2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 10
2.7.2.1 背景及び概観 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.2.4 特別な試験 129

表

表 2.7.2.1.1.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧 10
表 2.7.2.1.1.2-1 ヒト生体試料を用いた i*n vitro* 試験一覧 12
表 2.7.2.1.2.1-1 encorafenib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人又は肝機能障害者） 13
表 2.7.2.1.2.1-2 encorafenib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（がん患者） 14
表 2.7.2.1.2.2-1 binimetinib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人，肝機能障害者及び腎機能障害者） 15
表 2.7.2.1.2.2-2 binimetinib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（がん患者） 16
表 2.7.2.1.2.3-1 encorafenib と binimetinib 併用時の薬物動態を評価した臨床試験の概要（患者） 17
表 2.7.2.2.1.2-1 健康成人に ^{14}C-encorafenib 100 mg 投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ 27
表 2.7.2.2.1.2-2 健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びポサコナゾール 400 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ 30
表 2.7.2.2.1.2-3 健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びジルチアゼム 240 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ 31
表 2.7.2.2.1.2-4 健康成人に encorafenib 単剤投与時（100 及び 300 mg）及びラベプラゾール 20 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ 32
表 2.7.2.2.1.2-5 肝機能正常者及び軽度肝機能障害者に encorafenib 50 mg 単回投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ 34
表 2.7.2.2.1.2-6 肝機能正常者及び軽度肝機能障害者に encorafenib 50 mg 単回投与時の血漿中非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータ 34
表 2.7.2.2.1.2-7 用量漸増フェーズにおけるがん患者に encorafenib 50～700 mg 反復投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（サイクル 1 の投与 1 日目） 36

表 2.7.2.2.1.2-8　用量漸増フェーズにおけるがん患者に encorafenib 50～550 mg 反復投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（サイクル 1 の投与 15 日目）.....37
表 2.7.2.2.2.2-1　健康成人に binimetinib 5～40 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ.....46
表 2.7.2.2.2.2-2　パワーモデルを用いた binimetinib の Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価.....46
表 2.7.2.2.2.2-3　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及び 80 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ.....48
表 2.7.2.2.2.2-4　パワーモデルを用いた binimetinib の Cmax 及び AUC の用量比例性の評価.....49
表 2.7.2.2.2.2-5　健康成人に ^{14}C-binimetinib 45 mg 投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ.....51
表 2.7.2.2.2.2-6　健康成人にミダゾラム 4 mg 単剤投与時及び binimetinib 45 mg 併用投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ.....55
表 2.7.2.2.2.2-7　各評価日における血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度のベースライン（3 日目の binimetinib 投与前）に対する濃度比.....55
表 2.7.2.2.2.2-8　健康成人に binimetinb 45 mg 単剤投与時及びラベプラゾール 20 mg 併用投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ.....56
表 2.7.2.2.2.2-9　NCI-ODWG（National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group）基準による肝機能障害の分類.....58
表 2.7.2.2.2.2-10　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 45 mg（重度肝機能障害者は 15 mg）単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ.....59
表 2.7.2.2.2.2-11　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの比較.....59
表 2.7.2.2.2.2-12　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 45 mg（重度肝機能障害者は 15 mg）単回投与時の血漿中非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ.....60
表 2.7.2.2.2.2-13　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 単回投与時の血漿中非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの比較.....60
表 2.7.2.2.2.2-14　腎機能正常者及び重度腎機能障害者に binimetinib 45 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ.....61
表 2.7.2.2.2.2-15　両フェーズにおける薬物動態評価用の採血スケジュール.....62

表 2.7.2.2.2.2-16　がん患者に binimetinib 30～80 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme） 64
表 2.7.2.2.2.2-17　がん患者に binimetinib 45 及び 60 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme） 65
表 2.7.2.2.2.2-18　パワーモデルを用いた binimetinib の Cmax 及び AUC の用量比例性の評価 65
表 2.7.2.2.2.2-19　がん患者に binimetinib 15～45 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（サイクル 1） 68
表 2.7.2.2.2.2-20　UGT1A1 の遺伝子多型（UGT1A1*28 及び UGT1A1*6）別の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（サイクル 1 の投与 1 日目） 68
表 2.7.2.2.2.2-21　がん患者に binimetinib 45 及び 60 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ 69
表 2.7.2.2.2.2-22　がん患者に binimetinib 30 及び 45 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib 濃度 71
表 2.7.2.2.2.2-23　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 71
表 2.7.2.2.2.2-24　定常状態時の血漿中 binimetinib 濃度における QTcF の変化量の推定値 72
表 2.7.2.2.3.2-1　がん患者に binimetinib 45 mg の 1 日 2 回投与と encorafenib 50～800 mg の 1 日 1 回併用反復投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（後期第 I 相試験） 74
表 2.7.2.2.3.2-2　がん患者に binimetinib 45 mg の 1 日 2 回投与と encorafenib 450 及び 600 mg の 1 日 1 回併用反復投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（第Ⅱ相試験） 75
表 2.7.2.2.3.2-3　パワーモデルを用いた encorafenib の Cmax 及び AUCtau の用量比例性の評価（後期第 I 相試験及び第Ⅱ相試験） 75
表 2.7.2.2.3.2-4　血漿中 encorafenib の Cmax 及び AUCtau の投与 1 日目と投与 15 日目の比較（後期第 I 相試験及び第Ⅱ相試験） 76
表 2.7.2.2.3.2-5　がん患者に encorafenib 50～800 mg の 1 日 1 回投与と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用反復投与したときの血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（後期第 I 相試験） 77
表 2.7.2.3.1-1　共変量候補の一覧 82
表 2.7.2.3.1-2　最終モデルにおけるパラメータ推定値 82

表 2.7.2.3.1-3　日本人と非日本人の薬物動態パラメータの要約統計量（encorafenib の 300 mg の 1 日 1 回反復投与時）..... 85
表 2.7.2.3.1-4　encorafenib が各種分子種の基質の薬物動態に与える影響の予測（生理学的薬物速度論モデルによる予測）..... 89
表 2.7.2.3.1-5　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値..... 90
表 2.7.2.3.2-1　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及びがん患者に binimetinib 30～60 mg 反復投与時の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータ..... 94
表 2.7.2.3.2-2　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及びがん患者に binimetinib 30～60 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib に対する代謝物 AR00426032 の AUC 比..... 96
表 2.7.2.3.2-3　共変量候補の一覧..... 100
表 2.7.2.3.2-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値（encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析）..... 100
表 2.7.2.3.2-5　臨床試験別の定常状態における binimetinib の AUCtau の推定値（binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析）..... 102
表 2.7.2.3.2-6　Cox 回帰分析による PFS と binimetinib の薬物動態パラメータの関係..... 107
表 2.7.2.3.2-7　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係）..... 113
表 2.7.2.3.2-8　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係）..... 113
表 2.7.2.3.2-9　定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量の推定値（binimetinib）..... 114
表 2.7.2.3.2-10　定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量の推定値（AR00426032）..... 114
表 2.7.2.3.2-11　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係）..... 116
表 2.7.2.3.2-12　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係）..... 116
表 2.7.2.3.2-13　定常状態時の平均最高血漿中濃度における心拍数の変化量の推定値（binimetinib）..... 117
表 2.7.2.3.2-14　定常状態時の平均最高血漿中濃度における心拍数の変化量の推定値（AR00426032）..... 117

表 2.7.2.3.3-1　がん患者に encorafenib 単剤投与時又は encorafenib と binimetinib 併用投与時のサイクル 1 の投与 15 日目における encorafenib の薬物動態パラメータ 118
表 2.7.2.3.3-2　がん患者に binimetinib 単剤投与時又は encorafenib と binimetinib 併用投与時のサイクル 1 の投与 15 日目における binimetinib の薬物動態パラメータ 119
表 2.7.2.3.3-3　Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値 123
表 2.7.2.3.3-4　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値 128

図

図 2.7.2.2.1.1-1　ヒトにおける encorafenib の主な代謝経路 23
図 2.7.2.2.1.2-1　健康成人に ^{14}C-encorafenib 100 mg 投与時の血液中及び血漿中放射能濃度推移，血漿中放射能及び encorafenib 濃度推移（算術平均値） 26
図 2.7.2.2.1.2-2　ヒトにおける代謝経路 28
図 2.7.2.2.1.2-3　健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びポサコナゾール 400 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移（算術平均値） 30
図 2.7.2.2.1.2-4　健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びジルチアゼム 240 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移（算術平均値） 31
図 2.7.2.2.1.2-5　パワーモデルを用いた血漿中 encorafenib の Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価（サイクル 1 の投与 1 日目　1 日 1 回投与） 38
図 2.7.2.2.1.2-6　パワーモデルを用いた血漿中 encorafenib の Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価（サイクル 1 の投与 15 日目　1 日 1 回投与） 39
図 2.7.2.2.2.2-1　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及び 80 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib 濃度推移（幾何平均値±標準偏差） 47
図 2.7.2.2.2.2-2　健康成人に ^{14}C-binimetinib 45 mg 単回投与時の血液中及び血漿中放射能濃度，血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度推移（算術平均値） 51
図 2.7.2.2.2.2-3　ヒトにおける代謝経路 53
図 2.7.2.2.2.2-4　がん患者に binimetinib 15～45 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib 濃度推移（算術平均値±標準偏差） 67
図 2.7.2.2.2.2-5　UGT1A1 の遺伝子多型別の血漿中 binimetinib 濃度の分布 71
図 2.7.2.3.1-1　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（CL/F）に及ぼす影響の評価 83
図 2.7.2.3.1-2　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（V/F）に及ぼす影響の評価 83
図 2.7.2.3.1-3　日本人と非日本人の薬物動態パラメータの分布（encorafenib 300 mg の 1 日 1 回反復投与時） 84
図 2.7.2.3.1-4　民族的背景別の薬物動態パラメータの個体間変動の箱髭図 85

図 2.7.2.3.1-5　血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係 91
図 2.7.2.3.2-1　1 日投与量別の binimetinb のクリアランスの個体間変動（ETA）の箱髭図（binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析） 92
図 2.7.2.3.2-2　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（CL/F）に及ぼす影響の評価（encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析） 101
図 2.7.2.3.2-3　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（V/F）に及ぼす影響の評価（encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析） 101
図 2.7.2.3.2-4　人種背景別の CL/F の個体間変動（ETA）の箱髭図（binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析） 103
図 2.7.2.3.2-5　Binimetinib の Cmax の各四分位における PFS の Kaplan-Meier 曲線..... 108
図 2.7.2.3.2-6　Binimetinib の AUC の各四分位における PFS の Kaplan-Meier 曲線..... 108
図 2.7.2.3.2-7　binimetinib の Cmax と有害事象（網膜障害の発現率）の関係 109
図 2.7.2.3.2-8　binimetinib の AUC と有害事象（CK 上昇）の関係..... 110
図 2.7.2.3.2-9　binimetinib の AUC と有害事象（LVEF の発現率）の関係 110
図 2.7.2.3.2-10　血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係..... 112
図 2.7.2.3.2-11　血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係..... 112
図 2.7.2.3.2-12　血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係..... 115
図 2.7.2.3.2-13　血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係..... 115
図 2.7.2.3.3-1　encorafenib と binimetinib の併用投与群における AUCss 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162B2301 試験のパート 1 及び 2） 122
図 2.7.2.3.3-2　encorafenib と binimetinib の併用投与群又は encorafenib 単剤投与群における LDH 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162B2301 試験のパート 1 及び 2） 124
図 2.7.2.3.3-3　encorafenib 単剤投与又は encorafenib と binimetinib を併用投与したときの血漿中曝露量と有害事象（ALT 上昇の発現率）の関係..... 126
図 2.7.2.3.3-4　encorafenib 単剤投与又は encorafenib と binimetinib を併用投与したときの血漿中曝露量と有害事象（PPED の発現率）の関係..... 127
図 2.7.2.3.3-5　血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係 129
図 2.7.2.3.3-6　血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係..... 129

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
^{14}C-	^{14}C-	^{14}C 標識
^{3}H-	^{3}H-	^{3}H 標識
α_1-AGP	α_1-acid glycoprotein	α_1-酸性糖蛋白質
ACSF	Array clinical service formulation	Array 社の臨床試験用製剤
AUC12h	Area under the concentration-time curve from time 0 to 12 hours postdose	投与 0 から投与開始 12 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC24h	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与 0 から投与開始 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC8h	Area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours postdose	投与 0 から投与開始 8 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCinf	Area under the curve from time 0 hours to infinity	投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	Area under the curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	投与 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	-
Binimetinib	Binimetinib	ビニメチニブ
BRAF	V-raf murine sarcoma viral B-Raf proto-oncogene	B-Raf がん原遺伝子
BSEP	Bile salt export pump	-
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
CLint	Intrinsic clearance	固有クリアランス
CLint,u	Free CLint	非結合型 CLint
Cmax	Maximum concentration	最高血漿中濃度
Cmin	Minimum concentration	最小血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EC_{50}	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
Emax	Maximum effect	最大効果
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	Inhibition constant	阻害定数
K_I	Concentration producing half the maximal rate of inactivation	最大不活性化速度の 1/2 の不活性化をもたらす濃度
k_{inact}	Maximal inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
Km	Michaelis constant	ミカエリス定数
Km,u	Free michaelis constant	非結合型 Km
Encorafenib	Encorafenib	エンコラフェニブ

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	-
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form)	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
NCSF	Novartis clinical service formulation	ノバルティス社の臨床試験用製剤
OAT	Organic anion transporter	-
OATP	Organic anion transporting polypeptide	-
OCT	Organic cation transporter	-
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PXR	Pregnane X receptor	-
QTcF	Fridericia’s heart rate correction for QT	Fridericia 法で補正した QT 間隔
radio-HPLC	Radio-high performance liquid chromatography	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
Rb	Blood to plasma concentration ratio	血液／血漿中濃度比
T1/2	Terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	Uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン-5’-二リン酸-グルクロン酸
UGT	Uridine glucuronosltransferase	ウリジン-5’-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vmax	Maximum velocity	最大速度
Vz	Volume of distribution at the terminal phase	終末相での分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.1.1.1 encorafenib

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1.1.1-1 に示した．

Encorafenib の血漿中蛋白結合率及び Rb を算出した．Encorafenib の代謝に関与する CYP 分子種及び UGT 分子種をヒト肝ミクロソーム及び発現系ミクロソームを用いて検討した．Encorafenib が他剤の代謝に及ぼす影響を検討するために，ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種の代謝反応に対する encorafenib の阻害作用，ヒト肝ミクロソーム及び UGT1A1 発現系ミクロソームを用いて UGT1A1 の代謝反応に対する encorafenib の阻害作用，並びに DPX-2 細胞及びヒト肝細胞を用いて各 CYP 分子種に対する encorafenib の誘導作用を検討した．Encorafenib の各トランスポーターに対する基質性及び阻害作用を Caco-2 細胞，ヒト肝細胞及び各トランスポーターの発現細胞を用いて検討した．更に encorafenib をがん患者に反復投与後の血漿中代謝物を検索した．

Encorafenib の主な血漿中代謝物である LHY746 の血漿中蛋白結合率を算出した．LHY746 の代謝に関与する CYP 分子種を CYP 発現系ミクロソームを用いて検討した．ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種の代謝反応に対する LHY746 の阻害作用を検討した．LHY746 の各トランスポーターに対する阻害作用を各トランスポーターの発現細胞を用いて検討した．

表 2.7.2.1.1.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験項目	生体試料の種類	添加濃度又は投与量	添付資料番号
encorafenib			
蛋白結合及び血球移行性	血漿及び血液	50～50000 ng/mL	［4.2.2.3-2］
代謝	肝細胞	2.5，12.5 μmol/L	［4.2.2.4-1］
	肝ミクロソーム，CYP 発現系ミクロソーム及び UGT 発現系ミクロソーム	0.97～224，38，64 μmol/L	［5.3.2.2-1］
	CYP 発現系ミクロソーム	1.73～278 μmol/L	［5.3.2.2-2］
CYP 阻害	肝ミクロソーム	0.5～100 μmol/L	［5.3.2.2-3］
UGT1A1 阻害	肝ミクロソーム及び UGT1A1 発現系ミクロソーム	0.5～100 μmol/L	［5.3.2.2-4］
CYP 誘導	DPX-2 細胞	0.5～50 μmol/L	［5.3.2.2-5］
	肝細胞	0.5～100 μmol/L	［5.3.2.2-6］
	肝細胞	1～100 μmol/L	［5.3.2.2-7］
P-gp，BCRP 及び MRP2 基質検討	Caco-2 細胞	4.8，25 μmol/L	［5.3.2.2-8］

試験項目	生体試料の種類	添加濃度又は投与量	添付資料番号
encorafenib			
OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 基質検討	肝細胞	28 μ mol/L	［5.3.2.2-9］
P-gp，BCRP 及び MRP2 阻害	P-gp 発現細胞，BCRP 発現細胞及び MRP2 発現細胞	P-gp 及び BCRP：0.1～50 μ mol/L MRP2：5，50 μ mol/L	［5.3.2.2-10］
OATP1B1 及び OATP1B3 阻害	OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞	1～100 μ mol/L	［5.3.2.2-11］
OAT1，OAT3 及び OCT2 阻害	OAT1 発現細胞，OAT3 発現細胞及び OCT2 発現細胞	OAT1：1～25 μ mol/L，OAT3 及び OCT2：1～50 μ mol/L	［5.3.2.2-12］
OCT1 阻害	OCT1 発現細胞	1～100 μ mol/L	［5.3.2.2-13］
ヒト血漿中代謝物検索	血漿	100 mg	［5.3.2.3-1］
LHY746			
蛋白結合	血漿	1，10 μ mol/L	［4.2.2.7-1］
代謝	CYP 発現系ミクロソーム	1 μ mol/L	［5.3.2.2-14］
CYP 阻害	肝ミクロソーム	0.1～50 μ mol/L	［5.3.2.2-15］
トランスポーター阻害	P-gp 発現細胞，BCRP 発現細胞，OATP1B1 発現細胞，OATP1B3 発現細胞，OCT2 発現細胞，OAT1 発現細胞及び OAT3 発現細胞	0.3～100 μ mol/L	［5.3.2.2-16］

