성별 차이는 확인되지 않았음

(6) 비글견에서 서로 다른 용량 수준의 프루퀸티닙 경구 및 IV 투여 후 PK(Report RP-HMPL-013-ADME-1_DPK)

- (시험결과)
  - 식후 상태의 개에서 1.0 mg/kg 프루퀸티닙 5 mg 캡슐의 투여는, 공복 상태에서의 1.0 mg/kg의 5 mg 캡슐의 투여와 비교했을 때 평균 Cmax의 16% 감소, 평균 AUC0-t의 47% 증가(P > .05), Tmax는 유의한 차이가 없었으며, 0.1~1.0mg/kg 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가하였음.
  - 1mg/kg의 단회 경구 용량 수준에서 식후 상태 및 공복 상태 간 Tmax, Cmax 및 AUC0-t의 비교에 기반했을 때, 프루퀸티닙의 PK 파라미터에 미치는 먹이섭취량이 유의한 영향(P > .05) 및 뚜렷한 성별 차이는 관찰되지 않았음

(7) 비글견에 대한 프루퀸티닙의 단회경구투여 후 프루퀸티닙 및 대사체 M9 및 M11의 PK 시험(Report DMPKR20150004-E-01)

- (시험결과)
  - 수컷 및 암컷 개에서 프루퀸티닙, M9 및 M11의 노출과 관련한 분명한 차이는 없었음
  - 프루퀸티닙의 경구투여 후, 비글견에서 두 대사체(M9 및 M11)의 수준은 모약물에 비해 더 낮은 것으로 나타났음

• **반복투여 시험**

(1) 스프래그 돌리 랫드에서 서로 다른 용량 수준의 프루퀸티닙 경구 및 IV 투여 후 PK(Report RP-HMPL-013-ADME-1_RPK)

- (시험결과)
  - 1.0 mg/kg 프루퀸티닙의 반복 경구투여 7일 후의 평균 Cmax 및 AUC0-t는 단회투여 후보다 1.7배 및 2.8배 더 높았음(흡수의 단회투여 데이터 참고).
  - 투여 1일 및 7일 Tmax 각각 2.3 및 2.5시간에 도달, $t_{½}$ 1.72 및 2.60시간

5.5.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

• 시험관내 시험

(1) 신속 평형 투석 방법을 사용한 마우스, 랫드, 개 및 사람 혈장 내 프루퀸티닙의 혈장 단백질 결합(Report DMPKR20150039-E-02)

- (시험결과) 프루퀸티닙의 혈장 단백질 결합(PPB) 비율

농도	프루퀸티닙의 혈장 단백질 결합(PPB) 비율			
(μM)	마우스	랫드	개	사람 혈장

1	91.2%	96.2%	87.3%	95.4%
3	92.7%	95.6%	88.7%	95.3%
10	92.8%	96.5%	88.2%	95.3%

- (결론) 프루퀸티닙의 PPB 비율은 1~10 μM의 농도 범위에서 일정하게 유지되었기 때문에 농도 독립적임. PPB 비율은 랫드 혈장에서 가장 높았고 개 혈장에서 가장 낮았음.

(2) 신속 평형 투석에 따른 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람 혈장 내 대사체 M11의 단백질 결합 평가 (Report DMPKR20210018-E-01)

- (시험결과) M11의 혈장 단백질 결합(PPB) 비율

농도 (μM)	M11의 혈장 단백질 결합(PPB) 비율				
	마우스	랫드	개	원숭이	사람 혈장
1	96.8%	96.6%	94.8%	95.6%	97.7%

- (결론) PPB 비율은 종 간에 서로 유사했음. PPB 비율은 사람에서 가장 높았고 개에서 가장 낮았음

(3) LC-MS/MS 기반 고갈 방법에 따른 랫드, 개 및 사람 혈액 내 프루퀸티닙의 혈액 대 혈장 농도 비율 측정(Report DMPKR20190004-E-01)

- (결론)
  - 혈장 단백질 결합 비율(PPB)는 적혈구(RBC)와 혈장 간 프루퀸티닙의 분배 평형 속도가 개 전혈에서는 신속했고 랫드 및 사람 전혈에서는 느렸다는 것을 의미함.
  - 60분에서의 RB, 혈장 내 비결합 분율(fup)로부터 전혈 내 비결합 분율(fuB): 개 전혈에서 가장 높았고 랫드 전혈에서 가장 낮았음

(4) 사람 간 마이크로솜 내 단백질 결합(Report DMPKR20150081-E-01)

- (시험결과)
  - 프루퀸티닙의 평형 비율: 6시간 배양 후 1 및 10 µM 농도에서 각각 98.1% 및 94.8%였으며, 평형에 거의 도달한 것으로 나타났음.
  - 사람 간 마이크로솜에서 프루퀸티닙의 단백질 결합 비율: 1 및 10 µM 농도에서 단백질 함량 0.2 mg/mL일 때 각각 -3.57% 및 1.58%으로 최소였고, 단백질 0.5 mg/mL일 때 각각 15.2% 및 24.3%였으므로, 1, 10 µM의 프루퀸티닙에서 사람 간 마이크로솜에서의 단백질 결합은 미미한 것으로 나타났음

• 생체내 시험

(1) 스프래그 돌리 랫드에 대한 2 mg/kg [14C]프루퀸티닙의 단회경구투여 또는 1 mg/kg [14C]프루퀸티닙의 단회 IV 투여 후 혈액 대 혈장 비율(Report RTC00537)

- (시험결과)
  - 단회 IV 투여 후, 평균 전혈 대 혈장 비율: 투여 후 5분 ~ 48시간에 0.57 ~ 1.28(수컷) 및 0.34 ~ 0.83(암컷)의 범위였으며, 세포 요소에 대한 유의한 결합은 나타나지 않았음
  - 단회 경구투여 후, 평균 전혈 대 혈장 비율: 투여 후 10분 ~ 48시간에 0.51 ~ 1.01(수컷) 및 0.53 ~ 0.77(암컷)의 범위였으며, 세포 요소에 대한 유의한 결합은 없었음.

(2) 착색 및 비착색 랫드에 대한 [14C]프루퀸티닙의 단회경구투여 후 [14C]프루퀸티닙-유래 방사능의 조직 분포(Report RPT03316)

- (시험결과)
  - 스프래그 돌리 랫드에 대한 2 mg/kg(100 µCi/kg)의 단회경구투여 후, 혈장 및 조직 내 방사성 물질

의 농도의 결과

- (결론)
  - 조직 내 총 방사능: 시험종 및 성별과 관계없이 대사 및 배설 기관(위장관, 간 및 신장)에 주로 분포했고, 뇌/중추신경계(CNS)의 분포는 매우 낮았음
  - 다수의 조직은 투여 후 168시간까지 BLQ였으며, 조직 내 총 방사능은 신속하게 소실되는 것으로 나타났음
  - Long-Evans QWBA 결과에 기반했을 때, 멜라닌 함유 조직(눈, 포도막, 착색 피부 등) 내 총 방사능의 분명한 분포가 있었으며, [14C]프루퀸티닙-유래 방사능은 멜라닌에 유의하게 결합하는 것으로 나타났음.
  - 착색이 포함된 Long-Evans 랫드에서 총 방사능의 분포 및 소실 패턴은 스프래그 돌리 랫드와 유사했음

5.5.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

• 시험관내 대사 시험

(1) 서로 다른 종의 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 대사 안정성 평가(Report DMPKR20150043 -E-01)

- (시험결과)
  - 예측된 프루퀸티닙의 전신 청소율: 마우스, 랫드, 개, 사람의 간 마이크로솜에서 간 혈류보다 낮았고(<30%), 수컷 원숭이 간 마이크로솜에서는 간 혈류의 중간 수준(>30% ~ <70%)으로, 이는 시험된 종에서 프루퀸티닙은 낮은 간 추출을 의미함
    (참고) The hepatic blood flow: 90 mL/min/kg for mouse, 70 mL/min/kg for rat, 25 mL/min/kg for dog, 44 mL/min/kg for monkey, 22 mL/min/kg for human.
  - $t_{½}$(소실 반감기): 수컷 및 암컷 개와 사람 간 마이크로솜에서 300분을 초과하고, 120분 배양 후 남은 약물이 80%에 가깝거나 그 이상으로 프루퀸티닙은 매우 안정적이며, 개와 사람 간 마이크로솜의 대사 안정성에서 분명한 성별 차이는 도출할 수 없었음.
  - 모든 시험 종에서 프루퀸티닙의 마이크로솜 대사는 뚜렷한 성별 차이가 없었음(암컷 원숭이의 데이터는 이용할 수 없음).
  - FMO는 마우스 간 마이크로솜 내 대사에 기여했음; 예측 생체내 내인성 청소율이 FMO-비포함 마우스 간 마이크로솜에서 유의하게 감소함으로 입증됨. 다른 종에서는 FMO로부터 분명한 영향이 유도되지 않았음

(2) 서로 다른 종의 간 마이크로솜 내 대사체 M11의 대사 안정성 평가(Report DMPKR20150019 -E-01)

- (시험결과)
  - M11은 매우 안정적인 특성을 보였음 ($t_{½}$은 모든 종에서 >1.5시간이었음)
  - 예측 전신 청소율: 전체적으로 간 혈류의 <30%으로 낮았으며, 암컷 원숭이에서 중간 수준이었음(>30% ~ <70%)
  - 수컷 마우스, 암컷 랫드 및 개, 사람 간 마이크로솜에서 대사: 배양 120분 후 남은 모약물은 > 80%으로, 대사가 거의 없었음.

(3) 마우스, 랫드, 개, 원숭이 및 사람 간 마이크로솜 내 대사체 확인(Report DMPKR20150076 -E-01)

- (시험결과)
  - 모든 종의 간 마이크로솜에서 프루퀸티닙의 주요한 3개 대사체가 검출되었음.
  - M1 + M7은 O-탈메틸화 산물, M2는 수산화 산물, M3은 단일산화 산물로 나타났음
  - 전체적으로, 개는 간 마이크로솜으로 배양 후 대사체 프로파일 관점에서 사람과 가장 유사했음

(4) 종 전반에 걸친 프루퀸티닙의 대사체 확인 (Report DMPKR20160009-E-01)

- (시험결과)

- 다양한 종(랫드, 개, 원숭이 및 사람)의 간 마이크로솜으로 배양했을 때 6개의 주요 대사체가 관찰되었음; O-탈메틸화(M1, M7, M11), 수산화(M2, M10), 카르복실산 형성(M9)의 산물로 확인됨
- 사람 간 마이크로솜에서 생성된 프루퀸티닙의 대사체는 다른 종에서 발견된 것과 정성적으로 유사했으나, 상대적인 양은 차이가 있었고, 사람 특이적 대사체는 확인되지 않았음
- 대사체 프로파일이 사람과 유사하다는 점에 기반했을 때 GLP 독성 시험에서 랫드 및 개의 사용을 뒷받침함

(5) 사람 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 대사 효소 확인(Report DMPKR20150079-E-01)

- (시험결과) 사람 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 대사에 관여하는 몇 가지 대사 효소가 있지만, 시험된 CYP 효소 중에서, CYP3A4/5가 사람 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 시험관내 대사에 대한 주요 기여 인자임

(6) 사람 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 대사 효소 확인(Report DMPKR20160003-E-01)

- (시험결과)
  - M10: M11로 거의 변환되지 않았음. CYP3A4(77.7%), CYP2C9(28.1%). FMO(23.0%)에 의해서 형성 ☞ 사람 간 마이크로솜의 주요 대사체
  - M1+M7 형성: CYP3A4(41.1%), CYP2C9(39.2%), FMO(19.0%)에 의해서 주로 매개됨.
  - M2 형성: CYP2C9(46.5%), CYP2C8(43.3%), CYP3A4(21.4%)에 의해서 주로 형성됨
    ☞ M1+M7 및 M2는 사람 간 마이크로솜의 2차 대사체
  - M9 형성에 관여하는 주요 효소는 아직 알려져 있지 않음
  - M11 형성: M10은 M11로 변환되고, M10의 형성은 CYP3A4에 의해서 매개되므로 CYP3A4(21.9%)에 의존적임
    ☞ M11은 사람 간 마이크로솜의 M10에서 변환됨

(7) 프루퀸티닙 대사에 대한 시토크롬 P450 효소의 기여(Report DMPKR20190006-E-01)

- (시험결과)
  - M1+M7, M2, M10이 검출되었음. CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19가 이들 대사체의 형성에 기여한 것으로 나타났음
  - 프루퀸티닙 대사 기여도: CYP3A4(92.5% 이상) > CYP3A5(6.71% 이하) > CYP2C8(0.529%) > CYP2C9(0.241%) > CYP2C19(0.015%)

(8) 사람 혈장 및 사람 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙 대사체 M205 형성의 평가(Report DMPKR 20220015-E-01)

- (시험결과)
  - 사람 간 마이크로솜 또는 사람 혈장으로 배양 후 소량의 M205가 발견되었음
  - 사람 간 마이크로솜 내 M205의 형성은 NADPH 독립적이며, 프루퀸티닙의 M205 대사에 CYP의 기여도는 없음. 프루퀸티닙의 글루쿠로니드 접합에서 M205의 영향은 관찰되지 않았음
  - 2시간 동안 1 mg/mL 사람 간 마이크로솜으로 프루퀸티닙을 배양한 후, 남은 프루퀸티닙의 백분율은 UDPGA가 있는 상태 또는 없는 상태와 유사했음

• 생체내 대사 시험

(1) 2 mg/kg [14C]프루퀸티닙의 단회경구투여 후 수컷 및 암컷 스프래그 돌리 랫드의 [14C]프루퀸티닙 대사체 프로파일링 및 확인(Report RTC00559)

- (시험결과)
  - 모약물(미변화 약물)에 추가로 19개 대사체가 잠정적으로 확인되었음
  - 랫드 혈장, 담즙, 소변 및 대변에서 확인된 프루퀸티닙의 대사체 요약
    ① 혈장:
    · [14C]프루퀸티닙: 암컷과 수컷에서 총 방사능의 58.82% 및 78.52% 차지

· M409-2 (M2): 암컷과 수컷에서 총 방사능의 12.17% 및 14.01% 차지
· M379-3 (M11): 암컷과 수컷에서 총방사능의 2.72% 및 2.02% 차지

② 담즙:
· [14C]프루퀸티닙은 수컷과 암컷의 BDC 랫드 담즙에서 각각 0.56% 및 0.39% 차지
· M459는 랫드 담즙에서 가장 풍부한 대사체였으며, 수컷 및 암컷 랫드에서 각각 용량의 17.59% 및 16.89%(0~72시간) 차지함
· 8개의 미미한 대사체도 관찰되었고, 용량의 0.26 ~ 2.95%를 차지했음

③ 소변:
· 수컷 및 암컷의 랫드 소변에서 [14C]프루퀸티닙은 용량의 0.09%로 미미하게 검출됨
· 소변 내 주요 대사체: M285은 수컷과 암컷에서 10.08% 및 6.08%(0~168시간) 차지
· 몇 가지 미량 대사체로 5개의 미미한 대사체가 관찰되었음

④ 대변:
· [14C]프루퀸티닙: 수컷 및 암컷에서 각각 용량의 5.00% 및 7.48%를 차지
· M365, M379-2(M1) 및 M409-2(M2):' 대변 내 주요 대사체였음
· M379-2 및 M409-2 통합: 수컷에서 용량의 15.11% 및 4.78%, 암컷에서 6.92% 및 15.819%를 차지함.
· 3개의 미미한 대사체와 1개의 미량 대사체도 관찰되었음

5.5.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

• [14C]프루퀸티닙에 대한 흡수, 분포, 대사, 배설 시험을 스프래그 돌리 랫드에서 통합적으로 수행

(1) 2mg/kg [14C]프루퀸티닙의 단회경구투여 후 랫드의 배설(Report RTC00537)

- (시험결과) 2 mg/kg의 [14C]프루퀸티닙 단회경구투여 168시간 후,
  - 온전한 랫드의 수컷은 투여량의 95.63% 회수(대변 69.65%, 소변 24.47%, 우리 헹굼액/세척액 1.52%). 암컷에서 투여 용량의 95.79% 회수(대변 73.11%, 소변 20.23%, 우리 헹굼액/세척액의 2.45%)로 배설 비율은 서로 유사했음
  - BDC 랫드의 수컷은 투여량의 92.84% 회수(담즙 33.32%, 대변 29.80%, 소변 28.36%, 우리 헹굼액/세척액 1.35%). 암컷에서 투여 용량의 92.08% 회수(담즙 33.19%, 소변 31.71%, 대변 25.76%, 우리 헹굼액/세척액 1.42%)로 배설 비율은 서로 유사했음
  - 방사능은 용량의 대부분이 투여 후 24시간 이내에 회수되었음(온전한 수컷 90.15%. 온전한 암컷 84.27% 회수됨)
  - 투여 후 48시간 이내에 거의 모든 방사능(약 95%)이 수컷 및 암컷 랫드에서 배설

(2) 담즙 배설(Report RTC00537)

- (시험결과) 담관 캐뉼러 삽입(BDC) 랫드에서 투여한 프루퀸티닙의 유사한 비율이 담즙, 소변, 대변에서 배설되었음

5.6. 약동적 약물 상호작용

• 프루퀸티닙과 병용투여 가능성이 높은 약물과의 약동학적 상호작용 가능성을 구체적으로 조사하는 생체내 비임상시험은 수행되지 않았으나, CYP 억제/유도, 단백질 결합 및 수송체 시험의 관련 데이터를 이용할 수 있음

• 약물 대사 효소

(1) 시토크롬 P450 유도

① 사람 냉동 보존 간세포에서 CYP1A2, CYP3A4에 대한 프루퀸티닙의 유도 가능성 평가(Report SH09-H01-TR407)

- (시험결과) 10 μM에서 CYP1A2, CYP3A4에 대한 유도는 관찰되지 않았음.

② 사람 냉동 보존 간세포에서 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4에 대한 프루퀸티닙의 유도 가능성 평가 (Report 400253-2019032601-HI)

- (시험결과) 효소 활성 및 유전자 발현 수준에 기반했을 때, 프루퀸티닙은 최대 10 μM 농도까지 시험관내에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4의 유도제로 간주되지 않았음.

(2) CYP 억제 분석

① 사람 간 마이크로솜에서 프루퀸티닙이 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5를 가역적으로 억제할 가능성(Report DMPKR20150059-E-01)

- (시험결과) CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5에 대한 뚜렷한 억제 영향은 관찰되지 않았음 (IC50 >50 μM)

② 사람 간 마이크로솜에서 프루퀸티닙이 사람 CYP1A2 및 CYP2B6을 가역적으로 억제할 가능성(Report DMPKR20190003-E-01)

- (시험결과) 프루퀸티닙이 CYP1A2(IC50 >200 μM), CYP2B6(IC50 >12.5 μM)에 대한 분명한 억제 영향이 없음

③ 사람 간 마이크로솜에서 대사체 M11이 7가지 CYP 효소를 가역적으로 억제할 가능성(Report DMPKR20150022-E-01)

- (시험결과) M11의 추정 IC50 값은 >50μM보다 더 높았으며, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1에 대한 가역적 억제 영향은 없었음. 예외적으로 CYP3A4/5(테스토스테론)는 IC50 값은 38.0μM으로 약한 가역적 억제 영향을 나타냄

④ 사람 간 마이크로솜에서 대사체 M11이 CYP2B6을 가역적으로 억제할 가능성(Report DMPKR20220001-E-01)

- (시험결과) CYP2B6에 대한 M11의 추정 IC50 값은 50 μM을 초과했으며, M11은 CYP2B6에 대한 뚜렷한 억제 영향이 없는 것으로 나타났음

⑤ 사람 간 마이크로솜에서 프루퀸티닙에 의한 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5의 시간 의존적 억제에 대한 예비적 시험관내 평가(Report DMPKR20150078-E-01)

- (시험결과) 뚜렷한 효소 활성의 감소는 없었으므로, 프루퀸티닙은 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대한 뚜렷한 억제 영향이 없었음

⑥ 사람 간 마이크로솜에서 프루퀸티닙에 의한 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 시간 의존적 억제에 대한 시험관내 평가(Report DMPKR20190005 -E-01)

- (시험결과) 뚜렷한 효소 활성의 감소(<10%)는 없었으므로, 프루퀸티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6에 대한 뚜렷한 억제 영향이 없는 것으로 나타났음

⑦ 사람 간 마이크로솜을 사용한 M9 및 M11에 의한 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5의 시간 의존적 억제에 대한 예비적 시험관내 평가(Report DMPKR20150026-E-01)

- (시험결과) M9 또는 M11은 10μM에서 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5에 대한 뚜렷한 억제 영향이 없었음. 4개 CYP 동형에 대한 효소 활성 소실은 10% 미만이었음

⑧ 사람 간 마이크로솜을 사용한 M11에 의한 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19의 시간 의존적 억제에 대한 예비적 시험관내 평가(Report DMPKR20210020-E-01)

- (시험결과) M11이 CYP2B6, CYP2C8 및 CYP2C19에 대한 뚜렷한 억제 영향이 없었음. 3개 CYP 동형에 대한 효소 활성 소실은 M11 전 배양 후 10% 미만이었음

• 약물 수송체

(1) 수송체 기질 분석

① Caco-2 세포 단층을 사용한 프루퀸티닙의 잠재적 유출 수송체(Report DMPKR20090007 -01)
(시험결과) 프루퀸티닙은 유출 수송체(예: P-gp)의 기질일 가능성이 낮음으로 나타났음.

② 사람 OATP1B1 및 OATP1B3 수송체의 잠재적 기질로서 프루퀸티닙의 평가(Report 400253 -

2019032601-OATP1B1, OATP1B3U)

- (시험결과) 프루퀸티닙이 시험관내에서 OATP1B1 또는 OATP1B3 수송체의 기질이 아님을 보여줌

(2) 수송체 억제 분석

① Caco-2 세포 단층을 사용한 프루퀸티닙의 P-당단백질(P-gp) 억제 가능성(Report DMPKR20150077-E-01)

- (시험결과) 프루퀸티닙은 용량의존적으로 디곡신 수송을 억제하였음(20μM에서 최대 81.4% 억제). IC50은 4.60μM으로 계산됨. 결론적으로, 프루퀸티닙은 시험관내에서 P-gp를 억제할 가능성이 있음

② Caco-2 세포 단층을 사용한 대사체 M9 및 M11의 P-gp 억제 가능성(Report DMPKR20150021-E-01)

- (시험결과) M9(5~20 μM)는 Caco-2 단층을 통과하는 디곡신의 수송을 미미한 수준으로만 억제함(1 μM의 데이터는 이용할 수 없음). M11(1~20 μM)은 약한 억제를 나타냈음(최대 억제 50% 미만)

③ Caco-2 세포 단층을 사용한 프루퀸티닙의 유방암 저항 단백질 억제 가능성(Report DMPKR20150080-E-01)

- (시험결과) 프루퀸티닙은 용량 의존적으로 E3S 수송을 억제하였음(20 μM에서 최대 97.6% 억제). BCRP 억제에 대한 IC50은 1.29 μM으로 계산됨. 결론적으로, 프루퀸티닙은 시험관내에서 BCRP를 억제할 가능성이 있음.

④ Caco-2 세포 단층을 사용한 대사체 M9 및 M11의 유방암 저항 단백질 억제 가능성 평가(Report DMPKR20150027-E-01)

- (시험결과) M9 및 M11은 용량 의존적 방식으로 E3S 수송을 억제하였음(M9의 60 μM에서 최대 103% 억제 및 M11의 20 μM에서 최대 95.4% 억제), BCRP 억제에 대한 IC50은 각각 7.60 μM 및 1.03 μM으로 계산됨. 결론적으로, M9 및 M11은 시험관내에서 BCRP를 억제할 가능성이 있음

⑤ 프루퀸티닙의 사람 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K 수송체 억제 가능성 평가(Report 400253-2019032601-OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-KI)

- (시험결과) 각 수송체의 추정 IC50 값은 모두 20μM을 초과했음. 이는 수송체 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 및 MATE2-K에 대한 프루퀸티닙의 유의한 억제 영향이 없었음

⑥ OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 및 MATE2-K의 억제제로서 대사체 M11의 시험관내 평가(Report ADME-HJHP-210908-SLC)

- (시험결과)
  · M11은 OATP1B1, OATP1B3, MATE1 및 MATE2-K의 억제제였음.
    - 10 μM에서 억제 백분율: 각각 32.0%, 32.3%, 28.7% 및 36.7%였음
    - IC50 값은 모두 10 μM을 초과하였음
  · M11은 OAT1, OAT3 및 OCT2에 대한 억제 영향이 없음
    - 10 μM에서 억제 백분율은 각각 8.83%, 11.6% 및 15.8%였음

• CYP 및 수송체의 약물 상호작용 관련성

- (시험결과) R 값은 모든 주요 CYP 동형(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4)에 대한 권장 컷오프보다 훨씬 낮았음. 이는 해당 동형에서 약물상호작용의 유의미한 위험성이 없음을 보여줌

- 프루퀸티닙 및 M11의 수송체 억제에 대한 R 값. 데이터에 기반했을 때, 프루퀸티닙 및 M11은 동시적 P-gp 및 BCRP 기질의 흡수 및/또는 전신 노출에 영향을 줄 수 있지만 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 또는 MATE2-K 기질의 노출에는 영향을 주지 않을 수 있음

5.7. 약리에 대한 심사자 의견

• 1차 약리시험

- 프루퀸티닙은 VEGFR-1, -2 및 -3 키나아제에 대한 용량-의존적 억제 영향이 있음이 확인됨. 반수최대억제농도(IC50) 값은 각각 33 nM, 35 nM 및 0.5 nM임
- 264개 키나아제를 포함하는 선택성 프로파일링에서, 프루퀸티닙은 VEGFR-1, -2, -3을 억제하고, 섬유 모세포 성장인자(FGFR)1 및 형질전환 중 재배열(Ret) 키나아제은 중간 수준 억제, 상피성장인자수용체(EGFR), 사이클린-의존적 키나아제(CDK), cMET 등 성장 및 세포 주기의 조절과 관련된 키나아제, 혈소판-유래 성장인자 수용체 베타(PDGFRβ) 및 Fms-유사 티로신 키나아제 3(Flt3) 등 시험된 다른 키나아제에 대한 억제 활성이 없음이 확인됨. 프루퀸티닙의 키나아제 패널에 대한 높은 선택성을 보여줌.
- 프루퀸티닙은 VEGFR-2 및 VEGF-유도 혈관 생성의 VEGF-자극 인산화를 억제하고, 프루퀸티닙에 의해서 미세혈관 밀도는 ≥ 0.1 nmol 용량에서 용량 의존적 방식으로 감소했음이 확인됨.
- M11 및 프루퀸티닙은 세포 VEGFR-2 키나아제 활성을 억제했음(IC50 평균 각각 0.028 ± 0.002 μM 및 0.015 ± 0.003 μM).
- 2.5 mg/kg의 프루퀸티닙은 약물 노출-의존적 방식으로 누드 마우스의 폐 조직에서 VEGF-유도 VEGFR2 인산화(p-VEGFR2)를 억제했음을 확인됨.
- 프루퀸티닙은 다수의 사람 이종이식 모델(인간 대장암, 비-소세포폐암, 신장암, 위암 세포주)에서 용량-의존적이고 재현가능한 종양성장억제(TGI)를 나타냈음이 확인됨.
- 프루퀸티닙은 용량 의존적 방식으로 반복투여 후 NCI-H460(비-소세포 폐암) 및 Caki-1(신장암) 종양 조직에서 세포표면항원무리 31(CD31) 발현을 억제함이 확인됨.

• 2차 약리시험
- 87개 수용체, 이온 통로 및 효소의 패널에서, 억제 또는 결합은 어느 표적에서도 50%를 초과하지 않았음. 따라서 프루퀸티닙(1 μM)의 잠재적 오프타겟 효과는 없고, 높은 선택성 프로파일이 확인되었음

• 안전성 약리시험
- hERG 칼륨 통로를 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 대한 >13.08 μM 및 >6.05 μM의 IC50에 각각 기반했을 때, 프루퀸티닙 및 대사체 M11(HM5025423)의 임상적으로 관련된 노출에서 hERG에 대한 2) 유의한 억제 영향은 예상되지 않음이 확인됨. 프루퀸티닙과 M11에서 IC50은 프루퀸티닙의 5 mg 1일 1회(qd) 권장 치료용량에 따른 비결합 사람 항정상태 최대 혈장 농도(Cmax)의 각각 >380배와 >1,000배를 초과함이 확인됨
- 중추신경계(CNS) 영향에 대한 안전성 약리시험에서 프루퀸티닙은 0.5, 5, 10 mg/kg 단회경구투여 후 마우스의 운동 활성, 행동 또는 협응에 대한 영향이 없음이 확인됨
- 마취 개의 심혈관 및 호흡기계에서 프루퀸티닙은 사용된 최고 용량인 0.34 mg/kg까지 관련 영향이 없는 것이 확인됨
- 의식이 있는 개에서 13주 매일 반복 투여에 사용된 최고 용량인 0.12 mg/kg/day 용량까지 심혈관, 호흡기 및 중추신경계에 대한 프루퀸티닙 관련 영향은 기록되지 않았음
- 개에 대한 4주 반복투여독성시험에서 사용된 최고 용량인 0.3 mg/kg/day 용량까지 심혈관계에 대한 프루퀸티닙-관련 영향은 기록되지 않았음.
- 개에 대한 39주 반복투여독성시험에서 0.2/0.12 mg/kg/day의 최고 용량에서 39주 투여 후 수컷 개의 심박수 감소가 기록되었음.

• 약력학적 약물상호작용
- 3개의 비-소세포 폐암(NSCLC) 이종이식 모델에서 프루퀸티닙을 EGFR 티로신 키나아제 억제제(게피티니브[gefitinib]와 텔리아티닙[theliatinib])와 병용 시에, 90%를 초과하는 TGI가 관찰되어 추가적인 항종양 유효성을 보였음이 확인됨.
- NSCLC 이종이식 모델에서 cMET 억제제 사볼리티닙(savolitinib)과 병용하는 프루퀸티닙은 94.6%의 TGI를 나타내어 추가적인 항종양 유효성을 보였음이 확인됨.
- 대장암종 CT26.WT 공통유전자 모델에서 마우스 항-PD-L1과 병용하는 프루퀸티닙은 77.8%의 TGI를 나타내어 추가적인 항종양 유효성을 보였음이 확인됨

- 대장 암종 CT26.WT 공통유전자 모델에서 프루퀸티닙은 항-PD-1 항체 및 화학요법의 항종양 효과를 개선했음. 항-PD-1 항체와 병용하는 프루퀸티닙은 74.8%의 TGI를, 이리노테칸/플루오로우라실(fluorouracil)과 병용하는 프루퀸티닙은 65.5%의 TGI를, 옥살리플라틴/플루오로우라실의 병용은 80.7%의 TGI를 달성하였음이 확인됨. 항-PD-1 항체와 병용하는 프루퀸티닙의 강화된 항종양 효과는 항혈관생성, 혈관 정상화 및 면역조절 활성과 관련될 수 있음을 의미함
- 프루퀸티닙 단독 및 항-PD-1 항체와의 병용은, (1) CD31 발현 억제 (2) 종양 혈관의 α-평활근 액틴 양성 세포 표면 항원 무리 31 양성(α-SMA+CD31+) 이중 염색 혈관주위세포 범위를 증가시켜 항혈관생성 및 혈관 정상화 영향을 나타냈음 (3) 종양 조직에서 CD206+(M2 종양-관련 대식세포의 생물 표지자 [M2-TAM]) 세포 침윤을 유의하게 감소시킴 (4) CD8 + T 세포 침윤을 증가시켰음이 확인되었음.

• 흡수
- 프루퀸티닙은 Caco 2 세포 단층에서 높은 막 투과성을 나타냄이 확인됨(Papp A → B 약 30×10-6 cm/s).
- PK 시험에서, 프루퀸티닙은 비임상 종(마우스, 랫드 및 개) 전반에서 낮은 혈장 청소율(CL)(< 20% 간 혈류) 및 중간 수준의 경구 생체이용률(약 50%)을 나타냈음
- 랫드에서 단회 경구투여 후, 프루퀸티닙의 AUC는 0.5~2 mg/kg의 용량 범위에서 용량 비례를 초과하여 증가, 기니피그에서의 AUC는 단회투여 후 5~100 mg/kg의 용량 범위에서 전체적으로 용량 비례적으로 증가, 개에서의 AUC는 단회 경구투여 후 0.1~1 mg/kg의 용량 범위에서 전체적으로 용량 비례적으로 증가했음이 확인됨. 개에 대한 PK 시험에서 먹이섭취량 또는 성별 차이의 뚜렷한 영향은 관찰되지 않았음
- 프루퀸티닙의 반복경구투여 후의 노출은, 랫드에서 전체적으로 용량 비례 미만으로, 개에서 거의 용량 비례적으로 증가했고, 랫드에서 최대 26주 또는 개에서 최대 39주 동안 매일 반복 경구 투여 후 주목할 만한 축적(< 2배)은 관찰되지 않았음이 확인됨
- 성별 간 또는 검체 채취일 간에 임신 상태와 관계없이 일반적으로 랫드, 기니피그와 개에서 전신 노출의 차이(> 2배)는 관찰되지 않았음

• 분포
- 마우스, 랫드, 개, 사람 혈장에서 프루퀸티닙 및 대사체 M11(HM5025423 또는 M379-3으로도 알려짐)의 혈장 단백질 결합 비율은 모든 평가 종에서 대체로 높음이 확인됨
- 프루퀸티닙의 혈액 대 혈장 농도비(RB)는, 랫드, 개, 사람 혈액에서 10과 60분에 사람 전혈에서 0.458, 0.601, 랫드 혈액에서 0.709, 0.733, 개 혈액에서 0.851, 0.792으로 각각 측정되었으며, 개 혈액에서 가장 높음이 확인됨
- 성별 통합 사람 간 마이크로솜에서 1, 10 µM 농도의 프루퀸티닙에서 단백질 함량이 0.2 mg/mL일 때 단백질 결합 비율은 각각 -3.57%과 1.58%으로 최소였으며. 단백질 함량이 0.5 mg/mL일 때 단백질 결합 비율은 각각 15.2%과 24.3%으로, 단백질 결합은 미미함이 확인되었음
- 랫드에서 1 mg/kg(100 µCi/kg) [14C]프루퀸티닙의 단회 IV 투여 후, 평균 전혈 대 혈장 비율은 투여 후 5분 ~ 48시간 기간에 0.57 ~ 1.28(수컷) 및 0.34 ~ 0.83(암컷)의 범위였으며, 세포 요소에 대한 유의한 결합은 없음이 확인됨
- 랫드에서 2 mg/kg(100 µCi/kg) [14C]프루퀸티닙의 단회 경구 투여 후, 평균 전혈 대 혈장 비율은 투여 후 10분 ~ 48시간에 0.51 ~ 1.01(수컷) 및 0.53 ~ 0.77(암컷)의 범위였으며, 세포 요소에 대한 유의한 결합은 없음이 확인됨
- 랫드에서 2 mg/kg(100 µCi/kg) [14C]프루퀸티닙의 단회 경구 투여 후, 균주 및 성별과 관계없이 조직 내 총 방사능은 대사 및 배설 기관(위장관, 간 및 신장)에 주로 분포했으며. 뇌에서 미미한 노출이 관찰(혈장 AUC의 ≤ 0.1)되었음을 확인함
- Long-Evans 랫드에서, 멜라닌 함유 조직(눈, 포도막 및 착색 피부) 내 총 방사능의 분명한 분포가 있었으며, 이는 [14C]프루퀸티닙-유래 방사능은 멜라닌에 유의하게 결합한 것을 의미함

• 대사

- 간 마이크로솜 내 대사 안정성으로부터 예측된 프루퀸티닙의 전신 청소율은 각 시험 종의 간 혈류보다 더 낮았으며, 프루퀸티닙은 시험된 종에서 간 추출이 낮은 것이 확인됨(수컷 원숭이에서 중간 수준). 모든 시험 종에서 프루퀸티닙의 마이크로솜 대사는 뚜렷한 성별 차이가 없었음(암컷 원숭이의 데이터는 이용할 수 없음)
- 프루퀸티닙 및 주요 대사체 M11은 서로 다른 종의 간 마이크로솜으로 배양한 후 안정적으로 나타났음
- 랫드, 개, 원숭이, 사람의 간 마이크로솜으로 배양한 후 6개의 주요 대사체가 관찰되었으며, 이들 대사체는 주로 CYP 효소에 의해 매개되는 O-탈메틸화, 수산화 및 카르복실산 형성의 산물이었음. 사람 간 마이크로솜에서 생성된 프루퀸티닙의 대사체는 다른 종에서 발견된 것과 정성적으로 유사했으나, 상대적인 양은 차이가 있었으며, 프루퀸티닙의 사람 특이적 대사체는 확인되지 않았음
- 몇 가지 CYP 효소가 사람 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 대사에 관여된 것으로 나타났으나, CYP3A4/5가 사람 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 시험관내 대사에 대한 주요 기여 인자로 확인됨
- 대사체 M10(HM5029127 또는 M409-3)은 사람 간 마이크로솜에서 관찰된 주요 대사체였고, M1(M379-2)+M7(HM5013199 또는 M379-1) 및 M2(HM5012569 또는 M409-2)는 이차 대사체였으며, 이는 랫드, 개 및 원숭이와 유사했음. 랫드 간 마이크로솜에서는 M1+M7이 주요 대사체였음
- 사람 혈장에서 가장 풍부한 프루퀸티닙의 대사체는 화학적 불안정성으로 인해 주로 M10에서 변환된 M11이었음. M10의 생성은 시토크롬 P450 효소 CYP3A4/5에 의해서 주로 매개된 것으로 확인됨
- 사람 혈장 및 사람 간 마이크로솜으로 프루퀸티닙을 배양했을 때 소량의 추가적인 대사체, M205(HM5040878)가 관찰되었음. 시토크롬 P450 효소는 M205의 형성에 기여하지 않은 것으로 확인됨
- [14C]프루퀸티닙의 생체내 대사는 수컷 및 암컷 스프래그 돌리 랫드에서 모약물(미변화 약물)과 추가로 랫드 혈장, 담즙, 소변 및 대변에서 19개 대사체가 잠정 확인되었음. 프루퀸티닙은 랫드에서 광범위하게 대사되었으며 프루퀸티닙의 주요 1단계 대사 경로는 1) N- 또는 O-탈메틸화, 2) 산화 및 3) O-탈퀴나졸린 부분이었음 글루쿠로니드화 및 황산화는 관찰된 주요 2단계 대사 경로임이 확인됨

• 배설
- 온전한 스프래그 돌리 랫드에 대한 경구투여 후, 프루퀸티닙은 주로 대변을 통해 배설됨이 확인됨(수컷 및 암컷 랫드 대변 검체에서 0~168시간에 용량의 평균 69.65% 및 73.11%가 각각 회수됨). 랫드에서 투여 용량의 <25%가 소변에서 모화합물로 회수되었고, 소변 배설이 프루퀸티닙의 미미한 청소 경로임이 확인됨. 수컷 및 암컷 랫드의 배설 비율은 유사했음
- 담관 캐뉼러 삽입(BDC) 랫드에서 투여한 프루퀸티닙의 유사한 비율(30% 전후)이 담즙, 소변 및 대변에서 배설되었음이 확인됨

• 약물 상호작용
- 프루퀸티닙은 CYP1A2(IC50 >200 μM), CYP2B6(IC50 >12.5 μM), CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 (IC50 >50μM)에 유의한 억제 영향을 주지 않았고, 프루퀸티닙은 최대 10μM 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4에 유도 영향이 없었음
- 10μM의 프루퀸티닙에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5에 대한 유의한 시간 의존적 억제는 관찰되지 않았음
- M11도 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1에 대한 유의한 가역적 억제를 보이지 않았고(IC50 >50 μM), M11은 CYP3A4/5에 대한 약한 가역적 억제 영향을 나타냄(IC50 38μM)을 확인함
- M9(HM5024093 또는 M380)과 M11은 10μM에서 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4/5에 대한 시간 의존적 억제 영향을 나타내지 않았음. M11은 CYP2B6, CYP2C8 및 CYP2C19에 대해서도 시간 의존적 억제 영향을 보이지 않음이 확인됨
- 프루퀸티닙은 유출 수송체(예: P-gp)의 기질일 가능성이 낮으며 시험관내에서 유기음이온 수송 폴리펩타이드 1B1 또는 1B3(OATP1B1, OATP1B3)의 기질이 아님을 확인함
- 프루퀸티닙은 용량 의존적 방식으로 P-당단백질(P-gp) 및 유방암저항단백질(BCRP)을 억제했으며, 추정 반