2.7.2.1.1.2 binimetinib

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1.1.2-1 に示した．

Binimetinib の血漿中蛋白結合率及び Rb を算出した．Binimetinib の代謝に関与する CYP 分子種及び UGT 分子種をヒト肝ミクロソーム及び発現系ミクロソームを用いて検討した．Binimetinib が他剤の代謝に及ぼす影響を検討するために，ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種の代謝反応及び UGT1A の代謝反応に対する binimetinib の阻害作用，並びにヒト肝細胞を用いて各 CYP 分子種に対する binimetinib の誘導作用を検討した．Binimetinib の各トランスポーターに対する基質性及び阻害作用を Caco-2 細胞，ヒト肝細胞及び各トランスポーターの発現細胞又は膜ベシクルを用いて検討した．

Binimetinib の主な血漿中代謝物である AR00426032 の血漿中蛋白結合率を算出した．

表 2.7.2.1.1.2-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験項目	生体試料の種類	添加濃度又は投与量	添付資料番号
binimetinib			
蛋白結合	HSA 及びヒト α_1-AGP 溶液	2 μ mol/L	［5.3.2.1-1］
	血漿	50～10000 ng/mL, 40 ng/mL	［4.2.2.3-3］ ［5.3.2.1-2］
血球移行性	血液	50～10000 ng/mL	［4.2.2.3-3］
代謝	肝細胞及び肝ミクロソーム	5 μ mol/L	［4.2.2.4-1］
	肝細胞，肝ミクロソーム，CYP 発現系ミクロソーム及び UGT 発現系ミクロソーム	10，45.9 μ mol/L	［5.3.2.2-1］
	CYP 発現系ミクロソーム	10～750 μ mol/L	［5.3.2.2-2］
	肝ミクロソーム及び UGT 発現系ミクロソーム	5，20，50 μ mol/L	［5.3.2.2-3］
	UGT 発現系ミクロソーム	10～1000 μ mol/L	［5.3.2.2-4］
CYP 阻害	肝ミクロソーム	0.5～100 μ mol/L	［5.3.2.2-5］
UGT1A 阻害	肝ミクロソーム	0.05～25 μ mol/L	［5.3.2.2-6］
CYP 誘導	肝細胞	0.1～20 μ mol/L	［5.3.2.2-7］
	肝細胞	0.01～30 μ mol/L	［5.3.2.2-8］
	肝細胞	0.01～30 μ mol/L	［5.3.2.2-9］
P-gp 基質検討	Caco-2 細胞	1～100 μ mol/L	［5.3.2.2-10］
P-gp 基質検討，P-gp 阻害	P-gp 発現細胞	0.1～100 μ mol/L	［5.3.2.2-11］
BCRP 基質検討	Caco-2 細胞及びマウス BCRP 発現細胞	9，12 μ mol/L	［4.2.2.6-1］
OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 基質検討	肝細胞	8.7 μ mol/L	［5.3.2.2-12］
P-gp 及び BCRP 阻害	P-gp 発現細胞及び BCRP 発現細胞	0.1～50 μ mol/L	［5.3.2.2-13］
OATP1B1 及び OATP1B3 阻害	OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞	5～200 μ mol/L	［5.3.2.2-14］
OAT1 及び OAT3 阻害	OAT1 発現細胞及び OAT3 発現細胞	0.1～50 μ mol/L	［5.3.2.2-15］
OCT1 及び OCT2 阻害	OCT1 発現細胞及び OCT2 発現細胞	1～100 μ mol/L	［5.3.2.2-16］
BSEP 阻害	BSEP 発現膜ベシクル	0.1～25 μ mol/L	［5.3.2.2-17］
MATE1 及び MATE2-K 阻害	MATE1 発現細胞及び MATE2-K 発現細胞	1.57～50 μ mol/L	［5.3.2.2-18］
AR00426032			
蛋白結合	血漿	1 μ mol/L	［4.2.2.3-4］

2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

2.7.2.1.2.1 encorafenib

海外で健康成人又は肝機能障害者を対象とした 5 試験において encorafenib の薬物動態を評価した．試験の概要を表 2.7.2.1.2.1-1 に示した．

海外第 I 相試験（CLGX818A2101 試験）では，^{14}C-encorafenib を投与したときの薬物動態，血漿及び排泄物中の未変化体及び代謝物プロファイルを評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-818-102 試験）では，カプセル剤投与時の encorafenib の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-818-105 試験）では，強い／中程度の CYP3A 阻害剤（ポサコナゾール及びジルチアゼム）が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）では，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が encorafenib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-818-101 試験）では，軽度肝機能障害者及び肝機能正常者を対象に，肝機能障害が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．

表 2.7.2.1.2.1-1 encorafenib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人又は肝機能障害者）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	encorafenib 用法用量
海外第 I 相試験 CLGX818A2101	健康成人	Dense [a)] マスバランス 代謝物検索	^{14}C-encorafenib（[redacted]）の 100 mg 単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-818-102	健康成人	Dense [a)] 食事の影響	カプセル剤 100 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-818-105	健康成人	Dense [a)] 強い／中程度の CYP3A 阻害剤（ポサコナゾール／ジルチアゼム）との相互作用	カプセル剤 50 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-162-105	健康成人	Dense [a)] プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）との相互作用 母集団薬物動態解析	カプセル剤 100 mg 又は 300 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-818-101	軽度肝機能障害者 肝機能正常者	Dense [a)] 肝機能障害の影響	カプセル剤 50 mg の単回経口投与

[a)]：Dense：> 6 samples per 24-hour period
生物薬剤学試験（ARRAY-818-102）の試験成績の詳細は［2.7.1.2.1］に記載する

海外でがん患者を対象とした 1 試験において encorafenib の薬物動態を評価した．試験の概要を表 2.7.2.1.2.1-2 に示した．国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）において，encorafenib を 1 日 1 回又は 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．また，血漿中 encorafenib 濃度と QT 延長の関係について評価した．

健康成人又はがん患者を対象に encorafenib を単剤投与した海外第 I 相試験（ARRAY-162-105）及び国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験），並びにがん患者を対象に encorafenib と binimetinib を併用投与した海外後期第 I 相試験及び第 II 相試験（CLGX818X2109 及び CMEK162X2110 試験），国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した．がん患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用いて，血漿中曝露量と有効性の関係について評価した．また，第 I 相試験，第 II 相試験及び第Ⅲ相試験（CMEK162B2301，CLGX818X2109，CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）成績を用いて，血漿中曝露量と安全性の関係について評価した．

表 2.7.2.1.2.1-2　encorafenib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（がん患者）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	encorafenib 用法用量
国際共同第 I 相試験 CLGX818X2101	BRAF 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性悪性黒色腫患者	Dense [a] 母集団薬物動態解析	用量漸増フェーズ カプセル剤 50 [b]，100 [b]，150，200，300，450，550 及び 700 mg の 1 日 1 回又は 75，100 及び 150 mg の 1 日 2 回反復経口投与 用量拡大フェーズ カプセル剤 300 及び 450 mg の 1 日 1 回反復経口投与

[a]：Dense：> 6 samples per 24-hour period
[b]：50 及び 100 mg の 1 日 1 回反復経口投与では別途[redacted]も使用

2.7.2.1.2.2　binimetinib

海外で健康成人，肝機能障害者及び腎機能障害者を対象とした 10 試験において binimetinib の薬物動態を評価した．試験の概要を表 2.7.2.1.2.2-1 に示した．

海外第 I 相試験（ARRY-162-0601 及び ARRY-162-0602 試験）では，binimetinib を単回及び反復投与したときの薬物動態を評価した．海外第 I 相試験（CMEK162A2102 試験）では，^{14}C-binimetinib を投与したときの薬物動態，血漿及び排泄物中の未変化体及び代謝物プロファイルを評価した．海外第 I 相試験（CMEK162A2101J 試験）では，binimetinib の錠剤（NCSF 又は ACSF）を投与したときの binimetinib の薬物動態を評価し，両剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）では，[redacted]又は錠剤を投与したときの binimetinib の薬物動態を評価し，[redacted]に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに，錠剤における食事（高脂肪食）の影響を評価した．海外第 I 相試験（CMEK162A2103 試験）では，市販予定製剤を投与したときの薬物動態を評価し，併せて食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響を評価した．海外第 I 相試験（CMEK162A2105 試験）では，binimetinib が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）では，プロトンポン

プ阻害剤（ラベプラゾール）が binimetinib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（CMEK162A2104 試験）では，軽度／中等度／重度肝機能障害者及び肝機能正常者を対象に，肝機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-162-106 試験）では，重度腎機能障害者及び腎機能正常者を対象に，腎機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．

表 2.7.2.1.2.2-1　binimetinib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人，肝機能障害者及び腎機能障害者）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	binimetinib 用法用量
海外第 I 相試験 ARRY-162-0601	健康成人	Dense [a)] 単回用量漸増	[redacted] 5，10，20，30 及び 40 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRY-162-0602	健康成人	Dense [a)] 反復用量漸増 母集団薬物動態解析	[redacted]投与 5，10 及び 20 mg の 1 日 1 回 14 日間の反復経口投与 [redacted]投与 20 mg の 1 日 2 回 14 日間の反復経口投与 80 mg の単回経口投与 40 及び 60 mg の 1 日 1 回 14 日間の反復経口投与
海外第 I 相試験 CMEK162A2102	健康成人	Dense [a)] マスバランス 代謝物検索	^{14}C-binimetinib（[redacted]）の 45 mg 単回経口投与
海外第 I 相試験 CMEK162A2101J	健康成人	Dense [a)] 相対的バイオアベイラビリティ 母集団薬物動態	錠剤（NCSF 又は ACSF）45 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-162-104	健康成人	Dense [a)] 相対的バイオアベイラビリティ 錠剤における食事の影響	[redacted]又は錠剤 40 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 CMEK162A2103	健康成人	Dense [a)] 市販予定製剤における食事の影響	市販予定製剤 45 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 CMEK162A2105	健康成人	Dense [a)] CYP3A4 基質（ミダゾラム）との相互作用	市販予定製剤 30 mg の 1 日 2 回 1 週間又は 2 週間反復投与
海外第 I 相試験 ARRAY-162-105	健康成人	Dense [a)] プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）との相互作用 母集団薬物動態	市販予定製剤 45 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 CMEK162A2104	軽度／中等度／重度肝機能障害者 肝機能正常者	Dense [a)] 肝機能障害の影響	市販予定製剤 45 mg（重度肝機能障害者は 15 mg）の単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-162-106	重度腎機能障害者 腎機能正常者	Dense [a)] 腎機能障害の影響	市販予定製剤 45 mg の単回経口投与

[a)]：Dense：> 6 samples per 24-hour period
生物薬剤学試験（CMEK162A2101J，ARRAY-162-104 及び CMEK162A2103）の試験成績の詳細は［2.7.1.2.2］に記載する

海外でがん患者を対象とした 3 試験，国内でがん患者を対象とした 1 試験において binimetinib の薬物動態を評価した．試験の概要を表 2.7.2.1.2.2-2 に示した．

海外第 I 相試験（ARRAY-162-111 試験）及び国内第 I 相試験（CMEK162X1101 試験）において，binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．海外第Ⅱ相試験（CMEK162X2201 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）において，binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．

健康成人又はがん患者を対象に binimetinib を単剤投与した臨床試験（CMEK162A2101J，ARRY-162-0602，ARRAY-162-111，CMEK162X2201，CMEK162X1101 及び CMEK162A2301 試験）のデータを用いて binimetinib の母集団薬物動態解析を実施した．また，血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係，血漿中 binimetinib 濃度と QT 延長の関係についても評価した．健康成人又はがん患者を対象に encorafenib と binimetinib を併用投与した臨床試験（ARRAY-162-105，CMEK162X2110，CLGX818X2109 及び CMEK162B2301 試験）のデータを用いて encorafenib 併用投与時における binimetinib の母集団薬物動態解析を実施した．

表 2.7.2.1.2.2-2　binimetinib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（がん患者）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	binimetinib 用法用量
海外第 I 相試験 ARRAY-162-111	用量漸増フェーズ 進行又は転移性固形がん患者 拡大フェーズ 進行又は転移性胆道がん患者若しくは KRAS 又は BRAF 遺伝子変異転移性大腸がん患者	Dense [a)]/Sparse 母集団薬物動態解析	用量漸増フェーズ 錠剤 30，45，60 及び 80 mg の 1 日 2 回反復経口投与 拡大フェーズ 錠剤 45 及び 60 mg の 1 日 2 回反復経口投与
国内第 I 相試験 CMEK162X1101	日本人進行固形がん患者	Dense [a)] 母集団薬物動態解析	錠剤 30 及び 45 mg の 1 日 2 回反復経口投与
海外第Ⅱ相試験 CMEK162X2201	BRAF V600 又は NRAS 遺伝子変異陽性の局所進行切除不能又は転移性悪性黒色腫患者	Dense [a)] 母集団薬物動態解析	錠剤 45 及び 60 mg の 1 日 2 回反復経口投与
国際共同第Ⅲ相試験 CMEK162A2301	進行・切除不能又は転移性 NRAS 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者	Sparse 母集団薬物動態解析	錠剤 45 mg の 1 日 2 回反復経口投与

[a)]：Dense：> 6 samples per 24-hour period

2.7.2.1.2.3 encorafenib と binimetinib の併用

海外でがん患者を対象とした 3 試験において，併用時の encorafenib と binimetinib の薬物動態を評価した．試験の概要を表 2.7.2.1.2.3-1 に示した．なお，健康成人を対象とした併用試験は実施していない．

海外第Ⅱ相試験（CLGX818X2109 試験），海外後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）において，encorafenib を 1 日 1 回反復投与，及び binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．

がん患者を対象としたすべての海外臨床試験のデータを用いて，母集団薬物動態解析を実施した．血漿中 encorafenib 及び binimetinib 濃度と QT 延長の関係についても評価した．国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）のデータを用いて，血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係について評価した．

表 2.7.2.1.2.3-1 encorafenib と binimetinib 併用時の薬物動態を評価した臨床試験の概要（患者）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	用法用量	
			encorafenib	binimetinib
海外第Ⅱ相試験 CLGX818X2109	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者	Sparse (パート 1) 母集団薬物動態解析	カプセル剤 450 mg の 1 日 1 回反復経口投与 (パート 1)	錠剤 45 mg の 1 日 2 回反復経口投与(パート 1)
海外後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験 CMEK162X2110	**後期第Ⅰ相試験** BRAF V600E 遺伝子変異陽性又は他の BRAF V600 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性悪性黒色腫，大腸がん又は他の固形がん患者 **第Ⅱ相試験** BRAF V600 遺伝子変異陽性の大腸がん患者（第 1 群），選択的 BRAF 阻害剤治療経験有りの BRAF V600 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性悪性黒色腫患者（第 2 群），選択的 BRAF 阻害剤未治療の BRAF V600 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性悪性黒色腫患者（第 3 群）	Dense [a)] 母集団薬物動態解析	**後期第Ⅰ相試験** カプセル剤 50，100，200，400，450，600 及び 800 mg の 1 日 1 回反復経口投与 **第Ⅱ相試験** カプセル剤 450 及び 600 mg の 1 日 1 回反復経口投与	**後期第Ⅰ相試験** 錠剤 45 mg の 1 日 2 回反復経口投与 **第Ⅱ相試験** 錠剤 45 mg の 1 日 2 回反復経口投与
国際共同第Ⅲ相試験 CMEK162B2301	BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能又は転移性の局所進行悪性黒色腫患者	Sparse 母集団薬物動態解析	カプセル剤 300 及び 450 mg の 1 日 1 回反復経口投与	錠剤 45 mg の 1 日 2 回反復経口投与

Dense：> 6 samples per 24-hour period

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 encorafenib

2.7.2.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

1） *In vitro* における血漿蛋白結合及び血球移行

［4.2.2.3-2］

超遠心法により検討した ^{14}C-encorafenib（50～50000 ng/mL）の血漿蛋白結合率は 86.1%であり，結合率は encorafenib 濃度によらず一定であった.

^{14}C-encorafenib（50～50000 ng/mL）の Rb は 0.75 であり，Rb は encorafenib 濃度によらず一定であった.

2） 肝細胞における *in vitro* 代謝

［4.2.2.4-1］

ヒト肝細胞と ^{14}C-encorafenib（2.5 及び 12.5 μmol/L）を 24 時間までインキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．未変化体の消失速度から算出した CLint は 35.4～54.2 μL/h/10^{6}cells であった．CLint から推定した肝抽出率は 6.77～10.0%であった．肝細胞中で検出された代謝物では，*N*-脱アルキル化体（M32.7）のグルクロン酸抱合体（M17.3）が最も多く，*N*-脱アルキル化体（LHY746，M32.7 及び M23.8）並びに水酸化体（M42.5B，M46.3 及び M36.5）も検出された．Encorafenib のグルクロン酸抱合体はわずかに検出された.

3） 肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝

［5.3.2.2-1］

ヒト肝ミクロソームと ^{14}C-encorafenib（38 μmol/L）を NADPH 及び UDPGA 存在下で 30 分間インキュベーションしたときの代謝物を radio-HPLC で分析した．*N*-脱アルキル化体及び水酸化体を含む複数の酸化代謝物，並びに酸化代謝物のグルクロン酸抱合体が検出された．ヒト肝ミクロソームにおいて検出された代謝物のほとんどはヒト肝細胞でも検出された代謝物であった.

ヒト肝ミクロソームと ^{14}C-encorafenib を NADPH 存在下で 30 分間インキュベーションしたときの encorafenib の酸化代謝物の生成速度から算出した Km,u は 198 μmol/L，Vmax は 41.0 nmol/h/mg protein，CLint,u は 0.207 mL/h/mg protein であった．各酸化代謝物の生成速度から CLint,u を算出し比較した結果，encorafenib の主な酸化代謝物は *N*-脱アルキル化体（M32.7，LHY746）及び水酸化体（M42.5B）と考えられた.

4） 代謝酵素の推定

（1） CYP

［5.3.2.2-1，5.3.2.2-2］

ヒト CYP 発現系ミクロソームと ^{14}C-encorafenib（38 μmol/L）を NADPH 存在下でインキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．Encorafenib は CYP1A1，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝された．Encorafenib が代謝された CYP1A1，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 発現ミクロソームを用いて encorafenib の酸化代謝物の生成速度より Vmax/Km,u を算出したところ，それぞれ 75.3，15.4，2.36 及び 7.47 mL/h/nmol CYP であった．肝臓での発現量の多い CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A4 について，Vmax/Km,u をヒト肝ミクロソームにおける CLint,u にスケールアップしたところ，それぞれ 0.0582，0.00260 及び 0.304 mL/h/mg protein であり，encorafenib の酸化代謝における寄与率はそれぞれ 16.0，0.71 及び 83.3%と推定された．また，Vmax/Km,u は CYP1A1 が最も大きいものの CYP1A1 の肝臓での発現量は他の CYP 分子種と比較して少なく，encorafenib の代謝への寄与は小さいと考えられた．

ヒト肝ミクロソーム，^{14}C-encorafenib（64 μmol/L）及び CYP 分子種特異的阻害剤を NADPH 存在下でインキュベーションしたときの未変化体を radio-HPLC で分析し，CYP 分子種特異的阻害剤が encorafenib の代謝に及ぼす影響を検討した．Encorafenib の代謝に対する阻害率は，ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤），アザムリン（CYP3A 阻害剤），キニジン（CYP2D6 阻害剤）及びチクロピジン（CYP2B6 及び CYP2C19 阻害剤）がそれぞれ 71.9，76.3，36.5 及び 10.4%であった．

以上より，encorafenib の代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であり，CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与することが示された．

（2） UGT

［5.3.2.2-1］

ヒト UGT 発現系ミクロソームと ^{14}C-encorafenib（38 μmol/L）を UDPGA 存在下でインキュベーションしたときの未変化体のグルクロン酸抱合体を LC/MS/MS で分析した．UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A8，UGT1A9 及び UGT2B7 で未変化体のグルクロン酸抱合体が検出され，これらの UGT 分子種が encorafenib の代謝に関与することが示された．

5） CYP 阻害作用

［5.3.2.2-3］

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP の酵素活性に対する encorafenib（0.5～100 μmol/L）の阻害作用を検討した．Encorafenib は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 22，1，20～30，5，50，25 及び 8～15 μmol/L であった．

Encorafenib は CYP3A を時間依存的に阻害し，K_I 値は 20.5 μmol/L，k_{inact} 値は 0.0527 min^{-1} であった．Encorafenib は CYP1A2，CYP2C9 及び CYP2D6 に対して時間依存的な阻害作用を示さなかった．

6） UGT 阻害作用

［5.3.2.2-4］

ヒト肝ミクロソームを用いて UGT1A1 の酵素活性に対する encorafenib（0.5～100 μmol/L）の阻害作用を検討した．Encorafenib は UGT1A1 を介したエストラジオールのグルクロン酸抱合活性を阻害し，IC_{50} 値は 7 μmol/L であった．また encorafenib は UGT1A1 を介した binimetinib のグルクロン酸抱合活性を阻害し，IC_{50} 値は 1～4 μmol/L であった．

UGT1A1 発現系ミクロソームを用いて UGT1A1 の酵素活性に対する encorafenib の阻害作用を検討した．ヒト肝ミクロソームの結果と同様に，encorafenib は UGT1A1 を介したエストラジオールのグルクロン酸抱合活性を阻害し，IC_{50} 値は 4 μmol/L であった．また，encorafenib は UGT1A1 を介した binimetinib のグルクロン酸抱合活性を阻害し，IC_{50} 値は 3.5 μmol/L であった．

7） CYP 誘導作用

（1） PXR

［5.3.2.2-5］

ヒト PXR 及び CYP3A4 遺伝子プロモーターの PXR 応答領域を含むルシフェラーゼレポーター遺伝子を共導入した DPX-2 細胞を用いて encorafenib の PXR を介した転写活性能について検討した．Encorafenib（50 μmol/L）は PXR を介した転写活性能がリファンピシン（陽性対照）の 37.7%であり，PXR を介して CYP3A4 を誘導する可能性があると考えられた．

（2） mRNA 及び酵素活性

［5.3.2.2-6，5.3.2.2-7］

ヒト肝細胞を encorafenib（CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9：1～100 μmol/L，CYP3A4：0.5～100 μmol/L）存在下で 48 時間培養し，encorafenib の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用を評価した．Encorafenib はすべての分子種の mRNA 及び酵素活性を 2 倍以上誘導した．Encorafenib の CYP3A4 mRNA の発現誘導に対する EC_{50} 値は 10.2 μmol/L，Emax 値は 169 倍であった．

8） 輸送に関与するトランスポーター

［5.3.2.2-8，5.3.2.2-9］

Caco-2 細胞を用いた双方向性の経細胞輸送試験により，encorafenib の P-gp，BCRP 及び MRP2 に対する基質性を検討した．Caco-2 細胞における ^{14}C-encorafenib（4.8 及び 25 μmol/L）の透過係数比（透過係数比＝基底膜側から頂端膜側への透過係数／頂端膜側から基底膜側への透過係数）は 39.0 及び 22.3 であり，排出トランスポーターの関与が示唆された．Caco-2 細胞における ^{14}C-encorafenib（4.8 及び 25 μmol/L）の透過係数比は LY335979（P-gp 阻害剤）の存在下で 1.67 及び 1.20 に低下し，encorafenib は P-gp の基質であると考えられた．Ko143（BCRP 阻害剤）及び MK571（MRP2 阻害剤）は Caco-2 細胞における ^{14}C-encorafenib（4.8 μmol/L）の透過係数に大きな影響を及ぼさず，encorafenib は BCRP 及び MRP2 の基質ではないと考えられた．

Caco-2 細胞における ^{14}C-encorafenib（4.8 及び 25 μmol/L）の頂端膜側から基底膜側への透過係数は LY335979 存在下で 67.4×10^{-5}～76.0×10^{-5} cm/min であり，膜透過性の高いプロプラノロール（79.2×10^{-5} cm/min）と同程度であることから，encorafenib の受動的膜透過性は高いことが示された．

^{14}C-encorafenib（28 μmol/L）の肝取り込みにおける OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の関与について，ヒト肝細胞及び各トランスポーターの阻害剤カクテル（OCT1：decynium 22，OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1：rifamycin SV，アトルバスタチン，MK571）を用いて検討した．^{14}C-encorafenib の肝細胞への取り込みは阻害剤カクテルの影響を受けず，encorafenib は OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないと考えられた．

9） トランスポーター阻害作用

［5.3.2.2-10，5.3.2.2-11，5.3.2.2-12，5.3.2.2-13］

ヒト P-gp，BCRP，MRP2，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1 及び OAT3 に対する encorafenib の阻害作用をトランスポーター発現細胞を用いて検討した．

P-gp 発現細胞において，encorafenib は検討した最高濃度（50 μ mol/L）まで P-gp を介した Rhodamine 123 の輸送を阻害しなかった．

BCRP 発現細胞において，encorafenib は BCRP を介した bodipy FL prazosin の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 10～25 μ mol/L であった．

MRP2 発現細胞において，encorafenib は検討した最高濃度（50 μ mol/L）まで MRP2 を介した ^{14}C-バルサルタンの輸送を阻害しなかった．

OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞において，encorafenib は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した ^{3}H-estradiol 17 β -glucuronide の輸送を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 5.35 及び 6.16 μ mol/L であった．

OCT1 発現細胞において，encorafenib は OCT1 を介した ^{3}H-methyl-4-phenylpyridinium の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 12.7 μ mol/L であった．

OCT2 発現細胞において，encorafenib は OCT2 を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送を阻害し，IC_{50} 値は 2.05 μ mol/L であった．

OAT1 発現細胞において，encorafenib は OAT1 を介した ^{3}H-パラアミノ馬尿酸の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 4.20 μ mol/L であった．

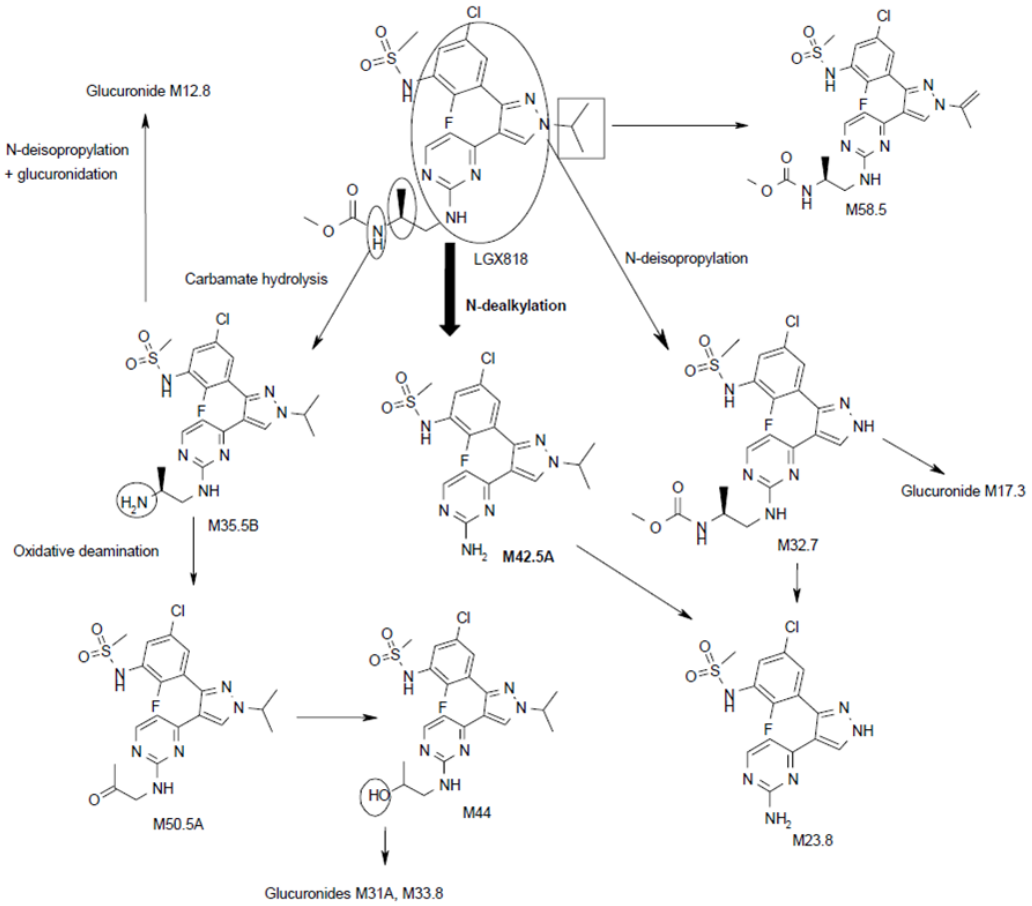
OAT3 発現細胞において encorafenib は OAT3 を介した ^{3}H-estrone-3-sulfate の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 0.92 μ mol/L であった．

10） ヒト血漿中代謝物検索

［5.3.2.3-1］

CLGX818X2101 試験において，がん患者に encorafenib の 100 mg を 15 日間反復経口投与したとき，得られた血漿を用いて，LC/MS/MS 法により代謝物の構造を推定した．主な代謝経路を図 2.7.2.2.1.1-1 に示した．ヒト血漿中には主に未変化体，LHY746，encorafenib が *N*-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（M12.8）及び encorafenib が加水分解，酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物（M44）が存在し，それぞれ血漿中薬物関連物質（AUC24h）の 29，29，19 及び 6.3%であった．

図 2.7.2.2.1.1-1　ヒトにおける encorafenib の主な代謝経路



11）　LHY746

（1）　*In vitro* における蛋白結合率

［4.2.2.7-1］

平衡透析法により検討した LHY746（1 及び 10 μmol/L）の血漿蛋白結合率は 89.4 及び 88.6%であった.

（2）　代謝酵素の推定

［5.3.2.2-14］

ヒト CYP 発現系ミクロソームと LHY746（1 μmol/L）を NADPH 存在下でインキュベーションしたときの未変化体を LC/MS/MS で分析した．LHY746 は CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝された．LHY746 を CYP 発現系ミクロソームとインキュベーションしたときの消失速度から CLint を算出し，ヒト肝ミクロソームにおける CLint にスケールアップしたところ，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4 はそれぞれ 1.33，4.48 及び

0.58 μL/min/mg protein であり，LHY746 の代謝における寄与率はそれぞれ 20.8，70.1 及び 9.1%と推定された.

（3） CYP 阻害作用

［5.3.2.2-15］

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP の酵素活性に対する LHY746（0.1～50 μmol/L）の阻害作用を検討した．LHY746 は CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 9.5 及び 8.3 μmol/L であった．LHY746 は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A を阻害しなかった.

（4） トランスポーター阻害作用

［5.3.2.2-16］

LHY746（0.3～100 μmol/L）のヒト P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用をトランスポーター発現細胞を用いて検討した.

P-gp 発現細胞において，LHY746 は P-gp を介した ^{3}H-キニジンの輸送を阻害し，IC_{50} 値は 69.4 μmol/L であった.

BCRP 発現細胞において，LHY746 は BCRP を介した ^{3}H-プラゾシンの輸送を阻害し，IC_{50} 値は 22.6 μmol/L であった.

OATP1B1 発現細胞において，LHY746 は OATP1B1 を介した ^{3}H-estradiol 17β-glucuronide の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 46.6 μmol/L であった.

OATP1B3 発現細胞において，LHY746 の OATP1B3 を介した ^{3}H-CCK-8 の細胞内への取り込みに対する阻害率は検討した最高濃度（100 μmol/L）で 36.3%であった.

OCT2 発現細胞において，LHY746 は OCT2 を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送を阻害し，IC_{50} 値は 66.3 μmol/L であった.

OAT1 発現細胞において，LHY746 は検討した最高濃度（100 μmol/L）まで OAT1 を介した ^{3}H-パラアミノ馬尿酸の輸送を阻害しなかった.

OAT3 発現細胞において，LHY746 は OAT3 を介した ^{3}H-パラアミノ馬尿酸の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 9.44 μmol/L であった.

2.7.2.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

Encorafenib のヒト PK は健康成人，肝機能障害者及びがん患者で評価した.

1） 健康成人を対象にマスバランスを評価した海外第Ⅰ相試験（CLGX818A2101 試験）

健康成人に ^{14}C-encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの encorafenib のマスバランスを検討した.