수최대억제농도(IC50) 값은 각각 4.60 및 1.29 μM으로 확인됨

- M11은 1.03 μM의 IC50으로 BCRP를 억제했으나 P-gp를 유의하게 억제하지 않았음(IC50 > 20 μM)을 확인함
- M9는 7.6 μM의 IC50으로 BCRP를 억제했으나 P-gp를 유의하게 억제하지 않았음(IC50 > 20 μM).
- 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 1B1, 1B3(OATP1B1, OATP1B3) 수송체, 유기 음이온 수송체 1, 3(OAT1, OAT3), 유기 양이온 수송체 2(OCT2), 다약제독소배출 1(MATE1) 및 다약제독소배출 2-K(MATE2-K)에 대한 프루퀸티닙의 분명한 억제 영향은 관찰되지 않았음
- M11은 OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K의 억제제였으며, 억제는 10μM에서 40% 미만임이 확인됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출증명서 제출(미국, 유럽 제출서류 공증서 제출)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 24건 진행중 [임상 단일요법 시험 8건, 임상 병용요법 시험 6건, 임상약리학 시험 9건(건강인 대상 7건 및 암 없이 장기 손상 시험대상자 대상 2건), 시판후 시험 1건]
  - (3상) 불응성 mCRC가 있는 성인환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전세계, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 시험[2019-013-GLOB1(FRESCO-2)]
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 FRESCO-2임

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. 생물약제학시험

- 프루퀸티닙의 임상 용량은 5mg 캡슐 제형이며, 중국, 미국 및 EU에서 프루퀸티닙의 임상 개발 동안 사용된 제형은 하나뿐이었음.
- 다만 중국에서 수행된 임상시험은 3개의 제조소에서 생산되었음. 이링에서 상하이 STA로, 그리고 상하이 STA에서 HML 쑤저우로 제조소 변경은 생물학적동등성시험 및 품질 동등성을 입증하였음. 미국에서 사용된 임상 공급품은 상하이 STA 및 HML 쑤저우 제조소에서 생산되었으며 EU에서 사용된 임상 공급품은 HML 쑤저우 제조소에서 생산되었음.
- 1mg 및 5mg 캡슐의 제형 조성은 임상 프로그램 전체, 즉 1상부터 3상까지 동일했으며 제안된 상용 1mg 및 5mg 캡슐에 대하여 동일하였으며, 중국에서 상용화되고 있음. 다만 1mg 및 5mg 캡슐의 색상은 임상개발단계동안 변경되었음. 캡슐피의 색상은 중국 3상 임상시험(2013-013-00CH1)에 사용된 캡슐과 글로벌 3상 임상시험(2019-013-GLOB1)에 사용된 캡슐 간에 다르고 상용 1mg 및 5mg 캡슐과 동일함.
- 4건(2021-013-00CH2, 2013-013-00CH2, 2014-013-00CH5, 2020-013-00US1)의 생물약제학시험이 수행되었음
- 서로 다른 제조소에서 생산된 프루퀸티닙 캡슐은 2건의 임상시험(Study 2013-013-00CH2 및 2014-013-00CH5)을 통해 생물학적동등성 기준을 충족시켰으며, 상하이 STA 및 HML 쑤저우 제조소는 미국에서 수행된 시험 2015-013-00US1을 위한 임상 공급품을 제조하였음. HML 쑤저우 제조소는 글로벌 3상 임상시험(2019-013-GLOB1) 및 1차 안정성 시험에 사용된 프루퀸티닙 캡슐을 제조했으며 상용 제조와 동일함
- 공복 및 식후투여는 프루퀸티닙의 약동학에 임상적으로 의미있는 효과를 미치지 않았음
- Study 2013-013-00CH2 및 2014-013-00CH5에서 서로 다른 제조소에서 생산된 프루퀸티닙 캡슐의 생체이용률를 비교하였고 생물학적동등성 기준을 충족시켰음. 중앙값 Cmax 및 AUCinf 값은 두 시험에서 유사했음. Tmax 중앙값은 두 시험 모두에서 3.0~3.5시간이었으며 평균 t1/2는 Study 2013-013-00CH2에서 23.8~24.4시간, Study

2014-013-00CH5에서 25.5시간이었음

- Study 2012-013-00CH2 및 2020-013-00US1에서 프루퀸티닙의 노출에 대한 음식물 효과는 임상적으로 의미 있다고 간주되지 않았음. Study 2012-013-00CH2에서 프루퀸티닙 투여 당시 고지방식이는 공복에 비해 프루퀸티닙 Cmax를 17% 감소시켰으나 AUC는 감소시키지 않았으며 Tmax 중앙값은 1시간 지연시켰음. Study 2020-013-00US1에서 고지방식이는 공복에 비해 프루퀸티닙 Cmax 및 AUC에 영향을 미치지 않았고 Tmax 중앙값은 두 상태에서 동일하였음. 시험 간에 용량을 5 mg로 정규화된 후 공복 상태와 식후 상태에서 핵심 PK 파라미터(Cmax 및 AUCinf)의 상자그림은 공복 상태에서 Study 2012-013-00CH2에서 Cmax 가 약간 증가한 것을 제외하고, 전신 노출은 시험 사이에서 공복 상태와 식후 상태 간에 일반적으로 유사하였음

6.3.2. 생체시료분석법

- 핵심임상시험에서 사용된 분석법은 검증되었으며 밸리데이션보고서가 제출되었음. 생체시료분석법은 혈장 및 소변에서 프루퀸티닙 및 대사체 M11의 정량을 위해 밸리데이션 되었음

6.4. 임상약리시험

- 총 11건[2건(생체이용률시험), 9건(건강인 대상 7건 및 환자 대상 2건)]

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§§ 건강인 대상				
§ 생체이용률 시험				
1. [2012-013-00CH2] 건강한 시험대상자를 대상으로 프루퀸티닙 캡슐의 약동학에 대한 음식물 효과를 조사하기 위한 단일 기관, 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-주기 및 교차 임상 시험				
1상	건강한 남성 1단계: 9명 등록 2단계: 20명	중국 단일 시험기관 공개, 2단계, 음식물 효과 1단계(용량 증량): Day 1에 프루퀸티닙 2 mg, 3 mg 또는 4 mg 단일 용량이 공복 상태에서 투여됨 1단계(확장): 2가지 시퀀스에 1:1의 비율로 무작위배정 2×2 교차(즉, 공복 다음 식후 vs 식후 다음 공복). Day 1 및 15에 프루퀸티닙 4 mg 단일 용량 투여	PK, 안전성	<PK> 공복 상태에서 프루퀸티닙 Tmax는 약 3.0시간이었음. 프루퀸티닙의 평균 겉보기 청소율(CL/F)은 17.9 mL/min이었음. 프루퀸티닙의 평균 겉보기 분포용적(Vz/F)은 36.5 L였음. 평균 $t_{½}$은 약 24.2시간이었음. 2 ~ 4 mg의 용량 범위에 걸쳐 AUCinf/Dose 및 Cmax/Dose에서 유의한 차이가 없었으며, 프루퀸티닙이 용량에 비례해 증가함 프루퀸티닙을 고지방식과 함께 투여했을 때 중앙값 Tmax는 1시간 연장되었고 Cmax 는 감소하였음. 평균 종말 반감기(t1/2)는 프루퀸티닙의 공복 또는 식후 상태 투여에 상관없이 약 26시간이었음. 프루퀸티닙 노출의 시험대상자간 변동성(CV)은 공복 상태와 식후 상태 투여 간에 유사하였음(AUC의 경우 약 16-19% 및 Cmax의 경우 17-24%). 통계 분석 결과 식후 상태에서 투여 시 공복 상태에 비해 프루퀸티닙 Cmax 및 AUCinf가 각각 17.1% 및 2.8% 감소하였음. AUC의 변화는 유의하지 않았는데 백분율 최소 자승 GMR의 90% CI은 80% ~ 125%의 경계 내에 있었음 공복 상태에서 프루퀸티닙 4 mg 투여 후, 72시간에 걸쳐 소변으로 배설된 미변화 프루퀸티닙 및 대사체 M1+M7 및 M2는 비교적 낮았음. 소변으로 배설된 프루퀸티닙 및 대사체 M1+M7 및 M2의 평균 총 누적 분율은 0.59%였음. 소변에서 미변화 프루퀸티닙의 평균 fe는 0.37%였음. 대변에서 프루퀸티닙 및 대사체 M1+M7 및 M2의 fe는 낮았으며 범위는 0.14 ~ 1.6%였음. 대변에서 미변화 프루퀸티닙의 fe는 1% 미만이었음 프루퀸티닙의 혼합 대사체 M1 + M7의 혈장 농도(시험 보고서에서는 M1로 언급됨)는 대부분 정량한계 미만이었음. 대사체 M2의 혈장 농도는 측정 가능하였지만 대사되지 않은 프루퀸티닙의 AUCinf에 대비한 M2 AUCinf의 비율은 <10%였음. 따라서 M1+M7과 M2는 프루퀸티닙의 주요 대사체가

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				아니었음 프루퀸티닙의 소변 및 대변 배설은 미미한 수준이었음. 대사되지 않은 프루퀸티닙의 누적 배설 분율은 소변에서 0.37%, 대변에서 <1%였음. M11, M9 및 M8(M9의 글루쿠론산 포합체)은 인간 혈장, 소변, 대변 검체에서 주요 대사체로 확인되었음
2. [2020-013-00US1] 건강한 시험대상자를 대상으로 프루퀸티닙의 약동학에 대한 음식물 및 프로톤 펌프 억제제인 라베프라졸의 효과를 평가하기 위한 1상, 공개, 3-기간, 무작위배정, 2-순서군 시험				
1상	건강한 시험대상자 14명	미국의 단일 시험기관 공개, 2-파트, 약물상호작용 파트 1: 2-기간, 고정 시퀀스. Day 1 및 19: 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 캡슐 단일 용량 투여 Day 15 ~ 25: 이트라코나졸(즉, CYP3A 억제제) 200 mg Day 15에 경구 1일 2회 투여 및 Day 16 ~ 25에 1일 1회 투여 파트 2: 2-기간, 고정 시퀀스. Day 1 및 15: 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 단일 용량 투여 Day 8 ~ 21: 리팜핀(즉, CYP3A 유도제) 600 mg 경구 1일 1회	PK, 안전성	<PK> 총 14명의 시험대상자가 시험에 무작위배정되었음. 1명의 시험대상자는 기간 1(식후)을 완료했으나 기간 2(공복)를 시작하기 전에 시험을 철회하였으며, 또 다른 시험대상자는 기간 2(식후) 동안 시험을 중퇴했으며 96시간 PK 채혈까지 PK 평가를 완료하였음 프루퀸티닙에 대한 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 식후 및 공복 상태에서 유사하였음. 프루퀸티닙 Tmax 중앙값은 프루퀸티닙의 공복 또는 식후 상태 투여와 상관없이 4시간이었음. 프루퀸티닙의 평균 t1/2은 약 32 ~ 34시간이었음. 프루퀸티닙 Cmax 및 AUC의 시험대상자간 변동성(%CV) 은 공복 상태 투여와 식후 상태 투여간에 유사하였음(약 17% ~ 24%). 통계 분석 결과 프루퀸티닙의 혈장 노출이 고지방식에 의해 영향을 받지 않으며 AUC0-t, AUC0-inf 및 Cmax에 대한 최소 자승 GMR은 1에 가깝고 90% CI는 완전히 0.80 ~ 1.25 경계 내에 있었음 대사체 M11에 대한 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 식후 및 공복 상태에서 프루퀸티닙 투여 후 유사하였음. 두 상태 모두에서 대사체 M11의 형성은 투여 후 약 48시간에 일어나는 피크 농도와 유사하였음. 대사체 M11에 대한 전신 노출은 공복 상태에 비해 식후 상태 투여 후 유사하였으며, 대사체 대 모체 비도 식후 상태와 공복 상태에서 유사하였음 통계 분석 결과 M11의 혈장 노출이 고지방식에 의해 영향을 받지 않으며 AUC0-t, AUC0-inf 및 Cmax에 대한 최소 자승 GMR은 1에 가깝고 90% CI는 완전히 0.80 ~ 1.25 경계 내에 있음을 보여주었음
§ 건강인 PK 및 내약성				
3. [2015-013-00CH2] 건강한 중국 남성 시험대상자에서 5 mg/100 µCi [14C]프루퀸티닙 현탁액 경구 투여 후 흡수, 대사 및 배설을 연구하는 단일기관, 공개, 단회투여 임상시험				
1상	건강한 남성 6명	중국의 단일 시험기관 Day 1에 공개, 질량 균형, 공복 상태에서 5 mg/100 μCi [14C] 프루퀸티닙 단일 용량	PK, 안전성	<PK> 총 6명의 건강한 중국 남성 시험대상자가 등록되었음. [14C]프루퀸티닙 경구 단회투여 후, 투여된 용량의 90.11%는 투여 후 0 ~ 336시간 내에 회수되었으며, 소변과 대변으로 회수된 비율은 60.31%와 29.80%였음. 평균 전혈 대 혈장 비율의 범위는 투여 후 0.5 ~ 120시간 동안 0.41 ~ 0.81이었음. 22가지 대사체가 혈장, 소변 및 대변에서 확인되었음. 인간에서 프루퀸티닙의 주요 1상 대사 경로에는 1) 여러 위치에서의 단일산화 및 이중산화, 2) N- 또는 O-탈메틸화, 3) O-데퀴나졸린 모이어티, 그리고 4) 아미드 결합 가수분해가 포함됨. 글루쿠로니드화 및 황화의 주요 2상 대사 경로가 관찰되었음 혈장에서 대사되지 않은 [14C]프루퀸티닙은 평균적으로 TRA의 72.48%를 차지하는 주요 순환 방사능 요소였음. 대사체 M379-3(N-탈메틸화 산물; M11 또는 HM5025423)은 혈장 내

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				주요 대사체로, TRA의 혈장 노출의 17.31%를 차지하였음. TRA의 혈장 노출의 2%~5%를 차지한 기타 대사체에는 M409-4(단일산화 산물) 및 M380(아미드 결합 가수분해 산물; M9 또는 HM5024093)이 포함되었음. 모약물은 소변에서 소량만 검출되었으며, 투여된 용량의 0.50%를 차지하였음. 대사체 M285(O-데퀴나졸린 모이어티, 황화), M381(O-데퀴나졸린 모이어티, 글루쿠로니드화) 및 M409-4는 소변 내 주요 대사체이었음. M285, M381 및 M409-4는 각각, 투여된 용량의 10.48%, 21.16% 및 8.92%를 차지하였음. 기타 대사체 각각의 비율은 용량의 <1.72%였음. 모약물은 대변에서 검출되었으며, 투여된 용량의 5.34%를 차지하였음. M205(O-데퀴나졸린 모이어티), M365-2(O, N-이중탈메틸화) 및 M380(아미드 결합 가수분해)은 대변으로 배설된 주요 대사체이었음. M205, M365-2 및 M380은 각각 투여된 용량의 2.29%, 3.30% 및 2.59%를 차지하였음. 기타 대사체 각각의 비율은 용량의 <1.89%였음
§ 환자 PK 및 내약성				
4. [2009-013-00CH1] 진행성 악성 고형 종양 치료를 위한 프루퀸티닙 1상 임상시험				
1상	표준 요법이 효과 없는 것으로 입증되거나 표준 전신 요법이 존재하지 않는 악성 고형 종양이 있는 환자 파트 1: 16명 등록 파트 2: 24명 등록(10명은 제1형 및 14명은 제2형)	중국의 시험기관 2개 파트, 공개 파트 1(용량 증량): 프루퀸티닙을 각각의 28일 주기 동안 1일 1회 경구 연속 투여(프루퀸티닙 용량은 1 mg에서 시작하여 필요에 따라 증량/감량) 파트 2(확장): 단일군 프루퀸티닙을 각각의 28일 주기 동안 1일 1회 투여, 투여 일정에 기초하여 2가지 유형의 확장이 수행됨 제1형: 4 mg의 최대 내성 용량을 1일 1회 경구 연속 투여 제2형: 프루퀸티닙을 각각의 28일 주기의 Day 1 ~ 21에 1일 1회 경구 투여(프루퀸티닙 용량: 파트 1 결과에 기초하여 5 mg 및 6 mg)	PK, 안전성	<안전성> 악성 고형 종양이 있는 총 40명의 중국 환자가 등록됨. 16명의 환자가 5가지 용량(1, 2, 4, 5 및 6 mg)으로 용량 증가 단계를 완료하였으며, 확장 시험을 위해 10명이 4 mg 용량군에 추가로 모집되었음. DLT 사례가 제4주(제28일)에 주로 발생하면서 14명의 환자가 "3주 치료/1주 치료 중단" 투여요법의 확장 시험에 모집되었으며, 이들은 5 mg 및 6 mg 용량군에서 시험을 완료하였음. 1, 2 및 4 mg 용량군에서 단회투여 및 4주 연속투여에 대한 안전성 및 PK 평가가 완료된 후에 어떤 환자에서도 DLT가 발생하지 않았음. DLTs는 5 mg 연속투여군(제24일에 출혈 경향을 동반한 3등급 혈소판 감소를 보인 1명의 환자와 제28일에 3등급 수족 증후군을 경험한 1명의 환자)과 6 mg 연속투여군(제14일과 제28일에 3등급 수족 증후군) 각각 3명의 환자 중 2명에서 관찰되었으며, 6 mg 3/1 투여군에서는 6명의 환자 중 1명에서 DLT가 관찰되었음. 따라서 프루퀸티닙의 MTD는 프루퀸티닙 QD 연속투여요법의 경우 4 mg, 그리고 QD 3/1 투여요법의 경우 6 mg으로 결정되었음 <PK> 프루퀸티닙은 경구 단회투여 후에 쉽게 흡수되었는데, 투여 0.5 시간 후에 검출 가능한 약물 농도가 확인되었으며 2.5시간 시점에서 Tmax에 도달함. 프루퀸티닙 노출은 1 ~ 6 mg의 용량 범위에 걸쳐 선형 증가를 보여주었음. 프루퀸티닙의 평균 CL/F는 12.9 mL/min(0.774 L/h)이었음. 프루퀸티닙의 평균 Vz/F는 46 L였음. 평균 $t_{½}$가 42.2시간이었는데 이는 QD 투여요법을 뒷받침해주었음. 제14일과 제28일 사이에 유사한 프루퀸티닙 노출(Cmin, Cmax, AUC0-24)이 관찰되었음. 항정상태 시 프루퀸티닙 노출은 1 ~ 6 mg의 시험 용량 범위에 걸쳐 용량에 따른 선형 증가를 보였음. 프루퀸티닙 노출은 QD 연속투여 후 약 3 ~ 4배 축적되었음. 프루퀸티닙 3/1 요법 QD 투여의 PK 특성은 QD 연속투여 후 관련 특성과 유사하였음. 1주 약물 중단 후 5 및 6 mg 용량군에서 프루퀸티닙의 평균 혈장 농도는 측정 가능하였으며 이전 21일의 마지막 투여 후 최고값의

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
				6%를 차지하였음. 대사체 M1 + M7(시험 보고서에 M1로 언급됨)의 농도는 거의 모든 혈장 검체에서 정량하한 미만이었으며, 모든 환자에서 대사체 M2의 노출은 투여요법에 상관없이 프루퀸티닙의 노출 수준의 3% ~ 5%를 차지하였음. 따라서 M1+M7과 M2 모두는 인간에서 주요 대사체가 아니었음
5. [2015-013-00US1] 진행성 고형 종양 환자에서 프루퀸티닙의 안전성, 내약성, 약동학 및 항암 활성을 평가하는 다기관, 공개, 제 1/1b상 임상시험 (진행 중: 파트 1 및 Cohort A, B 및 C의 경우 DBL은 2022년 3월 8일 및 DCO는 2022년 1월 14일; Cohort D 및 E의 경우 DBL은 2022년 7월 25일 및 DCO는 2022년 6월 24일)				
1/1b상	고형암 환자	미국의 시험기관 파트 1 용량 증량: 진행성 고형 종양 환자 14명 등록 파트 2 확장: 진행성 고형 종양 환자(Cohort A), 불응성 mCRC 환자(Cohort B 및 Cohort C); 및 전이성 유방암(Cohort D 및 Cohort E) 111명 등록(6명은 Cohort A; 81명은 Cohort B 및 C; 24명은 Cohort D 및 E) 2개 파트, 공개 파트 1(용량 증량): 프루퀸티닙을 각각의 28일 주기의 Day 1 ~ 21에 1일 1회 경구 투여(프루퀸티닙 용량은 3 mg에서 시작하여 필요에 따라 증량/감량) 파트 2(확장): 프루퀸티닙 5 mg을 각 28일 주기의 Day 1 ~ 21에 1일 1회 경구 투여	안전성, PK 및 예비 유효성	<안전성> 2022년 1월 14일 마감일 기준으로, 101명의 환자가 최소 1회 용량의 시험약에 노출되었음. 용량 증가 단계에서 3 mg 코호트의 환자 1명은 주기 2에서 DLT(4등급 고혈압)를 경험하였으며 이 사례는 3일 내에 해결되었음. 5 mg 코호트에서는 DLT를 경험한 환자가 없었음. 누적 안전성 자료에 기초해 RP2D는 28일 주기(3주 치료/1주 치료 중단) 5 mg PO QD로 결정되었으며, 용량-확장 단계에서 추가로 평가되었음. 단일 코호트에서 보고된 단 1건의 DLT의 경우만 MTD에 도달하지 않았음 <PK> 총 101명의 환자가 PK 분석에 포함되었음. 14명이 용량 증가 단계에 등록되었으며(3 mg 7명, 5 mg 7명), 87명이 용량-확장 단계에 등록되었음(코호트 A에 6명, 코호트 B에 41명, 코호트 C에 40명). 용량 증가 코호트의 결과에 기초해, 프루퀸티닙 및 M11는 QD 반복투여 후 제14일까지 항정상태에 도달한 것으로 보였음. 전신 노출은 제14일과 비교해 제21일에 유사하였음 5 mg 용량을 투여받은 모든 환자의 통합 결과에 기초해, 프루퀸티닙 경구 투여 후 Tmax 중앙값은 약 2시간이었음. 항정상태까지 QD 반복투여 시, 프루퀸티닙 평균 축적 비율은 AUC0-24의 경우 약 4.1배였고, Cmax의 경우 3.4배였음. 프루퀸티닙 혈장 농도의 일일 변동은 크지 않았으며, 최고 대 최저 비율은 약 1.5였음. 프루퀸티닙의 유효 반감기(teff)는 항정상태에서 약 60시간이었음 대사체 M11에 대한 전신 노출(AUC0-24 및 Cmax)은 제1일부터 제14일까지 점차적으로 증가하였으며, 평균 축적 비율은 AUC0-24의 경우 약 31배, 그리고 Cmax의 경우 약 19배였음. M11은 항정상태에서 평탄한 농도-시간 프로파일을 특징으로 하였으며, 평균 최고 대 최저 비율은 약 1.3이었음. 항정상태에서 M11의 평균 대사체 대 모약물 비율은 AUC0-24 및 Cmax 모두 약 0.3이었음. 탐색적 용량 비례성 분석에 따르면 프루퀸티닙 및 대사체 M11의 경우 노출 매개변수는 3 mg 용량 코호트에서 (5 mg으로 용량 정규화 시), 그리고 5 mg 코호트(5 mg 용량 증가 코호트, 코호트 A, B 및 C)에서 유사하였으며, Cmax 및 AUC0-24 모두 기하최소제곱평균 비율의 90% 신뢰구간에 1이 포함되었으므로 3 mg과 5 mg 간 용량 비례성을 나타냄
§ 내인성 PK				
6. [2021-013-00US1] 프루퀸티닙의 약동학에 대한 간손상의 영향을 평가하는 공개 제1상 시험				
1상	정상 및 중등증 또는 경증 간장애가 있	미국의 시험기관 공개, 단일 기간, 순차 시험, 간	PK, 안전성	<PK> 정상 간기능 8명, 중등증 간장애 환자 8명이 약물을 투여받았음. 5 mg로 용량 정규화 시, 프루퀸티닙 Cmax, 0시간부터

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
	는 시험대상자 최대 24명	장애 Day 1에 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 단일 용량		최종혈장농도 정량시간까지 AUC(AUC0-t) 및 AUCinf의 노출 매개변수는 정상 간기능을 가진 대상자와 비교하여 중등도 간장애 대상자에서 유사했음. Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf에 대한 중등도 간장애 대 정상 간기능 비율은 각각 1.04, 0.89 및 0.91이었음. 90% CI는 Cmax(0.87~1.24), AUC0-t(0.64~1.23) 및 AUC0-inf(0.66~1.26)이었음. 5 mg로 용량 정규화 시, M11 Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf의 노출 매개변수는 정상 간기능 대상자와 비교하여 중등도 간장애 대상자에서 유사했음. Cmax, AUC0-t 및 AUC0-inf에 대한 중등도 간 손상 대 정상 간 기능 비율은 각각 0.83, 0.76 및 0.99였음. 90% CI는 Cmax(0.61~1.14), AUC0-t(0.46~1.27) 및 AUC0-inf(0.59~1.65)이었음 프루퀸티닙의 평균 비결합 분율은 중등도 간장애 대상자와 정상 간기능 대상자에서 각각 6.36%와 5.91%였음. M11의 비결합 분율은 정상 간기능 대상자 8명 중 3명에서 평가할 수 있었으며 평균값은 5.27%였음. 중등도 간장애 대상자에서는 비결합 분율을 평가할 수 없었음.
7. [2021-013-00US2] 프루퀸티닙의 약동학에 대한 신손상의 영향을 평가하는 공개, 제1상 시험				
1상	정상 및 중등증 또는 경증 신장애가 있는 시험대상자 최대 24명	미국의 시험기관 공개, 단일 기간, 평행 시험, 신장애 Day 1에 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 단일 용량	PK, 안전성	<PK> 2022년 9월 1일 마감일 기준으로, 총 11명의 시험대상자가 이 시험에서 약물을 투여받았는데, 이들 중 8명은 중등증 RI 환자(평균 연령 71.8세, 1명 여성 나머지는 남성), 3명은 중증 RI 환자(평균 연령 58.0세)였음. 정상 신기능 시험대상자는 자료 마감일 시점에서 아직 등록되지 않았으므로, PK 매개변수 비교를 위해 과거 자료가 입수되었음. 프루퀸티닙 Cmax, AUC0-t 및 AUCinf의 노출 매개변수는 Studies 2020-013-00US1 및 2020-013-00US2의 정상 신기능(≥90 mL/min) 시험대상자의 과거 자료와 중등증 RI(30~59 mL/min) 모집단에서 유사하였음. Cmax, AUC0-t 및 AUCinf의 중등증 RI 대 정상 신기능 비율은 각각 0.86, 1.08 및 1.08이었으며, 90% CIs는 Cmax(0.74~1.01), AUC0-t(0.93~1.26) 및 AUCinf(0.93~1.26)는 1을 포함하고 있었음 M11 Cmax, AUC0-t 및 AUCinf는 정상 신기능 대상자의 과거 자료와 비교해 중등증 RI 모집단에서 더 낮았음. Cmax, AUC0-t 및 AUCinf에 대한 중등증 RI 대 정상 신기능 비는 각각 0.60, 0.81 및 0.76이었으며, 이러한 매개변수에 대한 90% CIs는 모두 1을 포함하고 있지 않았음 5 mg으로 용량 정규화 시, 프루퀸티닙 Cmax, AUC0-t 및 AUCinf의 노출 매개변수는 정상 신기능 시험대상자의 과거 자료와 중증 RI 모집단(15~29 mL/min)에서 유사하였음. Cmax, AUC0-t 및 AUCinf에 대한 중증 RI 대 정상 신기능 비율은 각각 0.75, 0.82 및 0.82였으며, 90% CIs는 AUC0-t(0.65~1.03) 및 AUCinf(0.65~1.04)의 경우 1을 포함하고 있었지만 Cmax(0.60 ~ 0.95)는 그렇지 않았음. 5 mg으로 용량 정규화 시, M11 Cmax, AUC0-t 및 AUCinf(5 mg으로 용량 정규화)의 노출 매개변수는 정상 신기능 시험대상자의 과거 자료보다 중증 RI 모집단에서 더 낮았음. Cmax, AUC0-t 및 AUCinf에 대한 중증 RI 대 정상 신기능 비율은 각각 0.30, 0.24 및 0.59였으며, 이러한 매개변수에 대한 90% CI 중 어느 것도 통일성을 나타나지 않았음
§ 식이영향 연구				
8. [2020-013-00US2] 건강한 시험대상자에서 CYP3A 억제제 이트라코나졸과 강력한 CYP3A 유도제 리팜핀이 프루퀸티닙의 약동				

단계	대상 환자	투여용량/투여용량/투여기간	평가항목	결과
학에 미치는 영향을 평가하는 제1상, 공개, 2-파트, 2-기간, 고정 순서군, 교차 시험				
1상	파트 1: 14명의 건강한 시험대상자 파트 2: 14명의 건강한 시험대상자	미국의 단일 시험기관 공개, 2-파트, 약물상호작용 파트 1: 2-기간, 고정 시퀀스. Day 1 및 19: 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 캡슐 단일 용량 투여 Day 15 ~ 25: 이트라코나졸(즉, CYP3A 억제제) 200 mg Day 15에 경구 1일 2회 투여 및 Day 16 ~ 25에 1일 1회 투여 파트 2: 2-기간, 고정 시퀀스. Day 1 및 15: 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 단일 용량 투여 Day 8 ~ 21: 리팜핀(즉, CYP3A 유도제) 600 mg 경구 1일 1회	PK, 안전성	28명의 건강한 시험대상자(파트 A와 파트 B에 각각 14명씩)가 등록되었음. 파트 A에 속한 모든 시험대상자는 시험을 완료하였으며, 파트 B에 속한 14명의 시험대상자 중 13명은 시험을 완료하였으며, 1명은 미준수로 인해 시험을 중단하였음. 강력한 억제제 이트라코나졸에 의한 CYP3A4 활성의 억제는 프루퀸티닙 AUC0-t, AUCinf 및 Cmax에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았음. 프루퀸티닙 단독요법에 대비한 프루퀸티닙 + 이트라코나졸의 최소 제곱 GMRs의 범위는 0.94 ~ 1.10이었으며, 90% CIs는 80% ~ 125% 범위 이내였음. 하지만 이트라코나졸 병용투여 시 M11 노출의 약 44% ~ 55% 감소가 프루퀸티닙의 M11 대사체에서 관찰되었고, 이 감소는 임상적으로 유의한 것으로 확인되었는데, 노출 최소 제곱 GMRs에 대한 90% CIs는 전체적으로 1.00 미만이었음 강력한 유도제 리팜핀에 의한 CYP3A4 유도는 프루퀸티닙의 Cmax에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았지만 AUC에 기초해 프루퀸티닙의 전체 노출을 65% 감소시켰는데, 이는 CYP3A4의 활성 증가에 따른 M11 노출 증가와 일치하였음(AUC0-t의 경우 1.36배, Cmax의 경우 2.3배)
9. [2021-013-00US3] 건강한 시험대상자에서 다비가트란 에텍실레이트(P-gp 기질) 및 로수바스타틴(BCRP 기질)의 약동학에 대한 프루퀸티닙의 영향을 평가하는 제1상, 공개, 2-파트, 2-기간 고정 순서군 시험				
1상	파트 1: 20명의 건강한 시험대상자 파트 2: 14명의 건강한 시험대상자	미국의 시험기관 공개, 2-파트, 약물상호작용 파트 1: 2-기간, 고정 시퀀스. Day 5: 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 단일 용량 투여 Day 1 및 5: 다비가트란 150 mg 1일 1회 경구 투여 파트 2: 2-기간, 고정 시퀀스. Day 5: 공복 상태에서 프루퀸티닙 5 mg 단일 용량 투여 Day 1 및 5: 로수바스타틴 10 mg 1일 1회 경구 투여	PK, 안전성	<PK> 총 32명의 시험대상자(파트 A에 20명, 파트 B에 12명)가 등록되어, 모든 시험대상자는 계획된 모든 시험약물 용량을 투여받았으며 완료하였음. 다비가트란 에텍실레이트 단독투여와 비교해 프루퀸티닙과 병용투여 시 다비가트란에 대한 전신 노출은 임상적으로 유의한 AUC 및 Cmax 기반 변화가 없었음. 프루퀸티닙과 병용투여 후 다비가트란의 Cmax, AUC0-t 및 AUCinf(GMRs 각각 0.90, 0.90 및 0.91)는 약 10% 감소하였음. 90% CIs은 Cmax(0.66 ~ 1.23), AUC0-t(0.66 ~ 1.24) 및 AUCinf(0.68 ~ 1.23)의 경우 1을 포함하였음. 단독투여와 비교해 프루퀸티닙과의 병용투여 시, 로수바스타틴 AUCs 및 Cmax의 임상적으로 유의한 변화가 없었음. 프루퀸티닙과의 병용투여 시 Tmax는 단독투여 시와 비교해 약간 증가(4시간 vs 3시간)하였음. 프루퀸티닙과의 병용투여 시 로수바스타틴의 Cmax, AUC0-t 및 AUCinf가 약 14% ~ 19% 감소하였음(GMRs 각각 0.84, 0.86 및 0.81). 90% CIs는 Cmax(0.65 ~ 1.10), AUC0-t(0.67 ~ 1.09) 및 AUCinf(0.65 ~ 1.02)의 경우 1을 포함하였음. 이 시험에서 얻은 프루퀸티닙 및 M11의 PK 매개변수는 프루퀸티닙 및 M11에 대한 과거 자료와 일치하였음

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

- 24건의 프루퀸티닙 임상시험(건강한 시험대상자에 대해 9건, 암 환자에 대해 15건)이 포함되어 있음. 암 환자에 대한 시험에는 프루퀸티닙 단독요법 시험(8건), 프루퀸티닙과 기타 항암제 병용요법 시험(6건), 그리고 관찰, 공개, 시판 후 시험 1건이 포함되어 있음. 24건의 임상시험 중 16건은 중국[2013-013-00CH1(FRESCO) 포함]에서 수행되었으며 전이성 결장직장암(mCRC) 환자에 대한 프루퀸티닙 핵심 글로벌 제3상 시험인 Study 2019-013-GLOB1(FRESCO-2)를 포함한 8건의 시험은 중국 외 국가에서 수행되었음
- (건강인) 제조소 차이에 따른 생물학적동등성시험(2013-013-00CH2 및 2014-013-00CH5), 식이영향평가

(2012-013-00CH2 및 2020-013-00US1), 생물약제학(2015-01300CH2), CYP DDI(2020-013-00US2), PPI DDI(2020-013-00US1), P-gp와 BCRP DDI(2021-013-00US3)시험이 수행되었음.