（1） マスバランス

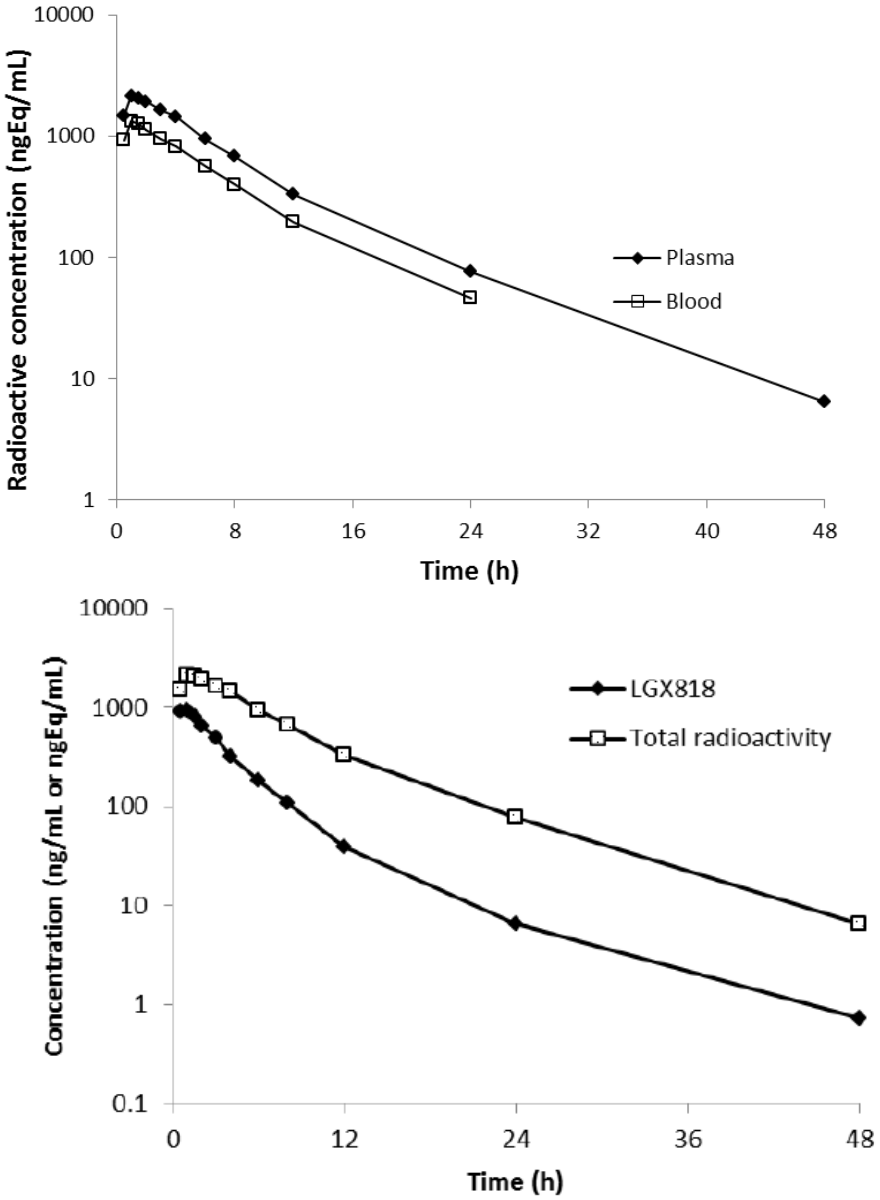
投与後 144 時間までに投与放射能量の大部分が回収され，投与後 144 時間までの放射能の回収率（算術平均値±標準偏差）は 94.5±0.63%であった．尿及び糞中に投与放射能量のそれぞれ 47.2%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 1.8 及び 5.0%であった.

（2） 薬物動態

健康成人に ^{14}C-encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血液中及び血漿中放射能濃度推移，並びに血漿中放射能及び encorafenib 濃度推移を図 2.7.2.2.1.2-1 に，血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2-1 に示した.

投与後時点（1～24 時間）の範囲で平均した総放射能の血漿中濃度に対する血液中濃度の比（算術平均値）は 0.59 であり，放射能の血球移行性は低かった．血漿中の放射能及び encorafenib の Tmax はそれぞれ 1.3 及び 0.767 時間であり，T1/2 はそれぞれ 5.1 及び 6.11 時間であった．血漿中 encorafenib の CL/F は 27.9 L/h，Vz/F は 235 L であった．Encorafenib の尿中排泄量を血漿中 encorafenib の AUCinf にて除して算出した腎クリアランス（CLr）は 0.5 L/h であり，CL/F（27.9 L/h）に占める CLr の割合は 1.8%であった．また，GFR（7.5 L/h）に占める CLr の割合は 7%であった.

図 2.7.2.2.1.2-1　健康成人に ^{14}C-encorafenib 100 mg 投与時の血液中及び血漿中放射能濃度推移，血漿中放射能及び encorafenib 濃度推移（算術平均値）



N = 4
LGX818：encorafenib
上図：血液中及び血漿中放射能濃度推移
下図：血漿中放射能及び encorafenib 濃度推移

表 2.7.2.2.1.2-1　健康成人に ^{14}C-encorafenib 100 mg 投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ

N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
4	1050 (171)	0.767	3910 (1450)	3940 (1430)	6.11 (1.84)	235 (73.7)	27.9 (9.15)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値
AUClast：投与後 144 時間までの血漿中濃度データを用いて算出

（3）　血漿及び排泄物中の代謝物プロファイル

血漿中に encorafenib 及び約 20 種類の代謝物が検出された．最も多い血漿中薬物関連物質は encorafenib であり，血漿中放射能（AUC24h）の 27.5%（算術平均値）を占めた．血漿中の主な代謝物及びその AUC 比（各代謝物の AUC24h／血漿中放射能の AUC24h）は，encorafenib が *N*-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（M12.8）が 23.0%，encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M42.5A，LHY746）が 15.5%，encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M32.7）のグルクロン酸抱合体（M17.3）が 6.2%，encorafenib が加水分解，酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物（M44）が 5.09%であった．その他の血漿中代謝物はいずれも血漿中総放射能の 4%以下であった．

糞中に投与放射能量の 47.2%が排泄され，encorafenib は投与放射能量の 5.0%であった．糞中の主な代謝物及び投与放射能量に対する割合は，M32.7 のグルコース抱合体（M19.6）が 5.4%，encorafenib が *N*-脱アルキル化，加水分解，酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物（M25.5）が 4.3%，M32.7 が 10.3%，M44 が 3.0%，encorafenib の水酸化体（M46.3）が 5.5%であった．その他の糞中代謝物はいずれも投与放射能量の 1.8%以下であった．

尿中に投与放射能量の 47.2%が排泄され，encorafenib は投与放射能量の 1.8%であった．尿中の主な代謝物及び投与放射能量に対する割合は，M12.8 が 13.8%，encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M23.8）が 12.8%であった．その他の尿中代謝物はいずれも投与放射能量の 3.2%以下であった．

尿中に排泄された放射能量，及び糞中に代謝物として排泄された放射能量を考慮すると，投与量の少なくとも約 86%は吸収されたと考えられた．

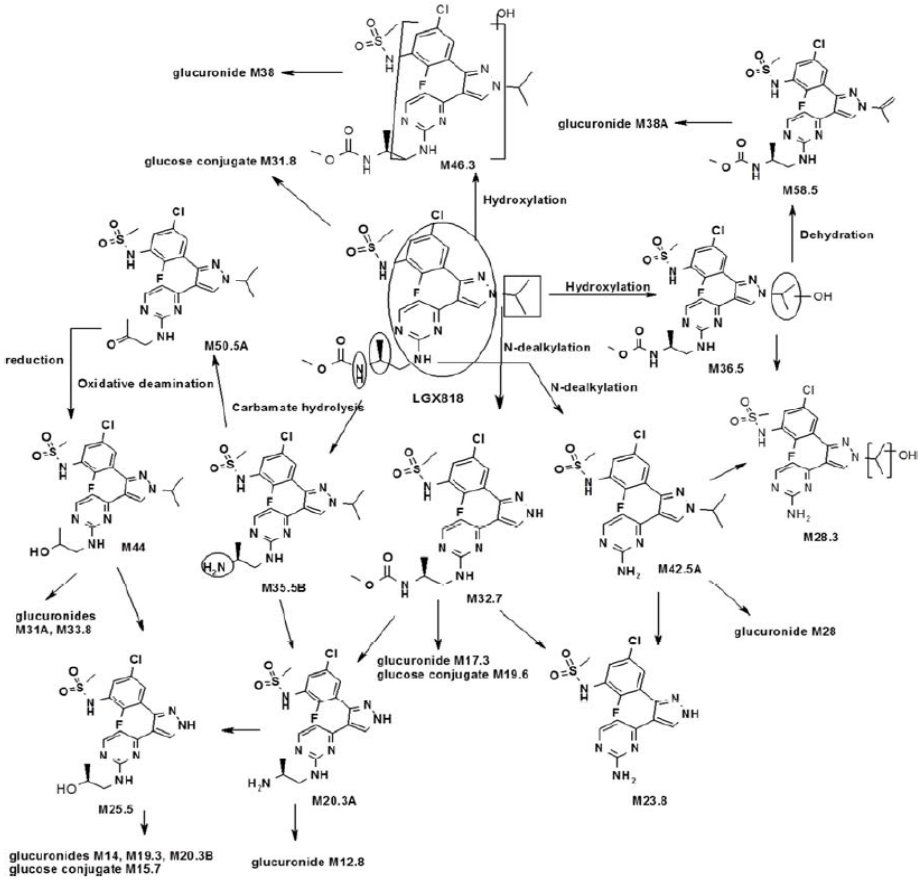
（4） ヒトにおける代謝経路

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた検討において，encorafenib の代謝には主に CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A4 が関与し，ヒト肝ミクロソームにおける encorafenib の酸化代謝への寄与率は CYP3A4 が 83.3%，CYP2C19 が 16.0%，CYP2D6 が 0.71%であることが明らかとなっている．ヒトにおける encorafenib の主代謝経路は CYP3A4 による水酸化及び *N*-脱アルキル化，並びに *N*-脱アルキル化後のグルクロン酸抱合であり，CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与すると考えられた．ヒトにおける代謝経路を図 2.7.2.2.1.2-2 に示した．

尿及び糞中の encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M32.7，M42.5A 及び M23.8）の総和が投与放射能量に占める割合は約 27%であった．尿及び糞中の M32.7 及び M32.7 が更に加水分解，グルクロン酸抱合又はグルコース抱合を受けて生成した代謝物（M12.8，M17.3，M19.6，M20.3A 及び M23.8）の総和が投与放射能量に占める割合は約 49%であった．

Encorafenib の水酸化体（M36.5 及び M46.3）は，糞及び尿中に排泄された投与放射能量の約 7%を占めた．その他，encorafenib は加水分解，酸化的脱アミノ化，還元及び不飽和化を受けると考えられた．

図 2.7.2.2.1.2-2　ヒトにおける代謝経路



2） 健康成人を対象に食事の影響を評価した海外第 I相試験（ARRAY-818-102 試験）

海外食事の影響試験（ARRAY-818-102 試験）の詳細な結果は，［2.7.1.2.1.1］に示した．

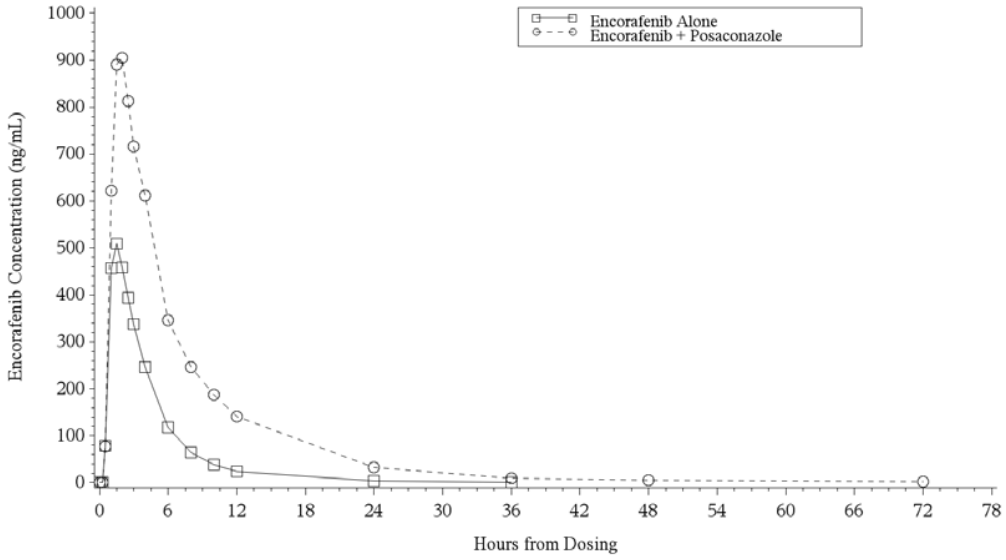
3） 健康成人を対象としたポサコナゾール及びジルチアゼムとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-818-105 試験）

強い CYP3A 阻害剤であるポサコナゾール及び中程度の CYP3A 阻害剤であるジルチアゼムが，CYP3A の基質である encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価するため，ポサコナゾール及びジルチアゼムとの薬物相互作用試験を実施した．パート 1 では健康成人を対象に，第 1 期において encorafenib 50 mg を単回経口投与した後，第 2 期においてポサコナゾール 400 mg を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与した際，投与 7 日目に encorafenib 50 mg を単回経口投与した．パート 2 では健康成人を対象に，第 1 期において encorafenib 50 mg を単回経口投与した後，第 2 期においてジルチアゼム 240 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与した際，投与 2 日目に encorafenib 50 mg を単回経口投与した．

Encorafenib 単剤投与時及びポサコナゾール併用投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移を図 2.7.2.2.1.2-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2-2 に示した．Encorafenib 単剤投与時と比較して，ポサコナゾール併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 168.39 及び 283.41％（幾何平均値の比）であった．また，encorafenib 単剤投与時及びジルチアゼム併用投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移を図 2.7.2.2.1.2-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2-3 に示した．Encorafenib 単剤投与時と比較して，ジルチアゼム併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 144.67 及び 183.01％であった．

以上の結果より，中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用により，encorafenib の血漿中曝露量が上昇すると考えられた．

図 2.7.2.2.1.2-3　健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びポサコナゾール 400 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移（算術平均値）



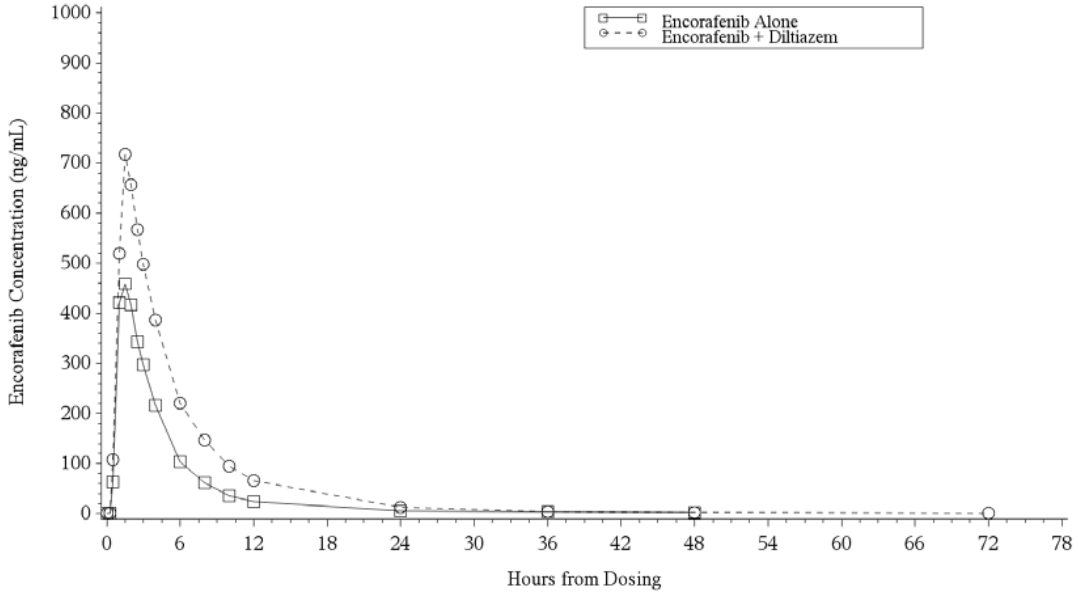
N = 16

表 2.7.2.2.1.2-2　健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びポサコナゾール 400 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ

	encorafenib 単剤投与時	ポサコナゾール 併用投与時	幾何平均値の比及び その **90%**信頼区間（%）
N	16	16	16/16
Cmax (ng/mL)	581.3 (196.67)	973.4 (295.58)	168.39 (153.57 - 184.64)
AUClast (ng·h/mL)	2195 (952.57)	6175 (2375.2)	284.27 (254.75 - 317.23)
AUCinf (ng·h/mL)	2210 (954.81)	6203 (2386.4)	283.41 (254.05 - 316.16)
Tmax (h)	1.500 (0.999 - 3.00)	1.494 (0.996 - 2.49)	-
T1/2 (h)	4.309 (1.1034)	7.264 (1.8634)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：ポサコナゾール併用投与時／encorafenib 単剤投与時

図 2.7.2.2.1.2-4　健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びジルチアゼム 240 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移（算術平均値）



N = 16

表 2.7.2.2.1.2-3　健康成人に encorafenib 50 mg 単剤投与時及びジルチアゼム 240 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ

	encorafenib **単剤投与時**	ジルチアゼム 併用投与時	幾何平均値の比及び その **90%**信頼区間（%）
N	16	16	16/16
Cmax (ng/mL)	509.7 (160.35)	743.5 (247.95)	144.67 (124.14 - 168.58)
AUClast (ng·h/mL)	2012 (653.38)	3802 (1437.0)	184.44 (167.71 - 202.83)
AUCinf (ng·h/mL)	2012[a] (699.94)	3837[b] (1487.3)	183.01[c] (164.64 - 203.42)
Tmax (h)	1.499 (0.998 - 2.01)	1.501 (0.999 - 2.50)	-
T1/2 (h)	6.644[a] (6.0599)	7.924[b] (4.7039)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：ジルチアゼム併用投与時／encorafenib 単剤投与時
[a]：N = 14，[b]：N = 15，[c]：N = 15/14

4） 健康成人を対象としたラベプラゾールとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールが encorafenib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価するため，ラベプラゾールとの薬物相互作用試験を実施した．本治験の第 1 期では健康成人を対象に encorafenib 300 mg を単回経口投与した．第 2 期では健康成人を対象にラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与の導入期を経た後に，ラベプラゾール投与 5 日目に encorafenib 100 mg を併用単回経口投与した．第 3 期では健康成人を対象に encorafenib 100 mg を単回経口投与した．

Encorafenib 単剤投与時及びラベプラゾール併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2-4 に示した．Encorafenib 単剤投与時と比較して，ラベプラゾール併用投与時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，ぞれぞれ 94.19%（59.32～149.56%）及び 96.58%（76.62～121.75%）であった．Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 100%を含んでおり，encorafenib の薬物動態に対するラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇の影響は認められなかった．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.1.21）］．

表 2.7.2.2.1.2-4 健康成人に encorafenib 単剤投与時（100 及び 300 mg）及びラベプラゾール 20 mg 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ

	encorafenib (300 mg) 単剤投与時	encorafenib (100 mg) ＋ラベプラゾール 併用投与時	encorafenib (100 mg) 単剤投与時	幾何平均値の比及び その 90%信頼区間 (%)
N	15	11	10	11/10
Cmax (ng/mL)	3999 (972.45)	1114 (494.25)	1100 (362.88)	94.19 (59.32 - 149.56)
AUClast (ng·h/mL)	14960 (2591.8)	4213 (1432.0)	4321 (1442.1)	96.47 (76.40 - 121.81)
AUCinf (ng·h/mL)	15030 (2610.9)	4234 (1435.4)	4340 (1449.7)	96.58 (76.62 - 121.75)
Tmax (h)	1.501 (1.00 - 2.01)	2.000 (1.50 - 3.01)	1.503 (1.01 - 2.00)	-
T1/2 (h)	15.88 (11.626)	9.175 (9.7473)	7.529 (7.5768)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：encorafenib（100 mg）＋ラベプラゾール併用投与時／encorafenib（100 mg）単剤投与時

5） 肝機能障害者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ARRAY-818-101 試験）

肝機能障害が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価するため，肝機能障害者及び肝機能正常者を対象とした第Ⅰ相試験を実施した．本治験では軽度肝機能障害者（Child-Pugh スコア 5～6）又は肝機能正常者を対象に encorafenib 50 mg を単回経口投与した．軽度肝機能障害者に年齢，性別及び体重をマッチングさせた肝機能正常者を本治験に含めた．

肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者における血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2-5 に，血漿中非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2-6 に示した．血漿中非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータは，投与後 2 時間に評価した蛋白非結合率及び血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを用いて算出した．

Encorafenib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）はそれぞれ 0.979（0.727～1.32）及び 1.25（0.845～1.86）であった．非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）はそれぞれ 1.21（0.901～1.64）及び 1.55（1.05～2.30）であった．

なお，encorafenib の蛋白非結合率（算術平均値）について，肝機能正常者の蛋白非結合率は 6.80%であったのに対し，軽度肝機能障害者の蛋白非結合率は 8.41%であった．

以上の結果より，中等度以上の肝機能障害者では軽度肝機能障害者に比べてより血漿中曝露量が上昇することが懸念されたため，中等度以上の肝機能障害者への encorafenib の投与は実施しなかった．

表 2.7.2.2.1.2-5　肝機能正常者及び軽度肝機能障害者に encorafenib 50 mg 単回投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ

	肝機能 正常者	軽度肝機能 障害者	幾何平均値の比及び その 90%信頼区間
N	6	6	6/6
Cmax (ng/mL)	517 (192)	498 (132)	0.979 (0.727 - 1.32)
AUClast (ng·h/mL)	2050 (638)	2710 (1400)	1.25 (0.846 - 1.86)
AUCinf (ng·h/mL)	2060 (652)	2730 (1410)	1.25 (0.845 - 1.86)
Tmax (h)	1.50 (1.00 - 3.00)	1.50 (1.00 - 2.00)	-
T1/2 (h)	5.62 (4.47)	5.72 (2.29)	-
CL/F (L/h)	26.0 (6.82)	21.6 (7.95)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 96 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：軽度肝機能障害者／肝機能正常者

表 2.7.2.2.1.2-6　肝機能正常者及び軽度肝機能障害者に encorafenib 50 mg 単回投与時の血漿中非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータ

	肝機能 正常者	軽度肝機能 障害者	幾何平均値の比及び その 90%信頼区間
N	6	6	6/6
Cmax (ng/mL)	35.1 (13.2)	41.7 (10.6)	1.21 (0.901 - 1.64)
AUClast (ng·h/mL)	138 (36.0)	229 (121)	1.56 (1.05 - 2.30)
AUCinf (ng·h/mL)	139 (36.7)	231 (121)	1.55 (1.05 - 2.30)

算術平均値（標準偏差）
AUClast：投与後 96 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：軽度肝機能障害者／肝機能正常者

6） BRAF 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅰ相試験（CLGX818X2101 試験）

本治験はがん患者を対象とした第Ⅰ相試験であり，用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズで構成される．用量漸増フェーズでは局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者を対象に，50，100，150，200，300，450，550 及び 700 mg の 1 日 1 回又は 75，100 及び 150 mg の 1 日 2 回の用法用量で encorafenib を反復経口投与した．用量拡大フェーズでは局所進行又は転移性の悪性黒色腫患者若しくは転移性の結腸直腸がん患者を対象に，300 及び 450 mg の 1 日 1 回の用法用量で encorafenib を反復経口投与した．

用量漸増フェーズのサイクル 1 の投与 1 日目及び投与 15 日目における血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1.2-7 及び表 2.7.2.2.1.2-8 に示した．血漿中 encorafenib 濃度は投与 0.5～2.99 時間後に Cmax に到達した後，2.16～4.38 時間の T1/2 で消失した．1 日 1 回反復投与したときの血漿中 encorafenib 濃度は投与 15 日目までに定常状態に到達し，投与 15 日目の血漿中曝露量は投与 1 日目に比べて低値を示した．Cmax 及び AUCtau の累積係数はそれぞれ 0.4～1.08 及び 0.438～0.618 であった．サイクル 1 の投与 1 日目及び投与 15 日目の Cmax 及び AUCinf について，パワーモデルを用いた用量比例性の評価結果を図 2.7.2.2.1.2-5 及び図 2.7.2.2.1.2-6 に示した．投与 1 日目（投与量範囲は 50～700 mg）において，回帰直線の傾きの点推定値（その 90%信頼区間）は，Cmax で 0.87（0.70～1.04）及び AUCinf で 0.96（0.76～1.16）であった．また，投与 15 日目（投与量範囲は 50～550 mg）において，回帰直線の傾きの点推定値（その 90%信頼区間）は，Cmax で 0.96（0.78～1.13）及び AUCinf で 0.73（0.55～0.91）であった．回帰直線の傾きの 90%信頼区間は概ね 1 を含んでおり，Cmax 及び AUCinf ともに投与量に比例した増加が認められた．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.1.21）］．

表 2.7.2.2.1.2-7　用量漸増フェーズにおけるがん患者に encorafenib 50～700 mg 反復投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（サイクル 1 の投与 1 日目）

用法 用量	製剤	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
50 mg QD	cps	1	970 (NC)	2 (NC)	5470 (NC)	5360 (NC)	4.38 (NC)	9.14 (NC)
50 mg QD	m	3	1020 (785)	0.5 (0.167 - 0.5)	2710 (1870)	2680 (1850)	3.77 (3.57 - 4.44)	23.9 (11.9)
100 mg QD	cps	5	1730 (648)	2 (0.5 - 2)	9310 (6330)	9220 (6250)	3.47 (3.38 - 3.88)	16.3 (13)
100 mg QD	m	5	1130 (597)	2 (0.5 - 2)	5360 (2130)	5310 (2090)	3.7 (3.32 - 3.96)	20.9 (7.21)
150 mg QD	cps	5	1620 (456)	2 (0.517 - 3.95)	9670 (1990)	9560 (1960)	3.66 (3.09 - 4.5)	16 (3.07)
200 mg QD	cps	4	1910 (570)	2 (2 - 2)	10200 (2630)	10100 (2640)	3.3 (2.56 - 3.58)	20.7 (5.21)
300 mg QD	cps	5	3520 (1260)	2 (2 - 8)	20800[a] (6300)	20900 (5460)	3.42[a] (2.84 - 4.77)	15.6[a] (5.32)
450 mg QD	cps	6	6650 (3220)	2 (2 - 2.33)	39100 (25100)	38500 (24100)	2.92 (2.32 - 4.98)	15.9 (9.28)
550 mg QD	cps	5	5650 (2070)	2 (2 - 2.07)	34300 (13200)	34000 (13100)	3.32 (3.28 - 3.61)	18.6 (8.27)
700 mg QD	cps	2	9030 (1210)	2.04 (2 - 2.08)	64400 (1130)	63900 (901)	3.25 (2.96 - 3.53)	10.9 (0.19)
75 mg BID	cps	3	779 (317)	2.02 (2 - 4.08)	2360[b] (1140)	3930 (2990)	2.82 (2.02 - 3.84)	36[b] (17.4)
100 mg BID	cps	5	1270 (478)	2 (2 - 2.08)	4960[c] (2650)	5210 (2150)	2.53[c] (1.69 - 2.68)	26[c] (17)
150 mg BID	cps	4	2750 (1160)	1.25 (0.5 - 2.25)	9600 (3560)	9330 (3470)	2.16 (2.16 - 2.42)	18.4 (10.2)

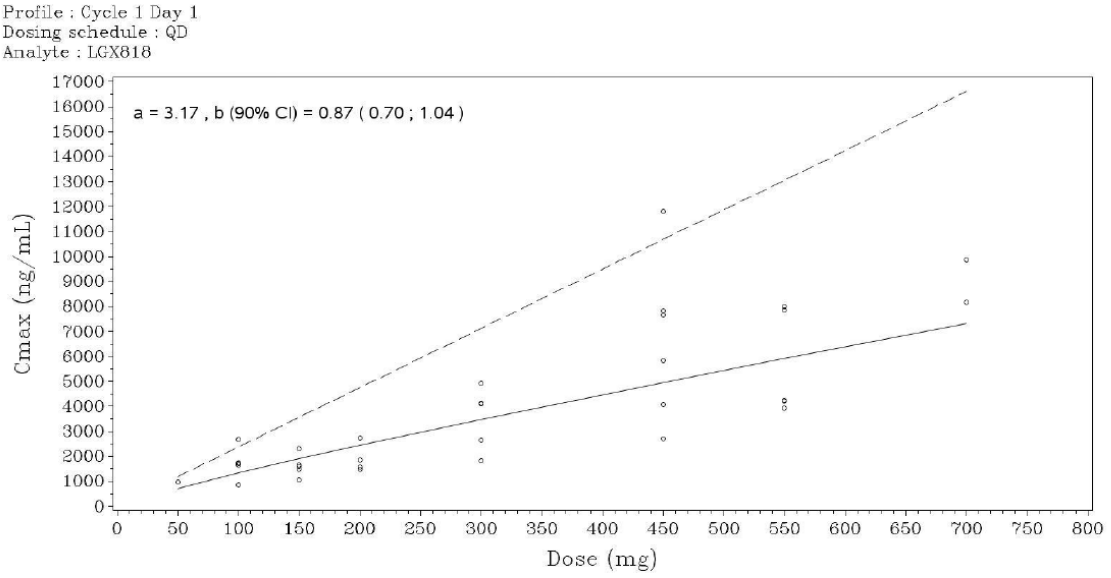
算術平均値（標準偏差），Tmax 及び T1/2 は中央値（最小値，最大値）
製剤 cps：カプセル剤，m：[redacted]
AUCtau（QD）：AUC24h，AUCtau（BID）：AUC12h
NC：算出不能
[a]：N＝4，[b]：N＝2，[c]：N＝3

表 2.7.2.2.1.2-8　用量漸増フェーズにおけるがん患者に encorafenib 50～550 mg 反復投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（サイクル 1 の投与 15 日目）

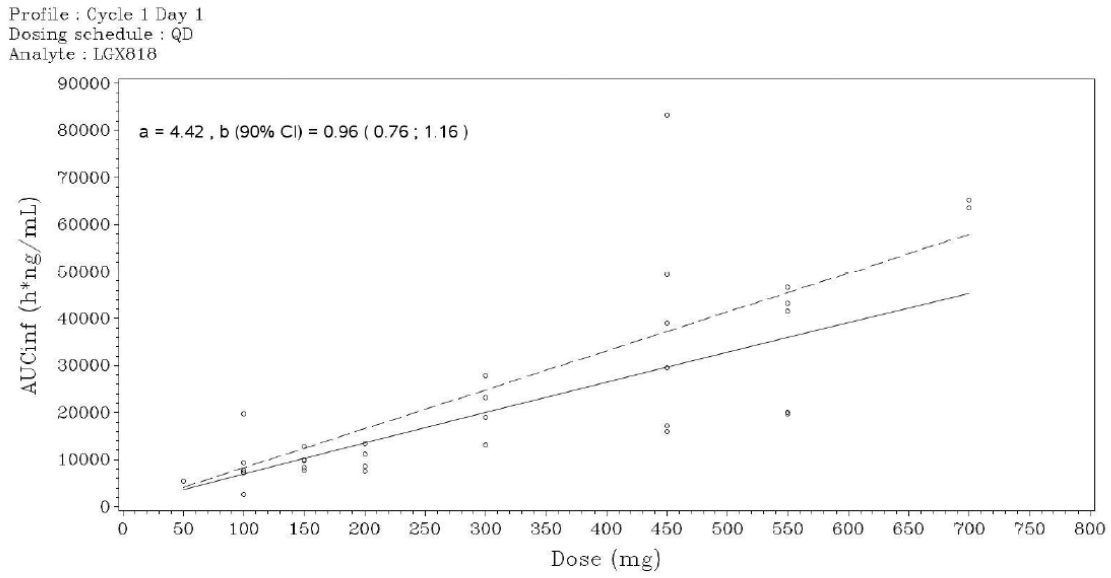
用法 用量	製剤	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RAUC	RCmax
50 mg QD	cps	1	465 (NC)	2 (NC)	2700 (NC)	2660 (NC)	4.14 (NC)	0.496 (NC)	0.479 (NC)
50 mg QD	m	3	370 (212)	0.5 (0.5 - 2)	1140 (236)	1130 (229)	3.71 (3.66 - 5.63)	0.51 (0.197)	0.4 (0.071)
100 mg QD	cps	4	981 (243)	2.99 (2 - 4)	5650 (2070)	5590 (2030)	3.99 (3.22 - 4.05)	0.543 (0.113)	0.509 (0.0967)
100 mg QD	m	3	972 (246)	0.5 (0.5 - 0.533)	3030 (1070)	3010 (1050)	3.61 (3.26 - 4.1)	0.614 (0.144)	1.04 (0.154)
150 mg QD	cps	5	1340 (382)	2 (0.5 - 2.03)	4860 (540)	4780 (587)	3.65 (3.43 - 7.47)	0.483[a] (0.0962)	0.8[a] (0.307)
200 mg QD	cps	3	1340 (396)	2 (2 - 2.17)	5270 (1640)	5250 (1630)	3.13 (2.95 - 3.22)	0.475 (0.0959)	0.664 (0.0465)
300 mg QD	cps	4	3040 (926)	2 (2 - 2.02)	11100 (4290)	11000 (4230)	3.57 (1.61 - 4.06)	0.618 (0.305)	1.08 (0.518)
450 mg QD	cps	6	4330 (2070)	2 (0.5 - 2)	13900 (5050)	13800 (5050)	3.19 (2.82 - 3.56)	0.438 (0.186)	0.72 (0.323)
550 mg QD	cps	3	4490 (2200)	2 (2 - 2)	16300 (5500)	15900 (5510)	3.25 (2.96 - 8)	0.515 (0.26)	0.822 (0.128)

算術平均値（標準偏差），Tmax 及び T1/2 は中央値（最小値，最大値）
製剤 cps：カプセル剤，m：[redacted]製剤
AUCtau（QD）：AUC24h
RAUC：投与 15 日目の AUCtau／投与 1 日目の AUCtau
RCmax：投与 15 日目の Cmax／投与 1 日目の Cmax
NC：算出不能
[a]：N = 4

図 2.7.2.2.1.2-5　パワーモデルを用いた血漿中 encorafenib の Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価（サイクル 1 の投与 1 日目　1 日 1 回投与）



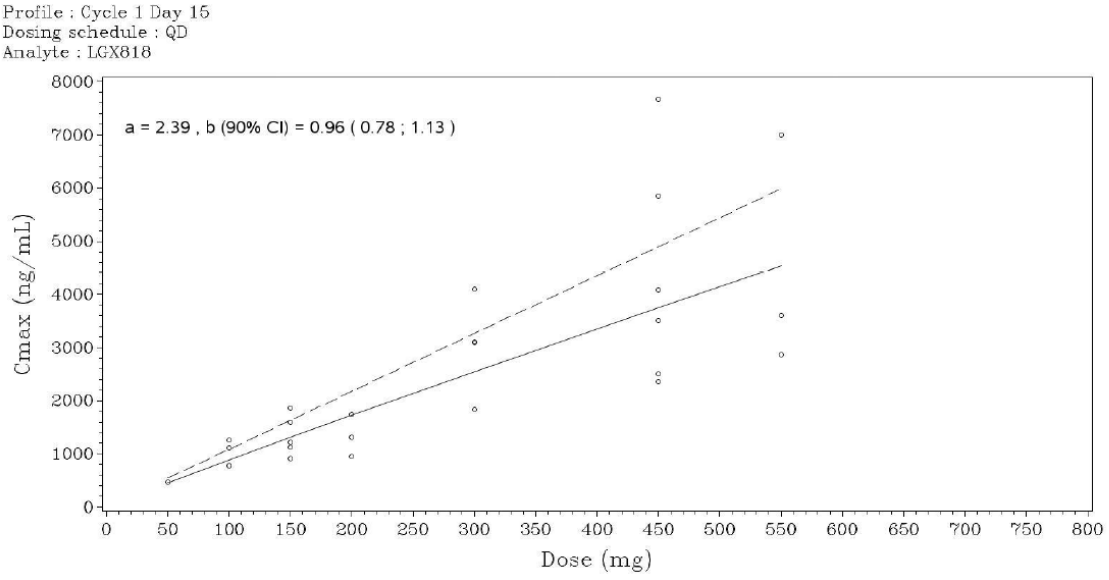
– The solid line is based on ln(parameter) = a + b ln(dose) + error.
– The dotted reference line is based on ln(parameter) = a + ln(dose) + error.