- (건강한 시험대상자에서 단회투여 약동학적 특성) Studies 2020-013-00US1(공복 치료) 및 2020-013-00US2(프루퀸티닙 단독투여)의 통합 PK 자료에 대한 통합 PK 분석(PK Memo for Module 2.7.2) 결과에 따르면 건강한 시험대상자에서 프루퀸티닙 5 mg 단회투여 후 프루퀸티닙이 비교적 빠르게 흡수되었으며 Tmax 중앙값은 3(범위: 1.5 ~ 8.0)시간이었음. 프루퀸티닙의 평균(SD) $t_{½}$은 33.8(7.89)시간이었는데, 이는 QD 투여를 뒷받침해줌. 프루퀸티닙의 전신 노출은 건강한 시험대상자에 대한 단회투여 시험에 걸쳐 유사하였음. Cmax 및 AUCinf의 GM(기하 % 변동계수[GCV%]) 값은 각각 122(23.6) ng/mL 및 5550(24.3) ng•h/mL였음. 건강한 시험대상자에서 5 mg 프루퀸티닙 경구 단회투여 후, M11은 모약물로부터 천천히 형성되었으며, 48시간(범위: 24 ~ 96시간) 시점에서 Tmax에 도달하였음. M11의 전신 노출은 건강한 시험대상자에 대한 단회투여 시험에 걸쳐 유사하였음. 평균 대사체 대 모약물 비율은 Cmax의 경우 11.7%, 그리고 AUCinf의 경우 36.2%였음. M11의 평균(SD) $t_{½}$은 모약물 보다 약 2배 더 긴 65.4(25.4)시간이었음
- (환자) 단회 및 다회투여 PK가 중국 환자(Studies 2009-013-00CH1 및 2012-013-00CH3)와 미국 환자(US; Study 2015-013-00US1)에서 평가되었음.
- (암 환자에서 단회 및 다회투여 약동학적 특성) 암 환자를 상대로 수행된 Studies 2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3 및 2015-013-00US1의 통합 PK 자료에 대한 통합 PK 분석 결과 일반적으로 PK 매개변수는 시험에 걸쳐 유사하였음. 통합 PK 자료의 분석 결과, 암 환자에게 프루퀸티닙 5 mg 단회투여 후 프루퀸티닙이 빠르게 흡수되었으며 Tmax 중앙값(최소, 최대)은 2시간(범위: 0.9 ~ 25시간)이었음. Cmax 및 AUC0-24의 GM(GCV%) 값은 각각 93.8(36.2) ng/mL 및 1640 (40.6) ng•h/mL였음. 항정상태까지 프루퀸티닙 5 mg QD 다회투여 후 프루퀸티닙 노출이 축적 비율 3.88로 축적되었음. Cmax 및 AUC0-24의 GM(GCV%) 값은 각각 300(28.4) ng/mL 및 5880(28.8) ng•h/mL였음. 5 mg 프루퀸티닙 경구 단회투여 후, M11은 24시간 투여 간격 내내 천천히 증가하였음. Tmax 중앙값(최소, 최대)은 약 23시간(범위: 4 ~ 26시간)이었으며, GM(GCV%) Cmax 및 AUC0-24는 각각 4.93(86.8) ng/mL 및 64.5(87.3) ng•h/mL였음. 단회투여 후 대사체의 느린 형성으로 인해 M11의 유의한 축적이 관찰되었음. 항정상태 AUC0-24는 5 mg 프루퀸티닙 QD 투여 후 약 31배 더 높았음. Cmax 및 AUC0-24의 GM(GCV%) 값은 각각 77.4 (55.7) ng/mL 및 1668 (55.4) ng•h/mL였음. 평균 대사체 대 모약물 비율은 항정상태에서 Cmax의 경우 0.30, 그리고 AUC0-24의 경우 0.32였음. 상대 역가(프루퀸티닙이 1/10)와 전신 노출에 기초해 M11은 프루퀸티닙의 전체 약리학적 활성에 임상적으로 의미있는 기여를 하지 않을 것으로 예상됨
- (건강한 시험대상자와 표적 환자 모집단 간 약동학 비교) 프루퀸티닙 5 mg 단회투여 후 프루퀸티닙 Cmax 및 AUC0-24와 관련해 건강한 시험대상자(Studies 2020-013-00US1 및 2020-013-00US2)와 암 환자(Study 2015-013-00US1 5-mg 용량 수준만) 간 프루퀸티닙 PK 비교를 실시한 결과, 건강한 시험대상자에 대한 단회투여 후 AUCinf와 암 환자의 항정상태 시 AUC0-24에 기초해 프루퀸티닙 노출과 M11 노출은 건강한 모집단과 환자 모집단 간에 유사하였으므로, 프루퀸티닙 및 M11의 노출에 대한 건강 상태(즉, 건강한 시험대상자 vs 환자)의 영향은 무시할 수 있는 수준이었음
- (용량 비례성 및 시간 의존성) 2012-013-00CH2에서 건강한 시험대상자의 프루퀸티닙 노출은 2~4 mg 단회투여의 시험 용량 범위에 걸쳐 선형적으로 증가하였음. 암 환자의 혈장 프루퀸티닙 노출 역시도 1~6 mg 단회투여의 시험 용량 범위에 걸쳐 선형적으로 증가하였으며, 2009-013-00CH1에서 1~6 mg QD 연속투여 시에도 선형 증가를 보였음. 암 환자가 프루퀸티닙 3 및 5 mg QD 3/1 요법을 다회투여받은 2015-013-00US1에서도 용량 비례성이 관찰되었음. PopPK 모델링 결과에 따르면 프루퀸티닙 및 M11 PK는 프루퀸티닙에 대한 일차 흡수, 지연 시간 및 선형 제거가 포함된 1-구획 모델, 그리고 M11에 대한 선형 제거가 포함된 1-구획 모델에 의해 잘 설명되었음. 프루퀸티닙 및 M11 PKs는 용량 비례적인 것으로 확인되었음. 프루퀸티닙 단회투여 후 프루퀸티닙 CL/F는 다회투여 후와 유사함. Study 2009-013-00CH1에서 4 mg 단회투여 후 프루퀸티닙 CL/F는 단회투여 후 12.8 mL/min였던 반면, 4 mg QD 다회투여 후 항정상태 시 겉보기 청소율(CLSS/F) 값은 13.4 mL/min(C1D14) 및 13.5 mL/min(C1D28)이었음
- (항정상태) QD 투여 14일 후에 항정상태에 도달하였음(2009-013-00CH1 및 2015-013-00US1). 프루퀸티닙 노출

(Cmin, Cmax 및 AUC0-24)은 제14일과 제21일 간에 유사하였음. QD 투여 후 AUC0-24에 기초해 프루퀸티닙 노출은 약 4배 축적되었음. 대사체 M11 농도는 제1일부터 제14일까지 점차적으로 증가하였으며, AUC0-24의 경우 평균 축적 비율은 약 31배였음

- (약동학적 매개변수의 변동성) 건강한 시험대상자에 대한 단회투여 시험에서 프루퀸티닙 PK의 시험대상자간 변동성은 중간 정도였으며, GCV%는 Cmax의 경우 23.6%, AUCinf의 경우 24.3%였음. M11 PK의 시험대상자간 변동성은 중간 정도였으며, GCV%는 Cmax의 경우 37.1%, AUCinf의 경우 33.1% 였음. 암 환자에 대한 단회 및 다회투여 시험에서 프루퀸티닙 PK의 시험대상자간 변동성은 중간 정도였으며, 프루퀸티닙 단회 및 다회투여 후 GCV%는 Cmax의 경우 각각 36.2%와 28.4%, AUC0-24의 경우 각각 40.6%와 28.8%였음. M11 PK의 시험대상자간 변동성은 중간 정도였으며, 프루퀸티닙 단회 및 다회투여 후 GCV%는 Cmax의 경우 각각 86.8%와 55.8%, AUC0-24의 경우 각각 87.3%와 55.6%였음. PopPK 분석에서 프루퀸티닙 CL/F 및 Vz/F에 대한 BSV는 낮았고(≤ 26.2 CV%), M11 CLM/F에 대한 BSV는 중간 정도였으며(49.3 CV%), Ka 및 M11 V/M/F에 대한 BSV는 높았음(각각 247% 및 75.3 CV%). 2013-013-00CH2 및 2014-013-00CH5의 결과에 따르면 CV%에 기초한 프루퀸티닙의 시험대상자간 변동성은 AUC0-t(6.25% ~ 7.57%), AUCinf(6.34% ~ 7.59%) 및 Cmax(11.94% ~ 15.46%)에서 낮았음
- (흡수) 프루퀸티닙은 Caco-2 세포 시험에서 높은 투과도를 보여주었으며, 정단부에서 기저측부 방향의 겉보기 투과도(Papp[A→B])는 30 × 10-6 cm/s였음. 속방성 경질 젤라틴 캡슐로 투여된 프루퀸티닙의 경구 흡수는 빨랐으며, 프루퀸티닙은 경구 투여 30분 후에 혈장에서 측정 가능하였음. 프루퀸티닙 5 mg 투여 후 약 2시간이 지난 시점에서 최대 프루퀸티닙 농도에 도달하였음. 고지방 식사와 함께 프루퀸티닙 투여 시, 공복 상태의 투여와 비교해 프루퀸티닙의 PK에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았음. 절대 생체이용률은 인간에서 평가되지 않았음. 소변으로 배설된 방사능의 백분율에 기초해 경구 생체이용률은 최소 60%임
  : 공복 상태에서 프루퀸티닙 경구 투여 후 프루퀸티닙의 Tmax 중앙값은 약 2시간이었음
  : 프루퀸티닙 노출은 1~6 mg에 걸쳐 용량 증가에 비례해 증가함(Study 2009-013-00CH1).
  : 프루퀸티닙 항정상태는 QD 투여 14일 후에 도달함. AUC0-24에 기초해 프루퀸티닙 노출은 5 mg QD 다회투여 후에 4배 축적됨. AUC0-24에 기초해 대사체 M11 노출은 31배 축적됨
  : 프루퀸티닙 5 mg QD 다회투여 후 항정상태에서 프루퀸티닙의 GM(GCV%) Cmax는 300 ng/mL(28%)였고, 항정상태 시 프루퀸티닙의 GM(GCV%) AUC0-24는 5880 h • ng/mL(29%)였음
  : 프루퀸티닙 5 mg QD 다회투여 후 항정상태에서 M11의 GM(GCV%) Cmax는 약 77 ng/mL(56%)였고, M11의 GM(GCV%) AUC0-24는 1660 h • ng/mL(56%)였음. 평균 대사체 대 모약물 비율은 항정상태에서 Cmax의 경우 0.30이었고, AUC0-24의 경우 0.32였음
  : 고지방 식사를 한 식후 상태에서 프루퀸티닙 투여 시 프루퀸티닙 Cmax 또는 AUC는 임상적으로 의미있는 변화를 보이지 않았음(Study 2020-013-00US1).
- (분포) 인간 혈장에서 1, 3, 10 μM의 농도에서 프루퀸티닙의 혈장단백결합(PPB) 비율은 각각 95.4%, 95.3% 및 95.3%였으며 농도 범위내에서 일정하게 유지되었음. 1μM의 농도에서 사람의 M11의 혈장단백결합은 97.7%였음. 평균 전혈 대 혈장 비율의 범위는 0.41~0.81이었음. 프루퀸티닙의 분포용적은 건강한 시험대상자에서 44.0 L였음. 70-kg 암 환자에서 PopPK 모델 예측된 항정상태 시 Vz/F는 48.5 L로 추정되었음. 전체적으로, 프루퀸티닙의 Vz/F 값은 총체액량(약 42 L)과 유사함. 따라서 혈관외 분포는 제한적임. 프루퀸티닙은 P-gp(MDR1), OATP1B1, 또는 OATP1B3의 기질이 아님
- (대사) 간 마이크로솜에서 프루퀸티닙(1 μM)의 대사 안정성을 평가하기 위한 연구 결과 인간 남성 및 여성 모두에서 $t_{½}$이 300분 더 길어 매우 안정적이었음. 인간 간 마이크로솜에서의 대사 활성을 통해 예측된 프루퀸티닙의 전신 청소율은 간 혈류량보다 더 낮았음. M11의 대사 활성 평가 결과, 모든 종에서 시험관내 $t_{½}$이 > 60.5분으로 매우 안정적이었음. 인간 간 마이크로솜에서는 대사가 거의 이루어지지 않았으며 배양 120분 후 잔여 모약물은 > 80%였음. 대사 결과 M1 + M7은 O-탈메틸화 산물이었고, M2는 수산화 산물이었으며, M3은 단일산화 산물이었음. 간 마이크로솜을 사용한 배양 시스템에서 6개의 주요 대사체가 관찰되었으며 이는 탈메틸화(M1, M7 및 M11, 구조 확인됨[M1 제외]), 수산화(M2 및 M10, 구조 확인됨) 및 카르복시산 형성(M9, 구조 확인됨)의 산물이었음. 프루퀸티닙의 인간 특이적 대사체는 확인되지 않았음

CYP 선택적 단클론항체가 존재하는 상태에서 인간 간 마이크로솜과 함께 프루퀸티닙을 배양해 평가한 결과, M1 + M7(O-탈메틸화) 및 M3에 대한 CYP 효소 CYP3A4/5의 기여율은 각각 64.8%와 83.5%였음. M1 + M7 및 M3의 형성에 관여하는 기타 효소는 CYP2D6(기여율: M1 + M7에 대해 34.2%, M3에 대해 27.9%), CYP2C8(기여율: M1 + M7에 대해 19.5%, M3에 대해 16.4%) 및 CYP2C19(기여율: M1 + M7에 대해 11.9%, M3에 대해 23.8%)였음. M2의 형성에 관여하는 주요 효소 역시도 CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8 및 CYP2C19였으며, 기여율은 각각 28.1%, 20.6%, 19.3% 및 15.3%였음. 인간 간 마이크로솜 내 프루퀸티닙의 대사에 여러 대사 효소가 관여하지만 CYP 시험 효소 중 CYP3A4/5는 인간 간 마이크로솜에서 시험관내 프루퀸티닙 대사에 대한 주요 기여 효소임. 대사체 M1 + M7, M2, M9, M10 및 M11로의 프루퀸티닙 생체변환에 관여하는 주요 효소는 M1 + M7의 형성은 CYP3A4(41.1%) 및 CYP2C9(39.2%)에 의해 주로 매개되었고 FMO(19.0%)가 관여할 수도 있었음. M2의 생성에 주로 관여하는 효소는 CYP2C9(46.5%)와 CYP2C8(43.3%)이었으며 CYP3A4(21.4%)가 그 뒤를 이었음. M9의 형성에 관여하는 주요 효소는 여전히 알려져 있지 않았음. M10는 주로 CYP3A4(77.7%)에 의해, 그리고 그 정도는 덜하지만 CYP2C9(28.1%)에 의해 매개되었으며 FMO(23.0%)가 관여할 수도 있었음. 즉, M10의 형성은 CYP3A4에 의해 매개되고 M10은 M11로 전환될 수 있다는 점에서 M11 생성은 CYP3A4에 의존함. 결론적으로 프루퀸티닙은 여러 대사 효소에 의해 대사될 수 있음. CYP3A4는 프루퀸티닙의 대사에 관여하는 주요 아형이었으며(92.5% 이상), 그 정도가 크지 않지만 CYP3A5도 기여하였음(6.71% 이하). CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19의 관여율은 상대적으로 낮았음(기여율은 각각 0.529%, 0.241% 및 0.015%).

- Study 2015-013-00CH2에서 총 22가지 대사체가 혈장, 소변 및 대변에서 확인되었으며, 프루퀸티닙은 단일산화 및 이중산화, N- 또는 O-탈메틸화, O-데퀴나졸린 모이어티, 아미드 결합 가수분해, 글루쿠로니드화, 황화를 포함한 여러 경로를 통해 대사됨. [14C]-프루퀸티닙은 혈장 내에서 72.5%를 차지하였고, M11(N-탈메틸화 산물)은 17.3%를 차지하였음. 각각, 황화 및 글루쿠로니드화를 통한 대사체 M205의 산물로서 대사체 M285(O-데퀴나졸린 모이어티)와 M381(O-데퀴나졸린 모이어티)은 소변에서 검출되었음(10.48%[M285] 및 21.16%[M381]). 비-CYP450 경로 또한 프루퀸티닙의 대사에 유의한 역할을 하며, 고유한 인간 대사체는 확인되지 않았음
- 인간 간 마이크로솜과 함께 배양한 후 6가지 주요 대사체(M1, M2, M7, M9, M10 및 M11)이 관찰되었다(DMPKR20150076-E-01 및 DMPKR20160009-E-01[Section 2.1.3]). 이러한 대사체는 O-탈메틸화, 수산화 및 카르복시산 형성의 산물이었다. M1+M7(O-탈메틸화) 혼합물, M2(수산화) 및 M9(카르복시산 형성)를 인간 PK 시험에서 추가로 평가하였음. 이러한 대사체와 프루퀸티닙 간 노출 비율은 <10%였는데, 이는 이러한 대사체가 주요 대사체가 아니라는 것을 나타냄
- 시험관내 결과에 따르면 프루퀸티닙은 여러 대사 효소에 의해 대사될 수 있음. CYP3A4는 프루퀸티닙의 대사에 기여하는 주요 CYP이며, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19를 통한 기여는 미미한 수준임.
- 프루퀸티닙과 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 억제제) 간 임상 DDI의 결과에 따르면 이트라코나졸 프루퀸티닙 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았지만, M11 노출이 약 44% ~ 55% 감소하였음. 이 결과를 통해, 프루퀸티닙이 (프루퀸티닙의 대사에 기여하는 다른 경로의 존재로 인해) CYP3A4의 민감성 기질이 아니고 CYP3A4가 M11의 형성에 관여한다는, 시험관내 및 인간 물질수지 시험의 관찰 결과를 확인할 수 있다. 시험관내 반응 표현형 실험, 물질수지 시험, 임상 DDI 시험 및 PBPK 분석에서 얻은 결과의 통합 평가에 기초해 프루퀸티닙의 대사에서 CYP3A4 및 CYP2C9의 기여율이 각각 약 20% 및 10%인 반면, 전체 프루퀸티닙 대사에 대한 비-CYP450 효소계의 기여율이 >30%인 것으로 추정됨
- M11은 VEGFR-2 키나제 활성을 용량 의존적으로 억제하였으며, 평균 IC50은 0.028 ± 0.002 μM이었음. 프루퀸티닙의 평균 IC50은 0.015 ± 0.003 μM이었음. M11은 HEK293-KDR 세포에서 VEGF 유도 VEGFR-2 인산화를 용량 의존적으로 억제였고 IC50는 0.033 μM이었는데, 이 역가는 프루퀸티닙의 IC50(IC50 = 0.002 μM)의 역가보다 ≥10배 더 낮음. M11에 대한 평균 대사체 대 모약물 AUC0-24 비율 0.32에 기초해 역가 보정된 M11 노출은 프루퀸티닙의 약리학적 활성의 <5%로 추정된다. 전체적으로 M11 용량은 치료 노출에서 프루퀸티닙의 약리학적 활성에 임상적으로 의미있는 기여를 하지 않았음
- 프루퀸티닙은 CYP 및 비-CYP 효소에 의해 대사되었음. 프루퀸티닙의 대사에 관여하는 CYP 아형 중에서 CYP3A4는 주요 효소였으며, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19의 기여는 미미한 수준이었음

- 프루퀸티닙의 생체변환 경로에는 단일산화 및 이중산화, N- 또는 O-탈메틸화, O-데퀴나졸린 모이어티, 아미드 결합 가수분해, 글루쿠로니드화, 황화가 포함됨. 혈장, 소변 및 대변 검체에서 총 22가지 대사체가 확인되었다. 고유한 인간 대사체는 확인되지 않았음.
- 5 mg 14C-표지 프루퀸티닙을 건강한 시험대상자에게 경구 단회투여 후, 프루퀸티닙은 혈장 내 14C-방사능의 대다수를 차지하였다(혈장에서 TRA의 72.5%).
- M11는 혈장에서 주요 순환 대사체이었는데, 혈장에서 TRA의 약 17%를 차지하였음. M11은 VEGFR-2에 대한 시험관내 역가가 프루퀸티닙보다 10배 더 낮았음. 따라서, 프루퀸티닙의 항혈관신생 효과에 의미있는 기여를 하지 않았음
- (CYP 억제) CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대한 현저한 억제 효과는 관찰되지 않았음(IC50 > 50 μM). CYP1A2(IC50 > 200 μM) 및 CYP2B6(IC50 > 12.5 μM)에 대한 명백한 억제 효과를 보이지 않았음. M11은 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1에 대한 가역적 억제 효과를 보이지 않았으나, CYP3A4/5(테스토스테론)에 대한 약한 가역적 억제 효과를 보여주었음(IC50 = 38 μM). 전체적으로, CYP450 아형에 대한 M11의 가역적 억제 효과 가능성은 낮은 것으로 여겨지며, CYP2B6에 대한 명백한 억제 효과가 없었음.
- (CYP 유도) CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4의 유도제로 간주되지 않았음
- (약물 수송체 단백질) 유출 수송체의 억제제인 베라파밀과 공동배양 시, 프루퀸티닙의 투과도와 유출 비율에 유의한 영향을 미치지 않아 유출 수송체(예: P-gp)일 가능성이 낮았음. 프루퀸티닙은 OATP1B1 또는 OATP1B3 수송체의 기질이 아니었음. P-gp를 통한 디곡신(알려진 P-gp 기질) 수송에 대한 프루퀸티닙의 잠재적인 억제 효과결과 프루퀸티닙은 용량 의존적으로 디곡신 수송을 억제하였으며(20 μM에서 최대 81.4% 억제), 이는 프루퀸티닙이 P-gp를 억제할 가능성이 있는 것으로 확인되었음. P-gp를 통한 디곡신 수송에 대한 M9 및 M11의 잠재적인 억제 확인 결과 M9(5 ~ 20 μM)는 디곡신 수송을 억제하지 않았으나, M11(1 ~ 20 μM)은 약한 억제를 보여주었음. 프루퀸티닙은 시험관 내에서 BCRP를 억제할 가능성이 있는 것으로 확인되었음. 프루퀸티닙의 대사체(M9 및 M11)은 시험관 내에서 인간 BCRP의 잠재적인 억제제로 평가되었음. 수송체 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 및 MATE2-K에 대한 프루퀸티닙의 의미있는 억제 효과가 없었으며, M11은 OATP1B1, OATP1B3, MATE1 및 MATE2-K의 억제제였음. 0.01 ~ 10 μM의 시험 농도에 걸쳐 OAT1, OAT3 및 OCT2에 대한 M11의 억제 효과는 없었음
- (배설) 프루퀸티닙의 CL/F는 건강한 시험대상자와 환자 간에 유사하였음. 프루퀸티닙의 CL/F은 건강한 시험대상자에서 단회투여 후 15.5 mL/min였고 암 환자에서 12.9 mL/min이었음. CLSS/F는 암 환자에서 3/1 요법으로 QD 투여 후 항정상태 시 14.8 mL/min이었음. 70-kg 암 환자에서 PopPK 모델 예측된 CL/F는 13.2 mL/min로 추정되었음
- 5 mg 프루퀸티닙 단회투여 후 프루퀸티닙의 $t_{½}$은 건강한 시험대상자에서 33.8시간이었고 암 환자에서 42.2시간이었음. teff는 암환자에서 59.9시간이었음
- 단회투여 후 M11의 $t_{½}$은 건강한 시험대상자에서 약 65시간이었음
- 방사성 표지된 프루퀸티닙 5 mg의 경구 단회투여 후 용량의 60%는 소변으로 배설되었으며, 용량의 30%는 대변으로 배설되었음. 대사되지 않은 [14C] 프루퀸티닙은 소변에서 투여 용량의 0.50%, 그리고 대변에서 투여 용량의 5.34%를 차지하였음

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[인구학적 인자]

- (질병상태) PopPK 분석에 따르면 프루퀸티닙의 전형적인 Vz/F 값은 암 환자보다 건강한 시험대상자에서 9.08% 더 낮았으나, 이 차이가 두 모집단 간 프루퀸티닙 노출의 의미있는 차이로 이어질 가능성은 낮음. 프루퀸티닙 및 M11 노출은 건강한 시험대상자에 대한 단회투여 후 AUCinf와 암 환자의 항정상태 시 AUC0-24에 기초해 건강한 모집단과 환자 모집단에서 유사하였음. 따라서, 건강한 모집단과 환자 모집단 간 노출 차이로 인해 이러한 요인들

과 관련된 용량 조절은 필요하지 않음. 건강한 시험대상자에서 생체이용률 및 DDI 시험을 평가하였으며, PBPK 모델링을 통한 DDI의 추가 평가에는 건강한 시험대상자와 암 환자 모두가 포함되었음. 잠재적인 DDI로 인한 변화의 크기는 건강한 시험대상자와 암 환자 간에 유사하였음

- (연령) PopPK 분석에 따르면 연령(18.0 ~ 82.0세)과 관련해 프루퀸티닙 또는 M11의 PK에 대한 통계적으로 유의한 영향은 확인되지 않았음. 따라서 PK 결과에 기초해 65세 이상의 노인 환자와 관련된 용량 조절은 필요치 않음. 소아 시험대상자를 상대로 프루퀸티닙은 연구되지 않았음
- (성별) PopPK 분석에 따르면 성별과 관련해 프루퀸티닙 또는 M11에 대한 통계적으로 유의한 영향은 확인되지 않았음. 따라서, PK 결과에 기초해 성별과 관련된 용량 조절은 필요치 않음
- (체중) PopPK 결과에 따르면 체중은 프루퀸티닙 및 M11 PK에 대한 유의한 공변량이었으며, 체중이 증가함에 따라서 프루퀸티닙 및 M11 청소율과 분포용적이 증가하였으나, 항정상태에서 예측된 프루퀸티닙 노출은 48 kg 또는 108 kg 환자의 70-kg 환자 사이에 < 20% 차이가 있었음. 항정상태에서 예측된 M11 노출은 48 kg 또는 108 kg 환자와 70-kg 환자 사이에 < 50% 차이가 있었으며, M11은 안전성 E-R 분석에 기초해 어떤 AEs와도 유의한 관계가 없다는 것이 확인되었음. 따라서 체중이 프루퀸티닙 및 M11의 PK에 미치는 영향은 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주되며, 체중에 기초한 용량 조절은 필요치 않음
- (인종) 인종이 프루퀸티닙의 PK에 미치는 영향을 평가하는 특정 임상시험은 수행되지 않았음. 일반적으로 프루퀸티닙 노출은 서양 환자와 중국 환자 간에 유사한 것으로 보임. PopPK 분석에 따르면, 인종(백인, 흑인, 아시아인 및 기타 인종), 국가(일본 vs 중국 vs 그 외 국가), 민족성과 관련해 프루퀸티닙 또는 M11에 대한 통계적으로 유의한 영향은 확인되지 않았음

[간장애]

- 간장애가 프루퀸티닙 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험(2021-013-00US1 시험)을 실시함.
- 프루퀸티닙은 간 경로를 통해 주로 대사되며 투여된 용량의 6%는 소변과 대변을 통해 대사되지 않은 약물 형태로 회수되었음(Study 2015-013-00CH2).
- PopPK 분석에 따르면, 경증 간장애(NCI ODWG에 따른 분류)와 관련해 프루퀸티닙 또는 M11에 대한 통계적으로 유의한 영향이 확인되지 않았음.
- 2021-013-00US1 시험에서 암이 없는 시험대상자에서 프루퀸티닙을 경구 단회투여한 후 중등증 간장애(ChildPugh-B등급)의 중간 PK 결과, 프루퀸티닙 및 M11에 대한 노출은 건강한 시험대상자의 과거 자료와 비교해 중등증 HI 환자에서 임상적으로 유의한 차이가 없었음. 따라서 PK 결과에 기초해 중등증 HI로 인한 용량 조절은 필요치 않은 것으로 보임. 중증 HI mCRC 환자는 프루퀸티닙의 다회투여 후 간혹 확인되는 간 기능 이상 AEs를 견딜 수 없는 것으로 보이기 때문에 중증 HI가 프루퀸티닙의 PK에 미치는 영향은 연구되지 않았음. 프루퀸티닙 투여는 중증 HI 환자에게 권장되지 않음

[신장애]

- 신장애가 프루퀸티닙 PK에 미치는 영향을 위한 임상시험(2021-013-00US2 시험)을 실시함. 중등증(CLCR: 30 ~ 59 mL/min) 또는 중증(CLCR: 15 ~ 29 mL/min) RI 환자를 상대로 실시함.
- 프루퀸티닙은 간에서 광범위하게 대사되고 신장 청소에 의해 주로 제거되며, 대변으로의 담즙 배설은 그 기여율이 상대적으로 더 낮음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

[식이영향]

- 이 약으로 식이영향 평가를 위해 2012-013-00CH2 및 2020-013-00US1 시험을 수행함
- 공복 상태에서, 그리고 고지방 식사와 함께 건강한 시험대상자에게 프루퀸티닙을 투여하는 2건의 임상시험이 실시됨. 건강한 중국 시험대상자에 대한 Study 2012-013-00CH2에서는 4mg 용량을 사용하였으며, 건강한 US 시험대

상자에 대한 Study 2020-013-00US1에서는 5mg 용량을 사용하였음. 고지방 식사와 함께 프루퀸티닙 투여 시, 공복 상태의 투여와 비교해 프루퀸티닙의 PK에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았음. 식사와 무관하게 프루퀸티닙을 투여할 수 있음

- (2012-013-00CH2) 이는 건강한 시험대상자에서 프루퀸티닙 4 mg을 공복 또는 식후 상태로 경구 단회투여 후 프루퀸티닙의 PK 특성을 연구하는 단일기관, 무작위배정, 공개, 단회투여, 2-기간, 교차 시험이었음. 음식은 전신 노출의 정도에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으며 AUCinf는 생물학적 동등성에 대한 80% ~ 125% 범위 내에 있었음. Cmax는 하한 미만이었으며, 최고 농도는 식후 상태에서 투여 시 약 17% 더 낮았음. 대사되지 않은 프루퀸티닙, 그리고 대사체 M1 + M7과 M2이 72시간에 걸쳐 소변으로 배설되는 비율은 용량의 <1%로 비교적 낮았음
- (2020-013-00US1) 이는 건강한 시험대상자에서 음식 및 프로톤 펌프 억제제 라베프라졸이 프루퀸티닙의 약동학에 미치는 영향을 평가하는 제1상, 공개, 3-기간, 무작위배정, 2-순서군 시험으로, 고지방 식사와 함께, 그리고 공복 상태에서 프루퀸티닙 투여는 유사한 노출로 이어졌으며, 프루퀸티닙 및 M11 AUCs 및 Cmax의 최소 제곱 평균 비율에 대한 90% CIs는 완전히 80% ~ 125% 범위 이내였음

[약물상호작용]

- 이 약에 대한 약물상호작용은 CYP DDI(2020-013-00US2), PPI DDI(2020-013-00US1), P-gp와 BCRP DDI(2021-013-00US3)시험이 수행되었음.
- 프루퀸티닙의 용해도는 pH에 따라 달라졌으며, pH 6.8에서 0.9 µg/mL, pH 1.1에서 129.9 µg/mL로 용해도가 증가하였으며, 이에 라베프라졸(PPI)이 프루퀸티닙의 단회투여 PK에 미치는 영향을 평가하기 위해 임상 DDI 시험(Study 2020-013-00US1)이 수행됨.
- 시험관내 자료에 따르면 CYP3A4는 프루퀸티닙의 대사에 관여하는 주요 CYP 효소였으며, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19의 기여는 미미한 수준이었음. 이에 CYP3A의 강력한 억제제(이트라코나졸)와 CYP3A4의 강력한 유도제(리팜핀)가 프루퀸티닙의 단회투여 PK에 미치는 영향을 평가하기 위해 임상 DDI 시험(Study 2020-013-00US2)이 수행되었음. 이트라코나졸은 프루퀸티닙 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았으나, 리팜핀은 프루퀸티닙의 Cmax는 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았지만 AUCs는 65% 감소시켰음. 중간 정도의 CYP3A 유도제(에파비렌즈) 및 약한 CYP3A 유도제(덱사메타손)의 잠재적인 DDI이 프루퀸티닙의 PK에 미치는 영향을 추가로 연구하기 위해 생리학적 기반 PK(PBPK) 모델링이 수행되었음.
- 시험관내 결과에서 프루퀸티닙은 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP2D6의 기질이 아니었음. 프루퀸티닙은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대한 유의한 억제 효과가 없었으며(IC50 > 50 µM) 10 µM까지 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP3A4에 대한 유도 효과가 없었음. 10 µM에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대한 유의한 시간 의존적 억제는 관찰되지 않았음. M11 역시 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP2E1에 대한 유의한 가역적 억제를 보이지 않았음(IC50 > 50 µM). M11는 CYP3A4/5에 대한 약한 가역적 억제 효과를 보여주었음(IC50 = 38 µM). M9와 M11은 10 µM에서 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 및 CYP3A4/5에 대한 시간 의존적 억제 효과를 보이지 않았으며, M11은 CYP2B6, CYP2C8 및 CYP2C19에 대한 시간 의존적 억제 효과를 보이지 않았음.
- 프루퀸티닙은 유출 수송체(예: P-gp)의 기질일 가능성이 낮고, 유기 음이온 수송 펩타이드(OATP) 1B1(OATP1B1) 또는 OATP1B3 수송체의 기질이 아니었지만, 프루퀸티닙은 P-gp 및 BCRP 모두를 용량 의존적으로 억제하였으며 추정된 IC50 값은 각각 4.60 및 1.29 µM이었음. 프루퀸티닙 대사체 M11 또한, 1.03 µM의 IC50으로 BCRP를 억제하였지만 P-gp를 유의하게 억제하지는 않았음(IC50 > 20 µM). 부차 대사체 M9 역시도, 7.6 µM의 IC50으로 BCRP를 억제하였지만 P-gp를 유의하게 억제하지는 않았음(IC50 > 20 µM). 프루퀸티닙 및 M11에 의한 수송체 억제의 R 값은 P-gp의 경우 각각 11.0 및 0.01이었으며 BCRP의 경우 각각 39.4 및 0.19였으므로, 프루퀸티닙 단회투여가 P-gp 기질(다비가트란) 및 BCRP 기질(로수바스타틴)의 PK에 미치는 영향을 평가하기 위해 임상 DDI 시험(Study 2021-013-00US3)이 수행되었음. 프루퀸티닙(5 mg QD) 다회투여의 P-gp 및 BCRP 기질의 DDI 가능성을 추가로 연구하기 위해 PBPK 모델링도 수행되었음. OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 및

MATE2-K에 대한 프루퀸티닙의 현저한 억제 효과는 관찰되지 않았음. 반면, 대사체 M11은 OATP1B1, OATP1B3, MATE1 및 MATE2-K의 억제제였지만 10 μM에서 억제 수준은 <40%였음. 임상 치료 농도에서 프루퀸티닙 및 M11의 인간 혈장 농도 자료에 기초해 이러한 간 및 신장 수송체에 대한 임상적으로 관련있는 DDI의 유의한 위험은 없었음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 프루퀸티닙 및 M11에 대한 PopPK 모델을 개발하여 PK 변동성 원인 평가함.

(집단 약동학 분석 : HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER)

- (목적) 프루퀸티닙 및 M11에 대한 PopPK 모델을 개발 및 PK 변동성 원인 평가
- (방법) 프루퀸티닙 및 대사체 M11의 PopPK 모델링은 비선형 혼합 효과 모델링 접근법을 사용해 실시되었음. 프루퀸티닙 및 M11의 PopPK 모델링은 동시에 실시되었음. 프루퀸티닙은 6건(2019-013-GLOB1(FRESCO-2), 2009-013-00CH1, 2015-013-00US1, 2012-013-00CH3, 2020-013-00US1, 2020-013-00US2)의 시험에서 얻은 자료를 이용하였고, M11의 경우 4건(2019-013-GLOB1, 2015-013-00US1, 2020-013-00US1, 2020-013-00US2)에서 얻은 자료를 사용하였음.
- 557명의 정량 가능한 프루퀸티닙 농도 총 6668개, 460명의 정량 가능한 M11 농도 4136개가 분석에 포함되었음. 기본 모델을 확정한 후 프루퀸티닙 및 M11 PK 변동성 원인을 평가하기 위해 공변량 분석을 수행하였음. 공변량 분석으로 체중, 연령, 성별, 국가/인종, 민족성, 질병 상태, 종양 유형, CLCR, 간 기능, 알부민, 미동부종양연구단체(ECOG) 활동도 점수, 그리고 PPIs 또는 H2 길항제와의 병용투여가 포함되었음
- (결과) 1차 흡수, 지연 시간 및 1차 제거가 포함된 1-구획 PK 모델은 프루퀸티닙의 PK를 가장 잘 설명하였음. M11 자료는 선형 제거가 포함된 1-구획 모델을 사용해 프루퀸티닙의 중앙 구획과 연관된 대사체 구획으로서 동시에 모델링되었음. 시험대상자간 변동성(BSV)은 프루퀸티닙의 일차 흡수율 상수(Ka)에 적용되었으며, 프루퀸티닙 및 M11의 겉보기 청소율과 겉보기 분포용적에 적용되었음. 시험 2015-013-00CH2의 결과에 기초해 프루퀸티닙의 7.25%가 M11로 대사되는 것으로 추정되었음. 최종 PopPK 모델에서 체중이 70 kg인 시험대상자에 대한 프루퀸티닙 CL/F, V/F, Ka 및 흡수 지연 시간의 전형적인 값은 각각 0.794 L/h, 48.5 L, 2.52 h-1 및 0.463 h인 것으로 추정되었음. 70-kg 시험대상자에 대한 대사체 M11 겉보기 청소율(CLM/F) 및 M11 겉보기 분포용적(VM/F)의 모집단 추정값은 각각 0.154 L/h 및 11.1 L였음. 공변량 분석에 기초해 체중은 프루퀸티닙 및 M11 PK에 대한 가장 유의한 공변량이었으며, 프루퀸티닙 및 M11 청소율과 분포용적은 체중이 증가함에 따라 증가하였음. 프루퀸티닙 Ka는 PPIs 병용투여 시에 60.7% 더 낮았음. V/F의 전형적인 값은 암 환자보다 건강한 시험대상자에서 9.08% 더 낮았음. 분석 데이터세트에서 용량 범위(1 ~ 6 mg)에 걸친 생체이용률의 용량 의존성은 모델 개발 동안 제외됨. 프루퀸티닙 CL/F 및 V/F에 대한 BSV는 낮았고(≤ 26.2% 변동계수[CV]), M11 CLM/F에 대한 BSV는 중간 수준이었으며(49.3% CV), Ka 및 M11 VM/F에 대한 BSV는 높았음(각각 247% 및 75.3% CV).

Table 12 Parameter Estimates for the Final Population PK Model

Parameter	Estimate	%RSE	95% CI	Shrinkage (%)
Typical Values				
CL/F (L/h)	0.808	1.2	0.789, 0.827	
V/F (L)	50.4	0.9	49.5, 51.3	

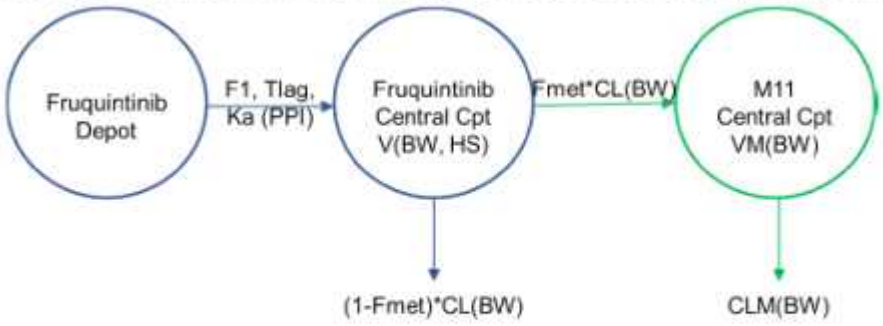
Ka (1/h)	2.52	7.6	2.15, 2.90	
Lag Time (h)	0.463	1.1	0.453, 0.473	
CLM/F (L/h)	0.161	2.2	0.154, 0.169	
VM/F (L)	11.7	3.3	10.9, 12.4	
Covariate Effects				
CL/F ~ Body Weight Exponent	0.430	12.1	0.328, 0.532	
CLM/F ~ Body Weight Exponent	1.06	9.0	0.873, 1.25	
Ka ~ PPI Fractional Change	-0.607	11.0	-0.739, -0.476	
V/F ~ Body Weight Exponent	0.924	3.9	0.853, 0.995	
V/F ~ Healthy Subject Fractional Change	-0.0908	26.7	-0.138, -0.0434	
VM/F ~ Body Weight Exponent	1.28	11.0	1.00, 1.56	
Residual Variability				
Fruquintinib Proportional Error %CV	19.9	1.2	19.4, 20.4	8.5
Fruquintinib Additive Error SD (ng/mL)	4.50	4.1	4.14, 4.86	
M11 Proportional Error %CV	19.5	1.4	18.9, 20.0	
M11 Additive Error SD (ng/mL)	0.551	4	0.509, 0.594	
Between-Subject Variability				
BSV CL/F %CV	26.2	3.5	24.3, 28.0	8.3
Corr (CL/F, V/F)	0.295	10.9		
BSV V/F %CV	16.3	4.9	14.6, 17.8	19.4
Corr (CL/F, CLM/F)	0.563	4.9		
Corr (V/F, CLM/F)	0.167	19.7		
BSV CLM/F %CV	49.3	3.5	45.5, 53.0	10.6
Corr (CL/F, VM/F)	0.413	6.8		
Corr (V/F, VM/F)	0.495	6.4		
Corr (CLM/F, VM/F)	0.708	4.4		
BSV VM/F %CV	75.3	3.7	68.4, 82.0	12.5
BSV Ka %CV	247	4.4	201, 299	21.0

Source: \Deliverables\Analysis\Development\POPPK\Modeling-update-28DEC2022\Simultaneous\Final Model Parameter Estimate Table and Forest Plots.docx

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

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

Figure 8 Schematic of the Final Population PK Model for Fruquintinib and M11



BW = body weight; CL = fruquintinib clearance; CLM = M11 clearance; Cpt = compartment; F1 = fruquintinib bioavailability; Fmet = fraction of fruquintinib metabolized to M11; HS = health status; Ka = fruquintinib first-order absorption rate constant; PPI = proton pump inhibitor; Tlag = absorption lag time; V = fruquintinib volume of distribution; VM = M11 volume of distribution

- 분석 데이터세트에서 체중의 5번째 및 95번째 백분위수(각각 48 kg 및 108 kg)의 시험대상자에 대한 프루퀸티닙 AUCSS 값은 70-kg 시험대상자의 AUCss보다 각각 18% 더 높고 17% 더 낮은 것으로 예측되었음. 프루퀸티닙 CmaxSS 및 CminSS에 대한 예측된 체중의 영향은 프루퀸티닙 AUCss에 대한 영향과 유사하였음. M11의 경우 체중 5번째 및 95번째 백분위수의 시험대상자에 대한 AUCss 값은 70-kg 시험대상자의 AUCss보다 각각 49% 더 높고 37% 더 낮은 것으로 예측되었으며, M11 CmaxSS 및 CminSS에서 체중의 영향은 유사하였음
- 프루퀸티닙 및 M11의 노출에 대한 건강 상태(즉, 건강한 시험대상자 vs 환자)와 PPI 병용투여의 영향은 무시할 수 있는 수준이거나 없었음
- 공변량 분석 관련하여, 성별(남성[N=313] 또는 여성[N=244]), 연령(18.0 ~ 82.0세), ECOG 활동도 점수(0[N=247] 또는 1[N=310]), 인종(아시아인[N=140], 백인[N=359], 흑인[N=29], 하와이 사람/태평양 섬 주민[N=1], 복합인종[N=3] 또는 기타 인종[N=6]; 19명의 시험대상자는 인종 자료가 누락되었음), 국가(일본[N=45], 중국[N=80] 또는 그 외 국가[N=432]), 민족성(히스패닉계/라틴계[N=28] 또는 비히스패닉계/비라틴계[N=505]; 24명의 시험대상자는 민족성 자료가 누락되었음), 알부민(20.0 ~ 52.0 g/L), 종양 유형(CRC[N=470], 기타 종양 유형[N=45] 또는 종양 없음[N=42]), H2 길항제 병용투여(N=44)에 기초해 프루퀸티닙 또는 M11에 대한 통계적으로 유의한 영향은 확인되지 않았음.
- 신장애 경우, 경증(177명), 중등증(42명)이었고 프루퀸티닙 또는 M11에 대한 통계적으로 유의한 영향은 확인되지 않았음. 중증 신장애 환자는 없었음.
- NCI HI 분류에 기초한 간장애는 경증(133명), 중등증(2명)뿐이었고, 중증 간장애 환자는 없었음. 프루퀸티닙 또는 M11 PK에 대한 중등증 또는 중증 간장애의 영향을 평가하기에는 자료가 충분하지 않았음.
- 557명의 시험대상자 중에서 중간 정도 또는 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받은 시험대상자는 12명(2.2%)뿐이었고, 중간 정도 또는 강력한 CYP3A4 유도제를 투여받은 환자는 없었기 때문에 CYP3A4 억제제 또는 유도제의 영향을 평가하기에는 충분한 자료가 없었음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 유효성 E-R 분석에는 Study 2012-013-00CH3의 환자, Study 2015-013-00US1의 mCRC 환자가 포함되었고, Study 2019-013-GLOB1(FRESCO-2)에는 프루퀸티닙 치료군에 속한 환자만 포함되었음. 유효성 E-R 분석에서 mCRC 환자에 대한 OS, PFS 및 ORR을 평가하였음. M11은 치료 노출에서 프루퀸티닙의 전체 약리학적 활성에 임상적으로 의미있는 기여를 하지 않았기 때문에, 유효성 E-R 분석에서는 프루퀸티닙 노출만 고려되었음
- 안전성 E-R 분석에는 암 환자에 대한 4건의 단독요법 시험(즉, Studies 2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3, 2015-013-00US1 및 FRESCO-2)의 자료가 포함되었음. 프루퀸티닙 및 M11, 그리고 프루퀸티닙+M11 병용요법 노출(FRESCO-2 및 2015-013-00US1의 자료만)에 대한 안전성 E-R 분석이 수행되었음. 안전성 평가에는 임상적 관심대상의 선택된 안전성 평가변수에 대한 이상사례(AEs), 모든 등급 및 ≥ 3등급 치료 후 발생한 AEs를 평가함.