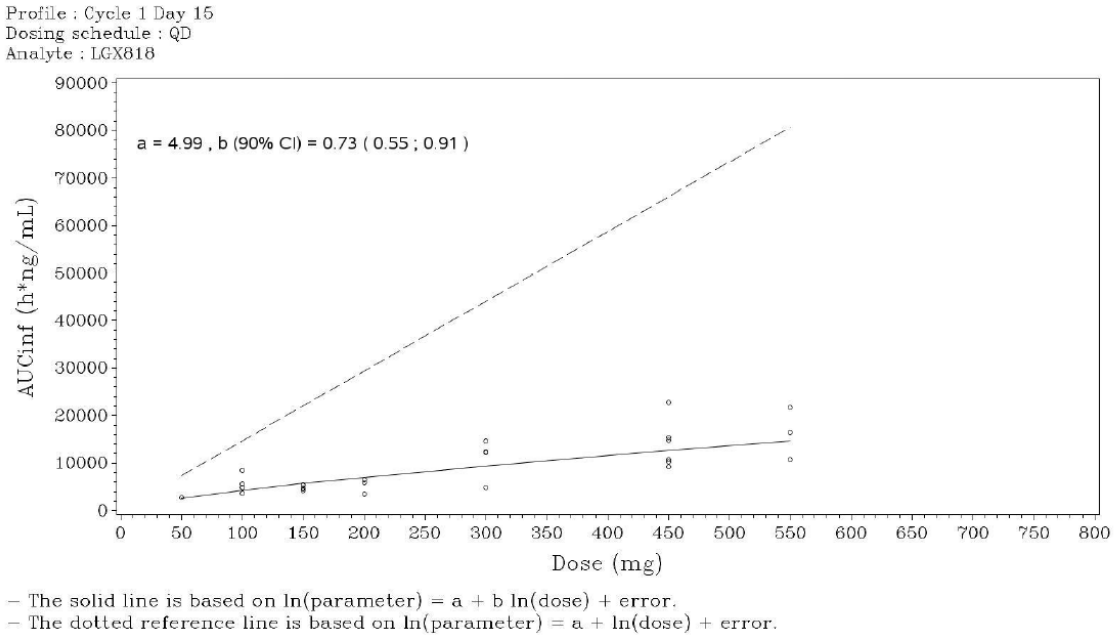


– The solid line is based on ln(parameter) = a + b ln(dose) + error.
– The dotted reference line is based on ln(parameter) = a + ln(dose) + error.

LGX818：encorafenib

図 2.7.2.2.1.2-6　パワーモデルを用いた血漿中 encorafenib の Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価（サイクル 1 の投与 15 日目　1 日 1 回投与）





LGX818：encorafenib

2.7.2.2.2 binimetinib

2.7.2.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

1） *In vitro* における血漿蛋白結合及び血球移行

［4.2.2.3-3，5.3.2.1-1］

超遠心法により検討した ^{14}C-binimetinib（50～10000 ng/mL）の血漿蛋白結合率は 97.2%であり，結合率は binimetinib 濃度によらず一定であった．

Binimetinib（2 μmol/L）の HSA（40 g/L）への結合率は 90.4%，HSA（40 g/L）及びヒト α$_1$-AGP（3.0 g/L）の混合溶液への結合率は 89.4%であり同程度であったことから，binimetinib の主結合蛋白は HSA であると考えられた．

^{14}C-binimetinib（50～10000 ng/mL）の Rb は 0.718 であり，Rb は binimetinib 濃度によらず一定であった．

2） *In vitro* 代謝

［4.2.2.4-1，5.3.2.2-1］

（1） 肝細胞における *in vitro* 代謝

ヒト肝細胞と binimetinib（5 μmol/L）を 3 時間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を LC/MS/MS で分析した．未変化体の残存率は 87%であった．代謝物として *N*-脱メチル化体（AR00426032），未変化体のグルクロン酸抱合体が検出された．

ヒト肝細胞と ^{14}C-binimetinib（45.9 μmol/L）を 24 時間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．主な代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体（M10.2 及び M10.9）であり，M10.2 と比較し M10.9 が多く存在した．^{14}C-binimetinib の消失速度と各代謝物の生成速度を算出し，未変化体の消失に占める各代謝物の割合を推定したところ，M10.2 及び M10.9 が合わせて 45.1%，アミド体（M4）が脱水素化及びグルクロン酸抱合を受けた代謝物（M10.5）が 5.9%，M4 が加水分解を受けたカルボン酸体（M15.9）が 5.1%，AR00426032 が 2.4%であった．以上より，ヒトにおける主な代謝経路はグルクロン酸抱合と考えられた．

（2） 肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝

ヒト肝ミクロソームと binimetinib（5 μmol/L）を NADPH 存在下で 1 時間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を LC/MS/MS で分析した．未変化体の残存率は 99%以上であり，代謝物として AR00426032 が検出された．

ヒト肝ミクロソームと ^{14}C-binimetinib（45.9 μ mol/L）を NADPH 及び UDPGA 存在下で 30 分間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．主な代謝物は M10.9 であり，M10.2，AR00426032 及び M10.5 も検出された．

3） 代謝酵素の推定

（1） CYP

［5.3.2.2-1，5.3.2.2-2］

ヒト CYP 発現系ミクロソームと ^{14}C-binimetinib（45.9 μ mol/L）をインキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．Binimetinib は CYP1A1，CYP1A2，CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝された．CYP1A1，CYP1A2 及び CYP2C19 ではヒト肝ミクロソームで検出された AR00426032 が検出された．CYP1A1 での AR00426032 の生成量は CYP1A2 及び CYP2C19 と比較して極めて少なく，binimetinib の酸化代謝には主に CYP1A2 及び CYP2C19 が関与すると考えられた．CYP3A4 で検出された代謝物はいずれもヒト肝細胞及び肝ミクロソームでは検出されず，binimetinib の代謝における CYP3A4 の寄与は小さいと考えられた．

ヒト肝ミクロソーム，^{14}C-binimetinib（10 μ mol/L）及び CYP 分子種特異的阻害剤を NADPH 存在下でインキュベーションしたときの未変化体を radio-HPLC で分析し，CYP 分子種特異的阻害剤が binimetinib の代謝に及ぼす影響を検討した．Binimetinib の代謝に対する阻害率は，フラフィリン（CYP1A2 阻害剤）及びチクロピジン（CYP2B6 及び CYP2C19 阻害剤）がそれぞれ 62.2 及び 41.4%であった．ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤），アザムリン（CYP3A 阻害剤），キニジン（CYP2D6 阻害剤），モンテルカスト（CYP2C8 阻害剤）及びスルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤）の阻害率は 8.6%以下であった．CYP 発現系ミクロソームを用いた検討と同様に，binimetinib の酸化代謝には CYP1A2 と CYP2C19 が関与し，CYP3A の寄与は小さいことが示された．

ヒト肝ミクロソームにおける主な酸化代謝物は AR00426032 であったことから，CYP1A2 及び CYP2C19 の発現系ミクロソームを用いて binimetinib から AR00426032 への代謝における CYP1A2 及び CYP2C19 の寄与率を推定した．Binimetinib を CYP1A2 及び CYP2C19 発現系ミクロソームとインキュベーションしたときの AR00426032 の生成速度から Vmax/Km,u を算出し，ヒト肝ミクロソームにおける CLint,u にスケールアップした．CLint,u はいずれの分子種も 0.023 mL/h/mg protein と算出され，binimetinib から AR00426032 への代謝における CYP1A2 及び CYP2C19 の寄与率はそれぞれ 50%と推定された．

以上より，binimetinib の酸化代謝（*N*-脱メチル化）への CYP1A2 及び CYP2C19 の寄与率は同程度であることが示された．

（2） UGT

［5.3.2.2-3，5.3.2.2-4］

ヒト UGT 発現系ミクロソームと ^{14}C-binimetinib（5 及び 50 μmol/L）をインキュベーションしたときの M10.2 及び M10.9 を LC/MS/MS で分析した．UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B4 及び UGT2B7 において M10.2 と M10.9 が検出された．M10.2 は UGT2B7 で最も多く検出された．M10.9 は UGT1A1 で最も多く検出され，続いて UGT1A3 及び UGT1A9 で多く検出された．

ヒト肝ミクロソーム，^{14}C-binimetinib（20 μmol/L）及びアタザナビル（UGT1A1 及び UGT1A3 阻害剤）を UDPGA 存在下でインキュベーションしたときの M10.2 及び M10.9 を LC/MS/MS で分析し，アタザナビルが binimetinib から M10.2 又は M10.9 への代謝に及ぼす影響を検討した．アタザナビルは M10.9 の生成を 93.7%以上阻害した一方で，M10.2 の生成にはほとんど影響を及ぼさなかった．UGT 発現系ミクロソームを用いた検討と同様に，binimetinib から M10.9 への代謝には UGT1A1 及び UGT1A3 が主に関与することが示された．

更に，ヒト肝細胞において最も存在量の多い代謝物であった M10.9 の生成に主に関与する UGT1A1，UGT1A3 及び UGT1A9 の発現系ミクロソームを用いて，binimenitib から M10.9 への代謝における各 UGT 分子種の寄与率を推定した．^{14}C-binimetinib を UGT 発現系ミクロソームとインキュベーションしたときの M10.9 の生成速度から Vmax/Km,u を算出し，ヒト肝ミクロソームにおける CLint,u にスケールアップした．UGT1A1，UGT1A3 及び UGT1A9 の CLint,u はそれぞれ 0.40，0.013 及び 0.032 mL/h/mg protein と算出され，寄与率はそれぞれ 90，3.0 及び 7.0%と推定された．

以上の結果及びヒト肝細胞で M10.2 と比較して M10.9 が多く生成したことから，binimetinib のグルクロン酸抱合には主に UGT1A1 が関与し，UGT1A3，UGT1A9 及び UGT2B7 も一部関与すると考えられた．

4） CYP 阻害作用

［5.3.2.2-5］

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP の酵素活性に対する binimetinib（0.5～100 μmol/L）の阻害作用を検討した．Binimetinib は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 50，6 及び 52 μmol/L であった．最も強く阻害した CYP2B6 に対する Ki 値は 1.73 μmol/L であった．Binimetinib の CYP2A6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A に対する IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった．Binimetinib は CYP1A2，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP3A のいずれに対しても時間依存的な阻害作用を示さなかった．

5） UGT 阻害作用

［5.3.2.2-6］

ヒト肝ミクロソームを用いて，イリノテカン活性代謝物（SN-38）の UGT1A を介したグルクロン酸抱合活性に対する binimetinib（0.05～25 μmol/L）の阻害作用を検討した．検討した最高濃度（25 μmol/L）における阻害率は 20.3%であった．

6） CYP 誘導作用

［5.3.2.2-7，5.3.2.2-8，5.3.2.2-9］

ヒト肝細胞を binimetinib（CYP1A2 及び CYP2B6：0.1～20 μmol/L，CYP2C9 及び CYP3A4：0.01～30 μmol/L）存在下で 48 時間インキュベーションし，binimetinib の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用を検討した．Binimetinib は CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に誘導し，EC_{50} 値は 3.56～15.4 μmol/L，Emax 値は 7.39～11.9 倍であった．また，CYP3A4 の酵素活性を最大で 4.08 倍誘導した．Binimetinib は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 の mRNA を誘導したが，その誘導作用は陽性対照と比較すると弱く，また酵素活性への影響は認められなかった．

7） 輸送に関与するトランスポーター

［5.3.2.2-10，5.3.2.2-11，4.2.2.6-1，5.3.2.2-12］

Caco-2 細胞，P-gp 発現細胞及びマウス BCRP 発現細胞を用いた双方向性の経細胞輸送試験により，binimetinib の P-gp 及び BCRP に対する基質性を検討した．Caco-2 細胞における binimetinib（1～100 μmol/L）の透過係数比（透過係数比＝基底膜側から頂端膜側への透過係数／頂端膜側から基底膜側への透過係数）は 2.1 以上であり，排出トランスポーターの関与が示唆された．Caco-2 細胞における binimetinib（10 μmol/L）の透過係数比はベラパミル（P-gp 阻害剤）の存在下で 5.8 から 1.7 に低下し，P-gp 発現細胞における binimetinib（0.1～100 μmol/L）の透過係数比もベラパミルの存在下で低下した．また，Caco-2 細胞における ^{14}C-binimetinib（12 μmol/L）の透過係数比は 11.5 であり，Ko143（BCRP 阻害剤），LY335979（P-gp 阻害剤）及び GF120918（P-gp 及び BCRP 阻害剤）の存在下でそれぞれ 8.39，2.37 及び 1.23 に低下した．更に，マウス BCRP 発現細胞における ^{14}C-binimetinib（9 μmol/L）透過係数比は Ko143 の存在下で 23.1 から 1.57 に低下した．以上より，binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であると考えられた．

Caco-2 細胞における binimetinib（10 μmol/L）の頂端膜側から基底膜側への透過係数は，ベラパミルの存在下で 11.3×10^{-6} cm/s であり，膜透過性の高いプロプラノロールを含む複数の対照物質と比較して，受動的膜透過性は高いことが示された．

^{14}C-binimetinib（8.7 μ mol/L）の肝取り込みにおける OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の関与について，ヒト肝細胞及び各トランスポーターの阻害剤カクテル（OCT1：decynium 22，OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1：rifamycin SV，アトルバスタチン，MK571）を用いて検討した．^{14}C-binimetinib の肝細胞への取り込みは阻害剤カクテルの影響を受けず，binimetinib は OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないと考えられた．

8） トランスポーター阻害作用

［5.3.2.2-11，5.3.2.2-13，5.3.2.2-14，5.3.2.2-15，5.3.2.2-16，5.3.2.2-17，5.3.2.2-18］

ヒト P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，BSEP，MATE1 及び MATE2-K に対する binimetinib の阻害作用をトランスポーター発現細胞又は膜ベシクルを用いて検討した．

P-gp 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（100 μ mol/L）まで P-gp を介したジゴキシンの輸送を阻害しなかった．また，P-gp 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（50 μ mol/L）まで P-gp を介した Rhodamine 123 の輸送を阻害しなかった．

BCRP 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（50 μ mol/L）まで BCRP を介した bodipy FL prazosin の輸送を阻害しなかった．

OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞において，binimetinib は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した ^{3}H-estradiol 17 β -glucuronide の輸送を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 23.6 及び 29 μ mol/L であった．

OCT1 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（100 μ mol/L）まで OCT1 を介した ^{3}H-methyl-4-phenylpyridinium の輸送を阻害しなかった．

OCT2 発現細胞において，binimetinib は OCT2 を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送を阻害し，IC_{50} 値は 18.1 μ mol/L であった．

OAT1 発現細胞において，binimetinib は OAT1 を介した ^{3}H-cidofovir の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 27 μ mol/L であった．

OAT3 発現細胞において，binimetinib は OAT3 を介した ^{3}H-estrone-3-sulfate の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 1.87 μ mol/L であった．

BSEP 発現膜ベシクルにおいて，BSEP を介したタウロコール酸の輸送に対する binimetinib の最大阻害率は，検討した濃度範囲（0.1～25 μ mol/L）で 21.2%であった．

MATE1 発現細胞において，MATE1 を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送に対する binimetinib の最大阻害率は，検討した濃度範囲（1.57～50 μ mol/L）で 32.9%であった．

MATE2-K 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（50 μ mol/L）まで MATE2-K を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送を阻害しなかった．

9） AR00426032

（1） *In vitro* における血漿蛋白結合

［4.2.2.3-4，5.3.2.1-2］

平衡透析法により検討した AR00426032（1 μmol/L）のヒト血漿蛋白結合率は 95.26%であった．平衡透析法により分析した binimetinib（40 ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 97.4%であり，未変化体と AR00426032 のヒト血漿蛋白結合率は同程度であった．

2.7.2.2.2.2 薬物動態を評価した臨床試験

Binimetinib のヒト PK は健康成人，肝機能障害者，腎機能障害者及びがん患者で評価した．

1） 健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験（ARRY-162-0601 試験）

本治験では健康成人を対象に 5，10，20，30 及び 40 mg の投与量で binimetinib を[redacted]にて単回経口投与したときの薬物動態を評価した．

血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-1 に示した．血漿中 binimetinib 濃度は投与 0.750～1.25 時間後に Cmax に到達した後，5.02～16.4 時間の T1/2 で消失した．パワーモデルを用いた binimetinib の Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価結果を表 2.7.2.2.2.2-2 に示した．5～40 mg の投与量範囲（AUCinf は 10～40 mg）において，回帰直線の傾きの点推定値（その 90%信頼区間）は，Cmax で 0.922（0.746～1.1）及び AUCinf で 1.26（0.978～1.55）であった．回帰直線の傾きの 90%信頼区間は 1 を含んでおり，Cmax 及び AUCinf ともに投与量に比例した増加が認められた．