• 프루퀸티닙에 대한 용법이 QD 연속투여 및 QD 3/1로 달라, 안전성 및 유효성 E-R 분석에서는 28일 주기 동안 평균 일일 AUC(AUCave)가 사용되었으며, 유효성 E-R 분석에서는 항정상태 시 최소 혈장 농도(CminSS)를, 안전성 E-R 분석에서는 항정상태 시 Cmax(CmaxSS)로 연구하였음. 서로 다른 용법을 고려하기 위해 공변량(QD 연속투여 및 QD 3/1)은 CminSS 및 CmaxSS 모두 연구되었음.

(노출-반응 분석 : HMPI-PMX-FRUQ-2785-PPKER)

- (유효성)

  : (OS) 시작 용량에 기초한 노출을 사용하는 OS에 대한 최종 E-R 모델에는 체중, ECOG 활동도 점수 및 전이성 병변 기간의 통계적으로 유의한 영향이 포함되었음. 프루퀸티닙 CminSS 계수는 통계적으로 유의하지 않았음(Wald 검정 p=0.0600). CminSS HR(95% CI)는 1.0019(0.99992, 1.0039)였음. RDI에 대한 보정된 CminSS를 사용해 수행된 분석에서 유사한 결과가 도출되었음(CminSS HR(95% CI)는 1.0004(0.99715, 1.0037), p=0.8065). OS 모델 모두 프루퀸티닙 CminSS 사분위수의 CminSS 중앙값에 대한 모델 예측된 OS 생존 곡선은 상당히 겹쳤음

  : (PFS) 시작 용량에 기초한 노출과 RDI에 대해 보정된 노출을 사용하는 PFS에 대한 최종 E-R 모델은 CminSS 계수가 통계적으로 유의하였음. HR>1이었으며 95% CIs에는 1이 제외되었음(HR(95% CI) 1.0018(1.0002, 1.0035) 및 1.0038(1.0021, 1.0055)). Study 2019-013-GLOB1에서 위약에 대비한 프루퀸티닙의 PFS 관련 치료 유익성과 더불어 1차 평가변수 OS에 대한 E-R 관계가 부재한 상황에서(PFS에 대한 층화된 HR(95% CI) 0.321(0.267, 0.386), p<0.001), PFS E-R 관계는 임상적으로 의미가 없는 것으로 간주됨

- (안전성) 안전성에 대해 다음과 같이 통계적으로 유의한 E-R 관계가 확인되었음

  : (피부 독성, 모든 등급 및 ≥ 3등급) 프루퀸티닙 AUCave 및 CmaxSS + 요법

  : (출혈, 모든 등급) 프루퀸티닙 AUCave 및 CmaxSS + 요법

  : (단백뇨, 모든 등급 및 ≥ 3등급) 프루퀸티닙 CmaxSS + 요법

  : (간 기능 이상, ≥ 3등급) M11 AUCave

- 프루퀸티닙 AUCave 및 프루퀸티닙 CmaxSS+요법이 통계적으로 유의한 경우 CmaxSS+요법은 AIC 값이 더 낮았으며 공변량 분석에 고려되었음. 노출 측정지표만 사용한 로지스틱 회귀 분석에 기초해 E-R 관계가 통계적으로 유의한 안전성 평가변수에 대한 공변량 분석을 실시한 후, 모든 등급 피부 독성(공변량: 인종 및 ECOG 활동도 점수), 모든 등급 단백뇨(공변량: 인종, 성별 및 체중) 및 ≥ 3등급 간 기능 이상(공변량: AST)에 대한 E-R 관계는 AUCave, CmaxSS 및 요법 항의 경우 1이 포함되지 않은 승산비(OR) 95% CIs에 기초해 더 이상 통계적으로 유의하지 않은 것으로 간주되었음. 기타 안전성 공변량의 경우 최종 안전성 E-R 모델에 공변량이 포함되지 않았으며, CmaxSS의 1 ng/mL 증가 및 QD 연속투여요법과 연관된 통계적으로 유의한 노출 항 및 상응하는 OR과 95% CIs, 그리고 계수에 대한 Wald 검정 p-값은 다음과 같았음

  : (≥3등급 피부 독성) 프루퀸티닙 CmaxSS(OR [95% CI] = 1.00 [1.00, 1.01], p = 0.0159) 및 QD 연속투여요법 (OR [95% CI] = 5.73 [2.58, 12.3], p < 0.0001)

  : (모든 등급 출혈) QD 연속투여요법만(OR [95% CI] = 3.57 [1.86, 6.75], p = 0.0001)

  : (Gr3+ 단백뇨) QD 연속투여요법만(OR [95% CI] = 6.50 [1.90, 20.1], p = 0.0015)

- 이 결과에 기초해 QD 3/1 요법과 비교 시, QD 연속투여요법은 ≥ 3등급 피부 독성, 모든 등급 출혈 및 ≥ 3등급 단백뇨의 확률 증가와 관련이 있었음. 그리고 프루퀸티닙 CmaxSS가 높을수록, ≥ 3등급 피부 독성을 경험할 확률이 더 높았음

- (결론) 모델 예측된 프루퀸티닙 CmaxSS가 높을수록, ≥ 3등급 피부 독성의 확률이 더 높았음. QD 3/1 요법과 비교해 QD 연속투여요법은 ≥ 3등급 피부 독성, 모든 등급 출혈 및 ≥ 3등급 단백뇨의 확률이 더 높았음. 모든 등급 피부 독성, 모든 등급 또는 ≥ 3등급 고혈압, 모든 등급 또는 ≥ 3등급 간 기능 이상, 모든 등급 단백뇨 및 ≥ 3등급 출혈의 경우 프루퀸티닙 또는 M11 노출과 통계적으로 유의한 E-R 관계가 관찰되지 않았음.

(농도-QTc 분석 : HMPI-PMX-FRUQ-2785-QTc)

- 프루퀸티닙 농도만 포함된 추가 농도-QTc 분석에서는 ΔQTcP와 프루퀸티닙 농도 간에 어떠한 관계도 확인되지

않았음
- 프루퀸티닙 투여가 ECG 측정값에 미치는 의미있는 영향은 입증되지 않았음

(생리학적 기반 약동학 – 약물 상호작용 분석 : HUMP/2/B)
- 임상 이트라코나졸 DDI 자료(이트라코나졸은 CYP3A4를 억제하지만 CYP2C9를 억제하지 않음)를 사용한 민감도 분석에 기초해 프루퀸티닙은 CYP3A4에 의해 대사되지 않는 것으로 추정되었음(fmCYP3A4 = 20%). CYP2C9의 기여율(fmCYP2C9 = 10%)은 시험관내 상대적인 대사체 형성에 기반을 두고 있었음. 시험관내 시험에 기초해 M11은 CYP3A4 및 CYP2C9 매개 프루퀸티닙의 대사 모두를 통해 형성되는 것으로 추정되었고, M11은 CYP3A4와 CYP2C9에 의해 동일한 비율로 대사되는 것으로 추정되었음. 임상 리팜핀 DDI 자료(리팜핀은 CYP3A4 및 CYP2C9를 유도함)를 사용한 민감도 분석에 따라, 각 CYP에 의해 기여율은 20%(fmCYP3A4 및 fmCYP2C9 = 20%)인 것으로 추정되었음
- 프루퀸티닙은 시험관 내에서 유출 수송체 P-gp 및 BCRP의 억제제이며, M11도 시험관 내에서 BCRP의 억제제임. 비결합 약물의 시험관내 P-gp 및 BCRP 경쟁 억제 상수(Ki,u)는 시험관내 프루퀸티닙 및 M11 IC50 자료를 통해 계산되었으며 PBPK 모델에 통합되었음. 임상 다비가트란 및 로수바스타틴 DDI 자료를 사용해 이 시험관내 값을 검증하였음.
- 프루퀸티닙 fmCYP3A4 및 fmCYP2C9를 20% 및 10%로 각각 조정한 후(이트라코나졸 DDI 자료와 시험관내 대사체 ID 자료 사용), 임상 리팜핀 DDI를 시뮬레이션해 프루퀸티닙 fmCYP3A4 및 fmCYP2C9의 추정값을 검증하였음. 프루퀸티닙 단회투여와 함께 리팜핀을 투여한 후 시뮬레이션된 프루퀸티닙 AUCinf 및 Cmax GMRs는 0.34 및 0.87이었는데, 이는 Study 2020-013-00US2에서 관찰된 값 0.35 및 0.88과 일치하였음(1.03배 이내의 AUCinf 및 Cmax 비율).
- 리팜핀 DDI 자료를 사용해 프루퀸티닙 fmCYP3A4 및 fmCYP2C9 추정값을 검증한 후, US 및 중국의 건강한 시험대상자 및 암 환자에 대한 프루퀸티닙 PK 시뮬레이션을 통해 프루퀸티닙 PBPK 모델을 추가로 검증하였음. 시뮬레이션된 PK 프로파일 즉, 건강한 시험대상자 및 진행성 고형 종양 환자에게 4 ~ 5 mg을 경구 단회 및 반복투여 후 프루퀸티닙의 AUCinf 또는 AUC0-24 및 Cmax는 관찰된 값과 일치하였음(모두 1.67배 이내, 그리고 59%는 1.25배 이내; Studies 2012-013-00CH2, 2020-013-00US1, 2013-013-00CH2, 2020-013-00US2, 2015-013-00US1 및 2009-013-00CH1).
- M11 fmCYP3A4 및 fmCYP2C9를 20% 및 20%로 각각 조정한 후(리팜핀 DDI 자료 및 대사체 ID 자료 사용), 임상 이트라코나졸 DDI를 시뮬레이션해 M11 fmCYP3A4 및 fmCYP2C9 추정값을 검증함. 프루퀸티닙 단회투여와 함께 이트라코나졸을 투여한 후 시뮬레이션된 M11 AUCinf 및 Cmax GMRs는 0.62 및 0.51이었는데, 이는 Study 2020-013-00US2에서 관찰된 값 0.56 및 0.45와 일치하였다(1.13배 이내의 AUCinf 및 Cmax 비율).
- M11 fmCYP3A4 및 fmCYP2C9 추정값을 검증한 후, M11 PBPK 모델은 US 및 중국의 건강한 시험대상자 및 환자에 대한 M11 PK 시뮬레이션을 통해 추가로 검증되었다. 마찬가지로 시뮬레이션된 PK 프로파일 즉, 건강한 시험대상자 및 진행성 고형 종양 환자에게 5 mg 프루퀸티닙을 경구 단회 및 반복투여 후 M11의 AUCinf 또는 AUC0-24와 Cmax는 관찰된 자료와 일치하였음(모두 1.79배 이내, 63%는 1.25배 이내; Studies 2020-013-00US1, 2020-013-00US2 및 2015-013-00US1).
- 민감성 P-gp 기질 다비가트란 에텍실레이트 또는 민감성 BCRP 기질 로수바스타틴의 단회투여에 대한 5 mg 프루퀸티닙 단회투여의 영향을 시뮬레이션해 모델을 추가로 검증함. 프루퀸티닙 단회투여와 함께 다비가트란 에텍실레이트 투여 후 시뮬레이션된 다비가트란 AUCinf 및 Cmax GMRs는 1.03 및 1.03이었는데, 이는 Study 2021-013-00US3에서 관찰된 값 0.91 및 0.90과 일치하였음(1.14배 이내 AUCinf 및 Cmax 비율). 프루퀸티닙 단회투여와 함께 로수바스타틴 투여 후 시뮬레이션된 로수바스타틴 AUCinf 및 Cmax GMRs는 1.06 및 1.08이었으며, Study 2021-013-00US3에서 관찰된 값 0.81 및 0.84와 일치하였음(1.31배 이내의 AUCinf 및 Cmax 비율).
- 암 환자에서 5 mg 단회투여된 항정상태 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 억제제), 플루코나졸 및 에리트로마이신(중간 정도의 CYP3A4 억제제), 시메티딘(약한 CYP3A4 억제제), 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제), 에파비렌즈(중간 정도의 CYP3A4 유도제) 그리고 덱사메타손(약한 CYP3A4 유도제)과 프루퀸티닙의 상호작용에 대한 잠재적

인 결과를 예측하기 위한 최종 PBPK 모델의 전향적 사용 시, 프루퀸티닙 및 M11이 변화를 보였음

- 항정상태까지 5 mg 프루퀸티닙 1일1회 투여 동안 민감성 P-gp 기질인 디곡신 및 민감성 BCRP 기질인 로수바스타틴과 프루퀸티닙의 DDI 정도를 시뮬레이션하기 위해 PBPK 모델로 시뮬레이션한 결과, 시험관 내에서 규명된 프루퀸티닙의 P-gp Ki,u 값은 3.1 μM이었음.

: 디곡신과 함께 5 mg QD 프루퀸티닙 다회투여 후에 임상적으로 유의한 DDIs는 예측되지 않았음. 프루퀸티닙 투여 시 및 투여 부재 시 디곡신의 시뮬레이션된 AUCinf 및 Cmax 비율은 프루퀸티닙의 시뮬레이션된 항정상태 하에서 <1.25배였음. 시험관 내에서 규명된 프루퀸티닙 및 M11의 BCRP Ki,u 값은 각각 1.2 μM 및 0.98 μM 이었음

: 로수바스타틴과 함께 5 mg QD 프루퀸티닙 다회투여 후 로수바스타틴 AUCinf에 기초해 임상적으로 유의한 DDIs가 예측되었음. 프루퀸티닙 투여 시 및 투여 부재 시 로수바스타틴의 시뮬레이션된 AUCinf 비율은 프루퀸티닙의 시뮬레이션된 항정상태 하에서 <1.25배였으나, 시뮬레이션된 로수바스타틴 Cmax 변화에 기초해 약한 상호작용 가능성(Cmax GMR $\geq$ 1.25배 ~ < 2.00배)이 예측되었음.

- (결론) 강력한, 중간 정도 또는 약한 CYP3A4 억제제를 투여하는 동안 시뮬레이션된 프루퀸티닙 혈장 노출 변화는 무시할 수 있는 수준임(AUC GMR < 1.25). 리팜핀(강력한 CYP3A4이자 중간 정도의 CYP2C9 유도제)을 투여하는 동안 시뮬레이션된 프루퀸티닙 혈장 노출 변화는 보통 수준이었음(AUC GMR > 0.20 ~ $\leq$ 0.50). 중간 정도 또는 약한 CYP3A4 유도제 투여 시 변화는 각각, 약하거나(AUC GMR > 0.50 ~ $\leq$ 0.80) 또는 무시할 수 있는 수준이었음(AUC GMR > 0.80 ~ 1.00). 프루퀸티닙 및 M11의 시험관내 Ki,u 추정값에 기초해, 민감성 P-gp 프로브 기질 디곡신 또는 BCRP 기질 로수바스타틴과 함께 5 mg QD 프루퀸티닙 다회투여 후 임상적으로 유의한 DDIs가 예측되었음. 각 수송체의 프로브 기질 투여 시 및 투여 부재 시 시뮬레이션된 기하평균(GM) AUCinf 및 Cmax는 프루퀸티닙의 시뮬레이션된 항정상태 하에서 < 1.25배였음

(용량 설정 근거)

- 마우스에 대한 비임상 PK/약력학 시험에서 확인된 바에 따르면 프루퀸티닙 2.5 mg/kg 경구 단회투여는 VEGFR-2 인산화를 80% 넘게 억제하였으며, >8시간 동안 그 수준을 유지하였음(176 ng/mL를 초과한 혈장 농도 유지). 다양한 종양 이종이식 모델에서 2 mg/kg의 유사한 용량 수준 투여 시 프루퀸티닙은 통계적으로 유의한 종양 성장 억제를 보여주었음. Study 2015-013-00US1에 따르면 5 mg QD 3/1 요법으로 치료 시, 투여 8시간 후 평균 항정상태 농도(C8)와 Ctrough는 각각 257 및 214 ng/mL였으며, 두 값 모두 VEGFR-2 억제를 위한 목표 농도보다 더 높았음.
- 프루퀸티닙 PK의 개체간 변동성(약 35%)에 기초해 5 mg QD 3/1 요법으로 치료 시 농도가 목표 농도 176 ng/mL를 초과하는 환자의 백분율은 C8에 기초해 88%(95% CI = 87% ~ 90%), 그리고 Ctrough에 기초해 66%(95% CI = 63% ~ 68%)인 것으로 예측되었음. 비교할 목적으로, 4 mg QD 3/1 투여요법에서 Ctrough(171 ng/mL)에 기초해 환자의 40%만 목표 농도를 초과할 것으로 예측되었음. 이 결과는 5 mg QD 3/1 요법이 대다수의 환자에서 투여 기간 동안 목표 억제와 연관된 적절한 노출을 제공할 수 있다는 것을 뒷받침해줌.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 유효성 및 안전성				
1. [2019-013-GLOB1(FRESCO-2)] 불응성 mCRC가 있는 성인환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전세계, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 시험 (데이터컷오프: 2022.6.24)				
3상	(4개국, 124개 기관)	프루퀸티닙 또는 위약 5mg PO QD 3주 투약, 1주 휴약 (28일 치료 주기)	유효성, 안전성	<유효성> (1차) 전체생존(OS) : 위약군 대비 프루퀸티닙 치료군 환자들에서 OS가 통계적 및 임상적으로 유의미하게

	불응성 mCRC 성인 환자 691명 (시험군 461명, 위약군 230명)			개선되었음(층화시킨 HR 0.662, 95% CI 0.549-0.800, 층화시킨 로그순위 검정 p<0.001). 프루퀸티닙군 OS 중앙값의 절대 증가는 2.6개월, 프루퀸티닙군 OS 중앙값은 7.4개월(95% CI 6.7-8.2), 위약군 OS중앙값 4.8개월(95% CI 4.0-5.8)이었음. (2차) PFS (시험자의 평가에 따른 PFS), ORR, DCR, DoR, 및 SD 지속기간 -PFS의 통계적으로 유의한 개선을 보여줌(층화시킨 HR 0.321, 95% CI 0.267-0.386, 층화시킨 로그순위 검정 p<0.001). 프루퀸티닙군 PFS 중앙값 3.7개월(95% CI 3.5-3.8), 위약군 PFS 중앙값 1.8개월(95% CI 1.8-1.9)이었음. 사전 결정된 하위군 분석 결과, 혈관신생억제제 치료에 이전에 노출된 환자와 유럽 환자 등에서 PFS에 대한 1차 분석과 일치 - 프루퀸티닙 치료군 461명 중 7명(1.5%)가 PR을 경험하였고, 249명(54.0%)은 SD를 경험하였으며, 139명(30.2%)이 PD를 경험하였음. 위약군은 PR 0명, SD 37명(16.1%), PD 143명(62.2%)이었음 - DCR은 프루퀸티닙군 55.5%, 위약군 16.1%(조정된 차이 39.4%, 95% CI 32.8-46.0, p<0.001) - 확인된 ORR은 프루퀸티닙군 1.5%, 위약군 0% <안전성> FRESCO 연구와 FRESCO-2 연구 통합 - 두 시험 모두에서 TEAEs, 약물관련된 TEAEs, 3등급 이상 TEAEs, 투여 중단 또는 감량을 초래한 TEAEs 발생률은 위약군 보다 프루퀸티닙군에서 더 높았음 - 중대한 TEAEs 및 치료중단 발생률은 FRESCO 시험에서는 프루퀸티닙군이 위약군보다 높았지만, FRESCO-2 시험에서는 유사하였음. 반대로 사망을 초래한 TEAEs 발생률은 FRESCO시험에서 시험군간 유사하였지만, FRESCO-2 시험에서는 프루퀸티닙군 보다 위약군에서 더 높았음

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- [2019-013-GLOB1(FRESCO-2)] 불응성 mCRC가 있는 성인환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전세계, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 시험

1) 시험설계

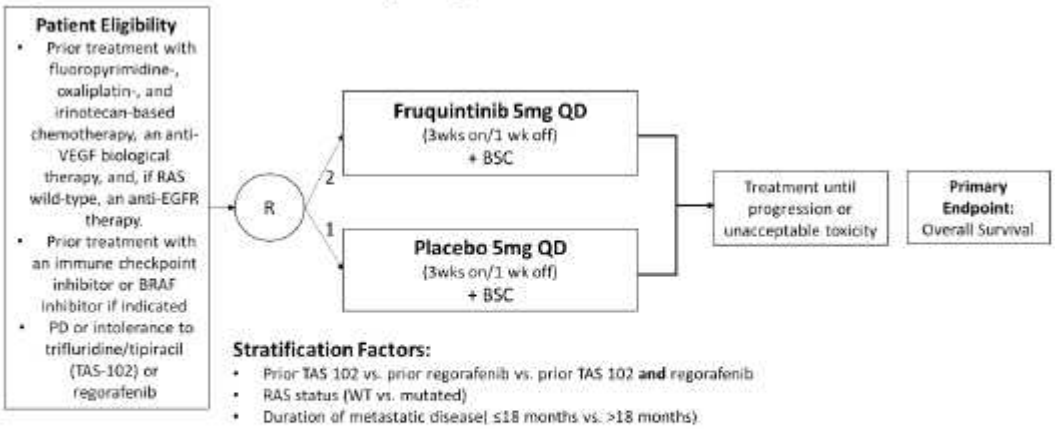
· 글로벌, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 3상

· (대상자) 유럽, US, 일본 및 호주에 소재한 124곳의 시험기관에 걸쳐 총 691명의 환자가 28일 치료 주기의 프루퀸티닙 또는 위약 5 mg PO, QD, + BSC, 3/1 치료군에 2:1(프루퀸티닙: 위약)로 무작위배정

· (층화요인) 무작위배정 시 층화요인을 고려하여 배정됨[이전 요법(TAS-102 vs 레고라페닙 vs TAS-102+레고라페닙), RAS 상태(야생형 vs 변이형), 전이 병변의 기간(≤18개월 vs >18개월)]

· (시험기간) 22개월[2020.8.14.(첫 환자 등록일) ~ 2022.6.24.(자료 마감일(DCO))]

Figure 1: Schematic of Study Design for 2019-013-GLOB1



Abbreviations: BRAF = serine/threonine protein kinase B-Raf; BSC = best supportive care; EGFR = epidermal growth factor receptor; PD = progressive disease; PO = oral(ly); QD = once daily; R = randomization; *RAS* = Rat sarcoma; VEGF = vascular endothelial growth factor; WT = wild-type.
Notes: Fruquintinib group: fruquintinib 5 mg PO, QD, plus BSC, 3 weeks on/1 week off, every 4-week cycle.
Control group: matching placebo 5 mg PO, QD, plus BSC, 3 weeks on/1 week off, every 4-week cycle.
Source: Figure 1 of protocol (Appendix 16.1.1).

2) 목적

· (1차) 위약 투여 환자와 비교해 프루퀸티닙 투여 환자의 OS(1차 평가변수)를 평가

· (2차) 프루퀸티닙의 시험자 평가 무진행 생존(PFS; 주요 2차 평가변수), 객관적 반응률(ORR), 질병조절률(DCR), 반응 기간(DoR), 안전성 및 내약성, 프루퀸티닙의 PK 노출, 심장 재분극에 대한 프루퀸티닙의 영향 평가, QoL 평가

3) 유효성 평가변수

· 1차 평가변수: OS

* 유효성 데이터 컷오프: 2022.6.24.

· 2차 평가변수: PFS(주요 2차), ORR, DCR, DoR 등

· 하위군 분석

: 이전 요법, RAS 상태, 전이 병변의 기간, 치료군

4) 가설

· 최초 80%의 통계 검정력에 기초해 522명의 환자가 등록될 계획이었음. 계획서 개정(Ver2, 2020.10.30. 발행)을 통해 시험 검정력을 80%에서 90%로 증가됨에 따라 대상자수를 687명으로 증가되었음. 참고로, 증가된 검정력을 제외하면 위약 치료군의 OS 중앙값, 목표 위험비(HR) 및 유의 수준과 같은 기타 모든 시험 설계 매개변수는 동일하게 유지되었음. 시험 초기(예, 2020.8.14.에 첫 환자 등록됨)에서 샘플수 증가에 대한 결정을 하였고, 이 때 의뢰자는 눈가림 유지하였음.

5) 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. (OS 및 PFS의 민감도 분석에 사용)

· 안전성 분석군(SAS): 최소 1회 용량을 투여 받은 모든 환자. 받은 치료에 따라 분석

6) 대상환자

· 주요 선정기준

: ≥ 18세 (일본의 경우 ≥ 20세)

: 조직학 및/또는 세포학적으로 진단된 전이성 결장직장 선암이 있는 환자

: ECOG PS가 0 또는 1

: RECIST v1.1에 따라 병변을 측정 가능한 환자

: 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 기반 항암화학요법을 포함한 승인된 표준요법, 항VEGF 생물학적 요법(eg, bevacizumab, aflibercept, or ramucirumab), 또는 RAS 야생형의 경우 항EGFR 요법(eg, cetuximab or panitumumab)으로 치료를 받은 환자

: TAS-102 및/또는 레고라페닙 치료 시 병변이 진행되었거나 이러한 치료에 불내성인 환자

: MSI-H 또는 dMMR 종양 환자는 면역 관문 억제제로 치료를 받았어야 함

: BRAF V600E 변이 종양 환자는 각 국가/지역에서 승인되었고 이용 가능하다면 BRAF 억제제로 치료를 받았어야 함

: 임신 가능성 있는 여성의 경우 임상시험 기간 및 마지막 투여 후 90일동안 피임을 해야 함.

· 주요 제외기준

: Absolute neutrophil count < 1.5 × 109/L, platelet count < 100 × 109/L, or hemoglobin < 9.0 g/dL. 등록 1주일 전에 수혈은 허용 안됨

: Serum total bilirubin > 1.5 × ULN

: ALT or AST > 2.5 × ULN in patients without hepatic metastases; ALT or AST > 5 × ULN in patients with hepatic metastases.

: Serum creatinine > 1.5 × ULN or creatinine clearance < 60 mL/min.

: 단백뇨 ≥ 1.0 g/24 hours.

: 비조절 고혈압

: INR > 1.5 × ULN 또는 aPTT > 1.5 × ULN

: 임신 또는 수유부 (일본: 일시적으로 수유를 중단하는 여성은 허용되지 않고 제외)

: azo dyes Tartrazine－FD&C Yellow 5 및 Sunset yellow FCF－FD&C Yellow 6이 포함된 첨가제에 과민증이 있는 환자

7) 투여방법

· 28일 주기 중 21일은 연속하여 매일 거의 동일한 시간에 5 mg을 (5 mg 캡슐 1개) 1일 1회 경구 투여, 이후 7일 동안 휴약.

· 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속 투여

· 투여를 잊은 시간이 12시간 미만인 경우, 즉시 해당 용량을 복용하고 다음 용량을 예정된 대로 복용한다. 투여를 잊은 시간이 12시간 이상인 경우, 복용하지 말고, 다음 날 계획된 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용해야 함

· 환자가 복용 후 구토하더라도 추가 복용하지 말고, 다음 날 정해진 용량을 복용해야 한다.

· 이 약은 음식과 함께 또는 공복 상태에서 복용 가능하며, 캡슐을 열거나 씹거나 내용물을 녹여서는 안 되고, 통째로 삼켜야 함

- (용량감량) 이상반응이 발생한 경우 안전성과 내약성에 따라 용량을 조절해야 함. 환자가 1일 1회 이 약 3mg의 용량에 내약성을 나타내지 못하는 경우 치료를 영구 중단해야 함

· 적용상의 주의(투여 방법)

- 캡슐을 열거나 씹거나 내용물을 녹여서는 안 되고, 통째로 삼켜야 함

- 이 의약품은 특별한 온도 보관 조건이 요구되지 않음. 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 보관. 병을 단단히 닫아 보관.

8) 통계방법

· 160건의 OS 사건(계획된 OS 사건의 1/3)이 발생 후에 계획한 대로 중간 분석(DCO 2021.9.24.)을 실시하였음(IDMC 평가 2022.1.18.).

· 1차 평가변수에 대한 최종 분석은 480건의 OS 사건이 관찰된 후에 수행되었음. 1차 분석을 뒷받침하는 데이터베이스는 2022.7.29.(DCO 2022.6.24.)에 잠겼음. 자료마감일 시점에서 총 490건의 OS 사건이 관찰되었음.

· OS, 시험자 평가 PFS 평가 시 Kaplan-Meier 추정법으로 추정, 상응하는 95% 신뢰구간(CIs)은 Brookmeyer 및 Crowley 방법에 기초한 로그-로그 변환을 통해 계산됨. 생존 확률에 대한 추정값 및 95% CIs는 Brookmeyer 및 Crowley 방법에 기초한 선형 변환 사용함.

· 치료 효과를 검정하기 위한 양측 P 값은 층화된 로그-순위 검정을 사용해 계산됨

· 두 치료군 간 HRs(프루퀸티닙 vs 위약)는 95% CIs와 함께 층화된 Cox 비례 위험 모델(층화요인 고려)을 통해 계산함. 이 모델에서 치료군은 유일한 공변량이었음. HR<1은 위약보다 프루퀸티닙에 긍정적인 임상적 유익성을 나타냄

· 전체 제1종 오류를 0.05로 통제하였음. OS 분석에 따른 양측 P 값이 ≤0.05라면 0.05의 양측 유의수준에서 PFS에 대한 우월성 검정을 수행하여야 했음

· OS와 PFS에서 민감도 분석이 수행됨

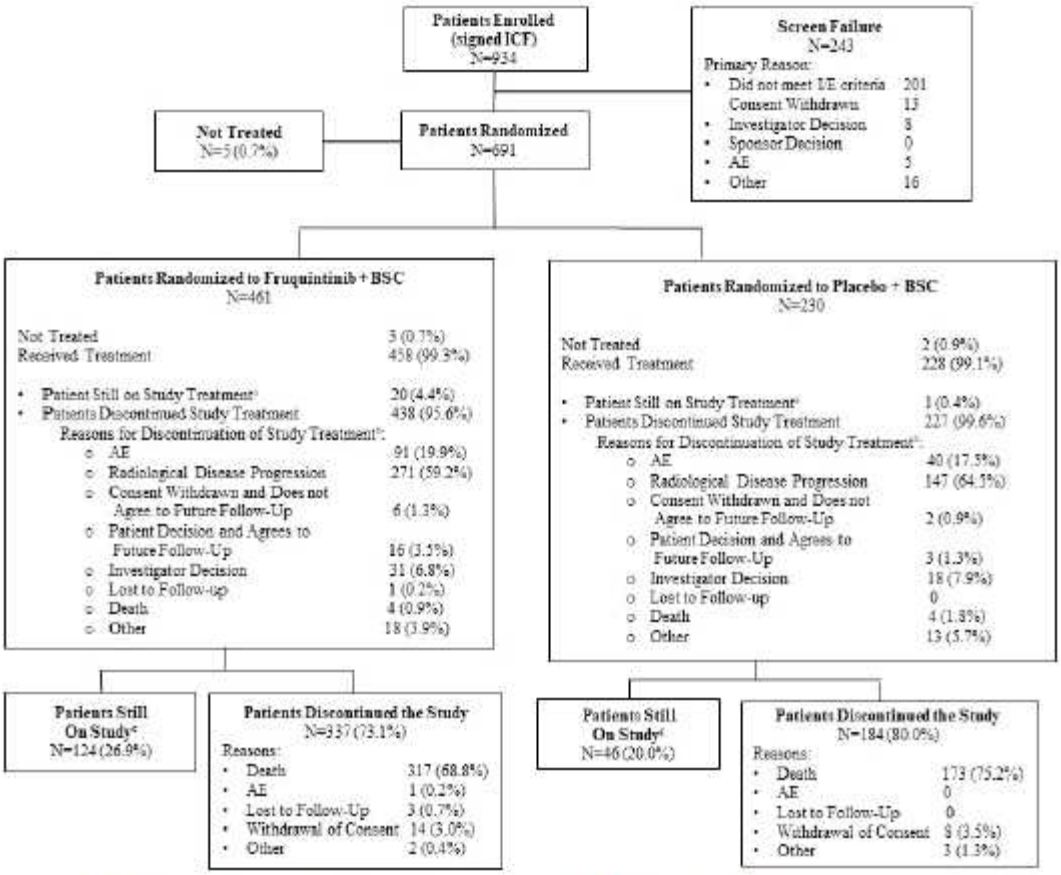
· 하위군 분석은 적용 가능한 무작위배정 계획 층화요인 및 치료군이 공변량으로 포함된 비층화 Cox 비례 위험 모델에 기초해 수행됨

8) 시험 결과

① 환자 참여 상태 및 중단

- 2022.6.24.(DCO) 기준으로 US, 유럽, 일본 및 호주에 소재한 124곳의 시험기관에서 총 691명이 프루퀸티닙 치료군(N = 461)과 위약 치료군(N = 230)에 2:1 비로 무작위배정되었음

Figure 1: FRESCO-2: Patient Disposition (All Enrolled Patients)



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

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

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

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 2.

Table 2: FRESCO-2: Summary of Analysis Populations

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

Abbreviations: CSR = clinical study report; DBL = database lock; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetic; PP = per protocol; VEGF = vascular endothelial growth factor.

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

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Table 13.

② 환자 특성

Table 3: FRESCO-2: Summary of Demographics (ITT Population)

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

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

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

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

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

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

(베이스라인의 인구특성)

- 연령 중앙값은 64.0세였으며 325명(47.0%)은 ≥ 65세였음. 대다수의 환자는 남성(55.7%) 및 백인(80.9%)이었고,

298명(43.1%)의 환자는 ECOG PS가 0이었으며, 393명(56.9%)의 환자는 ECOG PS가 1이었음. 대다수의 ITT 환자 즉, 495명(71.6%)은 유럽에서 모집되었음. 유럽 환자의 인구통계 및 베이스라인 특성은 전체 ITT 분석군과 매우 유사하였음.

(베이스라인의 질병특성)

- 첫 CRC 진단부터 등록까지 시간 중앙값은 47.93개월이었으며 전이 병변의 기간 중앙값은 39.03개월이었음. 총 60.2%의 환자는 원발성 결장암이 있었음. 대다수(92.8%)의 환자는 등록 시점에서 전이 병변의 기간이 18개월보다 더 길었음. 총 71.6%의 환자는 베이스라인 간 전이가 있었음. 691명의 환자 중 RAS 돌연변이, BRAF V600E 돌연변이 또는 MSI-H-/dMMR-종양이 있는 환자의 수는 각각 436명(63.1%), 17명(2.5%) 및 9명(1.3%)이었으며, MSS 환자는 92.9%(642명)였음

Table 5: FRESCO-2: Baseline Disease Characteristics and Disease History (ITT Population)

Category	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Total (N = 691)
Time Since First Diagnosis of CRC, months[a]			
Median (Q1, Q3)	47.18 (30.62, 67.38)	49.38 (33.35, 74.81)	47.93 (31.51, 70.01)
Min, Max	6.0, 242.4	7.1, 154.4	6.0, 242.4
Stage of CRC at First Diagnosis, n (%)			
Stage I	20 (4.3)	6 (2.6)	26 (3.8)
Stage II	32 (6.9)	17 (7.4)	49 (7.1)
Stage III	139 (30.2)	84 (36.5)	223 (32.3)
Stage IV	264 (57.3)	119 (51.7)	383 (55.4)
Missing	6 (1.3)	4 (1.7)	10 (1.4)
Primary Tumor Location at First Diagnosis, n (%)			
Colon	279 (60.5)	137 (59.6)	416 (60.2)
Right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	92 (20.0)	46 (20.0)	138 (20.0)
Left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	162 (35.1)	79 (34.3)	241 (34.9)
Right and left	3 (0.7)	2 (0.9)	5 (0.7)
Unknown	22 (4.8)	10 (4.3)	32 (4.6)
Rectum	143 (31.0)	70 (30.4)	213 (30.8)
Colon and Rectum	39 (8.5)	23 (10.0)	62 (9.0)
Colon–right (cecum, ascending colon, and hepatic flexure)	5 (1.1)	7 (3.0)	12 (1.7)
Colon–left (splenic flexure, descending colon, transverse colon, sigmoid colon)	30 (6.5)	13 (5.7)	43 (6.2)
Colon–right and left	1 (0.2)	0	1 (0.1)
Colon–unknown	3 (0.7)	3 (1.3)	6 (0.9)

Duration of Metastatic Disease, months[b]			
Median (Q1, Q3)	37.88 (26.12, 56.84)	40.97 (28.02, 59.86)	39.03 (27.01, 58.25)
Min, Max	6.0, 192.8	7.1, 147.1	6.0, 192.8
Categories			
≤ 18 months	37 (8.0)	13 (5.7)	50 (7.2)
> 18 months	424 (92.0)	217 (94.3)	641 (92.8)
Number of Metastatic Sites, n (%)			
Single	61 (13.2)	41 (17.8)	102 (14.8)
Multiple	400 (86.8)	189 (82.2)	589 (85.2)
Liver Metastases at Baseline, n (%)			
Yes	339 (73.5)	156 (67.8)	495 (71.6)
No	122 (26.5)	74 (32.2)	196 (28.4)
***RAS* Status, n (%)**			
Wild type	170 (36.9)	85 (37.0)	255 (36.9)
Mutant	291 (63.1)	145 (63.0)	436 (63.1)
***BRAF* Status, n (%)**			
Wild type	401 (87.0)	198 (86.1)	599 (86.7)
V600E mutation	7 (1.5)	10 (4.3)	17 (2.5)
Other	53 (11.5)	22 (9.6)	75 (10.9)
Microsatellite/Mismatch Repair Status, n (%)			
MSS and/or pMMR	427 (92.6)	215 (93.5)	642 (92.9)
MSI-H and/or dMMR	5 (1.1)	4 (1.7)	9 (1.3)
Unknown	29 (6.3)	11 (4.8)	40 (5.8)

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

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

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

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

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

(이전 항암요법)

- ITT 분석군 환자의 전이 환경에서 이전 전신 요법의 차수 중앙값은 4.0였음. ITT 분석에서 52.2%(361명)의 환자는 이전에 TAS-102를 투여받았으며, 레고라페닙 및 TAS-102+레고라페닙을 투여받은 환자의 비율은 각각 8.4%(58명) 및 39.4%(272명)였음

Table 6: FRESCO-2: Summary of Prior Cancer-related Therapies (ITT Population)

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

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

Note: The majority of patients received 3 prior lines of treatment, while only 3 patients in the fruquintinib group and 3 patients in the placebo group received only 2 lines prior to treatment.

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

[b] Total number of anticancer medications was included in the bracket.

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

[d] Vascular endothelial growth factor inhibitors included bevacizumab, ramucirumab, and aflibercept.

Sources: FRESCO-2 CSR, Table 16 and Ad hoc Table 14.1.4.2.2.2.

(노출기간)

· 총 456명의 환자는 최소 1회 용량의 프루퀸티닙을 투여받았고, 230명의 환자는 위약을 투여받았음. 노출기간 중앙값은 프루퀸티닙 투여군 3.06개월(범위, 0.3 ~ 19.1) 및 위약 치료군 1.84개월(범위, 0.3 ~ 12.0)로 위약군보다

프루퀸티닙 치료군에서 더 길었음.

· 치료 주기의 횟수 중앙값은 프루퀸티닙 치료군에서 3회(범위, 1 ~ 20), 위약 치료군에서 2회(범위, 1 ~ 13)였음.

· 프루퀸티닙의 의도된 용량 백분율 중앙값은 72%였으며, 목표값은 75%였음(그 이유는 프루퀸티닙을 3/1 요법으로 투여했기 때문임). 프루퀸티닙의 상대 용량 강도(RDI) 중앙값은 91.625%(범위, 9.19, 114.29)으로, 상당한 비율의 환자가 치료 계획을 준수하여 계획된 용량 강도를 달성하였음

Table 7: FRESCO-2: Summary of Treatment Exposure (Safety Population)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

③ 유효성 평가 결과

1) 분석 대상자군: OS 691명(시험군 461명, 대조군 230명)

2) 1차 유효성 평가변수

· 층화된 HR은 0.662 (95% CI: 0.549, 0.800), 층화된 로그-순위 검정 P<.001)이었음. 전체적으로, 프루퀸티닙 치료를 받은 불응성 mCRC 환자는 위약과 비교해 사망 위험이 34% 감소함

· 프루퀸티닙 치료군은 OS 중앙값이 2.6개월(HR 0.66)의 절대적 증가를 보였으며, OS 중앙값이 7.4개월(95% CI: 6.7, 8.2)이었음. 위약 치료군의 OS 중앙값은 4.8개월(95% CI: 4.0, 5.8)이었음.

· 최종 분석 시점에서 사망 건수는 프루퀸티닙 치료군에서 317건(68.8%), 그리고 위약 치료군에서 173건(75.2%)이었음

· 추적조사 기간 중앙값은 프루퀸티닙 치료군 11.3개월(95% CI: 10.6, 12.4) vs 위약군 11.2개월(95% CI: 9.9, 12.0)이었음. 추적조사 실패 환자(프루퀸티닙 3명 vs 위약 0명)는 적었으며, 22명은 추적조사에 대한 동의철회하였음 [프루퀸티닙 치료군 14명(9.7%) vs 위약군 8명(14.0%)]

Table 8: FRESCO-2: Summary of Overall Survival (ITT Population)

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

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

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

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

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

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

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

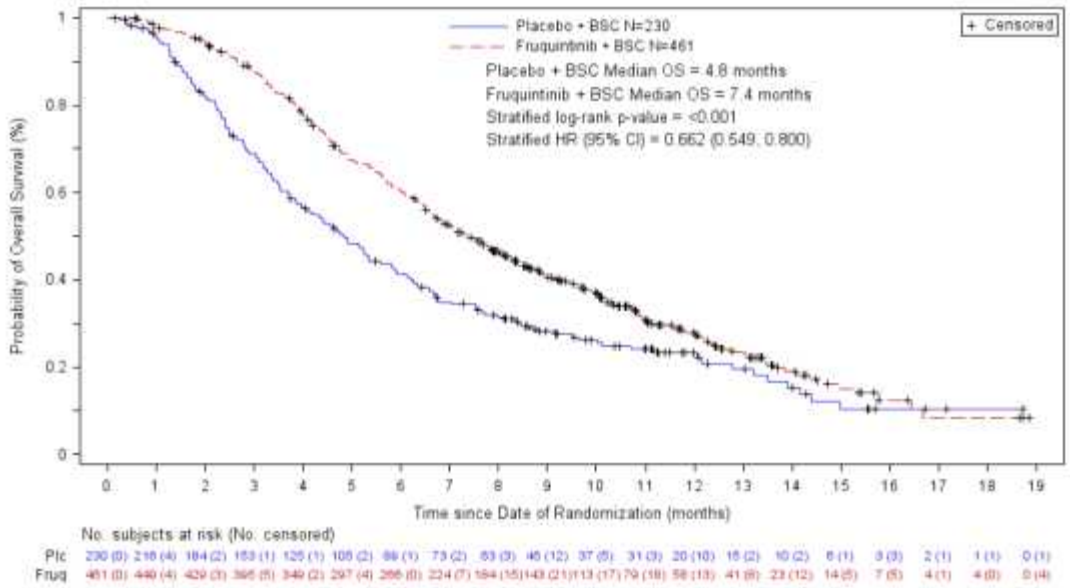
[d] *P* value to test the treatment effect was calculated using the stratified log-rank test to account for the randomization schedule stratification factors.

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Table 19.

Figure 2: FRESCO-2: Kaplan-Meier Curve of OS (ITT Population)



Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; Fruq = fruquintinib; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; OS = overall survival; Plc = placebo.
Source: FRESCO-2 CSR, Figure 3.

· 민감도 분석 결과 1차 평가변수 결과를 뒷받침함

3) 2차 유효성 평가변수

· (주요 2차 - 시험자 평가 PFS) 주요 2차 평가변수인 시험자 평가 PFS는 층화된 HR이 0.321(95% CI: 0.267, 0.386; 층화된 로그-순위 P < .001)로 통계적으로 유의하게 개선되었음. 즉 프루퀸티닙은 위약과 비교해 종양 진행 또는 사망의 위험이 68% 감소하였음. PFS 중앙값은 프루퀸티닙 치료군 3.7개월(95% CI: 3.5, 3.8), 위약군 1.8개월(95% CI: 1.8, 1.9)이었음. 프루퀸티닙 vs 위약 치료군의 3개월 PFS 비율이 각각 59.6% vs 17.9%, 6개월 PFS 비율이 각각 23.8% vs 1.1%였음

Table 11: FRESCO-2: PFS (ITT Population)

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

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

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

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

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

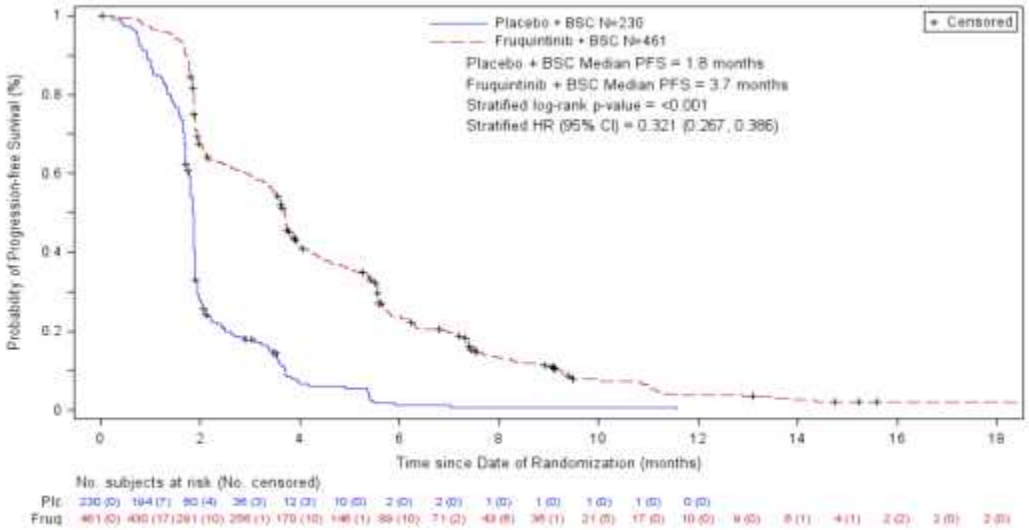
[c] The stratified HR and its 95% CI were estimated using stratified Cox proportional hazards model (accounting for the randomization schedule stratification factors), in which treatment group was the only covariate in the model.

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Table 22.

Figure 4: FRESCO-2: Kaplan-Meier Curve of PFS (ITT Population)



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

- (2차 평가변수) BOR, ORR, DCR(시험자 평가)
  · 프루퀸티닙 치료군에서 CR을 달성한 환자는 없었으며, 7명(1.5%)는 PRs을 달성하였음. 위약군에서 CR 또는 PR을 달성한 환자는 없었음. SD을 보인 환자의 수는 위약군(37명, 16.1%)보다 프루퀸티닙 치료군(249명, 4.0%)에서 더 많았음
  · 프루퀸티닙 치료군의 ORR(7명[1.5%]; P = .059)은 위약군(0명)보다 더 높았음
  · 프루퀸티닙 치료군의 DCR(256명[55.5%]; P < .001)은 위약군(37명[16.1%])보다 유의하게 더 높았음
  · 프루퀸티닙 치료군에서 반응자 7명의 DoR 중앙값은 10.7개월(95% CI: 3.9, 추정불가)이었으며, 위약군에는 반응자가 없었음

Table 13: FRESCO-2: Summary of BOR, ORR, and DCR Based on Investigator Assessments (ITT Population)

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

Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CSR = clinical study report; CR = complete response; DCR = disease control rate; FRESCO-2 = 2019-013-GLOB1 study; ITT = intent-to-treat; N/n = number of patients; NA = not applicable; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SE = standard error.

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

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

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

[c] The adjusted difference and its 95% CI were calculated using the Wald method to account for the randomization schedule stratification factors.

[d] *P* value was calculated from a stratified Cochran-Mantel Haenszel test accounting for the randomization schedule stratification factors.

Source: FRESCO-2 CSR, Table 25.

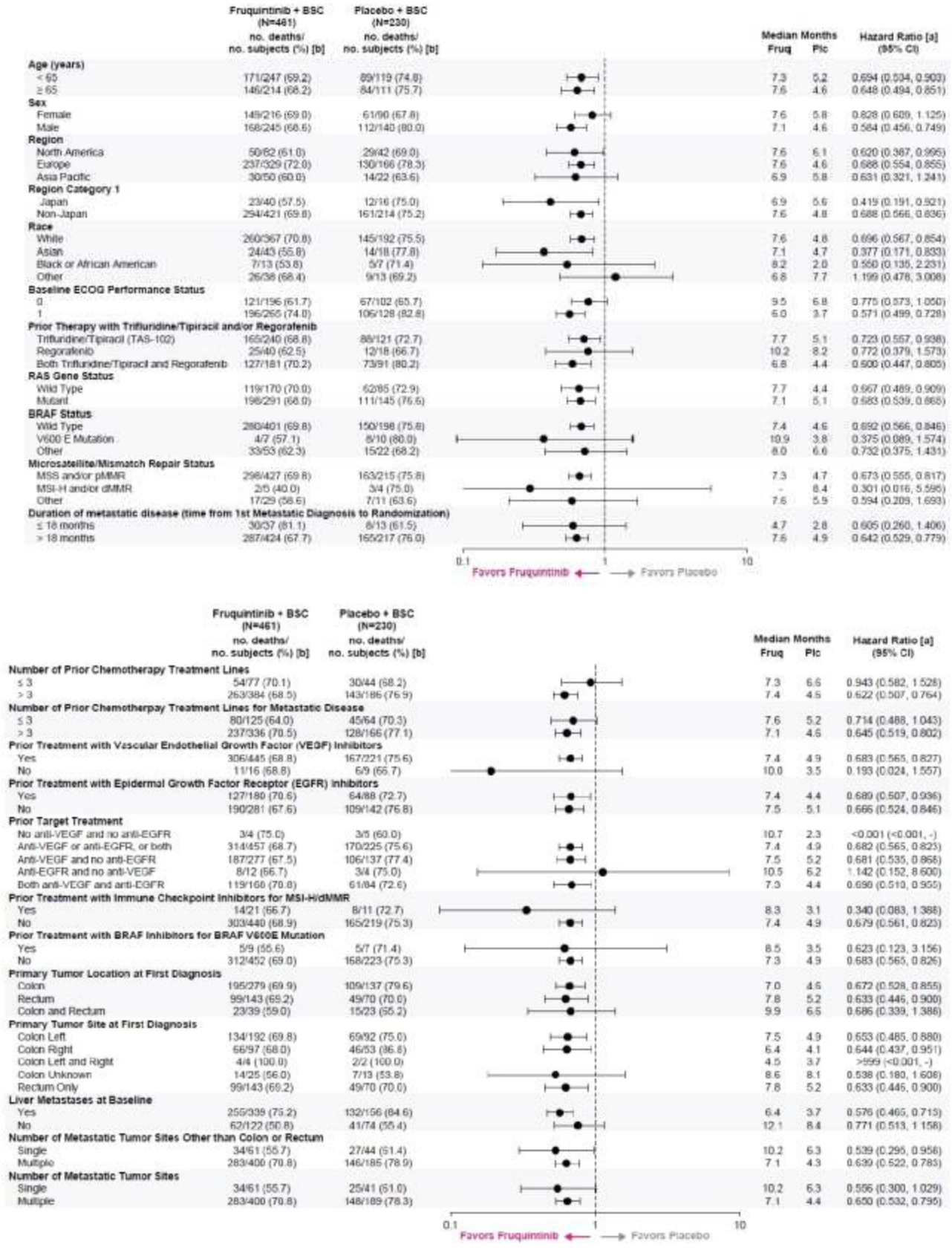
4) 하위군 분석

· (OS) 사전 지정된 하위군 분석의 결과는 일차 OS 분석과 전반적으로 일치하였으며 환자 연령, ECOG PS, 종양 특성, 전이 병변 부담, 종양 위치, 이전 요법 차수 및 TAS-102 및/또는 레고라페닙을 사용한 이전 치료에 상관없이 후속 차수 환경에서 하위군 대다수의 HRs는 <1.0로 위약보다 프루퀸티닙에 긍정적이었음.

· 이전 치료 차수에 따른 추가 OS 분석이 실시되었으며 이전 치료 경험이 많은 환자에서 유사한 OS 유익성이

관찰되었음(4차수 HR: 0.661[95% CI: 0.454, 0.963]; 5차수 HR: 0.310[0.199, 0.483]; ≥ 6차수 HR: 0.818[0.566, 1.183]).

Figure 3: FRESCO-2: HRs and 95% CIs for OS by Subgroups (ITT Population)



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

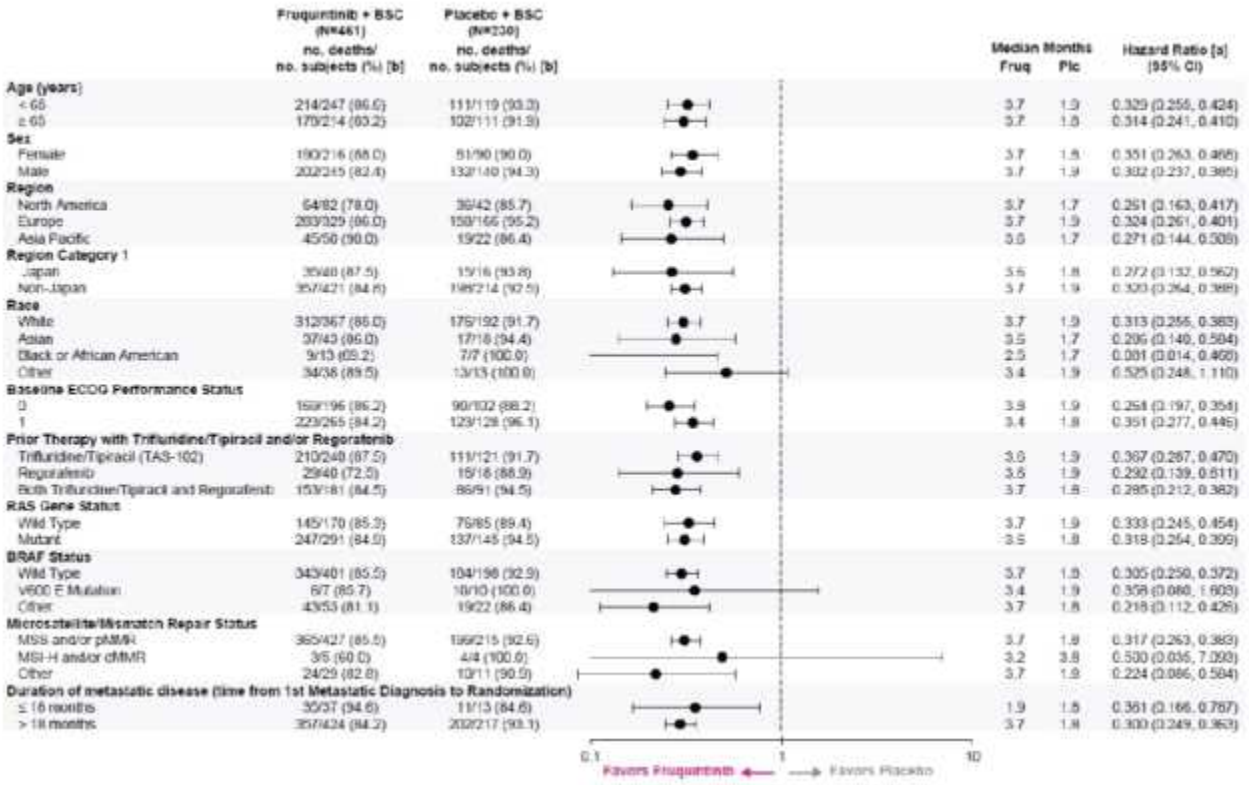
[a] The unstratified Cox proportional hazards model in which the applicable randomization schedule stratification factors and treatment group were included in the model as covariates.

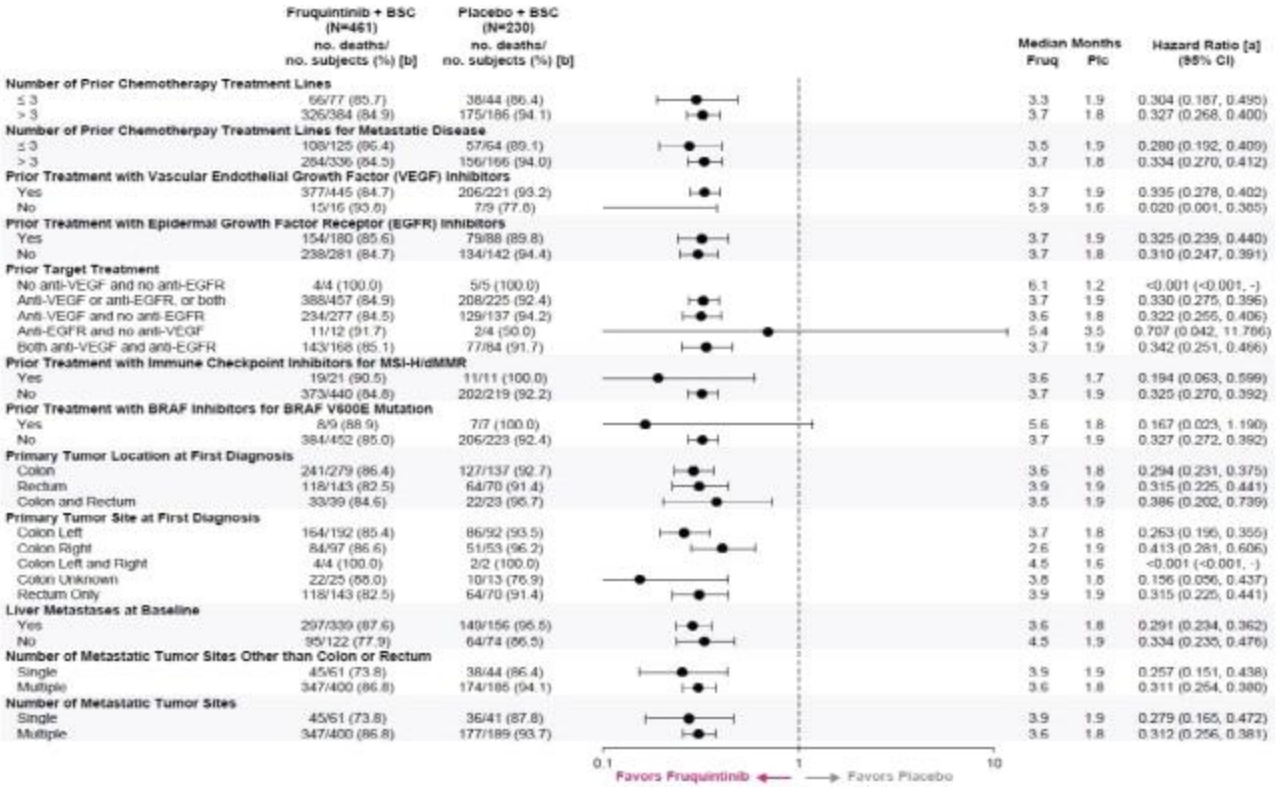
[b] Percentage was based on the number of patients in the subgroup.

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 4.

· (PFS) 사전 지정된 하위군 분석의 결과는 일차 PFS 분석과 전반적으로 일치하였으며, 특정 하위군의 표본 크기가 작아 95% CIs가 넓었음. 이전 차수에 따른 PFS에 대한 추가 분석도 실시되었으며([Ad-hoc Table 14.2.2.2.11.2] 이전에 치료 경험이 많은 환자에서 일관된 PFS 유익성이 관찰되었음[≤3차수 HR: 0.28(95% CI: 0.192, 0.409); 4차수 HR: 0.322(95% CI: 0.225, 0.462); 5차수 HR: 0.245(0.160, 0.376); ≥ 6차수 HR: 0.327 (0.227, 0.473)].

Figure 5: FRESCO-2: HR and 95% CIs for PFS by Subgroups (ITT Population)





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

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Figure 6.

5) 후속 전신 항암요법

· 안전성 분석군에서 후속 항암제를 투여받은 환자의 비율은 프루퀸티닙 치료군에서 29.4%, 위약 치료군에서 34.3%였으며 가장 흔한(어떤 치료군에서든 환자의 >5%) 항암제는 플루오로우라실(5-FU), 카페시타빈, 폴린산, 옥살리플라틴, 레고라페닙, 이리노테칸 및 베바시주맙이었음

Table 10: FRESCO-2: Subsequent Anticancer Medication (in ≥ 1% of Patients in Either Treatment Group) by Sponsor-defined Medication Category and Medication Agent (Safety Population)

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

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

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

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

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

Source: FRESCO-2 CSR, Table 45.

④ 안전성 결과

1) 노출도

· (안전성 분석군) 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군(N=465), 위약군(N=230)

· 시험약에 대한 노출기간 중앙값은 위약군(1.84개월)보다 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군(3.06개월)에서 더 길었음.

· 데이터베이스 자료마감일(DCO): 2022.6.24.

Table 29: Summary of Treatment Exposure (Safety Population)

	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[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

Abbreviations: 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]).
Sources: Tables 14.1.5.1 and 14.1.5.2.

Table 30: Summary of Dose Modification of Study Drug (Safety Population)

	Number of Patients (%)	
	Fruquintinib + BSC (N = 456)	Placebo + BSC (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)
Drug/Treatment Discontinuation	438 (95.6)	227 (99.6)
Reason for Drug/Treatment Discontinuation		
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)

Abbreviations: 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.
Sources: Table 14.1.1.1 and Table 14.1.5.3.

2) 인구학적 특성

· 연령 중앙값은 64.0세였으며 325명(47.0%)은 ≥ 65세였음. 대다수의 환자는 남성(55.7%) 및 백인(80.9%)이었고, 298명(43.1%)의 환자는 ECOG PS가 0이었으며, 393명(56.9%)의 환자는 ECOG PS가 1이었음. 대다수의 ITT 환자 즉, 495명(71.6%)은 유럽에서 모집되었음.

· ITT와 동일함

3) 이상반응 개요

· TEAE의 발생률은 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군 98.9%, 위약군 92.6%이었음. ≥ 3등급 TEAE는 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군 62.7%, 위약군 50.4%이었음

Table 31: Overall Summary of TEAEs (Safety Population)

Category	Number of Patients (%)	
	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)
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)

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.

4) TEAE(≥10%)

· 위약군과 비교하여 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군에서 ≥10%에서 보고된 가장 흔한 TEAE는 고혈압, 무력증, 식욕감소, 설사, 갑상선저하증, 피로, 손바닥-발다박 홍반성감각이상 증후군, 복통, 오심, 단백뇨, 변비, 발성장애, 구태염, 구토, 체중감소, 관절통, AST 증가, 등허리 통증, 발열, ALT 증가였음.

· (TESAE) 흔하게 보고되는 TEAE 중, 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군에서 치료 유발 SAE로 고혈압, 무력증 등이 있었음

· 흔한 TEAE의 대부분은 중증도가 경증이었으며, 중증은 없었음.

Table 32: TEAEs Reported in ≥ 10% of Patients (Any Grade Regardless of Causality) by Preferred Term, Grade, and Relatedness to Study Treatment (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 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	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	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	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	110 (24.1)	16 (3.5)	82 (18.0)	15 (3.3)	24 (10.4)	0	14 (6.1)	0
Hypothyroidism	94 (20.6)	2 (0.4)	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
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)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	88 (19.3)	29 (6.4)	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
Abdominal pain	83 (18.2)	14 (3.1))	15 (3.3)	0	37 (16.1)	7 (3.0)	6 (2.6)	3 (1.3)
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)
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)
Constipation	78 (17.1)	2 (0.4)	21 (4.6)	0	22 (9.6)	0	5 (2.2)	0
Dysphonia	74 (16.2)	0	63 (13.8)	0	12 (5.2)	0	10 (4.3)	0
Stomatitis	67 (14.7)	8 (1.8)	60 (13.2)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)	5 (2.2)	0
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)
Mucosal inflammation	62 (13.6)	2 (0.4)	58 (12.7)	2 (0.4)	6 (2.6)	0	6 (2.6)	0
Weight decreased	56 (12.3)	3 (0.7)	20 (4.4)	1 (0.2)	21 (9.1)	1 (0.4)	7 (3.0)	0
Arthralgia	50 (11.0)	4 (0.9)	18 (3.9)	2 (0.4)	10 (4.3)	0	2 (0.9)	0
AST 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)
Back pain	47 (10.3)	6 (1.3)	4 (0.9)	0	17 (7.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	0
Pyrexia	46 (10.1)	2 (0.4)	7 (1.5)	0	23 (10.0)	0	3 (1.3)	0
ALT 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; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; 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).

Sources: Table 14.3.1.2.1, Table 14.3.1.6.1.1, and Table 14.3.1.2.3.

5) 약물이상반응(ADR)(≥5%)

· 연구자가 평가한 사례와 시험 치료 간의 인과 관계의 타당한 가능성이 있는 치료 관련 TEAE의 빈도는 위약군(56.5%)보다 시험군(86.6%)에서 더 높았음.

Table 33: Treatment-related TEAEs Reported in ≥ 10% of Patients in the Fruquintinib Group by Preferred Term and Grade (Safety Population)

Preferred Term	Number of Patients (%)			
	Fruquintinib + BSC (N = 456)		Placebo + BSC (N = 230)	
	Any Grade	Grade 3-4[a]	Any Grade	Grade 3-4
Patients With at Least 1 Treatment-related TEAE	**395 (86.6)**	**163 (35.7)**	**130 (56.5)**	**25 (10.9)**
Hypertension	132 (28.9)	49 (10.7)	12 (5.2)	2 (0.9)
Asthenia	112 (24.6)	24 (5.3)	34 (14.8)	3 (1.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	85 (18.6)	28 (6.1)	6 (2.6)	0
Diarrhoea	82 (18.0)	15 (3.3)	14 (6.1)	0
Decreased appetite	73 (16.0)	6 (1.3)	18 (7.8)	2 (0.9)
Hypothyroidism	71 (15.6)	2 (0.4)	1 (0.4)	0
Dysphonia	63 (13.8)	0	10 (4.3)	0
Fatigue	63 (13.8)	15 (3.3)	21 (9.1)	1 (0.4)
Proteinuria	63 (13.8)	7 (1.5)	8 (3.5)	1 (0.4)
Stomatitis	60 (13.2)	7 (1.5)	5 (2.2)	0
Mucosal inflammation	58 (12.7)	2 (0.4)	6 (2.6)	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.
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.
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.
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.
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.
[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). For further details, refer to the patient narrative in Section 14.3.3.
Source: Table 14.3.1.2.3.

6) 3등급 이상 AE

· ≥ 3등급 TEAE는 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군 62.7%, 위약군 50.4%이었음.

Table 34: Summary of Grade ≥ 3 TEAEs in ≥ 2% of Patients in the Fruquintinib Group by Preferred Term and Grade (Safety Population)

	Number of Patients, n (%)							
	Fruquintinib + BSC (N = 456)				Placebo + BSC (N = 230)			
Preferred Term	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade ≥ 3	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade ≥ 3
Patients With at Least 1 TEAE	220 (48.2)	18 (3.9)	48 (10.5)[a]	286 (62.7)	65 (28.3)	6 (2.6)	45 (19.6)	116 (50.4)
Hypertension	61 (13.4)	1 (0.2)	0	62 (13.6)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
Asthenia	34 (7.5)	1 (0.2)	0	35 (7.7)	8 (3.5)	1 (0.4)	0	9 (3.9)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	29 (6.4)	0	0	29 (6.4)	0	0	0	0
Disease progression	1 (0.2)	0	27 (5.9)[a]	28 (6.1)[a]	0	1 (0.4)	27 (11.7)	28 (12.2)
Fatigue	18 (3.9)	0	0	18 (3.9)	2 (0.9)	0	0	2 (0.9)
Diarrhoea	16 (3.5)	0	0	16 (3.5)	0	0	0	0
Abdominal pain	14 (3.1)	0	0	14 (3.1)	7 (3.0)	0	0	7 (3.0)
Alanine aminotransferase increased	14 (3.1)	0	0	14 (3.1)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)
Blood bilirubin increased	10 (2.2)	1 (0.2)	0	11 (2.4)	6 (2.6)	0	0	6 (2.6)
Decreased appetite	11 (2.4)	0	0	11 (2.4)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
General physical health deterioration	6 (1.3)	3 (0.7)	2 (0.4)	11 (2.4)	3 (1.3)	0	2 (0.9)	5 (2.2)
Aspartate aminotransferase increased	10 (2.2)	0	0	10 (2.2)	3 (1.3)	0	0	3 (1.3)
Dyspnoea	8 (1.8)	2 (0.4)	0	10 (2.2)	3 (1.3)	0	1 (0.4)	4 (1.7)
Pneumonia	7 (1.5)	0	3 (0.7)	10 (2.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)

Abbreviations: 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 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.
A patient with > 1 TEAE was counted once at the worse 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 Grade ≥ 3 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 AE was not treatment related and did not lead to study drug interruption, reduction, or treatment discontinuation. In addition, this patient had an AE in the 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 14.3.1.6.2.

· (약물관련 중증 TEAE) 치료군 간에 유사한 백분율의 환자가 중대한 TEAE를 경험하였음(프루퀸티닙 5 mg 3/1: 172명[37.7%]; 위약: 88명[38.3%]). 가장 빈번한 중대한 사건 (프루퀸티닙 5 mg 3/1 vs 위약)은 질병진행 (5.9% vs 12.2%), 전신 건강 상태 악화 (2.2% vs 2.2%), 폐렴 (1.8% vs 0.4%), 복통 (1.5% vs 0.9%) 및 장 폐쇄 (1.5% vs 2.6%)이었음

Table 36: Serious TEAEs in ≥ 1% of Patients in the Fruquintinib Group by Preferred Term and Grade (Safety Population)

	Number of Patients (%)			
	Fruquintinib + BSC (N = 456)		Placebo + BSC (N = 230)	
Preferred Term	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	27 (5.9)[a]	27 (5.9)[a]	28 (12.2)	28 (12.2)
General physical health deterioration	10 (2.2)	10 (2.2)	5 (2.2)	5 (2.2)
Pneumonia	8 (1.8)	8 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
Abdominal pain	7 (1.5)	7 (1.5)	2 (0.9)	2 (0.9)
Intestinal obstruction	7 (1.5)	6 (1.3)	6 (2.6)	6 (2.6)
Back pain	6 (1.3)	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)
Dyspnoea	6 (1.3)	6 (1.3)	2 (0.9)	2 (0.9)
Hypertension	6 (1.3)	6 (1.3)	0	0
Acute kidney injury	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
Asthenia	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
Pulmonary embolism	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
Pyrexia	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.9)	0
Sepsis	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0
Small intestinal obstruction	5 (1.1)	5 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)

7) 사망

· 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군(48명[10.5%])보다 위약군(45명[19.6%])에서 더 많은 사망으로 이어진 TEAE를 경험하였음. 사망으로 이어진 가장 빈번한 이러한 사건(프루퀸티닙 5 mg 3/1 vs 위약)은 질병진행(5.7% vs 11.7%), 폐렴(0.7% vs 0%), 상태 악화(0.4% vs 0.4%) 및 전신 건강 상태 악화(0.4% vs 0.9%)이었음

8) 투여 중단 유도 AE

- (영구 중단)

· 위약군에 비해 2명 이상으로 치료 중단으로 이어진 시험군의 어느 등급의 치료 관련 TEAE(프루퀸티닙 5 mg 3/1 vs 위약)는 무력증 (1.1% vs 0.9%), 단백뇨 (0.9% vs 0%), 설사 (0.7% vs 0%), 손바닥-발바닥 홍반성감각이상 증후군 (0.7% vs 0%), 폐 색전증 (0.7% vs 0%), 장 천공(0.4% vs 0%), 고혈압 (0.4% vs 0%)이었음

- (투여 중단)

· 위약군(61명, 26.5%)보다 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군(213명, 46.7%)에서 더 높은 백분율의 환자가 투여 일시중지로 이어진 치료 관련 TEAE를 경험하였음.

· 1% 이상의 가장 빈번한 치료 관련 TEAE 사건(프루퀸티닙 5 mg 3/1 vs 위약)은 손바닥-발바닥 홍반성감각이상 증후군 (6.1% vs 0%), 단백뇨 (4.6% vs 0.9%) 및 무력증 (2.9% vs 0.4%), 구토 (2.2% vs 0.9%), 피로 (1.8% vs 0%), 설사 (1.8% vs 0%), 구내염 (1.5% vs 0%)이었음

· 투여 중단으로 이어진 심각한 TEAE는 시험군 63명(13.8%), 위약군 25명(10.9%)이었음

- (용량 감량)

· 용량 감량으로 이어진 치료 관련 TEAE는 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군(110명, 24.1%), 위약군(9명, 3.9%)이 경험하였음.

· 1% 이상의 가장 빈번한 치료 관련 TEAE(프루퀸티닙 5 mg 3/1 vs 위약)는 다음과 같았음: 손바닥-발바닥 홍반성감각이상 증후군 (5.0% vs 0%), 무력증 (3.3% vs 1.3%) 및 고혈압 (2.9% vs 0.4%), 설사 (1.8% vs 0%), 단백뇨 (1.3% vs 0%), 피로 (1.1% vs 0%)

9) 관심대상 이상사례(AESI)

· AESI 항목으로 출혈, 간 기능 이상, 감염, 고혈압, 피부 독성, 단백뇨, 갑상선 기능장애, 색전성 및 혈전성 사건, 위장관 천공, LVEF 감소

· 시험군에서 368명(80.7%), 위약군에서 122명(53.0%)가 약물 관련 AESI 이었음. ≥20% 환자에서 흔하게 보고된 AESI(프루퀸티닙 5 mg 3/1 vs 위약)는 고혈압(38.4% vs 8.7%), 피부 독성 (34.4% vs 11.7%), 갑상선 기능장애 (27.0% vs 1.7%), 간 기능 이상 (24.8% vs 19.1%), 감염 (21.1% vs 12.6%)이었음

· ≥5% 환자에서 Grade ≥3 AESI(프루퀸티닙 5 mg 3/1 vs 위약)는 고혈압 (14.0% vs 0.9%), 간 기능 이상 (8.3% vs 9.1%), 피부 독성 (6.8% vs 0.4%), 감염 (6.6% vs 5.7%)이었음

· (간기능 이상) 시험군에서 위약군에 비해 높은 간기능 이상이 나타났으나 3등급 이상에서는 균형되어 있었음. 시험군 113명(24.8%), 위약군 44명(19.1%)이 any-grade AESIs이었고, 3등급 이상은 시험군 8.3%, 위약군 9.1%이었음. 다만 2명(시험군 1명, 위약군 1명)이 5등급 간부전 AESI이었고, 위약군 1명은 간기능 이상이었으며, 이러한 AESIs는 약물관련성 없음이었음.

Table 38: Treatment-emergent AESIs by AESI Category (Safety Population)

	Number of Patients (%)			
	Fruquintinib + BSC (N = 456)		Placebo + BSC (N = 230)	
AESI Category	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Patients With Any AESI	**368 (80.7)**	**169 (37.1)**	**122 (53.0)**	**44 (19.1)**
Hypertension	175 (38.4)	64 (14.0)	20 (8.7)	2 (0.9)
Dermatological toxicity	157 (34.4)	31 (6.8)	27 (11.7)	1 (0.4)
Thyroid dysfunction	123 (27.0)	2 (0.4)	4 (1.7)	0
Hepatic function abnormal	113 (24.8)	38 (8.3)	44 (19.1)	21 (9.1)
Infections	96 (21.1)	30 (6.6)	29 (12.6)	13 (5.7)
Proteinuria	80 (17.5)	8 (1.8)	12 (5.2)	2 (0.9)
Haemorrhages	65 (14.3)	8 (1.8)	22 (9.6)	4 (1.7)
Embolic and thrombotic events	21 (4.6)	14 (3.1)	5 (2.2)	2 (0.9)
Gastrointestinal perforation	16 (3.5)	10 (2.2)	1 (0.4)	1 (0.4)
LVEF decreased	5 (1.1)	4 (0.9)	6 (2.6)	2 (0.9)

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; BSC = best supportive care; LVEF = left ventricular ejection fraction; 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 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 as TEAEs.
Patients with more than 1 TEAE were counted once at the worst severity category.
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 the Fruquintinib + BSC Any Grade column). If the frequencies tied, alphabetical order was applied.
Source: Table 14.3.1.4.1.

10) 실험실수치 이상

Table 41: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Laboratory Abnormalities in > 2% of Patients at Any Postbaseline Visit (Safety Population)

Laboratory Abnormality	n/N (%)	
	Fruquintinib + BSC (N = 456)	Placebo + BSC (N = 230)
Hematology		
Anemia	4/444 (0.9)	7/216 (3.2)
Lymphocyte count decreased	25/444 (5.6)	10/216 (4.6)
Serum Chemistry		
AST increased	19/443 (4.3)	4/216 (1.9)
ALT increased	23/443 (5.2)	3/216 (1.4)
Blood bilirubin increased	32/443 (7.2)	18/215 (8.4)
Hypertriglyceridemia	12/438 (2.7)	2/213 (0.9)
Hypokalemia	16/444 (3.6)	2/216 (0.9)
Coagulation		
Activated partial thromboplastin time prolonged	11/415 (2.7)	3/196 (1.5)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BSC = best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI-CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Notes: Baseline was defined as the last nonmissing value prior to or on the first date of randomization and had to be prior to the date of first study drug administration.

n is the number of patients with nonmissing assessment results at a visit and is the denominator of the percentages for the visit summary.

Treatment period was defined as the period from the first dose of study drug to the 37 days after the date of last study drug administration.

CTCAE terms are graded and coded using NCI-CTCAE, version 5.0.

Grade 0 represents a normal laboratory value.

Sources: Table 14.3.4.1.1.3, Table 14.3.4.1.2.3, and Table 14.3.4.1.3.3.