表 2.7.2.2.2.2-1　健康成人に binimetinib 5～40 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

用量	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC8h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
5 mg	4	36.0 (4.66)	0.750 (0.500 - 1.50)	107[a] (10.9)	NC	NC	NC
10 mg	4	66.4 (28.7)	0.999 (0.500 - 2.00)	189 (48.0)	265[a] (58.3)	5.02[a] (1.08)	39.2[a] (9.56)
20 mg	4	104 (10.2)	0.999 (0.508 - 1.00)	310 (39.8)	558[a] (192)	7.25[a] (4.77)	38.4[a] (11.2)
30 mg	4	234 (91.7)	1.00 (0.997 - 3.00)	907 (317)	1310 (541)	7.16 (4.05)	25.6 (9.47)
40 mg	4	225 (70.7)	1.25 (0.498 - 3.00)	784 (338)	1350 (241)	16.4 (18.8)	30.2 (5.16)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値），NC：算出不能，[a]：N＝3

表 2.7.2.2.2.2-2　パワーモデルを用いた binimetinib の Cmax 及び AUCinf の用量比例性の評価

Parameter	effect	Estimate	Standard Error	Degrees of Freedom	90% Confidence Interval	p-value
AUC_{0-12}	Intercept	16.2	1.86	13		
	Slope	1.11	0.195	13	0.765 - 1.46	<0.001
AUC_{inf}	Intercept	14	1.67	12		
	Slope	1.26	0.160	12	0.978 - 1.55	<0.001
C_{max}	Intercept	7.67	1.34	18		
	Slope	0.922	0.101	18	0.746 - 1.1	<0.001

2）　健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験（ARRY-162-0602 試験）

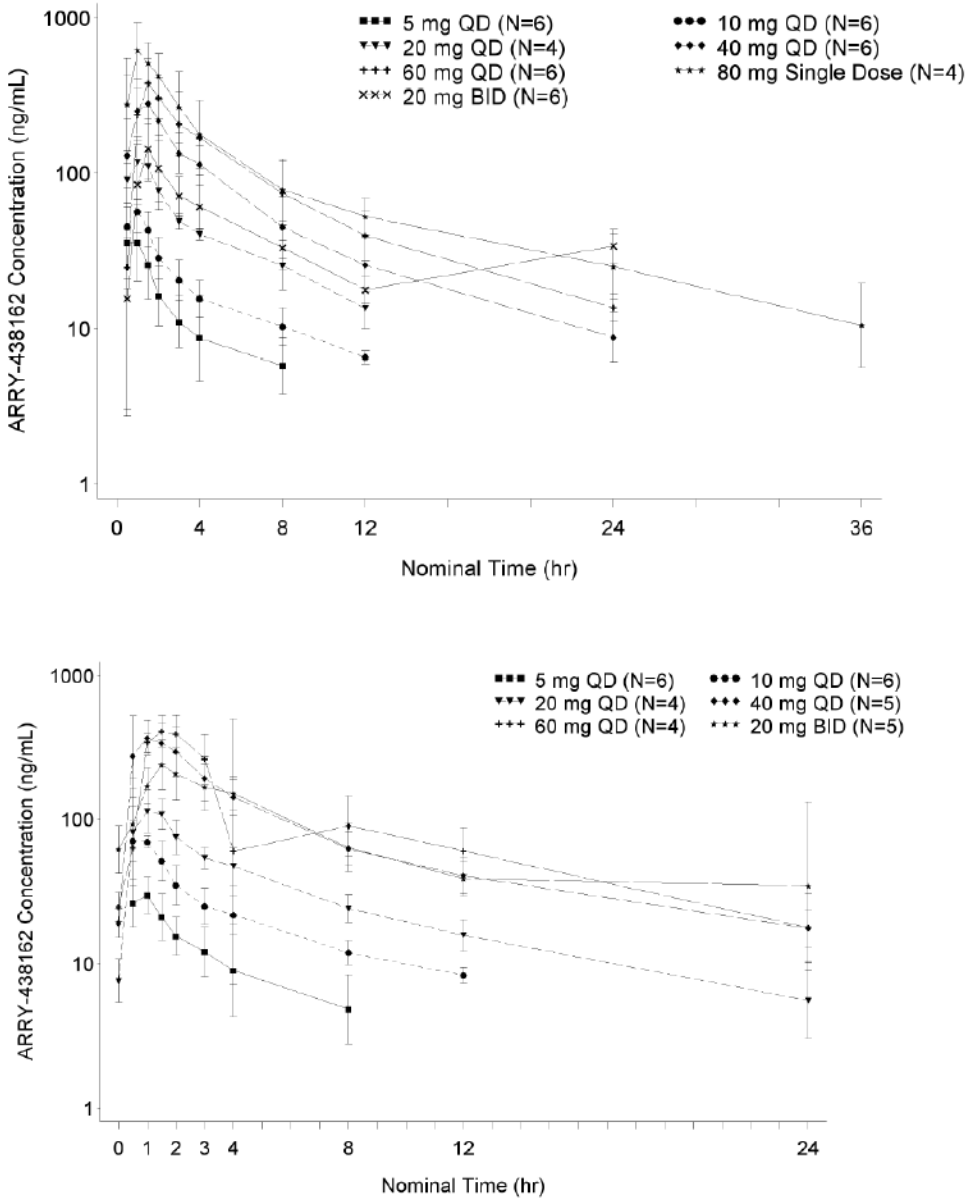
本治験では健康成人を対象に 5，10 及び 20 mg の投与量で binimetinib を[redacted]にて 1 日 1 回 14 日間の反復経口投与，20 mg の投与量で binimetinib を[redacted]にて 1 日 2 回 14 日間の反復経口投与，80 mg の投与量で binimetinib を[redacted]にて単回経口投与，40 及び 60 mg の投与量で binimetinib を[redacted]にて 1 日 1 回 14 日間の反復経口投与したときの薬物動態を評価した．

血漿中 binimetinb の濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-3 に示した．単回投与又は反復投与 1 日目の血漿中 binimetinib 濃度は投与 0.492～1.50 時間後に Cmax に到達した後，5.30～13.4 時間の T1/2 で消失した．また，投与 14 日目の血漿中 binimetinib 濃度は投与 0.750～1.53 時間後に Cmax に到達した後，5.26～12.3 時間の T1/2 で消失した．なお，全投与群における AUC の累積係数は 0.930～2.08 であった．パワーモデルを用いた Cmax 及び AUC の用量比例性の評価結果を表 2.7.2.2.2.2-4 に示した．[redacted] 5～20

mg の投与量範囲又は[redacted] 20～80 mg の投与量範囲において，反復投与 1 日目及び 14 日目ともに，Cmax 及び AUC の回帰直線の傾きの 90%信頼区間は 1 を含んでおり，Cmax 及び AUC の投与量に比例した増加が認められた．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.2.21）］．

図 2.7.2.2.2.2-1　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及び 80 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib 濃度推移（幾何平均値±標準偏差）



ARRAY-438162：binimetinib
上図：単回投与及び反復投与 1 日目
下図：反復投与 14 日目

表 2.7.2.2.2.2-3　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及び 80 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

用法 用量	製剤	評価日	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RAUC
5 mg 反復 QD	[redacted]	1	6	46.4 (20.3)	0.992 (0.483 - 4.00)	186[a] (13.4)	180[a] (17.1)	5.30[a] (1.46)	-
		14	6	34.7 (3.99)	0.750 (0.483 - 1.48)	-	169[a] (33.7)	5.26[a] (0.778)	0.930[a] (0.0970)
10 mg 反復 QD	[redacted]	1	6	70.6 (15.2)	0.492 (0.483 - 1.00)	283 (28.8)	264 (36.2)	6.69 (1.71)	-
		14	6	84.5 (18.4)	0.750 (0.500 - 1.48)	-	326 (44.5)	6.38 (2.31)	1.24 (0.137)
20 mg 反復 QD	[redacted]	1	4	129 (32.6)	0.992 (0.983 - 1.50)	659 (136)	609 (98.6)	6.53 (2.21)	-
		14	4	154 (69.5)	1.24 (0.500 - 1.50)	-	654 (141)	8.01 (2.18)	1.07 (0.0947)
40 mg 反復 QD	[redacted]	1	6	395 (99.0)	0.784 (0.483 - 1.48)	1510 (311)	1420 (284)	7.03 (0.855)	-
		14	5	442 (177)	1.50 (0.500 - 2.00)	-	1990 (476)	12.3[b] (NC)	1.38 (0.450)
60 mg 反復 QD	[redacted]	1	6	421 (128)	1.50 (0.500 - 2.00)	2120 (468)	1970 (486)	7.37 (2.72)	-
		14	4	454 (98.1)	1.25 (1.00 - 2.00)	-	2500 (902)	10.2[c] (NC)	1.39 (0.465)
80 mg 単回	[redacted]	1	4	702 (250)	1.00 (0.983 - 2.00)	3720[b] (NC)	2750 (688)	13.4[b] (NC)	-
20 mg 反復 BID	[redacted]	1	6	174 (47.1)	1.50 (0.983 - 2.03)	NC	630 (145)	NC	-
		14	5	262 (77.6)	1.53 (1.50 - 3.98)	-	1330 (406)	7.51[a] (1.44)	2.08 (0.391)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[redacted]：[redacted]，[redacted]：[redacted]
AUCtau（QD）：AUC24h，AUCtau（BID）：AUC12h
RAUC：14 日目の AUCtau／1 日目の AUCtau
NC：算出不能
[a]：N＝4，[b]：N＝2，[c]：N＝1

表 2.7.2.2.2.2-4　パワーモデルを用いた binimetinib の Cmax 及び AUC の用量比例性の評価

PK Day	Cohorts	Parameter	effect	Estimate	Standard Error	Degrees of Freedom	90% Confidence Interval	p-value
1	5 mg, 10 mg and 20 mg [redacted]	AUC_{0-t}	Intercept	27.8	1.28	13		
			Slope	0.877	0.108	13	0.685 - 1.07	<0.001
		AUC_{inf}	Intercept	39.9	1.23	12		
			Slope	0.901	0.0885	12	0.743 - 1.06	<0.001
		C_{max}	Intercept	11.3	1.50	14		
			Slope	0.799	0.179	14	0.484 - 1.11	<0.001
	20 mg BID, 80 mg Single Dose, 40 mg QD, 60 mg QD [redacted]	AUC_{0-t}	Intercept	32.1	1.50	20		
			Slope	0.932	0.107	20	0.748 - 1.12	<0.001
		C_{max}	Intercept	11.6	1.68	20		
			Slope	0.907	0.138	20	0.669 - 1.14	<0.001
14	5 mg, 10 mg and 20 mg [redacted]	AUC_{tau}	Intercept	34.4	1.23	12		
			Slope	0.975	0.0881	12	0.818 - 1.13	<0.001
		C_{max}	Intercept	6.69	1.30	14		
			Slope	1.05	0.114	14	0.849 - 1.25	<0.001

3） 健康成人を対象にマスバランスを評価した海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2102 試験）

健康成人に ^{14}C-binimetinib 45 mg を単回経口投与したときの binimetinib のマスバランスを検討した.

（1） マスバランス

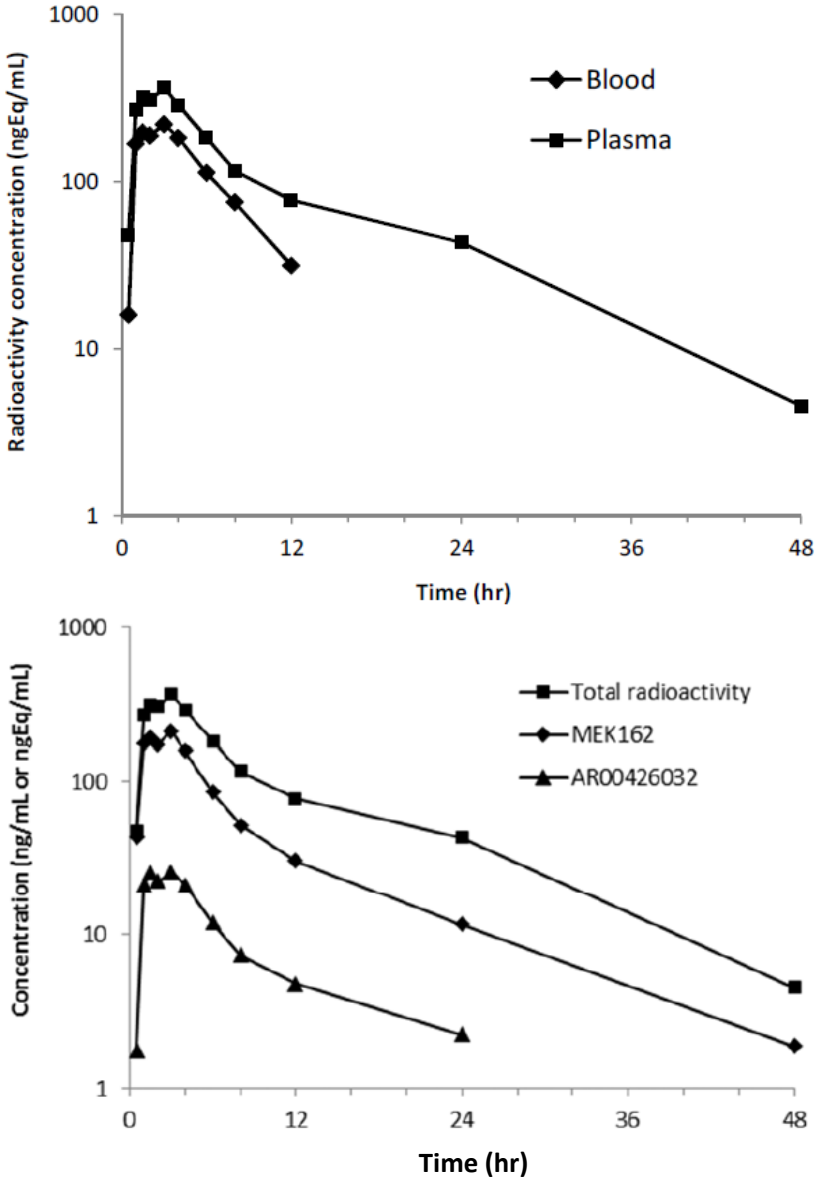
投与後 168 時間目までに投与放射能量の大部分（85%以上）が回収され，投与後 360 時間目までの放射能の回収率（算術平均値±標準偏差）は 93.6±3.27%であった．尿及び糞中に投与放射能量の 31.4 及び 62.3%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 6.5 及び 31.7%であった．回収された放射能の回収率を 100%としたときの糞中における未変化体及び M4（アミド体）の排泄率はそれぞれ 31.7 及び 18.4%であった.

（2） 薬物動態

健康成人に ^{14}C-binimetinib 45 mg を単回経口投与したときの，血液中及び血漿中放射能濃度推移，並びに血漿中放射能，binimetinib 及び AR00426032 濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-2 に，血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-5 に示した．投与後時点（1～8 時間）の範囲で平均した総放射能の血漿中濃度に対する血液中濃度の比の平均値は 0.63 であり，放射能の血球移行性は低かった．血漿中放射能及び binimetinib の Tmax（中央値）はともに 2.3 時間であり，血漿中 binimetinib の T1/2 は 8.7 時間であった．血漿中 binimetinib の CL/F は 28.2 L/h，Vz/F は 384 L であった．Binimetinib の尿中排泄量を血漿中 binimetinb の AUCinf にて除して算出した腎クリアランス（CLr）は 1.78 L/h であり，CL/F（28.2 L/h）に占める CLr の割合は 6.3%であった.

糞中への未変化体の排泄率（31.7%）及び M4 の排泄率（18.4%），消化管内で吸収されなかった未変化体が M4 に変換した可能性を考慮すると，投与した ^{14}C-binimetinib の少なくとも 50%は吸収されたと考えられた.