Table 43: Potentially Clinically Significant Vital Sign Results During the Treatment Period (Safety Population)

Parameter	Criteria	Number of Patients (%)	
		Fruquintinib + BSC (N = 456)	Placebo + BSC (N = 230)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	444	216
	Increase from baseline		
	> 0 to ≤ 20	367 (82.7)	142 (65.7)
	> 20 to ≤ 40	162 (36.5)	34 (15.7)
	> 40	36 (8.1)	2 (0.9)
	Decrease from baseline		
	> 0 to ≤ 20	309 (69.6)	147 (68.1)
	> 20 to ≤ 40	102 (23.0)	39 (18.1)
	> 40	7 (1.6)	6 (2.8)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	444	216
	Increase from baseline		
	> 0 to ≤ 20	391 (88.1)	139 (64.4)
	> 20 to ≤ 40	107 (24.1)	11 (5.1)
	> 40	6 (1.4)	1 (0.5)
	Decrease from baseline		
	> 0 to ≤ 20	286 (64.4)	159 (73.6)
	> 20 to ≤ 40	19 (4.3)	10 (4.6)
	> 40	1 (0.2)	0
Pulse Rate (bpm)	n	443	215
	Increase from baseline		
	> 0 to ≤ 20	356 (80.4)	164 (76.3)
	> 20 to ≤ 40	97 (21.9)	48 (22.3)
	> 40	8 (1.8)	4 (1.9)
	Decrease from baseline		
	> 0 to ≤ 20	337 (76.1)	129 (60.0)
	> 20 to ≤ 40	75 (16.9)	22 (10.2)
	> 40	9 (2.0)	2 (0.9)
Weight (kg)	n	444	213
	Percent increase from baseline		
	< 5%	131 (29.5)	75 (35.2)
	≥ 5% to < 10%	19 (4.3)	18 (8.5)
	≥ 10% to < 20%	8 (1.8)	7 (3.3)
	≥ 20%	2 (0.5)	1 (0.5)
	Percent decrease from baseline		
	< 5%	292 (65.8)	134 (62.9)
	≥ 5% to < 10%	203 (45.7)	45 (21.1)
	≥ 10% to < 20%	111 (25.0)	19 (8.9)
	≥ 20%	17 (3.8)	2 (0.9)

Abbreviation: BSC = best supportive care.
Notes: The percentages were based on the number of patients (n) with nonmissing values of the specified parameters during the treatment period.
Treatment period was defined as the period from the first dose of study drug to the 37 days after the date of last study treatment administration.
Source: Table 14.3.4.2.2.

Table 44: Potentially Clinically Significant Electrocardiogram Results During the Treatment Period (Safety Population)

Parameter	Criteria	Number of Patients (%)	
		Fruquintinib + BSC (N = 456)	Placebo + BSC (N = 230)
Heart Rate	n	421	202
	> 120 bpm	4 (1.0)	4 (2.0)
	< 50 bpm	32 (7.6)	4 (2.0)
PR Interval	n	414	199
	≥ 210 msec	19 (4.6)	7 (3.5)
RR Interval	n	414	197
	> 1200 msec	33 (8.0)	3 (1.5)
	< 500 msec	9 (2.2)	5 (2.5)
QRS Interval	n	420	202
	≥ 120 msec	29 (6.9)	14 (6.9)
	≤ 50 msec	5 (1.2)	0
QT Interval	n	421	202
	≥ 500 msec	7 (1.7)	1 (0.5)
	≤ 300 msec	15 (3.6)	2 (1.0)
QTc Bazett	n	412	198
	> 450 msec	116 (28.2)	56 (28.3)
	> 480 msec	21 (5.1)	5 (2.5)
	> 500 msec	9 (2.2)	3 (1.5)
	≤ 300 msec	1 (0.2)	0
	Increase from baseline > 30 msec	74 (18.0)	31 (15.7)
	Increase from baseline > 60 msec	17 (4.1)	4 (2.0)
	> 450 msec and increase from baseline > 30 msec	47 (11.4)	17 (8.6)
	> 450 msec and increase from baseline > 60 msec	13 (3.2)	2 (1.0)
	> 480 msec and increase from baseline > 30 msec	12 (2.9)	2 (1.0)
	> 480 msec and increase from baseline > 60 msec	6 (1.5)	2 (1.0)
	> 500 msec and increase from baseline > 30 msec	8 (1.9)	2 (1.0)
	> 500 msec and increase from baseline > 60 msec	5 (1.2)	2 (1.0)
QTc Fridericia	n	417	202
	> 450 msec	55 (13.2)	12 (5.9)
	> 480 msec	15 (3.6)	2 (1.0)
	> 500 msec	5 (1.2)	1 (0.5)
	≤ 300 msec	0	0
	Increase from baseline > 30 msec	86 (20.6)	16 (7.9)
	Increase from baseline > 60 msec	10 (2.4)	2 (1.0)
	> 450 msec and increase from baseline > 30 msec	31 (7.4)	3 (1.5)
	> 450 msec and increase from baseline > 60 msec	6 (1.4)	1 (0.5)
	> 480 msec and increase from baseline > 30 msec	11 (2.6)	1 (0.5)
	> 480 msec and increase from baseline > 60 msec	4 (1.0)	1 (0.5)

	> 500 msec and increase from baseline > 30 msec	4 (1.0)	1 (0.5)
	> 500 msec and increase from baseline > 60 msec	3 (0.7)	1 (0.5)

Abbreviation: BSC = best supportive care; QTc = corrected QT interval.
Notes: Baseline was defined as the last nonmissing value prior to or on the first date of randomization and must have been prior to the date of first study drug administration.
The percentages were based on the number of patients (n) with nonmissing values of the specified parameters during the treatment period.
Treatment period was defined as the period from the first dose of study drug to the 37 days after the date of last study drug administration.
Source: Table 14.3.4.3.1.4.

11) 일본인 대상 안전성 추가분석

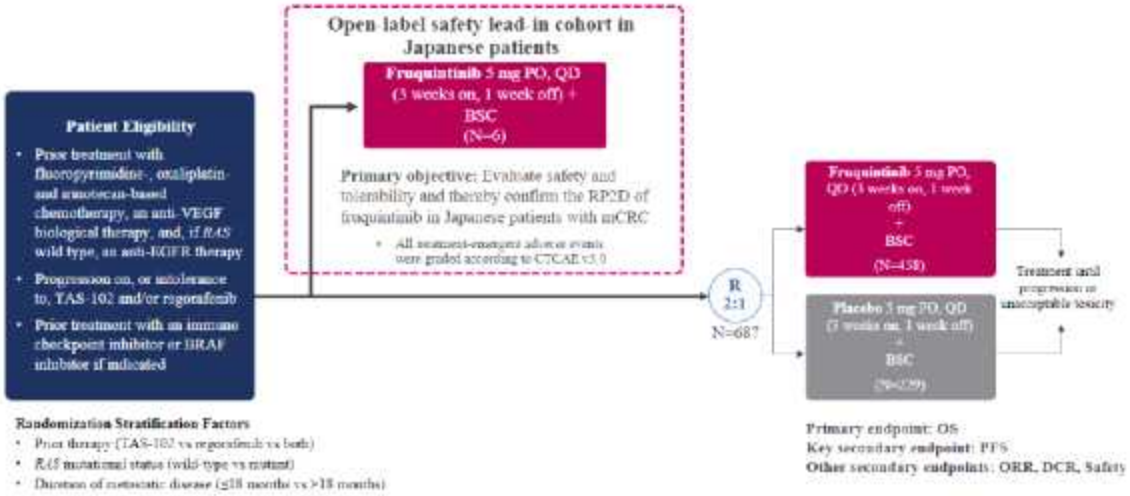
· 2019-013-GLOB1(FRESCO-2) 계획서와 별도로 일본인 대상으로 Japanese safety lead-in (JSL) 코호트로 안전성을 추가 분석함. Japanese Safety Lead-In (JSL) 코호트는 주요 핵심 3상인 FRESCO-2에 일부로, 안전성 및 내약성을 확인하여 RP2D를 확정하는 것이 목적이었음

· (1차 목적) 일본인 mCRC 환자 6명에서 프루퀸티닙의 RP2D를 확인하기 위한 안전성 및 내약성 평가

· (2차 목적) 프루퀸티닙의 PK 및 유효성 평가

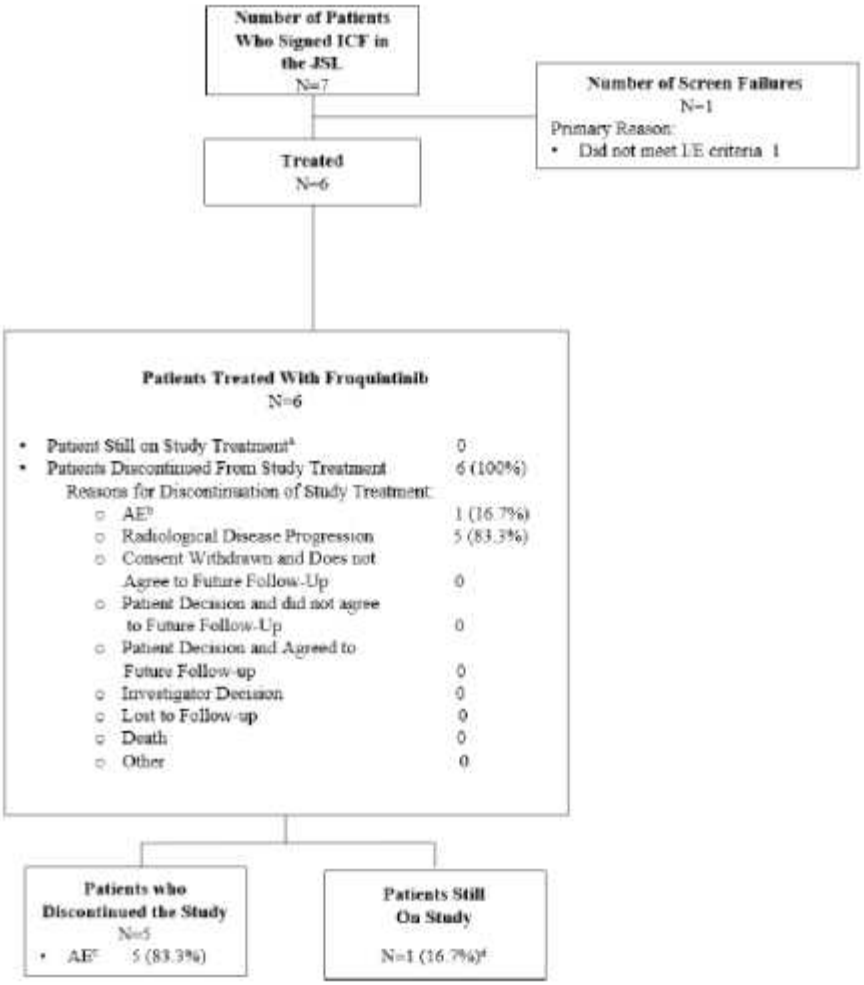
· (설계) 공개 코호트임. FRESCO-2 시험의 1차 유효성 평가 분석 DBL 이전에 통계분석계획이 수정되어 분석됨.

Figure 1: Schematic of FRESCO-2 Study Design and Japan Safety Lead-in Cohort



Abbreviations: BSC = best supportive care; BRAF = B-Raf proto-oncogene; CTCAE = common terminology criteria for adverse events; DCR = disease control rate; EGFR = epidermal growth factor receptor; mCRC = metastatic colorectal cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PO = orally; QD = once daily; R = randomization; RAS = rat sarcoma; RP2D = recommended phase 2 dose; TAS-102 = trifluridine/tipiracil; VEGF = vascular endothelial growth factor.

Figure 2: Patient Disposition (All Enrolled Patients)



Abbreviation: AE = adverse event; ICF = informed consent form; I/E = inclusion/exclusion; JSL = Japan Safety Lead-in; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Patients who received study drug but had missing end-of-treatment information were considered to be still on treatment.
[b] Patient experienced a serious TEAE of sudden death NOS while still receiving fruquintinib. The investigator deemed the TEAE of sudden death as unrelated to study drug.
[c] Patients with missing end-of-study information were considered to still be on study.
[d] Patient received 18 cycles of treatment, discontinued treatment due to radiological disease progression, and was still alive at data cutoff.
Note: Percentages were based on the number of patients who received the study treatment.
Source: Table 14.1.1.1.

· (인구학적정보) 연령 중앙값은 57.0세(범위 50.0 - 68.0), ≥ 65세는 2명(33.3%)이 있었고, 6명 모두는 일본인이었으며, 2명(33.3%)은 여성이고 4명(66.7%)은 남성이었음. mCRC로 최초 진단후 중앙값 53.24개월(범위 51.75 - 57.00)이었음. 이전 치료차수는 모두 > 3이었으며, 전이성에서 이전 치료차수는 > 3는 5명(83.3%)였음. 모든 대상자는 이전에 VEGF 억제제를 사용하였고, EGFR 억제제는 4명(66.7%)이 받은 적이 있었음. MSI-H/dMMR 면역억제제나 BRAF V600E 돌연변이에 따른 BRAF 억제제는 모든 환자가 사용한 적은 없었음

· (노출기간) 모든 대상자는 최소 2 cycles의 프루퀸티닙을 치료받았음. 노출 중앙값은 4.88개월 (범위 2.07 - 8.41 개월). 치료 주기 중앙값은 5 (범위 3 - 10 cycles).

Table 14: Summary of Treatment Exposure (Safety Population)

Parameter	Fruquintinib 5 mg + BSC (N = 6)
Total Duration of Exposure (Months)[a]	
Mean (SD)	6.41 (5.569)
Median (Q1, Q3)	4.88 (2.07, 8.41)
Min, Max	1.7, 16.6
Number of Cycles Treatment Received[b]	
Mean (SD)	7.17 (6.014)
Median (Q1, Q3)	5.00 (3.00, 10.00)
Min, Max	2, 18
Number of Cycles Treatment Received Categories, n (%)[b]	
1	0
2	1 (16.7)
3	1 (16.7)
4	1 (16.7)
5	0
6	1 (16.7)
> 6	2 (33.3)

Abbreviations: BSC = best supportive care; Max = maximum; Min = minimum; Q1 = 25% quantile; Q3 = 75% quantile; SD = standard deviation.
[a] Total duration of exposure was derived as (last dose date of study drug –first dose date of study drug + 8)/30.4375.
[b] The number of cycles in which at least 1 dose of study drug was taken.
Note: Percentages are based on the number of patients who received treatment unless otherwise specified.
Source: Table 14.1.5.1

· (유효성) 최종 분석시점에서 5명(83.3%)의 사망이 있었음. OS 중앙값은 7.2개월이었고, 9개월 생존율은 33.3%였음. PFS 중앙값은 4.7개월(95% CI, 1.9 – 14.8)이었고 3개월 및 6개월 생존율은 각각 66.7%, 33.3%이었음

Table 10: Overall Survival (Safety Population)

Statistics	Fruquintinib + BSC (N = 6)
Number of Patients Who Died, n (%)	5 (83.3)
Number of Patients Censored, n (%)	1 (16.7)
Censoring Reasons, n (%)	
Alive[a]	1 (100)
Lost to follow-up[a]	0
Withdrawal of consent[a]	0
OS (months)[b]	
25% percentile (95% CI)	6.6 (4.1, 7.6)
Median (95% CI)	7.2 (4.1, -)
75% percentile (95% CI)	9.4 (6.6, -)
Min, max	4.1, 17.5+
Probability (%) of Being Alive at (95% CI)[c]	
3 months	100.0 (100.0, 100.0)
6 months	83.3 (53.5, 100.0)
9 months	33.3 (0.0, 71.1)
12 months	16.7 (0.0, 46.5)
18 months	- (-, -)

Duration (Months) to Follow-up[b, d]	
25% percentile (95% CI)	17.5 (-, -)
Median (95% CI)	17.5 (-, -)
75% percentile (95% CI)	17.5 (-, -)
Min, max	4.1*, 17.5

Abbreviations: BSC = best supportive care; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; Max = maximum; Min = minimum; OS = overall survival; SE = standard error

* Indicates censored value.

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

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

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

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

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

Source: Table 14.2.1.1.2

Table 11: Progression-free Survival (Safety Population)

Statistics	Fruquintinib + BSC (N = 6)
Number of Patients Who Died or Had PD, n (%)	6 (100)
Number of patients who had PD, n (%)	5 (83.3)
Number of patients who died, n (%)	1 (16.7)
Number of Patients Censored, n (%)	0
Censoring Reasons, n (%)	
No baseline or postbaseline assessment[a]	0
Lost to follow-up without death or PD[a]	0
Withdrawal of consent without death or PD[a]	0
New antitumor therapy started prior to death or PD[a]	0
Death or PD occurred after ≥ 2 consecutive missed assessments[a]	0
No death or PD by the time of data cutoff for final analysis[a]	0
PFS (months)[b]	
25% percentile (95% CI)	2.2 (1.9, 5.7)
Median (95% CI)	4.7 (1.9, 14.8)
75% percentile (95% CI)	9.4 (2.2, 14.8)
Min, Max	1.9, 14.8
Probability (%) of Being Alive at (95% CI)[c]	
3 months	66.7 (28.9, 100.0)
6 months	33.3 (0.0, 71.1)
9 months	33.3 (0.0, 71.1)
12 months	16.7 (0.0, 46.5)
18 months	0 (0.0, 0.0)

Abbreviations: BSC = Best supportive care; CI = Confidence interval; HR = Hazard ratio; Max = Maximum; Min = Minimum; PD = Progressive disease; PFS = Progression-free survival; SE = Standard error

* Indicates censored value.

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

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

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

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

Percentages were based on the number of patients who received treatment unless otherwise specified.

Source: Table 14.2.2.1.1

Table 12: Summary of Best Overall Response, Objective Response Rate, and Disease Control Rate based on Investigator Assessment (Safety Population)

Parameter	Fruquintinib 5 mg + BSC (N = 6) n (%)
Best Overall Response	
CR	0
PR	0
SD	4 (66.7)
$CR_{Unconfirmed}$	0
$PR_{Unconfirmed}$	0
PD	2 (33.3)
NE	0
NA	0
ORR: CR + PR, n (%)	0
2-sided 95% CI*	0.0, 45.9
DCR: CR + PR + SD for at least 7 weeks, n (%)	4 (66.7)
2-sided 95% CI*	22.3, 95.7
ORR regardless of confirmation (ORR: any CR + any PR: regardless of confirmation), n (%)	0
2-sided 95% CI*	0.0, 45.9

Abbreviations: BOR = best overall response; BSC = best supportive care; CI = confidence interval; CR = complete response; DCR = disease control rate; ITT = intent to treat; NA = not applicable; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease; SE = standard error.

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

Note: Percentages are based on the number of patients who received treatment unless otherwise specified.

Source: Table 14.2.3.1

· (안전성) 6명(100.0%) 모두는 약물 관련성 있는 TEAEs가 보고됨. 3명(50.0%)은 ≥3등급 TEAE가 보고되었지만 약물관련성 있는 SAE는 없었음. 5명(83.3%)은 투여중단으로 이어지는 TEAEs가 보고되었고, 1명(16.7%)은 영구 중단 TEAE가 있었으며, 2명(33.3%)은 ≥3등급 중대한 TEAEs가 보고되었으며 이중 1명은 병인 불명의 사망이 있었으며 약물관련성 없었음.

Table 17: Overview of TEAEs (Safety Population)

Parameter	Fruquintinib 5 mg + BSC (N = 6) n (%) [e]
Patients With Any TEAEs	6 (100) [47]
CTCAE Grade ≥ 3	3 (50.0) [3]
Fruquintinib-related	6 (100) [35]
Leading to Fruquintinib Dose Reduction	2 (33.3) [2]
Leading to Fruquintinib Dose Interruption	5 (83.3) [8]
Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	1 (16.7) [1]
Fruquintinib-related Leading to Fruquintinib Dose Reduction	2 (33.3) [2]
Fruquintinib-related Leading to Fruquintinib Dose Interruption	4 (66.7) [6]
Fruquintinib-related Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	0
Leading to Death	1 (16.7) [1]
Patients With Any Serious TEAEs	2 (33.3) [2]
CTCAE Grade ≥ 3	2 (33.3) [2]
Fruquintinib-related SAEs	0
SAEs Leading to Fruquintinib Dose Reduction	0
SAEs Leading to Fruquintinib Dose Interruption	1 (16.7) [1]
SAEs Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	1 (16.7) [1]
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) [1]
Patients With Any Treatment emergent AESIs	6 (100) [26]
AESIs CTCAE Grade ≥ 3	1 (16.7) [1]
Serious	0
Fruquintinib-related AESIs	6 (100.0) [23]
AESIs Leading to Fruquintinib Dose Reduction	1 (16.7) [1]
AESIs Leading to Fruquintinib Dose Interruption	4 (66.7) [5]
AESIs Leading to Fruquintinib Treatment Discontinuation	0
Treatment-related AESIs Leading to Fruquintinib Dose Reduction	1 (16.7) [1]
Treatment-related AESIs Leading to Fruquintinib Dose Interruption	4 (66.7) [5]
Treatment-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; COVID-19 = coronavirus disease of 2019; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; [e] = number of 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

Table 18: TEAEs Reported by PT, CTCAE Grade, and Relatedness to Study Treatment (Safety Population)

Preferred Term	Number of Patients (%)			
	Fruquintinib + BSC (N=6)			
	All TEAEs (Regardless of Causality)		Related TEAEs	
	Any Grade	Grade ≥ 3[a]	Any Grade	Grade ≥ 3
Patients With Any TEAE	**6 (100)**	**3 (50.0)**	**6 (100)**	**0**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0
Diarrhea	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0
Urinary Tract Infection	2 (33.3)	0	0	0
Abdominal Pain Upper	1 (16.7)	0	0	0
ALT Increased	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Anorectal Discomfort	1 (16.7)	0	0	0
Back Pain	1 (16.7)	0	0	0
Blood Bilirubin Increased	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Cheilitis	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Contrast Media Allergy	1 (16.7)	0	0	0
Decreased Appetite	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Dysphonia	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Epigastric Discomfort	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Hypertension	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Hyperuricaemia	1 (16.7)	0	0	0
Hypothyroidism	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Liver Disorder	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Malaise	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Nausea	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Oedema Peripheral	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Pneumothorax	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Proteinuria	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Pyrexia	1 (16.7)	0	0	0
Rash	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Stomatitis	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0
Sudden Death	1 (16.7)	1 (16.7)[a]	0	0
Wound Complication	1 (16.7)	0	0	0

Abbreviations: AE = Adverse event; ALT = Alanine aminotransferase; BSC = Best supportive care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; 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 fruquintinib

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.

Sources: Table 14.3.1.2.1 and Table 14.3.1.2.3

· (결론) 전반적으로 프루퀸티닙은 내약성있는 안전성 프로파일을 보였으며 DLT를 보이지 않았음.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 비핵심임상시험				

1. [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 시험기간: 2014.12.08.~2017.01.17.(DCO)				
3상	(중국, 28개 기관) 최소 2차 항암화학요법에 실패한 mCRC 성인 환자 416명 (시험군 278명, 위약군 138명)	프루퀸티닙 또는 위약 5mg PO QD 3주 투약, 1주 휴약 (28일 치료 주기)	유효성, 안전성	<유효성> (1차) 전체생존(OS) : 위약군 대비 프루퀸티닙 치료군 환자들에서 OS가 통계적 및 임상적으로 유의미하게 개선되었음(HR 0.65, 95% CI 0.51-0.83, 층화시킨 로그순위 검정 p<0.001) (2차) PFS (시험자의 평가에 따른 PFS), ORR, DCR, DoR, 및 SD 지속기간 PFS의 통계적으로 유의한 개선을 보여줌(층화시킨 HR 0.26, 95% CI 0.21-0.34, 층화시킨 로그순위 검정 p<0.001). 프루퀸티닙군 PFS 중앙값 3.71개월(95% CI 3.65-4.63), 위약군 PFS 중앙값 1.84개월(95% CI 1.81-1.84) <안전성> FRESCO 연구와 FRESCO-2 연구 통합 - 두 시험 모두에서 TEAEs, 약물관련된 TEAEs, 3등급 이상 TEAEs, 투여 중단 또는 감량을 초래한 TEAEs 발생률은 위약군 보다 프루퀸티닙군에서 더 높았음 - 중대한 TEAEs 및 치료중단 발생률은 FRESCO 시험에서는 프루퀸티닙군이 위약군보다 높았지만, FRESCO-2 시험에서는 유사하였음. 반대로 사망을 초래한 TEAEs 발생률은 FRESCO시험에서 시험군간 유사하였지만, FRESCO-2 시험에서는 프루퀸티닙군 보다 위약군에서 더 높았음

- [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

- (목적) 이전에 최소 2차 이상 항암화학요법에 실패한 mCRC가 있는 성인 환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가
- (설계) 총 416명의 환자가 중국 전역에 소재한 28곳의 시험기관에서 프루퀸티닙 또는 위약 5 mg PO QD + BSC 3/1 요법(치료 주기당 28일)에 2:1 비(프루퀸티닙:위약)로 무작위배정되어 PD, 사망, 견딜 수 없는 독성, 동의 철회, 치료 중단이 시험대상자를 위한 최선의 이익이라고 주치의가 판단한 시점, 또는 치료 중단에 대한 기타 기준이 충족한 시점까지 치료를 받았음. 무작위배정은 VEGF 억제제의 이전 사용과 K-Ras 유전자 상태(야생형/변이형)에 따라 층화되었음.
- (선정제외기준) 적격한 환자는 연령이 ≥18세 ~ 75세였고, 조직학 및/또는 세포학적으로 mCRC(IV기) 진단을 받아야 했고, RECIST v1.1에서 정의한 측정가능한 병변이 있고, 좌심실구혈률이 ≥ 50%이고, ECOG PS는 0 또는 1이었음. 환자는 5-FU, 옥살리플라틴 및 이리노테칸을 포함한 최소 2차수의 표준 항암화학요법을 실패했어야 했음. EGFR 억제제(세툭시맙, 파니투무맙) 또는 VEGF 억제제와 같은 표적 약물과 항암화학요법의 병용을 포함한 이전 항암 치료 요법이 허용되었음. 환자는 등록 전 4주 내에 항암화학요법이나 방사선치료, 면역요법, 생물학적 또는 호르몬 요법을 받았거나 VEGFR 억제제로 치료를 받지 않았어야 했음
- (인구학적 특성) 연령 중앙값은 프루퀸티닙 치료군에서 55.0세, 위약 치료군에서 57.0세, <65세 환자의 백분율은 프루퀸티닙 치료군에서 82.0%, 위약 치료군에서 79.7%, 모든 환자는 아시아인이었고 대다수는 남성(프루퀸티닙 치료군에서 56.8% vs 위약 치료군에서 70.3%), 베이스라인 ECOG PS가 1(프루퀸티닙[72.3%] 및 위약[73.2%]), 대다수의 환자는 ≤ 3차수의 요법으로 전이 치료를 받았으며, 그 비율은 프루퀸티닙 치료군에서 79.5%, 위약 치료군에서 77.5%였다. 프루퀸티닙 치료군 및 위약 치료군 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 치료군(56.5%)과 위약 치료군(53.6%)에서 유사하였음
- (노출기간) 노출 기간 중앙값은 프루퀸티닙 치료군에서 3.68개월, 위약군에서 1.84개월. 치료받은 주기의 횟수 중앙값은 프루퀸티닙 치료군에서 4.0회, 위약군에서 2.0회

- (DCO) 2017.1.17.
- (유효성) (1차) OS, (2차) PFS, ORR, DCR, DOR, SD
  : (1차) 프루퀸티닙 치료군 환자와 위약 치료군 환자 간에 OS는 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선(층화된 HR: 0.65[95% CI: 0.51, 0.83]; 층화된 로그-순위 P < .001)을 보였음. 치료 경험이 많은 불응성 mCRC 환자에서 위약과 비교해 프루퀸티닙 투여 시에 사망 위험이 35% 감소함. OS 중앙값은 프루퀸티닙 치료군에서 9.3개월(95% CI: 8.18, 10.45), 위약 치료군에서 6.6개월(95% CI: 5.88, 8.11)로 프루퀸티닙 치료군은 2.7개월 OS 증가를 나타냄
  : (2차) 위약 치료군과 비교해 프루퀸티닙 치료군에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 PFS(시험자 평가) 개선(층화된 HR: 0.26[95% CI: 0.21, 0.34]; 층화된 로그-순위 P < .001)이 관찰되었는데, 즉 위약군과 비교해 프루퀸티닙 치료군에서 74% 감소하였음. 프루퀸티닙 치료군에서 PFS 중앙값은 3.71개월(95% CI: 3.65, 4.63)이었던 반면 위약군에서는 1.84개월(95% CI: 1.81, 1.84)이었음
  : 프루퀸티닙 치료군에서 시험자 평가에 따라 CR 및 PR을 달성한 환자의 수는 각각 1명(0.4%)과 12명(4.3%)이었음. 위약군에서 CR 또는 PR을 달성한 환자는 없었음. SD를 달성한 환자의 수는 위약 치료군(17명[12.3%])보다 프루퀸티닙 치료군(160명[57.6%])에서 더 많았음. 프루퀸티닙의 ORR(13명[4.7%]; P = .012)은 위약 치료군(0명)보다 유의하게 더 높았음. 프루퀸티닙 치료군의 DCR(173명[62.2%]; P < .001)은 위약 치료군(17명[12.3%])보다 유의하게 더 높았음

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.

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.

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.

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[g]	0	0
PFS (months)[g], median (95% CI)[h]	3.71 (3.65, 4.63)	1.84 (1.81, 1.84)
Stratified HR (95% CI)[i]	0.26 (0.21, 0.34)	
P value[j] of stratified log-rank test	< .001	
Probability (%) of PFS (95% CI)		
1 month	97.4% (0.955, 0.993)	83.7% (0.773, 0.901)
3 months	63.0% (0.572, 0.688)	11.3% (0.058, 0.169)
6 months	26.4% (0.210, 0.319)	2.4% (0.000, 0.051)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Source: FRESCO CSR, Table 13.

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	

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

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

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

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

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

Source: FRESCO CSR, Table 14 and Table 15.

- (안전성) 프루퀸티닙 투여군에서 274명(98.6%)에서 4,410건, 위약군에서 121명(88.3%)에서 824건의 TEAE가 발생함. 3등급 이상의 TEAE 발생률은 프루퀸티닙군(61.2%)에서 위약군(19.7%)보다 높았음. 프루퀸티닙군에서 약물관련 3등급 이상의 TEAE 발생률도 위약군보다 높았음(46.0% 대 7.3%). 연구자가 약물관련이 있다고 판단한 TEAE의 발생률은 프루퀸티닙 투여군 266명(95.7%), 위약군 97명(70.8%)이었음. 프루퀴티닙 투여군에서 약물관련된 가장 흔한(≥10%) TEAE는 고혈압(55.4%), 수족증후군(49.3%), 단백뇨(42.1%), 발성장애(36.0%), 갑상선 자극호르몬 상승(24.8%), AST 상승(23.0%), 설사 및 총 빌리루빈 상승(둘 다 20.1%), ALT 상승(18.0%), 구내염(16.9%), 식욕 감소(16.2%), 갑상선 기능 저하증(15.5%), 혈소판 감소증(13.3%), 대변 잠혈 양성 및 피로(둘 다 11.9%), 체중 감소(11.2%)이었음. 프루퀸티닙군에서 최소 1건의 SAE를 경험한 대상자가 위약군보다 높았음. 프루퀸티닙 투여군 15.5%(43명)에서 56건, 위약군 5.8%(8명)에서 11건의 SAE를 경험했음. 프루퀸티닙군 6.1%, 위약군 1.5%가 약물관련이 있는 SAE를 경험했음. 프루퀸티닙 투여군에서 가장 많이 보고된 TEAE는 장폐색(2.5%), 폐감염(1.1%)이었음. 프루퀸티닙 투여군에서 다른 SAE의 발생률은 1% 미만이었음.

  프루퀸티닙군 27명(9.7%), 위약군 13명(9.5%)이 치료 중 사망함. 프루퀸티닙 투여군 9명(3.2%), 위약군 2명(1.5%)에서 사망으로 이어지는 TEAES가 있었음. 사망으로 이어진 TEAE 중에서 프루퀸티닙 투여군에서 약물관련이 있을 가능성이 있는 것으로 확인된 TEAE는 폐 감염, 위장 출혈 및 하부 호흡기관 진균 감염이었으며, 위약군에서 사망으로 이어지는 TEAE는 약물과 전혀 관련이 없는 것으로 간주했음.

  프루퀸티닙 투여군 42명(15.1%)에서 42건, 위약군 8명(5.8%)에서 8건의 TEAE를 경험했음. 프루퀸티닙 투여군에서 약물 중단으로 이어진 가장 많이 보고된 TEAE는 간부전(4명, 1.4%), 단백뇨 및 장 폐쇄(둘 다 3명, 1.1%)이었음. 프루퀸티닙 투여군 98명(35.3%)에서 169건, 위약군 14명(10.2%)에서 20건의 약물 중단으로 이어지는 TEAE

이었음. 프루퀸티닙 투여군 67명(24.1%)에서 81건, 위약군 6명(4.4%)에서 6건의 용량 감소로 이어지는 TEAE 이었음. 프루퀸티닙 투여군에서 약물 중단 또는 용량 감소로 이어진 가장 많이 보고된 TEAE는 수족증후군(13.3%), 단백뇨(9.7%), 혈소판 감소증(5.4%)이었음

특별한 관심을 끄는 부작용(AESI)로는 간 손상, 출혈, 고혈압, 갑상선 기능 장애, 단백뇨, 피부 독성, 심근 허혈 및 경색, 동맥 또는 정맥 혈전증, 위장 천공이었음. 프루퀸티닙군 257명(92.4%), 위약군 74명(54.0%)에서 AESI가 보고됨. 프루퀸티닙군에서 1회 이상의 AESI를 경험한 환자 비율은 위약군보다 높았음. 프루퀸티닙 투여군에서 일반적인 AESI(>10%)에는 출혈, 고혈압, 피부 독성, 단백뇨 및 갑상선 기능 장애가 포함되었으며, 주로 1~2등급이었음. 발생률이 2% 이상인 3등급 AESI는 고혈압, 피부 독성 및 단백뇨이었음

프루퀸티닙군 9명(3.2%), 위약군 2명(1.5%)에서 간 손상 사례를 보고했음. 3등급 간 손상 사건이 발생률은 두 군 간에 비슷했고(양군 모두 1명), 4등급 또는 5등급 사건에 대한 보고는 없었음. 보고된 11건의 간 손상 사건 중, 프루퀸티닙군에서 간 전이가 없는 대상자에서 발생한 2건 이외에, 나머지 9건(프루퀸티닙군 7명, 위약군 2명)은 간 전이가 있는 대상자에서 발생했음. 프루퀸티닙군의 첫 번째 간 손상 발생까지의 평균 시간은 위약군보다 길었으며, 프루퀸티닙군의 경우 113일, 위약군의 경우 29일이었음.

두 군에서 기타 AESI의 발생률(프루퀸티닙군 대 위약군)은 다음과 같음: 고혈압(61.2% 대 16.8%), 피부 독성(55.8% 대 5.8%), 단백뇨(53.6% 대 28.5%), 출혈(44.2% 대 21.9%), 갑상선 기능 장애(20.5% 대 5.8%), 심근 허혈 및 경색(2.5% 대 0.7%), 위장 천공(2.2% 대 0.7%) 및 동맥 또는 정맥 혈전증(0.7% 대 0.7%).

프루퀸티닙군에서 2명(0.7%)이 5등급 출혈을 보고했고, 2명(0.7%)이 4등급 위장 천공을 보고했음. 위약군 1명(0.7%)은 5등급 동맥 또는 정맥 혈전증을 보고했음. .

안전성 분석 세트에서는 프루퀸티닙군에서 188명(67.6%)이 사망했고, 위약군에서는 108명(78.8%)이 사망했음. 프루퀸티닙 투여군 178명(94.7%)의 사망 원인은 PD였음. SAE는 5명(2.7%)에게 사망[30041008], 객혈[30071029], 심장 및 뇌 질환[30101001] 및 진균 감염[30121002])이었음. 위약군 102명(94.4%)의 사망 원인은 PD였음

프루퀸티닙군의 주요 실험실 검사 결과 이상은 혈소판, 간 기능 관련 생화학 지표(ALT, AST, 혈액 빌리루빈), 소변 단백질 및 대변 잠혈에서 발생했음. ECG와 심장초음파검사에서는 유의미한 임상적 변화가 관찰되지 않았음. 프루퀸티닙군의 평균 수축기 혈압과 이완기 혈압은 치료 후 증가하는 경향을 보였지만, 위약군에서는 이러한 경향이 관찰되지 않았음. 프루퀸티닙은 다른 활력징후 지표(체온, 호흡 및 심박수)와 체중에 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었음

- 신청품목의 핵심 3상 임상시험은 FRESCO-2이며, FRESCO-2의 선정기준에 따라 효능효과 문구 수정하여 보완자료 제출되었므로 타당함. 비핵심 3상 임상시험자료(FRESCO)로 제출된 자료는 중국에서 실시한 임상으로 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙 치료받은 자는 포함되지 않아 신청사항과 상이한 임상시험임.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

단계	대상환자	투여약물/투여용량/투여기간	평가항목	결과
§ 보조 임상시험				
1. [2015-013-00US1] mCRC 환자에서 안전성, 내약성, 항암 활성 및 PK를 평가하는 제1/1b상, 공개, 용량 증가/용량 확장 시험 (FRESCO-2 및 FRESCO 가교시험)				
1/1b상	81명(미국)	프루퀸티닙 또는 위약 5mg PO QD 3주 투약, 1주 휴약 (28일 치료 주기)	안전성, PK 및 예비 유효성	<유효성> PFS 중앙값은 코호트 B에서 4.67개월(95% CI: 2.89, 4.86), 코호트 C에서 3.75개월(95% CI: 2.00, 5.49)이었음. OS 중앙값은 코호트 B에서 8.71개월(95% CI: 6.57, 11.47)이었고 코호트 C에서 10.64개월(95% CI: 5.16, 19.32)이었음. ORR은 코호트 B에서 2.4%(1명), 코호트 C에서 5.1%(2명)였음. DCRs은 코호트 B에서 68.3%(28명), 코호트 C에서 59.0%(23명)였음. DoR 중앙값은 코호트 B의 경우 4.04개월(95% CI: 추정불가, 추정불가)이었으며, 코호트 C의 경우 추정할 수 없었음(95% CI: 5.65, 추정불가)

				<안전성> 용량 증가 단계에서는 프루퀸티닙 3 mg 3/1 코호트와 프루퀸티닙 5 mg 3/1 코호트에 7명씩 등록되었음. 프루퀸티닙 3 mg 3/1 코호트에서 1명의 환자는 주기 2에 DLT(4등급 고혈압)를 경험하였음. 단일 코호트에서 1건의 DLT만 보고되었으며 최대허용용량(MTD)에는 도달하지 않았음. RP2D는 프루퀸티닙 5 mg 3/1로 결정되었으며, 이 용량은 용량 확장 단계에서 투여되었음
§ 추가 보조 임상시험				
2. [2012-013-00CH3] 서로 다른 2가지 용량(즉, 4 mg QD 연속투여 vs 5 mg QD 3/1)을 진행성 CRC 환자에서 비교하는 제1b상 무작위배정 비교/용량 확장 시험				
1b상	42명(중국)	프루퀸티닙 또는 위약 5mg PO QD 3주 투약, 1주 휴약 (28일 치료 주기)	안전성, PK 및 예비 유효성	<유효성> 최종 분석은 DCO일(2014년 10월 24일) 자료를 사용해 수행되었음. “5 mg, QD, 3/1” 치료군에 등록된 42명의 환자에서 OS 중앙값은 8.75개월이었으며 9개월 생존율은 47.6%였음. 16주 PFS 비율은 69.05%였고, PFS 중앙값은 5.71개월이었음. 종양 반응에 대한 평가가 가능한 39명의 환자에서 ORR은 10.3%(4명)이었고, DCR은 82.1%(32명)였음. BOR 측면에서 CR을 보인 환자는 없었고, 4명(10.3%)의 환자는 PR을 달성하였고, 28명(71.8%)의 환자는 SD을 보였으며, 7명(17.9%)의 환자는 PD를 보였음 <안전성> 모든 대상자는 이상반응이 보고되었으며, 23명(54.8%)은 3~5등급의 이상반응이 보고되었음. "5mg, QD, 3주 투여/1주 휴약" 투여군에서 약물관련 이상반응(≥30%)은 수족증후군(78.6%), 단백뇨(66.7%), 혈액갑상선자극호르몬(TSH)(61.9%), 발성장애(61.9%), 고혈압(57.1%), 무력증(54.8%), 설사(38.1%), 손발톱 병변(33%), 혈뇨 양성 및 식욕감소(31%)이었음. 약물관련 3등급 이상의 이상반응 중 3등급 고혈압 발생률이 가장 높았으며(21.4%), 나머지는 모두 10% 미만이었음. 약물관련 4등급 부작용은 없었음. 9명(21.4%)은 영구적인 중단을 겪었음. 21명(50%)은 일시적인 약물 중단/용량 감소가 보고되었고, 그 중 혈소판감소증, 수족증후군, 고혈압이 가장 흔한 것으로 나타났음. 약물관련 이상반응은 대부분 약물 중단/용량 감소 후에 회복됨. 9명(21.4%)은 11건의 SAE를 경험했음(5명 무작위 시험 등록, 4명 확장 시험에 등록). 약물관련 SAE로는 복부 절개 탈장의 표피 궤양, 좌측 전방 흉통, 간 기능 장애, 췌장염, 무력증, 식욕 부진, 호흡 곤란 및 객혈이 각각 1건이었음. 실험실 검사에서는 요로 잠혈, 요중 요단백, 갑상선 기능 검사에서 TSH 비정상의 발생률이 높았음. 심전도 이상 중에는 T파 이상, 동성빈맥의 발생률이 높았음. 약물 투여 후 대부분은 심장초음파에서 유의한 이상 소견을 보이지 않았으며, LVEF는 정상 범위 내에 있었음. 활력 징후의 변화는 주로 혈압 상승이었음.
3. [2012-013-00CH1] mCRC 환자에서 프루퀸티닙 + BSC와 위약 + BSC를 비교하는 제2상 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 시험				
2상	71명(중국)	프루퀸티닙 또는 위약 5mg PO QD 3주 투약, 1주 휴약 (28일 치료 주기)	유효성 및 안전성	<유효성> 최종 분석은 DCO일(2015년 11월 4일) 자료를 사용해 실시되었음. 프루퀸티닙으로 치료받은 환자에서 PFS는 통계적으로 유의하게 개선되었음(층화된 HR: 0.302; 95% CI: 0.154, 0.589; 층화된 로그-순위 P < .001). 환자의 수가 적어 비층화 분석도 수행되었음(비층화 HR: 0.353; 95% CI: 0.203, 0.615; P < .001). 프루퀸티닙 치료군의 PFS 중앙값은 4.73개월(95% CI: 2.858, 5.585)이었고 위약 치료군에서는 0.99개월(95% CI: 0.953, 1.577)이었음. 프루퀸티닙 치료군에서 CR을 달성한 환자는 없었으며, 1명(2.1 %)의 환자는 PR을 달성하였음. 위약 치료군에서는 어떤 환자도 CR 또는 PR을 달성하지 못하였음. DCR은 위약군(5명[20.8%])보다 프루퀸티닙

				치료군(32명[68.1%])에서 더 높았음. OS의 최종 분석에 따르면 OS는 프루퀸티닙 치료군에서 연장되었음(층화된 HR: 0.715; 95% CI: 0.382, 1.336; 층화된 로그-순위 P = .291). 비층화 분석에서 HR은 0.871(95% CI: 0.501, 1.514; P = .620)이었음. OS 중앙값은 프루퀸티닙 치료군에서 7.721개월(95% CI: 6.899, 10.283), 위약군에서 5.520개월(95% CI: 3.614, 11.302)이었음 <안전성> 71명의 안전성 분석 세트(SAS)를 기반으로 분석됨. 프루퀸티닙군은 모두(100.0%) 적어도 한 번의 TEAE를 경험한 반면, 위약군에서는 87.5%였음. 프루퀸티닙군에서 약물 중단, 약물 중단 및 용량 감소로 이어지는 TEAE를 경험한 피험자의 비율은 각각 14.9%, 34.0% 및 27.7%였음. 위약군에서는 각각 12.5%, 16.7% 및 0이었음. 약물관련 TEAE는 프루퀸티닙군 44명(93.6%), 위약군 14명(58.3%)이었음. 프루퀸티닙군에서 약물관련 가장 흔한 TEAE는 수족증후군(61.7%)이었고, 단백뇨, 쉰 목소리(각각 46.8%), 고혈압(44.7%), AST 증가(29.8%), 설사(29.8%), 갑상선자극호르몬 증가(25.5%), 구내염 및 피로(각 23.4%), ALT 증가(21.3%), 손발톱 변색, 식욕감소, 전반적인 불편감, 혈중 빌리루빈 증가(각 19.1%), 혈소판수 감소(각 19.1%) 17.0%)순이었음. 위약군에서 약물관련 가장 흔한 TEAE는 단백뇨(20.8%)와 식욕 감소(16.7%)였음. 프루퀴티닙군에서 약물관련 3등급 이상의 가장 흔한 TEAE는 고혈압(11건, 23.4%)과 수족 증후군(7건, 14.9%)이었음. 두군 모두 치료 관련 사망은 없었음. SAE는 프루퀸티닙군에서는 13명(27.7%), 위약군에서는 5명(20.8%)이었으며, 이 중 약물관련 있는 SAE는 프루퀸티닙군 7명(14.9%), 위약군 3명(12.5%)이었음. 프루퀸티닙군에서 약물관련 SAE에는 고혈압, 발열, 동맥색전증, 혈액 빌리루빈 증가 및 객혈이었음. 두군 모두에서 심각한 약물 유발 간 손상은 관찰되지 않았음(Hy의 법칙).

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 안전성 통합 분석을 실시함. 중국 및 비중국 시험대상자를 모두 포함하여 분석함
- 프루퀸티닙 또는 위약이 최적 보조 치료(BSC)와 함께 투여된 8건의 임상 단일요법 시험이 포함됨. 총 7건의 완료된 1상, 2상 및 3상 임상 단일요법 시험과 1건의 진행 중인 1상 임상 단일요법 시험(2015-013-00US1)이 포함됨. 이 8건의 시험 중 4건(2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1/FRESCO, 2019-013-GLOB1/FRESCO-2, 2012-013-00CH3)은 mCRC 환자를 등록하였고 2건(2014-013-00CH1, 2015-013-00CH1/FALUCA)은 진행성 비-편평 세포 비-소세포 폐암(NSCLC) 환자를 등록하였으며 용량 증량 단계가 있는 나머지 2건(2009-013-00CH1, 2015-013-00US1)은 서로 다른 유형의 암 환자를 등록하였고 특정 암 유형 환자를 등록한 요량 확장 코호트를 포함하였음
- 안전성 통합 분석은 3가지의 통합 안전성 분석군(ISAS)을 사용하여 통합됨[(ISAS-전이성 결장 직장암 (ISAS-mCRC), ISAS-확장형 mCRC (ISAS-Expanded mCRC), 전반적 프루퀸티닙(ISAS-Fruquintinib Overall))]
  - (ISAS-mCRC) 시험 약물(프루퀸티닙 또는 위약)을 적어도 1회 투여받은 무작위배정, 위약-대조, 이중눈가림 mCRC 시험 3건[2019-013-GLOB1(FRESCO-2)(DBL 2022년 7월 29일, DCO 2022년 6월 24일), 2013-013-00CH1(FRESCO)(DBL 2017년 2월 24일), 2012-013-00CH1(DBL 2015년 12월 4일)]
  - (ISAS-Expanded mCRC) 무작위배정, 이중눈가림 및 공개 임상에서 프루퀸티닙 5 mg을 각각의 28일 주기 동안 1일 1회 3주 투여/1주 휴식으로 투여받은 mCRC 환자 임상 7건[2019-013-GLOB1(FRESCO-2)(DBL 2022년 7월 29일, DCO 2022년 6월 24일), 2013-013-00CH1(FRESCO)(DBL 2017년 2월 24일), 2012-013-00CH1(DBL 2015년 12월 4일), 2009-013-00CH1 (DBL 2013년 1월 25일), 2012-013-00CH3(DBL 2015일 1월 16일), 2015-013-00US1 (파트 1 및 Cohort A, B 및 C의 경우 DBL은 2022년 3월 8일 및 DCO는 2022년 1월 14일; Cohort D 및 E의 경우 DBL은 2022년 7월 25일 및 DCO는 2022년 6월 24일), JSL of 2019-013-GLOB1/JSL of FRESCO-2(NCT04322539)

진행 중

- (ISAS-Fruquintinib Overall) FRESCO-2에 사용된 투여 일정(프루퀸티닙 5 mg을 각각의 28일 주기 동안 1일 1회 3주 투여/1주 휴식)에서 적응증에 상관없이 프루퀸티닙 단일요법을 적어도 1회 투여받은 모든 환자가 포함된 임상 8건[2019-013-GLOB1(FRESCO-2)(DBL 2022년 7월 29일, DCO 2022년 6월 24일), 2013-013-00CH1(FRESCO)(DBL 2017년 2월 24일), 2012-013-00CH1(DBL 2015년 12월 4일), 2009-013-00CH1 (DBL 2013년 1월 25일), 2012-013-00CH3(DBL 2015일 1월 16일), 2015-013-00US1 (파트 1 및 Cohort A, B 및 C의 경우 DBL은 2022년 3월 8일 및 DCO는 2022년 1월 14일; Cohort D 및 E의 경우 DBL은 2022년 7월 25일 및 DCO는 2022년 6월 24일), 2014-013-00CH1 (DBL 2017년 3월 9일), 2015-013-00CH1 (FALUCA)(DBL 2018년 11월 9일)]

통합분석군		치료범주	무작위배정/예정된 환자수	프루퀸티닙 또는 위약을 투여받은 환자수
ISAS-mCRC	환자	위약	392	391
		프루퀸티닙 5mg 3/1	786	781
ISAS-Expanded mCRC		프루퀸티닙 5mg 3/1	916	911
ISAS-Fruquintinib Overall		프루퀸티닙 5mg 3/1	1377	1371
ISAS-ClinPharm	건강인	프루퀸티닙 5mg 단일요법	100	100

Table 14: Summary of Study Drug Exposure

	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; PT = preferred term; 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

Table 15: Summary of Study Drug Adjustment ISAS—mCRC and ISAS-Expanded mCRC

Category	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 (%)
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 will be counted only once for the reason, and a patient with multiple reasons will be 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

Table 17: Summary of Demographics and Baseline Characteristics

Category	ISAS—mCRC		ISAS—Expanded mCRC
	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)
Race Category 1, n (%) [b]			
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 [c]	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/m²) [d]			
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; PT = preferred term; 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] Includes American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Other as recorded on the Demographics eCRF and patients with multiple races selected.

[d] 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

Table 19: Patients Who Had At Least 1 Prior Anticancer Medication by ATC and PT (Data presented for 10 PTs with highest incidence [≥ 19.4%] in ISAS—Expanded mCRC, decreasing frequency)

ATC Therapeutic Subgroup Preferred Term, n (%)	ISAS—mCRC		ISAS—Expanded mCRC
	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

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

Table 20: Summary of Disease History of Cancer

Category	ISAS—mCRC		ISAS—Expanded mCRC
	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)
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

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISAS = integrated safety analysis set; max = maximum; mCRC = metastatic colorectal cancer; min = minimum; PT = preferred term; Q1 = 25% percentile; Q3 = 75% percentile; SD = standard deviation

[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

Table 22: Summary of Patient Disposition

Category Parameter	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 (%)
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; PT = preferred term

[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

- (결과) 전체 TEAE, 중대한 AE 및 치료 중단으로 이어진 AE의 발생률은 프루퀸티닙 5 mg 3/1 군과 위약군 간에 유사했음.

Table 23: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events

Category, n (%) Parameter	ISAS—mCRC		ISAS—Expanded mCRC
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 781)	Placebo (N = 391)	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)	63 (6.9)
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)
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)

- (TEAE)(>10%)

Table 24: Treatment-Emergent Adverse Events Occurring With Incidences ≥ 10% at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) by PT, and CTCAE Grade (sorted by decreasing frequency for ISAS—Expanded mCRC, any CTCAE Grade)

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	770 (98.6)	489 (62.6)	355 (90.8)	151 (38.6)	899 (98.7)	578 (63.4)
Hypertension	349 (44.7)	134 (17.2)	44 (11.3)	5 (1.3)	426 (46.8)	164 (18.0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	255 (32.7)	66 (8.5)	12 (3.1)	0	315 (34.6)	76 (8.3)
Proteinuria	222 (28.4)	18 (2.3)	52 (13.3)	2 (0.5)	282 (31.0)	19 (2.1)
Dysphonia	204 (26.1)	0	16 (4.1)	0	255 (28.0)	0
Decreased appetite	207 (26.5)	19 (2.4)	64 (16.4)	4 (1.0)	253 (27.8)	20 (2.2)
Diarrhoea	194 (24.8)	27 (3.5)	35 (9.0)	0	240 (26.3)	34 (3.7)
Asthenia	195 (25.0)	37 (4.7)	56 (14.3)	9 (2.3)	223 (24.5)	39 (4.3)
Fatigue	144 (18.4)	26 (3.3)	54 (13.8)	5 (1.3)	180 (19.8)	29 (3.2)
Aspartate aminotransferase increased	141 (18.1)	14 (1.8)	39 (10.0)	6 (1.5)	172 (18.9)	17 (1.9)
Abdominal pain	134 (17.2)	24 (3.1)	55 (14.1)	9 (2.3)	163 (17.9)	32 (3.5)
Hypothyroidism	143 (18.3)	2 (0.3)	4 (1.0)	0	163 (17.9)	2 (0.2)
Constipation	125 (16.0)	2 (0.3)	36 (9.2)	2 (0.5)	154 (16.9)	2 (0.2)
Stomatitis	126 (16.1)	9 (1.2)	9 (2.3)	1 (0.3)	151 (16.6)	10 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	121 (15.5)	16 (2.0)	25 (6.4)	3 (0.8)	149 (16.4)	20 (2.2)
Blood thyroid stimulating hormone increased	114 (14.6)	0	7 (1.8)	0	145 (15.9)	0
Weight decreased	120 (15.4)	7 (0.9)	33 (8.4)	1 (0.3)	139 (15.3)	8 (0.9)
Blood bilirubin increased	116 (14.9)	21 (2.7)	35 (9.0)	16 (4.1)	132 (14.5)	24 (2.6)
Nausea	105 (13.4)	5 (0.6)	57 (14.6)	2 (0.5)	132 (14.5)	6 (0.7)
Arthralgia	95 (12.2)	7 (0.9)	14 (3.6)	0	123 (13.5)	8 (0.9)
Back pain	96 (12.3)	12 (1.5)	27 (6.9)	3 (0.8)	115 (12.6)	13 (1.4)
Vomiting	95 (12.2)	7 (0.9)	42 (10.7)	4 (1.0)	113 (12.4)	8 (0.9)
Cough	89 (11.4)	1 (0.1)	36 (9.2)	1 (0.3)	110 (12.1)	1 (0.1)
Pyrexia	85 (10.9)	4 (0.5)	35 (9.0)	0	100 (11.0)	5 (0.5)
Platelet count decreased	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; PT = preferred term
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

- (치료 관련 TEAE)

Table 25: Treatment-Related TEAEs Occurring with Incidences ≥ 5% at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) by SOC, PT, and CTCAE Grade (sorted by decreasing frequency for ISAS—Expanded mCRC, any CTCAE Grade)

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 treatment-related TEAE	705 (90.3)	318 (40.7)	243 (62.1)	41 (10.5)	828 (90.9)	381 (41.8)
Gastrointestinal disorders	**394 (50.4)**	**61 (7.8)**	**89 (22.8)**	**4 (1.0)**	**458 (50.3)**	**74 (8.1)**
Diarrhoea	150 (19.2)	25 (3.2)	20 (5.1)	0	182 (20.0)	30 (3.3)
Stomatitis	118 (15.1)	8 (1.0)	6 (1.5)	0	141 (15.5)	9 (1.0)
Nausea	55 (7.0)	3 (0.4)	29 (7.4)	1 (0.3)	73 (8.0)	4 (0.4)
Vomiting	48 (6.1)	3 (0.4)	18 (4.6)	1 (0.3)	57 (6.3)	4 (0.4)
Investigations	**333 (42.6)**	**50 (6.4)**	**83 (21.2)**	**10 (2.6)**	**411 (45.1)**	**67 (7.4)**
Blood thyroid stimulating hormone increased	98 (12.5)	0	6 (1.5)	0	128 (14.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	102 (13.1)	4 (0.5)	19 (4.9)	3 (0.8)	120 (13.2)	4 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	82 (10.5)	7 (0.9)	14 (3.6)	2 (0.5)	100 (11.0)	8 (0.9)
Blood bilirubin increased	77 (9.9)	8 (1.0)	13 (3.3)	4 (1.0)	90 (9.9)	10 (1.1)
Platelet count decreased	66 (8.5)	8 (1.0)	5 (1.3)	1 (0.3)	77 (8.5)	8 (0.9)
Weight decreased	53 (6.8)	4 (0.5)	12 (3.1)	0	62 (6.8)	5 (0.5)
Occult blood positive	40 (5.1)	0	9 (2.3)	0	49 (5.4)	0
Blood alkaline phosphatase increased	33 (4.2)	4 (0.5)	9 (2.3)	2 (0.5)	48 (5.3)	7 (0.8)
White blood cell count decreased	34 (4.4)	0	3 (0.8)	0	46 (5.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**330 (42.3)**	**67 (8.6)**	**33 (8.4)**	**0**	**397 (43.6)**	**75 (8.2)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	251 (32.1)	65 (8.3)	12 (3.1)	0	307 (33.7)	73 (8.0)
Rash	44 (5.6)	0	6 (1.5)	0	59 (6.5)	0
General disorders and administration site conditions	**334 (42.8)**	**51 (6.5)**	**87 (22.3)**	**6 (1.5)**	**390 (42.8)**	**57 (6.3)**
Asthenia	140 (17.9)	24 (3.1)	38 (9.7)	3 (0.8)	166 (18.2)	25 (2.7)
Fatigue	107 (13.7)	20 (2.6)	32 (8.2)	1 (0.3)	129 (14.2)	23 (2.5)
Mucosal inflammation	58 (7.4)	2 (0.3)	6 (1.5)	0	59 (6.5)	2 (0.2)
Vascular disorders	**313 (40.1)**	**123 (15.7)**	**39 (10.0)**	**6 (1.5)**	**377 (41.4)**	**151 (16.6)**
Hypertension	308 (39.4)	120 (15.4)	36 (9.2)	5 (1.3)	372 (40.8)	148 (16.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**243 (31.1)**	**5 (0.6)**	**36 (9.2)**	**2 (0.5)**	**295 (32.4)**	**8 (0.9)**
Dysphonia	185 (23.7)	0	14 (3.6)	0	229 (25.1)	0
Epistaxis	37 (4.7)	0	4 (1.0)	0	50 (5.5)	0
Renal and urinary disorders	**229 (29.3)**	**19 (2.4)**	**58 (14.8)**	**2 (0.5)**	**281 (30.8)**	**20 (2.2)**
Proteinuria	202 (25.9)	17 (2.2)	48 (12.3)	1 (0.3)	254 (27.9)	18 (2.0)
Metabolism and nutrition disorders	**189 (24.2)**	**19 (2.4)**	**49 (12.5)**	**6 (1.5)**	**238 (26.1)**	**25 (2.7)**
Decreased appetite	127 (16.3)	9 (1.2)	34 (8.7)	2 (0.5)	153 (16.8)	10 (1.1)
Endocrine disorders	**128 (16.4)**	**2 (0.3)**	**5 (1.3)**	**0**	**141 (15.5)**	**2 (0.2)**
Hypothyroidism	117 (15.0)	2 (0.3)	4 (1.0)	0	130 (14.3)	2 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**97 (12.4)**	**8 (1.0)**	**13 (3.3)**	**1 (0.3)**	**128 (14.1)**	**9 (1.0)**
Arthralgia	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; PT = preferred term; SOC = system organ class

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

- (사망으로 이어진 AE)

Table 26: TEAEs Leading to Death at PT level (for ISAS—Expanded mCRC) by SOC and PT (sorted by SOC, PT, decreasing frequency for ISAS—Expanded mCRC)

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 (%)
Patients with any TEAE leading to death	60 (7.7)	49 (12.5)	64 (7.0)
General disorders and administration site conditions	35 (4.5)	35 (9.0)	37 (4.1)
Disease progression	26 (3.3)	27 (6.9)	26 (2.9)
Death	2 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.3)
Condition aggravated	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
General physical health deterioration	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	2 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Sudden death	1 (0.1)	2 (0.5)	2 (0.2)
Infections and infestations	8 (1.0)	1 (0.3)	9 (1.0)
Pneumonia	4 (0.5)	0	4 (0.4)
Sepsis	1 (0.1)	0	2 (0.2)
Bacterial infection	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Lower respiratory tract infection fungal	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Septic shock	1 (0.1)	0	1 (0.1)
COVID-19	0	1 (0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**5 (0.6)**	**5 (1.3)**	**6 (0.7)**
Haemoptysis	2 (0.3)	0	3 (0.3)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pneumothorax	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Pulmonary embolism	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.1)
Dyspnoea	0	1 (0.3)	0
Interstitial lung disease	0	1 (0.3)	0
Respiratory distress	0	1 (0.3)	0
Respiratory failure	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorders	**4 (0.5)**	**1 (0.3)**	**4 (0.4)**
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Intestinal perforation	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Subileus	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Intestinal obstruction	0	1 (0.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**3 (0.4)**	**2 (0.5)**	**3 (0.3)**
Lung cancer metastatic	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Metastases to liver	1 (0.1)	0	1 (0.1)

Tumour invasion	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Malignant neoplasm progression	0	1 (0.3)	0
Neoplasm progression	0	1 (0.3)	0
Hepatobiliary disorders	**2 (0.3)**	**2 (0.5)**	**2 (0.2)**
Biliary obstruction	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Hepatic failure	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.1)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**2 (0.2)**
Cerebral infarction	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Encephalopathy	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Coma hepatic	**0**	**1 (0.3)**	**0**
Investigations	**1 (0.1)**	**0**	**1 (0.1)**
Blood bilirubin increased	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Cardiac disorders	**0**	**1 (0.3)**	**0**
Cardiac arrest	0	1 (0.3)	0
Vascular disorders	**0**	**1 (0.3)**	**0**
Shock	0	1 (0.3)	0

AE = adverse event; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; PT = preferred term; SOC = system organ class
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 (i.e. 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 5.3.2.14.1

- (심각한 TEAE)

Table 27: Serious TEAEs Occurring in More than 5 Patients (≥ 0.7% incidence) at PT level (for ISAS—Expanded mCRC) by SOC, PT, and CTCAE Grade (sorted by SOC, PT, decreasing frequency for ISAS—Expanded mCRC, any CTCAE Grade)

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 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	**79 (10.1)**	**69 (8.8)**	**28 (7.2)**	**28 (7.2)**	**94 (10.3)**	**83 (9.1)**
Intestinal obstruction	16 (2.0)	14 (1.8)	7 (1.8)	7 (1.8)	16 (1.8)	14 (1.5)
Abdominal pain	8 (1.0)	8 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)	14 (1.5)	14 (1.5)
Small intestinal obstruction	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (0.9)	7 (0.8)
General disorders and administration site conditions	**55 (7.0)**	**48 (6.1)**	**41 (10.5)**	**39 (10.0)**	**61 (6.7)**	**54 (5.9)**
Disease progression	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	10 (1.3)	10 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	10 (1.1)	10 (1.1)
Asthenia	6 (0.8)	5 (0.6)	0	0	7 (0.8)	6 (0.7)
Pyrexia	7 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.5)	0	7 (0.8)	2 (0.2)
Infections and infestations	**32 (4.1)**	**31 (4.0)**	**13 (3.3)**	**13 (3.3)**	**43 (4.7)**	**42 (4.6)**
Pneumonia	11 (1.4)	10 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	14 (1.5)	13 (1.4)
Sepsis	5 (0.6)	5 (0.6)	0	0	7 (0.8)	7 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**19 (2.4)**	**18 (2.3)**	**12 (3.1)**	**11 (2.8)**	**26 (2.9)**	**24 (2.6)**
Dyspnoea	6 (0.8)	6 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	9 (1.0)	9 (1.0)

Hepatobiliary disorders	**19 (2.4)**	**18 (2.3)**	**10 (2.6)**	**9 (2.3)**	**24 (2.6)**	**22 (2.4)**
Hepatic function abnormal	4 (0.5)	3 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.7)	4 (0.4)
Renal and urinary disorders	**16 (2.0)**	**14 (1.8)**	**3 (0.8)**	**3 (0.8)**	**17 (1.9)**	**14 (1.5)**
Acute kidney injury	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.7)	5 (0.5)
Vascular disorders	**15 (1.9)**	**15 (1.9)**	**4 (1.0)**	**4 (1.0)**	**17 (1.9)**	**17 (1.9)**
Hypertension	10 (1.3)	10 (1.3)	0	0	12 (1.3)	12 (1.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**14 (1.8)**	**11 (1.4)**	**3 (0.8)**	**3 (0.8)**	**15 (1.6)**	**12 (1.3)**
Back pain	7 (0.9)	6 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.8)	6 (0.7)
Investigations	**9 (1.2)**	**7 (0.9)**	**5 (1.3)**	**4 (1.0)**	**10 (1.1)**	**8 (0.9)**
Blood bilirubin increased	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; ISAS = integrated safety analysis set; mCRC = metastatic colorectal cancer; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class
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.
Source: Table ISS 5.3.3.1.2 and Table ISS 5.3.3.2.2

- (심각한 치료관련 TEAE)

Table 28: Serious Treatment-related TEAEs Occurring in More than 2 Patients (≥ 0.3% incidence) at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) by SOC, PT, and CTCAE Grade (sorted by SOC, PT, decreasing frequency for ISAS—Expanded mCRC, any CTCAE Grade)

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 serious treatment-related TEAE	67 (8.6)	54 (6.9)	13 (3.3)	11 (2.8)	82 (9.0)	67 (7.4)
Gastrointestinal disorders	**24 (3.1)**	**19 (2.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**27 (3.0)**	**22 (2.4)**
Intestinal perforation	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Vascular disorders	**13 (1.7)**	**13 (1.7)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**15 (1.6)**	**15 (1.6)**
Hypertension	10 (1.3)	10 (1.3)	0	0	12 (1.3)	12 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**5 (0.6)**	**4 (0.5)**	**2 (0.5)**	**2 (0.5)**	**7 (0.8)**	**6 (0.7)**
Pulmonary embolism	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Infections and infestations	**5 (0.6)**	**4 (0.5)**	**0**	**0**	**5 (0.5)**	**4 (0.4)**
Pneumonia	4 (0.5)	3 (0.4)	0	0	4 (0.4)	3 (0.3)
Hepatobiliary disorders	**2 (0.3)**	**1 (0.1)**	**0**	**0**	**4 (0.4)**	**3 (0.3)**
Hepatic function abnormal	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; PT = preferred term; SOC = system organ class
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 and Table ISS 5.3.3.5.2.1

- (ADR)

Table 23.1.2.1.2
Adverse Drug Reactions
ISAS - Expanded mCRC

Footnotes
1 Hypertension includes Blood pressure diastolic increased, Blood pressure increased, Diastolic hypertension, Hypertension, Hypertensive crisis
2 Diarrhea includes Diarrhoea
3 Stomatitis includes Aphthous ulcer, Gingival ulceration, Mouth ulceration, Stomatitis, Tongue ulceration
4 Gastrointestinal Haemorrhage includes Anal haemorrhage, Anastomotic haemorrhage, Gastric haemorrhage, Gastrointestinal haemorrhage, Haematochezia, Haemorrhoidal haemorrhage, Intestinal haemorrhage, Lower gastrointestinal haemorrhage, Rectal haemorrhage, Upper gastrointestinal haemorrhage
5 Oral Pain includes Gingival pain, Oral pain, Toothache
6 Pancreatic enzymes increased includes Amylase increased, Hyperamylasaemia, Hyperlipasaemia, Lipase increased
7 Gastrointestinal Perforation includes Gastric perforation, Gastric ulcer perforation, Gastrointestinal perforation, Intestinal perforation, Large intestine perforation, Rectal perforation, Small intestinal perforation
8 Pancreatitis includes Pancreatitis, Pancreatitis acute
9 Anorexia includes Decreased appetite, Weight decreased
10 Palmar-plantar erythrodysaesthesia includes Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
11 Rash includes Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic
12 Proteinuria includes Albuminuria, Protein urine present, Proteinuria
13 Dysphonia includes Aphonia, Dysphonia
14 Throat Pain includes Laryngeal discomfort, Laryngeal pain, Oropharyngeal discomfort, Oropharyngeal pain
15 Hypothyroidism includes Blood thyroid stimulating hormone increased, Hypothyroidism
16 Musculoskeletal Discomfort includes Bone pain, Muscle spasms, Musculoskeletal chest pain, Musculoskeletal pain, Neck pain, Pain in extremity
17 Thrombocytopenia includes Platelet count decreased, Thrombocytopenia
18 Leukopenia includes Leukopenia, White blood cell count decreased
19 Neutropenia includes Neutropenia, Neutrophil count decreased
20 Upper Respiratory Tract Infection includes Nasopharyngitis, Pharyngitis, Upper respiratory tract infection

Table 23.1.2.1.2
Adverse Drug Reactions
ISAS - Expanded mCRC

Primary System Organ Class Collapsed Preferred Term	Fruquintinib ISAS - Expanded mCRC N=911 n (%) All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade >=3	Grade 3/4
Subjects with any adverse drug reaction	873 (95.8)	382 (41.9)	16 (1.8)	7 (0.8)	405 (44.5)	398 (43.7)
Vascular Disorders	440 (49.3)	171 (18.8)	3 (0.3)	0	174 (19.1)	174 (19.1)
Hypertension[1]	449 (49.3)	171 (18.8)	3 (0.3)	0	174 (19.1)	174 (19.1)
Gastrointestinal Disorders	426 (46.8)	73 (8.0)	8 (0.9)	3 (0.3)	84 (9.2)	81 (8.9)
Diarrhea[2]	240 (26.3)	34 (3.7)	0	0	34 (3.7)	34 (3.7)
Stomatitis[3]	180 (19.8)	11 (1.2)	0	0	11 (1.2)	11 (1.2)
Gastrointestinal Haemorrhage[4]	61 (6.7)	10 (1.1)	0	2 (0.2)	12 (1.3)	10 (1.1)
Oral Pain[5]	52 (5.7)	0	0	0	0	0
Pancreatic enzymes increased[6]	37 (4.1)	12 (1.3)	4 (0.4)	0	16 (1.8)	16 (1.8)
Gastrointestinal Perforation[7]	13 (1.4)	7 (0.8)	4 (0.4)	1 (0.1)	12 (1.3)	11 (1.2)
Pancreatitis[8]	5 (0.5)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
General Disorders	411 (45.1)	68 (7.5)	1 (0.1)	0	69 (7.6)	69 (7.6)
Asthenia	223 (24.5)	38 (4.2)	1 (0.1)	0	39 (4.3)	39 (4.3)
General Disorders (cont.)						
Fatigue	180 (19.8)	29 (3.2)	0	0	29 (3.2)	29 (3.2)
Mucosal inflammation	63 (6.9)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Metabolism Disorders	356 (39.1)	33 (3.6)	2 (0.2)	0	35 (3.8)	35 (3.8)
Anorexia[9]	324 (35.6)	28 (3.1)	0	0	28 (3.1)	28 (3.1)
Hypokalaemia	63 (6.9)	7 (0.8)	2 (0.2)	0	9 (1.0)	9 (1.0)
Skin and Subcutaneous Disorders	355 (39.0)	76 (8.3)	0	0	76 (8.3)	76 (8.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia[10]	315 (34.6)	76 (8.3)	0	0	76 (8.3)	76 (8.3)
Rash[11]	81 (8.9)	0	0	0	0	0
Renal Disorders	323 (35.5)	23 (2.5)	0	0	23 (2.5)	23 (2.5)
Proteinuria[12]	323 (35.5)	23 (2.5)	0	0	23 (2.5)	23 (2.5)
Respiratory Disorders	311 (34.1)	0	0	0	0	0
Dysphonia[13]	261 (28.6)	0	0	0	0	0
Epistaxis	61 (6.7)	0	0	0	0	0

Respiratory Disorders (cont.)						
Throat Pain[14]	57 (6.3)	0	0	0	0	0
Endocrine Disorders	295 (32.4)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Hypothyroidism[15]	295 (32.4)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Musculoskeletal Disorders	279 (30.6)	27 (3.0)	1 (0.1)	0	28 (3.1)	28 (3.1)
Musculoskeletal Discomfort[16]	125 (13.7)	10 (1.1)	0	0	10 (1.1)	10 (1.1)
Arthralgia	123 (13.5)	7 (0.8)	1 (0.1)	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Back pain	115 (12.6)	13 (1.4)	0	0	13 (1.4)	13 (1.4)
Blood and Lymphatic Disorders	181 (19.9)	15 (1.6)	0	0	15 (1.6)	15 (1.6)
Thrombocytopenia[17]	142 (15.6)	13 (1.4)	0	0	13 (1.4)	13 (1.4)
Leukopenia[18]	66 (7.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Neutropenia[19]	48 (5.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Hepatobiliary Disorders	149 (16.4)	20 (2.2)	0	0	20 (2.2)	20 (2.2)
Alanine aminotransferase increased	149 (16.4)	20 (2.2)	0	0	20 (2.2)	20 (2.2)
Infections Disorders	66 (7.2)	16 (1.8)	0	4 (0.4)	20 (2.2)	16 (1.8)
Upper Respiratory Tract Infection[20]	45 (4.9)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Pneumonia	23 (2.5)	13 (1.4)	0	4 (0.4)	17 (1.9)	13 (1.4)
Nervous System Disorders	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Adverse drug reaction is limited to AEs which occur after administration of the first dose of study drug and up to 30 days after the last dose of study medication. A subject counts once for the highest grade in each category. Percentages use the number of treated subjects as the denominator. AEs are graded according to NCI CTCAE v5.0. MedDRA Dictionary (Version 25.0) was used for coding adverse events.

/bdm/tbos/TAK-113/ess/2023_nda/pooled/adhoc/smpe/t23.1.2.1.2-tene-adr-expsmrc 12APR2023 17:33

- (용량 조절로 이어진 ADR)

Table 23.1.2.1.6
Adverse Drug Reactions - Leading to Dose Reduction
ISAS - Expanded mCRC

	Fruquintinib ISAS - Expanded mCRC N=911 n (%)					
Primary System Organ Class Collapsed Preferred Term	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade >=3	Grade 3/4
Subjects with any adverse drug reaction	187 (20.5)	115 (12.6)	0	0	115 (12.6)	115 (12.6)
Skin and Subcutaneous Disorders	58 (6.4)	39 (4.3)	0	0	39 (4.3)	39 (4.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia[11]	58 (6.4)	39 (4.3)	0	0	39 (4.3)	39 (4.3)
Vascular Disorders	34 (3.7)	31 (3.4)	0	0	31 (3.4)	31 (3.4)
Hypertension[1]	34 (3.7)	31 (3.4)	0	0	31 (3.4)	31 (3.4)
General Disorders	32 (3.5)	17 (1.9)	0	0	17 (1.9)	17 (1.9)
Asthenia	17 (1.9)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Fatigue	12 (1.3)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Mucosal inflammation	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Renal Disorders	31 (3.4)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Proteinuria[12]	31 (3.4)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Gastrointestinal Disorders	22 (2.4)	17 (1.9)	0	0	17 (1.9)	17 (1.9)
Diarrhea[2]	14 (1.5)	11 (1.2)	0	0	11 (1.2)	11 (1.2)
Gastrointestinal Disorders (cont.)						
Stomatitis[3]	5 (0.5)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Gastrointestinal Haemorrhage[4]	3 (0.3)	0	0	0	0	0
Pancreatic enzymes increased[8]	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Blood and Lymphatic Disorders	10 (1.1)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Thrombocytopenia[17]	10 (1.1)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Metabolism Disorders	10 (1.1)	6 (0.7)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Anorexia[9]	10 (1.1)	6 (0.7)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Hepatobiliary Disorders	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Alanine aminotransferase increased	4 (0.4)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Musculoskeletal Disorders	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Musculoskeletal Discomfort[16]	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Arthralgia	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Respiratory Disorders	3 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiratory Disorders (cont.)						
Dysphonia[13]	2 (0.2)	0	0	0	0	0
Epistaxis	1 (0.1)	0	0	0	0	0

- (용량 중단으로 이어진 ADR)

Table 23.1.2.1.8
Adverse Drug Reactions - Leading to Dose Interruption
ISAS - Expanded mCRC

	Fruquintinib ISAS - Expanded mCRC N=911 n (%)					
Primary System Organ Class Collapsed Preferred Term	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade >=3	Grade 3/4
Subjects with any adverse drug reaction	263 (28.9)	134 (14.7)	3 (0.3)	0	137 (15.0)	137 (15.0)
Skin and Subcutaneous Disorders	61 (6.7)	32 (3.5)	0	0	32 (3.5)	32 (3.5)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia[10]	59 (6.5)	32 (3.5)	0	0	32 (3.5)	32 (3.5)
Rash[11]	2 (0.2)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal Disorders	50 (5.5)	23 (2.5)	2 (0.2)	0	25 (2.7)	25 (2.7)
Diarrhea[2]	21 (2.3)	9 (1.0)	0	0	9 (1.0)	9 (1.0)
Stomatitis[3]	11 (1.2)	5 (0.5)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Gastrointestinal Haemorrhage[4]	8 (0.9)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Pancreatic enzymes increased[6]	7 (0.8)	4 (0.4)	2 (0.2)	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Gastrointestinal Perforation[7]	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Oral Pain[5]	2 (0.2)	0	0	0	0	0
Pancreatitis[8]	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Renal Disorders	50 (5.5)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Renal Disorders (cont.)						
Proteinuria[12]	50 (5.5)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
General Disorders	39 (4.3)	21 (2.3)	0	0	21 (2.3)	21 (2.3)
Asthenia	21 (2.3)	11 (1.2)	0	0	11 (1.2)	11 (1.2)
Fatigue	17 (1.9)	10 (1.1)	0	0	10 (1.1)	10 (1.1)
Mucosal inflammation	2 (0.2)	0	0	0	0	0
Blood and Lymphatic Disorders	34 (3.7)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Thrombocytopenia[17]	33 (3.6)	7 (0.8)	0	0	7 (0.8)	7 (0.8)
Neutropenia[9]	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Leukopenia[18]	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Vascular Disorders	29 (3.2)	27 (3.0)	0	0	27 (3.0)	27 (3.0)
Hypertension[1]	29 (3.2)	27 (3.0)	0	0	27 (3.0)	27 (3.0)
Infections Disorders	17 (1.9)	9 (1.0)	0	0	9 (1.0)	9 (1.0)
Pneumonia	13 (1.4)	8 (0.9)	0	0	8 (0.9)	8 (0.9)
Infections Disorders (cont.)						
Upper Respiratory Tract Infection[20]	5 (0.5)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hepatobiliary Disorders	13 (1.4)	6 (0.7)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Alanine aminotransferase increased	13 (1.4)	6 (0.7)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Metabolism Disorders	10 (1.1)	5 (0.5)	1 (0.1)	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Anorexia[8]	8 (0.9)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Hypokalaemia	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Musculoskeletal Disorders	10 (1.1)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Back pain	4 (0.4)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Arthralgia	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Musculoskeletal Discomfort[19]	3 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiratory Disorders	4 (0.4)	0	0	0	0	0
Throat Pain[14]	3 (0.3)	0	0	0	0	0
Dysphonia[13]	2 (0.2)	0	0	0	0	0
Endocrine Disorders	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hypothyroidism[15]	3 (0.3)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

- (용량 보류로 이어진 ADR)

Table 23.1.2.1.10
Adverse Drug Reactions - Leading to Dose Withdrawal
ISAS - Expanded mCRC

	Fruquintinib ISAS - Expanded mCRC N=911 n (%)					
Primary System Organ Class Collapsed Preferred Term	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade >=3	Grade 3/4
Subjects with any adverse drug reaction	69 (7.6)	37 (4.1)	8 (0.9)	2 (0.2)	47 (5.2)	45 (4.9)
Gastrointestinal Disorders	24 (2.6)	16 (1.8)	4 (0.4)	1 (0.1)	21 (2.3)	20 (2.2)
Gastrointestinal Perforation[7]	9 (1.0)	5 (0.5)	4 (0.4)	0	9 (1.0)	9 (1.0)
Gastrointestinal Haemorrhage[4]	7 (0.8)	4 (0.4)	0	1 (0.1)	5 (0.5)	4 (0.4)
Diarrhea[2]	3 (0.3)	3 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Pancreatic enzymes increased[6]	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Pancreatitis[3]	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Stomatitis[7]	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Renal Disorders	15 (1.6)	6 (0.7)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Proteinuria[12]	15 (1.6)	6 (0.7)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
General Disorders	9 (1.0)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Asthenia	8 (0.9)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Mucosal inflammation	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Skin and Subcutaneous Disorders	6 (0.7)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia[10]	5 (0.5)	4 (0.4)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Rash[11]	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Vascular Disorders	5 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Hypertension[1]	5 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Metabolism Disorders	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Anorexia[8]	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Blood and Lymphatic Disorders	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Thrombocytopenia[17]	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Musculoskeletal Disorders	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Back pain	1 (0.1)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal Discomfort[18]	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hepatobiliary Disorders	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Hepatobiliary Disorders (cont.)						
Alanine aminotransferase increased	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Infections Disorders	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Pneumonia	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Nervous System Disorders	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

- (AESI)

Table 29: Summary of AESIs at Category Level (for ISAS—Expanded mCRC) by Category, and CTCAE Grade (Sorted by Decreasing Frequency for ISAS—Expanded mCRC, Any CTCAE Grade)

AESI Category	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 AESI	677 (86.7)	317 (40.6)	228 (58.3)	63 (16.1)	802 (88.0)	377 (41.4)
Hypertension						
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						
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						
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)
Proteinuria						
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						
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						
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						
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)
Embolic and thrombotic events						
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						
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						
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; mCRC = metastatic colorectal cancer; PT = preferred term

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 (i.e. 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, Table ISS 5.3.4.11.1

Table 30: AESIs Occurring in More Than 22 Patients (≥ 2.5% Incidence) at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) by Category, PT, and CTCAE Grade (Sorted by Decreasing Frequency for ISAS—Expanded mCRC, Any CTCAE Grade)

AESI Category 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 AESI	677 (86.7)	317 (40.6)	228 (58.3)	63 (16.1)	802 (88.0)	377 (41.4)
Hypertension	**371 (47.5)**	**144 (18.4)**	**46 (11.8)**	**5 (1.3)**	**450 (49.4)**	**174 (19.1)**
Hypertension	349 (44.7)	134 (17.2)	44 (11.3)	5 (1.3)	426 (46.8)	164 (18.0)
Dermatological toxicity	**363 (46.5)**	**69 (8.8)**	**45 (11.5)**	**1 (0.3)**	**440 (48.3)**	**79 (8.7)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	255 (32.7)	66 (8.5)	12 (3.1)	0	315 (34.6)	76 (8.3)
Rash	50 (6.4)	0	10 (2.6)	1 (0.3)	66 (7.2)	0
Pruritus	17 (2.2)	0	6 (1.5)	0	28 (3.1)	0
Hepatic function abnormal	**284 (36.4)**	**69 (8.8)**	**92 (23.5)**	**37 (9.5)**	**343 (37.7)**	**80 (8.8)**
Aspartate aminotransferase increased	141 (18.1)	14 (1.8)	39 (10.0)	6 (1.5)	172 (18.9)	17 (1.9)
Alanine aminotransferase increased	121 (15.5)	16 (2.0)	25 (6.4)	3 (0.8)	149 (16.4)	20 (2.2)
Blood bilirubin increased	116 (14.9)	21 (2.7)	35 (9.0)	16 (4.1)	132 (14.5)	24 (2.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	35 (4.5)	9 (1.2)	13 (3.3)	6 (1.5)	42 (4.6)	12 (1.3)
Hepatic function abnormal	28 (3.6)	12 (1.5)	6 (1.5)	2 (0.5)	33 (3.6)	13 (1.4)
Bilirubin conjugated increased	23 (2.9)	3 (0.4)	4 (1.0)	3 (0.8)	27 (3.0)	4 (0.4)
International normalised ratio increased	8 (1.0)	1 (0.1)	4 (1.0)	1 (0.3)	23 (2.5)	1 (0.1)
Proteinuria	**257 (32.9)**	**22 (2.8)**	**59 (15.1)**	**2 (0.5)**	**326 (35.8)**	**23 (2.5)**
Proteinuria	222 (28.4)	18 (2.3)	52 (13.3)	2 (0.5)	282 (31.0)	19 (2.1)
Protein urine present	34 (4.4)	3 (0.4)	7 (1.8)	0	46 (5.0)	3 (0.3)
Thyroid dysfunction	**260 (33.3)**	**2 (0.3)**	**17 (4.3)**	**0**	**312 (34.2)**	**2 (0.2)**
Hypothyroidism	143 (18.3)	2 (0.3)	4 (1.0)	0	163 (17.9)	2 (0.2)
Blood thyroid stimulating hormone increased	114 (14.6)	0	7 (1.8)	0	145 (15.9)	0
Haemorrhages	**207 (26.5)**	**16 (2.0)**	**57 (14.6)**	**4 (1.0)**	**249 (27.3)**	**21 (2.3)**
Occult blood positive	55 (7.0)	1 (0.1)	14 (3.6)	0	65 (7.1)	1 (0.1)
Epistaxis	44 (5.6)	0	5 (1.3)	0	61 (6.7)	0
Haematuria	28 (3.6)	1 (0.1)	13 (3.3)	1 (0.3)	34 (3.7)	2 (0.2)
Urinary occult blood positive	14 (1.8)	0	3 (0.8)	0	24 (2.6)	0
Infections	**183 (23.4)**	**47 (6.0)**	**52 (13.3)**	**15 (3.8)**	**222 (24.4)**	**63 (6.9)**
Urinary tract infection	47 (6.0)	6 (0.8)	16 (4.1)	4 (1.0)	62 (6.8)	11 (1.2)
Upper respiratory tract infection	25 (3.2)	1 (0.1)	4 (1.0)	0	29 (3.2)	1 (0.1)
Pneumonia	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; PT = preferred term
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

- (용량 감량으로 이어진 AE)

Table 31: Adverse Events With ≥ 0.5% Incidence at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC), Leading to Dose Reduction, by SOC, PT, and CTCAE Grade

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	**49 (6.3)**	**36 (4.6)**	**1 (0.3)**	**0**	**58 (6.4)**	**39 (4.3)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	49 (6.3)	36 (4.6)	0	0	58 (6.4)	39 (4.3)
General disorders and administration site disorders	**30 (3.8)**	**16 (2.0)**	**6 (1.5)**	**1 (0.3)**	**35 (3.8)**	**19 (2.1)**
Asthenia	16 (2.0)	8 (1.0)	3 (0.8)	0	17 (1.9)	8 (0.9)
Fatigue	8 (1.0)	5 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	12 (1.3)	8 (0.9)
Vascular disorders	**28 (3.6)**	**26 (3.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**33 (3.6)**	**30 (3.3)**
Hypertension	28 (3.6)	26 (3.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	33 (3.6)	30 (3.3)
Gastrointestinal disorders	**25 (3.2)**	**18 (2.3)**	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**30 (3.3)**	**22 (2.4)**
Diarrhoea	12 (1.5)	10 (1.3)	0	0	14 (1.5)	11 (1.2)
Stomatitis	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Renal and urinary disorders	**23 (2.9)**	**6 (0.8)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**29 (3.2)**	**6 (0.7)**
Proteinuria	20 (2.6)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	26 (2.9)	5 (0.5)
Investigations	**27 (3.5)**	**9 (1.2)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**28 (3.1)**	**10 (1.1)**
Blood bilirubin increased	8 (1.0)	1 (0.1)	0	0	9 (1.0)	2 (0.2)
Platelet count decreased	6 (0.8)	3 (0.4)	0	0	6 (0.7)	3 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	4 (0.5)	1 (0.1)	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	**7 (0.9)**	**7 (0.9)**	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**12 (1.3)**	**10 (1.1)**
Decreased appetite	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

- (용량 감량으로 이어진 심각한 TEAE)

Table 32: Serious TEAEs With ≥ 0.2% Incidence at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC), Leading to Dose Reduction, by SOC, PT, and CTCAE Grade

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 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	**5 (0.6)**	**3 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**6 (0.7)**	**4 (0.4)**
Intestinal obstruction	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
Stomatitis	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Vascular disorders	**3 (0.4)**	**3 (0.4)**	**0**	**0**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
Hypertension	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

- (용량 중단으로 이어진 AE)

Table 33: Adverse Events With ≥ 0.5% Incidence at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) Leading to Dose Interruption, (Sorted by SOC, PT, and CTCAE Grade)

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 interruption	327 (41.9)	181 (23.2)	80 (20.5)	40 (10.2)	386 (42.4)	217 (23.8)
Gastrointestinal disorders	**93 (11.9)**	**42 (5.4)**	**25 (6.4)**	**13 (3.3)**	**101 (11.1)**	**47 (5.2)**
Diarrhoea	19 (2.4)	8 (1.0)	0	0	21 (2.3)	9 (1.0)
Abdominal pain	18 (2.3)	6 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.0)	18 (2.0)	6 (0.7)
Vomiting	14 (1.8)	3 (0.4)	7 (1.8)	3 (0.8)	16 (1.8)	3 (0.3)
Stomatitis	9 (1.2)	4 (0.5)	0	0	9 (1.0)	4 (0.4)
Intestinal obstruction	7 (0.9)	6 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	7 (0.8)	6 (0.7)
Nausea	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	6 (0.7)	2 (0.2)
Abdominal pain upper	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	5 (0.5)	1 (0.1)
Rectal haemorrhage	5 (0.6)	2 (0.3)	0	0	5 (0.5)	2 (0.2)
Investigations	**58 (7.4)**	**26 (3.3)**	**16 (4.1)**	**8 (2.0)**	**77 (8.5)**	**35 (3.8)**
Platelet count decreased	16 (2.0)	5 (0.6)	1 (0.3)	0	19 (2.1)	5 (0.5)
Blood bilirubin increased	11 (1.4)	4 (0.5)	6 (1.5)	4 (1.0)	18 (2.0)	5 (0.5)
Alanine aminotransferase increased	12 (1.5)	6 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	13 (1.4)	6 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	8 (1.0)	4 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	9 (1.0)	4 (0.4)
General disorders and administration site conditions	**55 (7.0)**	**24 (3.1)**	**9 (2.3)**	**3 (0.8)**	**69 (7.6)**	**31 (3.4)**
Asthenia	20 (2.6)	10 (1.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	21 (2.3)	11 (1.2)
Fatigue	14 (1.8)	9 (1.2)	0	0	17 (1.9)	10 (1.1)
Pyrexia	11 (1.4)	0	5 (1.3)	0	15 (1.6)	1 (0.1)

Skin and subcutaneous tissue disorders	**54 (6.9)**	**29 (3.7)**	**0**	**0**	**64 (7.0)**	**33 (3.6)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	50 (6.4)	28 (3.6)	0	0	59 (6.5)	32 (3.5)
Renal and urinary disorders	**51 (6.5)**	**10 (1.3)**	**11 (2.8)**	**4 (1.0)**	**56 (6.1)**	**11 (1.2)**
Proteinuria	43 (5.5)	7 (0.9)	7 (1.8)	1 (0.3)	46 (5.0)	7 (0.8)
Infections and infestations	**36 (4.6)**	**20 (2.6)**	**8 (2.0)**	**3 (0.8)**	**46 (5.0)**	**26 (2.9)**
Pneumonia	10 (1.3)	6 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	13 (1.4)	8 (0.9)
COVID-19	5 (0.6)	0	2 (0.5)	0	6 (0.7)	0
Vascular disorders	**24 (3.1)**	**22 (2.8)**	**2 (0.5)**	**0**	**29 (3.2)**	**27 (3.0)**
Hypertension	22 (2.8)	20 (2.6)	1 (0.3)	0	27 (3.0)	25 (2.7)
Metabolism and nutrition disorders	**15 (1.9)**	**10 (1.3)**	**1 (0.3)**	**0**	**20 (2.2)**	**15 (1.6)**
Decreased appetite	7 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.3)	0	8 (0.9)	4 (0.4)
Hyponatraemia	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	6 (0.7)	6 (0.7)
Blood and lymphatic system disorders	**12 (1.5)**	**2 (0.3)**	**2 (0.5)**	**1 (0.3)**	**14 (1.5)**	**2 (0.2)**
Thrombocytopenia	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 (i.e. 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.

- (용량 중단으로 이어진 심각한 TEAE)

Table 34: Serious TEAEs With ≥ 0.2% Incidence at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) Leading to Dose Interruption, by SOC, PT, and CTCAE Grade

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 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	**28 (3.6)**	**23 (2.9)**	**10 (2.6)**	**10 (2.6)**	**30 (3.3)**	**25 (2.7)**
Intestinal obstruction	6 (0.8)	5 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (0.7)	5 (0.5)
Abdominal pain	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)
Rectal haemorrhage	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
Small intestinal obstruction	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Subileus	3 (0.4)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
Colitis	2 (0.3)	1 (0.1)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
Vomiting	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)
Infections and infestations	**18 (2.3)**	**17 (2.2)**	**3 (0.8)**	**2 (0.5)**	**22 (2.4)**	**21 (2.3)**
Pneumonia	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (0.9)	7 (0.8)
Sepsis	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Urinary tract infection	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
General disorders and administration site conditions	**8 (1.0)**	**5 (0.6)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**12 (1.3)**	**9 (1.0)**
Asthenia	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
Pyrexia	3 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	0
General physical health deterioration	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)

Hepatobiliary disorders	**6 (0.8)**	**6 (0.8)**	**1 (0.3)**	**0**	**7 (0.8)**	**7 (0.8)**
Hepatic failure	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	**4 (0.5)**	**4 (0.5)**	**0**	**0**	**7 (0.8)**	**7 (0.8)**
Hyponatraemia	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
Vascular disorders	**5 (0.6)**	**5 (0.6)**	**0**	**0**	**6 (0.7)**	**6 (0.7)**
Hypertension	4 (0.5)	4 (0.5)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue	**3 (0.4)**	**3 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**4 (0.4)**	**4 (0.4)**
Back pain	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	**2 (0.3)**	**2 (0.3)**	**0**	**0**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
Femur fracture	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**2 (0.3)**	**2 (0.3)**	**4 (1.0)**	**4 (1.0)**	**3 (0.3)**	**3 (0.3)**
Pneumothorax	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

- (치료 중단으로 이어진 AE)

Table 35: Adverse Events With ≥ 0.5% Incidence at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) Leading to Treatment Discontinuation, by SOC, PT, and CTCAE Grade

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 treatment discontinuation	142 (18.2)	111 (14.2)	59 (15.1)	52 (13.3)	164 (18.0)	128 (14.1)
Gastrointestinal disorders	**34 (4.4)**	**29 (3.7)**	**9 (2.3)**	**7 (1.8)**	**39 (4.3)**	**34 (3.7)**
Abdominal pain	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Intestinal obstruction	5 (0.6)	5 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)
General disorders and administration site conditions	**26 (3.3)**	**18 (2.3)**	**17 (4.3)**	**15 (3.8)**	**27 (3.0)**	**19 (2.1)**
Asthenia	8 (1.0)	4 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	8 (0.9)	4 (0.4)
Disease progression	6 (0.8)	6 (0.8)	8 (2.0)	8 (2.0)	6 (0.7)	6 (0.7)
General physical health deterioration	5 (0.6)	4 (0.5)	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (0.5)	4 (0.4)
Renal and urinary disorders	**13 (1.7)**	**7 (0.9)**	**1 (0.3)**	**0**	**14 (1.5)**	**7 (0.8)**
Proteinuria	11 (1.4)	5 (0.6)	1 (0.3)	0	12 (1.3)	5 (0.5)
Hepatobiliary disorders	**10 (1.3)**	**9 (1.2)**	**6 (1.5)**	**6 (1.5)**	**13 (1.4)**	**11 (1.2)**
Hepatic function abnormal	6 (0.8)	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (0.9)	6 (0.7)
Investigations	**10 (1.3)**	**7 (0.9)**	**4 (1.0)**	**3 (0.8)**	**12 (1.3)**	**9 (1.0)**
Blood bilirubin increased	3 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**5 (0.6)**	**3 (0.4)**	**0**	**0**	**7 (0.8)**	**4 (0.4)**
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	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

- (치료 중단으로 이어진 심각한 TEAE)

Table 36: Serious TEAEs With ≥ 0.5% Incidence at PT Level (for ISAS—Expanded mCRC) Leading to Treatment Discontinuation, by SOC, PT, and CTCAE Grade

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 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	**29 (3.7)**	**26 (3.3)**	**7 (1.8)**	**7 (1.8)**	**34 (3.7)**	**31 (3.4)**
Abdominal pain	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
Intestinal obstruction	5 (0.6)	5 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	5 (0.5)	5 (0.5)
General disorders and administration site conditions	**13 (1.7)**	**12 (1.5)**	**15 (3.8)**	**14 (3.6)**	**14 (1.5)**	**13 (1.4)**
Disease progression	5 (0.6)	5 (0.6)	8 (2.0)	8 (2.0)	5 (0.5)	5 (0.5)
Hepatobiliary disorders	**6 (0.8)**	**5 (0.6)**	**5 (1.3)**	**5 (1.3)**	**9 (1.0)**	**7 (0.8)**
Hepatic function abnormal	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

- (임신 및 수유 중 사용) 비임상시험에서 모체 및 태아 독성이 관찰되었음. 임신 및 수유 중 여성을 대상으로 한 프루퀸티닙 임상시험은 실시되지 않았으며, 임신 및 수유 중 여성은 프루퀸티닙의 임상사험에서 제외되었음. 가임 여성과 남성은 프루퀸티닙 치료기간 및 마지막 투여 후 4주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 함. 프로그램에서 임신 사건은 발생하지 않았음
- (운전 또는 기계 작동 능력 또는 정신기능장애에 대한 영향) 운전 또는 기계작동 능력에 미치는 프루퀸티닙의 영향을 평가하는 시험은 실시되지 않았음. 환자가 프루퀸티닙 치료기간 동안 농도 또는 반응 시간에 영향을 미쳤을 수도 있는 증상을 경험한 경우, 환자는 증상이 가라앉은 후에만 운전을 하거나 기계를 작동하도록 권고됨

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 프루퀸티닙은 중국의 경우 국제생년월일(IBD) 2018년 9월 4일에 승인된 이후로 허치메드 리미티드에 의해 엘루네이트(Elunate®)로 시판되었음.
- 최신 PSUR은 버전 6.0이며 2021년 9월 4일부터 2022년 9월 3일까지 보고 기간을 다룬다. 누적 판매량 및 치료 노출 중앙값(4.0주기)에 기초한 예상 누적 노출은 52462명(IBD로부터) 및 22721명(보고 기간 동안만)임. 보고 기간 동안 후방 가역성 뇌병증 증후군(PRES) 1건 및 대동맥 박리 1건이 시판후 조사로부터 보고되었음. PRES(중요한 규명된 위해성) 및 동맥류/대동맥 절개(중요한 잠재적 위해성)이 프루퀸티닙의 중요한 위해성으로 면밀히 모니터링될 것이며 추가 위해성 최소화 활동은 필요 없음. 보고 기간 동안과 누적적으로 다른 중요한 안전성 소견은 확인되지 않았음. 보고 기간 동안 중국에서 최초 시판 허가 이후로 기준 안전성 정보의 변화는 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 신청 질환은 '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'임
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 2019-013-GLOB1(FRESCO-2)는 불응성 mCRC가 있는 성인환자에서 위약대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전세계, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 시험임

- FRESCO-2에서 1차 및 2차 치료에서 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항VEGF 치료제 또는 항EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있고, 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙으로 치료시 질환이 진행되었거나 내약성이 없는 전이성 결장직장암 성인 환자에서 위약에 비해 프루퀸티닙을 투여받은 mCRC 환자에서 OS의 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음.
- FRESCO-2는 ITT군에서 일차 평가변수인 OS를 충족하였음. 위약 치료군과 비교해 프루퀸티닙 환자에서 OS가 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 개선을 보였음. 프루퀸티닙 치료를 받은 환자는 사망 위험이 34% 감소하였음(층화된 HR: 0.662[95% CI: 0.549, 0.800]; 층화된 로그-순위 P < .001). 프루퀸티닙 치료군에서 OS 중앙값은 위약군에 비해 2.6개월 증가하였음[OS 중앙값 프루퀸티닙 치료군 7.4개월(95% CI: 6.7, 8.2), 위약 치료군 4.8개월(95% CI: 4.0, 5.8)]. 9개월 생존율은 프루퀸티닙 치료군에서 41.1%, 위약 치료군에서 28.2%였음.
- 주요 이차 평가변수인 PFS는 통계적으로 유의한 개선을 보였음. 사망 또는 종양 진행 위험이 68% 감소하였음(층화된 HR: 0.321[95% CI: 0.267, 0.386]; 층화된 로그-순위 P < .001). PFS 중앙값은 프루퀸티닙 치료군에서 3.7개월(95% CI: 3.5, 3.8), 위약 치료군에서는 1.8개월(95% CI: 1.8, 1.9)이었음
- PP군 등 민감도 및 사전 지정된 하위군 분석의 결과는 OS 및 PFS에 대한 분석 결과, 전이 병변의 이전 치료 요법 차수, VEGF 억제제의 이전 투여(모든 환자의 96.4%), TAS-102 투여(모든 환자의 91.6%) 및/또는 레고라페닙(모든 환자의 47.8%), RAS 상태 등 전반적으로 1차 평가변수의 결과를 뒷받침하였음.
- 특히 치료 차수와 관련하여 FRESCO-2 임상시험의 하위분석에서 이전 치료차수가 3차 이하와 4차 이상을 비교한 결과, 전이성에서 이전 치료차수 3차 이하인 경우 전체 대상자 중에 27.4%가 포함되어 있고 HR이 0.714(0.488, 1.043)이었으며, 4차 이상인 경우 전체 대상자 중에 72.6%가 포함되어 있고 HR이 0.645(0.519,0.802)이었음. 따라서 해당 임상시험에서 이전 치료차수가 4차 이상인 대상자가 대부분이었고 해당 환자에서의 치료효과가 뛰어난 것으로 보여지나 해당 분석은 하위분석 결과로 통계적 유의성을 확인하지 않은 결과임. 하지만 전체 임상시험 결과 1차 유효성 평가에서 유의한 개선을 나타냈고 신청하고자 하는 적응증은 성인 mCRC 환자의 치료로 4차 이상 치료제로 신청하였으므로, 3차 치료제로서 허가된 레고라페닙 또는 론서프(TAS-102)에도 재발하는 환자에 대해 미충족 임상적 요구가 있을 것으로 사료됨.
- 국내에 3차 치료제로 스티바가정40밀리그램(레고라페닙)과 론서프정(트리플루리딘/티피라실염산염)와 직접적 비교는 어려우나, 핵심임상시험인 FRESCO-2 시험에서 해당 품목들을 포함하여 이전에 과다한 치료를 받은 환자가 더 많음에도 불구하고(환자의 39.3%가 레고라페닙과 TAS-102 모두로 치료받음), OS에 대한 HR은 FRESCO 시험, 레고라페닙, TAS-102과 유사함. OS 중앙값도 레고라페닙과 TAS-102와 유사하였음. 또한 PFS도 위약에 비해 프루퀸티닙에서 유의하게 더 높았고(HR=0.32), 이는 레고라페닙(HR=0.49)과 TAS-102(HR=0.48)보다도 높았음. 또한 진행성 질병과 동반질환이 있는 이전에 여러 차례 치료받은 적이 있음에도 전반적인 안전성 프로파일이 긍정적이었음.
- 따라서 신청 적응증으로 동일하게 허가된 기존 치료제가 없고 해당 환자에서 의학적 미충족 의료 요구를 충족시키기에 타당하다고 사료됨

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- mCRC 환자의 프루퀸티닙 치료에 대한 주요 안전성 자료는 통합 안전성 분석군(ISAS-Expanded mCRC) 911명에 따르며, 2012-013-00CH1, 2013-013-00CH1(FRESCO), 라벨 공개 일본인 안전성 치료 도입 코호트를 포함한 2019-013-GLOB1(FRESCO-2), 2009-013-00CH1, 2012 013-00CH3, 2015-013-00US1이 포함됨. 주로 2건의 3상 위약대조 시험에서 얻은 것임(FRESCO-2(프루퀸티닙 465명, 위약 230명) 및 FRESCO(프루퀸티닙 278명, 위약 137명)). ISAS-Expanded mCRC는 FRESCO-2에 사용된 투여 일정(프루퀸티닙 5 mg을 각각의 28일 주기 동안 1일 1회 3주 투여/1주 휴식)에서 프루퀸티닙 단일요법을 적어도 1회 투여받은 모든 mCRC 환자가 포함되었음
- 어떠한 등급이든 가장 흔하게 보고된 이상반응은 고혈압, 식욕 부진, 단백뇨, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상증후군, 갑상선 저하증, 발성 장애, 설사, 무력증이었고, 대부분 중증도가 1등급 또는 2등급이었음
- 가장 흔하게 보고된 (≥ 5%) 3/4등급 이상반응은 고혈압 및 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군이었음

- 가장 흔하게 보고된 (≥1%) 중요한 중대한 이상반응은 위장관 출혈, 폐렴, 고혈압, 위장관 천공이었음
- 신청 적응증에 해당하는 핵심임상시험은 FRESCO-2로, 다른 3상 임상인 FRESCO 시험의 결과와 안전성 프로파일은 대체로 일치하였음
- 고혈압, 피부 독성, 갑상선 기능장애, 단백뇨, 출혈, 위장관 천공, 감염, 색전 및 혈전 사건, 간 기능 이상, 좌심실 박출률 감소를 포함하여 특별관심대상 AE는 일반적으로 내약성이 있었고, 대부분의 환자에서 표준치료 및/또는 용량 조절로 관리가 가능했음
- 프루퀸티닙 단독요법으로 치료받은 환자의 전체 안전성 프로파일은 나이, 성별, 인종, 민족, 지역, ECOG 수행능력 상태, 베이스라인에서 간 전이의 존재 또는 부재, BMI 및 전이성 질병 지속기간의 여러 다른 각 하위군 범주 내에서 대체로 일치했고 유사했으며, 이는 이러한 범주가 프루퀸티닙으로 치료받은 환자의 전체 안전성 프로파일에 주요한 영향을 미치지 않음
- 전반적으로 신청품목은 내약성을 나타냈으며, 치료 또는 추적 관찰 중에 새롭거나 예상치 못한 안전성 문제가 나타나지 않았음
- 프루퀸티닙의 안전성 프로파일은 그 특징이 잘 규명되었고, 사전 치료를 많이 받은 mCRC 집단에서 VEGFR 키나아제를 표적으로 하는 다른 제제와 비교했을 때 전체 안전성 프로파일에서 일반적으로 내약성이 우수하고 관리 가능한 안전성 프로파일을 가지고 있음. 프루퀸티닙의 약리기전에 따른 이상반응들이었으며 대부분 중증도가 낮았고, 중대하지 않았고, 드물게 시험 치료 중단으로 이어졌으며, 표준치료 및/또는 투여 일시중지/용량 감량으로 관리가 가능했음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- mCRC 환자에 대한 치료에서 최근의 진보에도 불구하고 5년 생존율은 여전히 변함이 없는데 새로운 요법이 선택된 환자 모집단에만 유익하기 때문임. 더욱이 현재 요법에 실패한 후 표준 치료가 없으므로 폭넓은 환자 모집단에게 유익한 후차 mCRC 치료 상황에서 새로운 요법이 필요함
- 옥살리플라틴 또는 이리노테칸 기반 화학요법 실패 후 mCRC 치료 옵션은 제한적임. 레고라페닙(스티바가) 및 TAS-102(론서프)는 둘 다 이전에 이용 가능한 요법을 치료받았거나 그러한 치료의 후보자로 간주되지 않은 mCRC 환자에 승인되었음. 이러한 요법에는 플루오로피리미딘 기반 화학요법, 항 VEGF 요법 및 항 EGFR 요법이 포함됨. 다른 치료에 대한 시험과 비교하여 FRESCO-2 시험에서 환자 모집단은 제시된 시험에서 이전에 가장 과다하게 치료받은 환자이며 레고라페닙 및/또는 TAS-102로도 치료받은 환자를 포함하며, 모든 환자가 중국 환자인 FRESCO의 환자의 민족을 제외하고 여러 시험 간에 전반적으로 유사함

프루퀸티닙 핵심 시험 FRESCO 및 FRESCO-2와 레고라페닙(CORRECT 시험) 및 TAS-102(RECOURSE 시험)의 핵심 시험에서 인구학적 특성 및 질병 특성

Category	FRESCO		FRESCO-2		RECOURSE		CORRECT	
	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 278)	Placebo (N = 138)	Fruquintinib 5 mg 3/1 (N = 461)	Placebo (N = 230)	TAS-102 (N=534)	Placebo (N = 266)	Regorafenib (N = 505)	Placebo (N = 255)
Age (years)								
Median	55	57	64	64	63	63	61	61
Min, Max	23, 75	24, 74	25, 82	30, 86	27, 82	27, 82		
Gender, n (%)								
Male	158 (56.8)	97 (70.3)	216 (46.9)	90 (39.1)	326 (61.0)	165 (62.0)	311 (61.6)	153 (60.0)
Female	120 (43.2)	41 (29.7)	245 (53.1)	140 (60.9)	208 (39.0)	101 (38.0)	194 (38.4)	102 (40.0)
Race, n (%)								
American Indian or Alaska Native	NA	NA	0	1 (0.4)	NA	NA	NA	NA
Asian	278 (100.0)	138 (100.0)	43 (9.3)	18 (7.8)	184 (34.5)	94 (35.3)	76 (15.0)	35 (13.7)
Black or African American	NA	NA	13 (2.8)	7 (3.0)	4 (0.7)	5 (1.9)	6 (1.2)	8 (3.1)
Native Hawaiian or	NA	NA	3 (0.7)	2 (0.9)	NA	NA	NA	NA

Other Pacific Islander								
White	NA	NA	367 (79.6)	192 (83.5)	306 (57.3)	155 (58.3)	392 (77.6)	201 (78.8)
Other	NA	NA	5 (1.1)	2 (0.9)	NA	NA	31 (6.1)	11 (4.3)
Multiple Races c	NA	NA	2 (0.4)	0	NA	NA	NA	NA
Not Had/Unknown	NA	NA	28 (6.1)	8 (3.5)	NA	NA	NA	NA
ECOG Status, n (%)								
0	77 (27.7)	37 (26.8)	196 (42.5)	102 (44.3)	301 (56.4)	147 (55.3)	265 (52.5)	146 (57.3)
1	201 (72.3)	101 (73.2)	265 (57.5)	128 (55.7)	233 (43.6)	119 (44.7)	240 (47.5)	109 (42.7)
RAS Status, n (%)								
Wild Type	157 (56.5)	74 (53.6)	170 (36.9)	85 (37.0)	262 (49.1)	131 (49.2)	205 (40.6)	94 (36.9)
Mutant	121 (43.5)	64 (46.4)	291 (63.1)	145 (63.0)	272 (50.9)	135 (50.8)	273 (54.1)	157 (61.6)
Unknown	NA	NA	NA	NA	NA	NA	27 (5.3)	4 (1.6)
Prior treatment lines for metastatic disease, n (%)								
≤3	221 (79.5)	107 (77.5)	125 (27.1)	64 (27.8)	214 (40.1)	99 (37.2)	260 (51.5)	135 (52.9)
>3	57 (20.5)	31 (22.5)	336 (72.9)	166 (72.2)	320 (59.9)	167 (62.8)	245 (48.5)	120 (47.1)
Prior Treatments, n (%)								
Fluorouracil	278 (100)	138 (100)	460 (99.8)	230 (100)	534 (100)	266 (100)	505 (100)	255 (100)
Oxaliplatin	278 (100)	138 (100)	460 (99.8)	228 (99.1)	534 (100)	266 (100)	505 (100)	255 (100)
Irinotecan	278 (100)	138 (100)	459 (99.6)	229 (99.6)	534 (100)	266 (100)	505 (100)	255 (100)
Anti-VEGF/ Bevacizumab	84 (30.2)	41 (29.7)	445 (96.5)	221 (96.1)	534 (100)	265 (99.6)	505 (100)	255 (100)
Anti-EGFR	40 (14.4)	19 (13.8)	180 (39.0)	88 (38.3)	278 (52.1)	144 (54.1)	264 (52.3)	121 (47.5)
Regorafenib	NA	NA	40 (8.7)	18 (7.8)	91 (17.0)	53 (19.9)	NA	NA
TAS-102	NA	NA	240 (52.1)	121 (52.6)	NA	NA	NA	NA
Regorafenib and TAS-102	NA	NA	181 (39.3)	91 (39.6)	NA	NA	NA	NA

- (유효성) 레고라페닙 및 TAS-102의 맥락에서 프루퀸티닙의 유효성은 간접 비교의 한계와 베이스라인에서 관찰된 차이 및 시험간 질병 특성에도 불구하고 이전에 받은 요법의 수 또는 유형에 관계없이 이용 가능한 약물과 비교하여 프루퀸티닙의 유익성을 뒷받침함. FRESCO-2 시험에서 이전에 과다한 치료를 받은 환자가 더 많음에도 불구하고(환자의 39.3%가 레고라페닙과 TAS-102 모두로 치료받음), OS에 대한 HR은 FRESCO 시험에서 프루퀸티닙과 유사하고 레고라페닙과 TAS-102와 비교 동등함. FRESCO-2 결과도 레고라페닙과 TAS-102와 유사한 OS 중앙값을 나타냄

레고라페닙 및 TAS-102 핵심 시험의 맥락에서 프루퀸티닙의 유효성

Statistics	FRESCO-2		FRESCO		RECOURSE		CORRECT	
	Fruquintinib (N = 461)	Placebo (N = 230)	Fruquintinib (N = 278)	Placebo (N = 138)	TAS-102 (N = 534)	Placebo (N = 266)	Regorafenib (N = 505)	Placebo (N = 255)
Primary Endpoint: OS (months)								
Median (95% CI)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)	9.3 (8.2, 10.5)	6.6 (5.9, 8.1)	7.1 (6.5, 7.8)	5.3 (4.6, 6.0)	6.4 (5.8, 7.3)	5.0 (4.4, 5.8)
Stratified HR (95% CI)	0.66 (0.55, 0.80)		0.65 (0.51, 0.83)		0.68 (0.58, 0.81)		0.77 (0.64, 0.94)	
2-sided P-value	< .001		< .001		< .001		0.0052	
PFS (months)								
Median (95% CI)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)	3.7 (3.7, 4.6)	1.8 (1.8, 1.8)	2.0 (1.9, 2.1)	1.7 (1.7, 1.8)	2.0 (1.9, 2.3)	1.7 (1.7, 1.8)
Stratified HR (95% CI)	0.32 (0.27, 0.39)		0.26 (0.21, 0.34)		0.48 (0.41, 0.57)		0.49 (0.42, 0.58)	
2-sided P-value	< .001		< .001		< .001		<.0001	
ORR, n (%)	7 (1.5)	0	13 (4.7)	0	8 (1.6)	1 (0.4)	5 (1.0)	1 (0.4)
DCR, n (%)	256 (55.5)	37 (16.1)	173 (62.2)	17 (12.3)	221 (44)	42 (16)	207 (41)	38 (15)

- (안전성) 임상 시험에서 프루퀸티닙은 이전에 VEGF 경로 억제제에 광범위하게 노출된 환자를 포함하여 mCRC

환자에서 내약성이 우수하였음. 치료 후 발생한 이상 사례는 알려진 계열 독성과 일치했으며 규정된 모니터링과 치료 관리 지침으로 잘 관리되었음. 프루퀸티닙에서 예상치 못한 안전성 문제는 확인되지 않았음. 비록 TAS-102와 레고라페닙이 후속 차수 상황에서 mCRC 치료에 승인되긴 했지만 둘 다 내약성 프로파일이 도전적이고 따라서 유의한 비율의 환자가 임상 현장에서 이러한 약물을 투여받지 못할 수도 있으므로 이러한 상황에서 새로운 대체 요법에 대한 충족되지 않은 의료 요구는 여전히 높음

- (결론) mCRC 치료에서 프루퀸티닙에 대하여 긍정적인 유익성-위해성 프로파일을 뒷받침하며 이 환자 모집단의 충족되지 않은 의료 요구를 충족시킴. 유익성-위해성 프로파일은 VEGFR 억제제 계열과 관련하여 독특하거나 허용할 수 없는 AE에 대한 우려 없이 OS 및 PFS의 유의한 개선을 일관성 있게 보여줌. 내약성의 도전과 결과적으로 임상 상황에서 다른 약물의 제한된 활용을 고려할 때 이러한 상황에서 새로운 대체 요법에 대한 충족되지 않은 의료 요구는 여전히 높음. 프루퀸티닙의 유리한 안전성 프로파일은 이전에 다양한 요법을 투여받은 환자에서 그 효과성과 함께 프루퀸티닙이 추가 치료 옵션이 될 것임을 나타냄
- 신청품목의 핵심 3상 임상시험은 FRESCO-2이며, FRESCO-2의 선정기준에 따라 효능효과 문구 수정하여 보완자료 제출되었으므로 타당함. 비핵심 3상 임상시험자료(FRESCO)로 제출된 자료는 중국에서 실시한 임상으로 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙 치료받은 자는 포함되지 않아 신청사항과 상이한 임상시험임.

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청 질환은 '이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법으로 치료받은 적이 있고, 항 VEGF 치료제, 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우), 그리고 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙을 포함하여 사용 가능한 치료제로 치료를 받은 적이 있거나 치료할 수 없는 전이성 결장직장암 성인 환자의 치료'임
- 국내 신청사항에 따른 핵심임상시험은 2019-013-GLOB1(FRESCO-2)는 불응성 mCRC가 있는 성인환자에서 위약 대비 프루퀸티닙의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 전세계, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 3상 시험임
- FRESCO-2에서 1차 및 2차 치료에서 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항VEGF 치료제 또는 항EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있고, 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙으로 치료시 질환이 진행되었거나 내약성이 없는 전이성 결장직장암 성인 환자에서 위약에 비해 프루퀸티닙을 투여받은 mCRC 환자에서 OS의 통계적으로 유의한 개선이 관찰되었음. 모든 주요 2차 평가변수에서 통계적으로 유의미한 개선이 나타남.
- 신청하고자 하는 적응증은 성인 mCRC 환자의 치료로 4차 이상 치료제로 신청하였으므로, 3차 치료제로서 허가된 레고라페닙 또는 론서프(TAS-102)에도 재발하는 환자에 대해 미충족 임상적 요구가 있을 것으로 사료됨.
- 현재 신청품목과 동일한 적응증으로 국내에서 이미 허가된 의약품이면서 국내 표준치료와 부합하는 치료는 없는 상황임. 신청 적응증은 4차 치료제로서 기존 치료제로도 재발성 불응성인 환자들을 대상으로 하므로 실제 해당 치료차수에 해당하는 환자의 5년 생존율은 매우 낮을 것으로 예상되므로 해당 환자의 치료 옵션은 제한적일 것으로 사료됨. 따라서 신청품목은 희귀의약품으로서 생명을 위협하거나 심각한 중증질환으로 기존 치료법이 없음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 영국, 일본 등에서 허가되어 있음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국다케다제약(주)	허가일	2025.3.
제품명	프루자클라캡슐5밀리그램(프루퀸티닙) 프루자클라캡슐1밀리그램(프루퀸티닙)	위해성관리계획 번호(버전, 날짜)	V1.3
주성분 및 함량	1 캡슐(336.00 mg) 중, 프루퀸티닙(별규) 5.00 mg 1 캡슐(100.00 mg) 중, 프루퀸티닙(별규) 1.00 mg		
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		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 출혈	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
· 고혈압	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
· 가역적 후뇌 병증 증후군 (PRES)	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
· 위장관 천공	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
· 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 (PPES)	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
· 단백뇨	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서

2. 중요한 잠재적 위해성		
· 동맥 혈전 색전증 사례	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
· 상처 치유 장애	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
· 동맥류 및 동맥 박리	·일반적인 의약품 감시활동 ·시판 후 조사	·첨부문서 ·전문가용 설명서 ·환자용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
· 미설정	-	-

*** 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)**