図 2.7.2.2.2.2-2　健康成人に ^{14}C-binimetinib 45 mg 単回投与時の血液中及び血漿中放射能濃度，血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度推移（算術平均値）



N = 6
MEK162：binimetinib
上図：血液中及び血漿中放射能濃度推移
下図：血漿中放射能，binimetinib 及び AR00426032 濃度推移

表 2.7.2.2.2.2-5　健康成人に ^{14}C-binimetinib 45 mg 投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
6	257 (39.5)	2.3	1620 (290)	1640 (294)	8.7	384 (113)	28.2 (4.94)

算術平均値（標準偏差），Tmax 及び T1/2 は中央値
AUClast：投与後 312 時間までの血漿中濃度データを用いて算出

（3） 血漿及び排泄物中の代謝物プロファイル

血漿中に binimetinib 及び計 15 種類の代謝物が認められた．最も多い血漿中薬物関連物質は binimetinib であり，血漿中放射能の AUC24h の 60.2%（算術平均値）を占めた．血漿中の主な代謝物及びその AUC 比（各代謝物の AUC24h／血漿中放射能の AUC24h）は，binimetinib のグルクロン酸抱合体（M10.2）が 5.5%，アミド体（M4）が脱水素化及びグルクロン酸抱合を受けた代謝物（M10.5）が 6.7%，binimetinib の *N*-脱メチル化体（M3，AR00426032）が 7.3%，M4 が加水分解を受けたカルボン酸体（M15.9）が 7.4%であった．その他の血漿中代謝物はいずれも血漿中総放射能の 2%以下であった．

糞中には投与放射能量の 62.3%が排泄され，計 6 種類の代謝物及び binimetinib が検出された．最も多い薬物関連物質は binimetinib であり，投与放射能量の 29.8%（算術平均値）を占めた．糞中の主な代謝物は M4 及び M15.9 であり，それぞれ投与放射能量の 17.2 及び 6.7%であった．その他の糞中代謝物はいずれも投与放射能量の 2.7%以下であった．

尿中には投与放射能量の 31.4%が排泄され，計 14 種類の代謝物及び binimetinib が検出された．最も多い薬物関連物質は binimetinib であり，投与放射能量の 6.5%（算術平均値）を占めた．尿中の主な代謝物は binimetinib のグルクロン酸抱合体（M10.9），M3（AR00426032）及び M10.2 であり，それぞれ投与放射能量の 6.2，5.1 及び 4.2%であった．その他の尿中代謝物はいずれも投与放射能量の 3.2%以下であった．

（4） ヒトにおける代謝経路

ヒトにおける代謝経路は，グルクロン酸抱合，*N*-脱メチル化及びアミド体への変換であった．ヒトにおける代謝経路を図 2.7.2.2.2.2-3 に示す．Binimetinib の代謝に寄与する特定の経路の寄与率を，放射能回収率を 100%で補正し，糞及び尿中にて回収された総放射能量により以下の通り推定した．

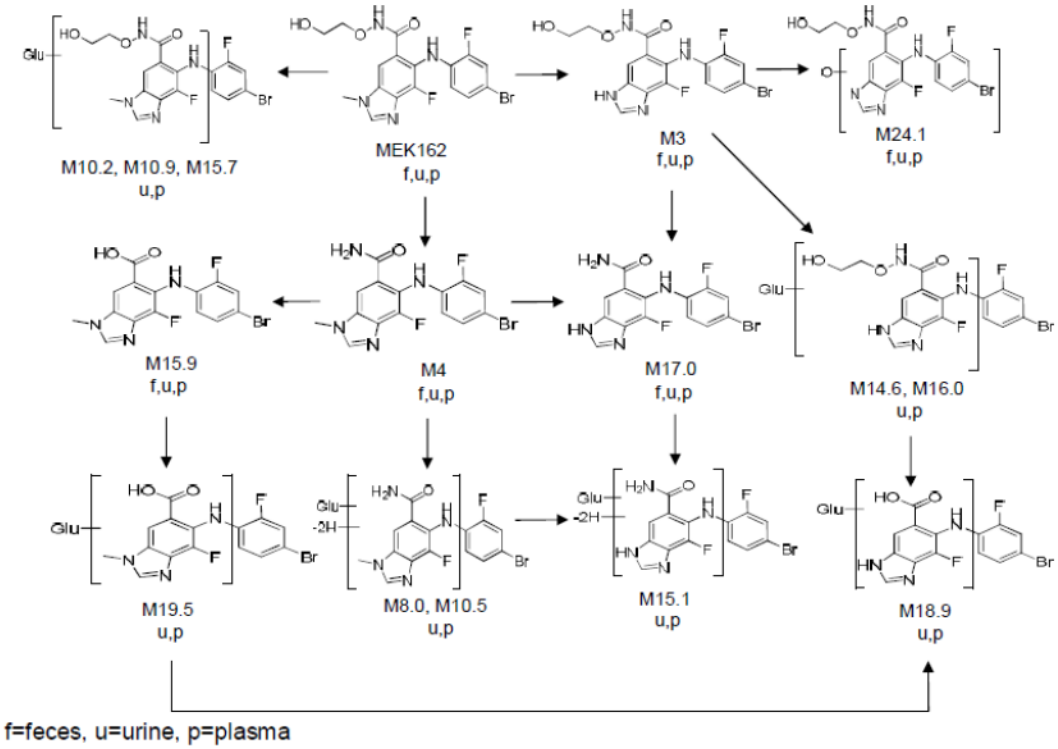
N-脱メチル化体（M3，AR00426032）は主に CYP1A2 及び CYP2C19 により生成され，それぞれの酵素が生成にほぼ同程度の割合で寄与していることが *in vitro* 試験成績より明らかとなっている．Binimetinib の CYP1A2 及び CYP2C19 を介した *N*-脱メチル化反応の寄与率は 17.8%と推定された．

Binimetinib のグルクロン酸抱合体（M10.2 及び M10.9）の排泄量の投与放射能量に対する割合は 11.1%であった．ラットを用いた ADME 試験成績に基づくと，本治験で糞中に排泄された binimetinib（31.7%）のほとんどは M10.2 又は M10.9 のいずれかとして排泄され，その後腸管内で脱抱合を受けて生成した可能性が考えられた．また，M4（18.4%）のほとんどは M10.2 又は M10.9 として排泄され，その後腸管内で脱抱合を受けて生成した未変化体が

さらに変換されて生成した可能性が考えられた．以上より，binimetinib のグルクロン酸抱合反応の寄与率は最大で 61.2%（11.1%＋31.7%＋18.4%）と推定された．

Binimetinib の尿中排泄の全体のクリアランスへの寄与率は 6.9%と推定された．

図 2.7.2.2.2.2-3　ヒトにおける代謝経路



4）　健康成人を対象に錠剤（NCSF 又は ACSF）の相対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験（CMEK162A2101J 試験）

海外第 I 相試験（CMEK162A2101J 試験）の詳細な結果は，［2.7.1.2.2.2］に示した．

5）　健康成人を対象に[redacted]及び錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）

海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）の詳細な結果は，［2.7.1.2.2.1］に示した．

6）　健康成人を対象に市販予定製剤を評価した海外第 I 相試験（CMEK162A2103 試験）

海外第 I 相試験（CMEK162A2103 試験）の詳細な結果は，［2.7.1.2.2.3］に示した．

7） 健康成人を対象としたミダゾラムとの海外薬物相互作用試験（CMEK162A2105 試験）

Binimetinib が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価するため，ミダゾラムとの薬物相互作用試験を実施した．本治験は健康成人を対象に 1 群 3 期クロスオーバー試験にて実施した．第 1 期（1～2 日目）ではミダゾラム 4 mg を単回経口投与した．第 2 期（3～11 日目）では binimetinib 30 mg を 1 日 2 回 1 週間反復経口投与による CYP3A4 誘導作用の導入期間（1 週間の導入期間）を経た後に，ミダゾラム 4 mg を併用単回経口投与した．第 3 期（12～17 日目）では binimetinib 30 mg を 1 日 2 回 2 週間反復経口投与による CYP3A4 誘導作用の導入期間（2 週間の導入期間）を経た後に，ミダゾラム 4 mg を併用単回経口投与した．なお，本治験では，binimetinib の CYP3A4 誘導作用の指標とすべく，血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度を評価し，各評価日における血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度のベースラインに対する濃度比を算出した．

ミダゾラム単剤投与時及び binimetinib 併用投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-6 に示した．Binimetinib による 1 週間の誘導導入の場合，ミダゾラム単剤投与時に対する binimetinib 併用投与時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 0.733（0.596～0.902）及び 0.969（0.862～1.09）であった．また，binimetinib による 2 週間の誘導導入の場合，ミダゾラム単剤投与時に対する binimetinib 併用投与時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 0.925（0.752～1.14）及び 1.10（0.979～1.24）であった．各評価日における血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度のベースラインに対する濃度比を表 2.7.2.2.2.2-7 に示した．評価期間を通して濃度比の増加は認められなかった．

以上の結果より，ミダゾラム単剤投与時に対する binimetinib 併用投与時のミダゾラムの Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は概ね 1 を含んでおり，binimetinib はミダゾラムの血漿中曝露量に影響を与えないと考えられた．また，評価期間を通して，血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度比の増加は認められなかった．

表 2.7.2.2.2.2-6　健康成人にミダゾラム 4 mg 単剤投与時及び binimetinib 45 mg 併用投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

	ミダゾラム単剤投与時	ミダゾラム＋binimetinib（1 週）併用投与時	ミダゾラム＋binimetinib（2 週）併用投与時	幾何平均値の比及びその 90%信頼区間	
				1 週併用／単剤	2 週併用／単剤
N	11	11	11	11/11	11/11
Cmax (ng/mL)	21.3 (6.83)	15.3 (4.05)	19.8 (7.61)	0.733 (0.596 - 0.902)	0.925 (0.752 - 1.14)
AUClast (ng·h/mL)	61.4 (19.4)	58.6 (15.7)	65.8 (15.0)	0.971 (0.864 - 1.09)	1.10 (0.979 - 1.24)
AUCinf (ng·h/mL)	63.3 (20.3)	60.3 (16.9)	67.9 (16.1)	0.969 (0.862 - 1.09)	1.10 (0.979 - 1.24)
Tmax (h)	0.500 (0.250 - 1.50)	1.00 (1.00 - 3.08)	1.00 (0.250 - 2.00)	-	-
T1/2 (h)	4.57 (1.75)	5.24 (1.47)	5.14 (2.03)	-	-
CL/F (L/h)	70.8 (27.1)	71.3 (20.1)	62.3 (16.1)	-	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 24 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：binimetinib 併用投与時（1 週又は 2 週間）／ミダゾラム単剤投与時

表 2.7.2.2.2.2-7　各評価日における血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度のベースライン（3 日目の binimetinib 投与前）に対する濃度比

Scheduled sampling Day	Number of subjects with non-missing values (n)	Mean (SD)	CV% mean
Induction ratio of 4β-hydroxycholesterol plasma concentrations			
Day 6	14	0.914 (0.0759)	8.3
Day 10	13	0.911 (0.0797)	8.7
Day 13	12	0.860 (0.0785)	9.1
Day 17	11	0.838 (0.0952)	11.4
Induction ratio of 4β-hydroxycholesterol normalized to cholesterol plasma concentrations			
Day 6	14	0.933 (0.118)	12.6
Day 10	13	0.893 (0.122)	13.7
Day 13	12	0.902 (0.124)	13.7
Day 17	11	0.894 (0.123)	13.8

Induction ratio of 4β-hydroxycholesterol plasma concentrations to cholesterol plasma concentrations:
コレステロール濃度で補正した血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度を用いたベースラインに対する濃度比

8） 健康成人を対象としたラベプラゾールとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールが binimetinib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価するため，ラベプラゾールとの薬物相互作用試験を実施した．本治験の第 1 期では健康成人を対象に binimetinib 45 mg を単回経口投与した．第 2 期では健康成人を対象に，ラベプラゾール 20 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与の導入期を経た後に，ラベプラゾール投与 5 日目に binimetinib 45 mg を併用単回経口投与した．

Binimetinib 単剤投与時及びラベプラゾール併用投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-8 に示した．Binimetinib 単剤投与時に対するラベプラゾール併用投与時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（90%信頼区間）は，ぞれぞれ 82.56%（69.23～98.44%）及び 104.22%（93.01～116.77%）であった．なお，binimetinib 単剤投与時及びラベプラゾール併用投与時の Cmax のばらつき（幾何変動係数%）はそれぞれ 41.7 及び 30.9%であった．ラベプラゾール併用により Cmax の低下が認められたものの，その低下の程度（約 17%低下）は両条件下の Cmax のばらつきの範囲内であった．また，AUCinf に対するラベプラゾール併用の影響は認められなかった．以上，binimetinib の薬物動態に対するラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇の臨床上意味のある影響は認められなかった．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.2.21）］．

表 2.7.2.2.2.2-8 健康成人に binimetinb 45 mg 単剤投与時及びラベプラゾール 20 mg 併用投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

	binimetinib (45 mg) 単剤投与時	binimetinib (45 mg) ＋ラベプラゾール 併用投与時	幾何平均値の比及び その 90%信頼区間（%）
N	15	15	15/15
Cmax (ng/mL)	330.2 (132.82)	264.0 (79.001)	82.56 (69.23 - 98.44)
AUClast (ng·h/mL)	1692 (428.02)	1766 (526.09)	103.27 (92.01 - 115.92)
AUCinf (ng·h/mL)	1730 (435.93)	1818 (519.32)	104.22 (93.01 - 116.77)
Tmax (h)	1.080 (0.511 - 3.00)	0.9997 (0.501 - 4.00)	-
T1/2 (h)	9.380 (2.6026)	11.30 (4.8535)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：binimetinib（45 mg）＋ラベプラゾール併用投与時／binimetinib（45 mg）単剤投与時

9） 肝機能障害者を対象とした海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2104 試験）

肝機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価するため，肝機能障害者及び肝機能正常者を対象とした第Ⅰ相試験を実施した．本治験では肝機能障害者（軽度及び中等度）又は肝機能正常者に binimetinib 45 mg を単回経口投与し，重度肝機能障害者には binimetinib 15 mg を単回経口投与した．本治験では米国 NCI-ODWG（National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group）基準による分類に従った肝機能障害者及び肝機能正常者（肝機能障害者に年齢，性別及び体重でマッチング）を含めた．NCI-ODWG 基準による分類を表 2.7.2.2.2.2-9 に示した．肝機能障害者及び肝機能正常者の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ及びその比較結果をそれぞれ表 2.7.2.2.2.2-10 及び表 2.7.2.2.2.2-11 に示し，肝機能障害者及び肝機能正常者の血漿中非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ及びその比較結果をそれぞれ表 2.7.2.2.2.2-12 及び表 2.7.2.2.2.2-13 に示した．血漿中非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータは，投与後 1 時間に評価した蛋白非結合率及び血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを用いて算出した．

Binimetinib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の投与量補正した Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 1.07（0.805～1.41）及び 1.02（0.816～1.28）であった．非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の投与量補正した Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 1.28（0.838～1.95）及び 1.22（0.834～1.79）であった．Binimetinib 及び非結合型 binimetinib ともに幾何平均値の比の 90%信頼区間が 1 を含んでいたことから，軽度肝機能障害者の血漿中曝露量は肝機能正常者と大きく変わらないと考えられた．

Binimetinib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の投与量補正した Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 1.32（0.999～1.75）及び 1.81（1.45～2.27）であった．非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する中等度肝機能障害者の投与量補正した Cmax 及び AUClast の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 2.63（1.62～4.26）及び 3.80（2.46～5.88）であった．Binimetinib 及び非結合型 binimetinib ともに中等度肝機能障害者における血漿中曝露量の上昇が認められた．

重度肝機能障害者ではより血漿中曝露量が上昇する可能性が考えられたため 15 mg に減量して投与した．Binimetinib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する重度肝機能障害者の投与量補正した Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 1.57（1.16～2.11）及び 2.11（1.66～2.68）であった．非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータについて，肝機能正常者に対する重度肝機能障害者の投与量補正した Cmax 及

び AUClast の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 2.68（1.66～4.35）及び 3.48（2.25～5.39）であった．Binimetinib 及び非結合型 binimetinib ともに，重度肝機能障害者における血漿中曝露量の上昇が認められた.

なお，binimetinib の蛋白非結合率（算術平均値）について，肝機能正常者の蛋白非結合率は 3.93%であったのに対し，肝機能障害者の蛋白非結合率はそれぞれ軽度で 4.88%，中等度で 8.63%及び重度で 6.65%であった.

表 2.7.2.2.2.2-9　NCI-ODWG（National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group）基準による肝機能障害の分類

肝機能正常者	総ビリルビン値≦施設基準値かつ AST≦施設基準値
軽度肝機能障害者	施設基準値＜総ビリルビン値≦施設基準値×1.5（AST 値は問わない） 又は総ビリルビン値≦施設基準値かつ施設基準値＜AST
中等度肝機能障害者	施設基準値×1.5＜総ビリルビン値≦施設基準値×3（AST 値は問わない）
重度肝機能障害者	施設基準値×3＜総ビリルビン値（AST 値は問わない）

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

表 2.7.2.2.2.2-10　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 45 mg（重度肝機能障害者は 15 mg）単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

	肝機能 正常者	軽度肝機能 障害者	中等度肝機能 障害者	重度肝機能 障害者
Dose	45 mg	45 mg	45 mg	15 mg
N	10	6	6	5
Cmax (ng/mL)	370 (142)	387 (140)	463 (86.0)	183 (35.3)
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	8.22 (3.16)	8.59 (3.12)	10.3 (1.91)	12.2 (2.35)
AUClast (ng·h/mL)	1960 (495)	1970 (419)	3590 (979)	1380 (386)
AUClast/Dose (ng·h/mL/mg)	43.5 (11.0)	43.7 (9.32)	79.7 (21.7)	92.0 (25.7)
AUCinf (ng·h/mL)	2000 (488)	2020 (414)	3620 (983)	1410 (394)
AUCinf/Dose (ng·h/mL/mg)	44.4 (10.9)	44.9 (9.20)	80.5 (21.9)	94.3 (26.2)
Tmax (h)	1.00 (0.500 - 3.00)	0.500 (0.500 - 1.00)	1.25 (0.500 - 3.00)	1.50 (1.00 - 3.00)
T1/2 (h)	12.9 (2.66)	12.4 (2.26)	10.8 (3.80)	12.1 (5.55)
CL/F (L/h)	23.9 (6.32)	23.0 (4.29)	13.2 (3.39)	11.4 (3.57)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 120 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
Cmax/Dose：投与量補正した Cmax，AUC/Dose：投与量補正した AUC

表 2.7.2.2.2.2-11　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの比較

対象	幾何平均値の比及びその 90%信頼区間		
	Cmax/Dose	AUClast/Dose	AUCinf/Dose
軽度肝機能障害者／肝機能正常者	1.07 (0.805 - 1.41)	1.02 (0.808 - 1.28)	1.02 (0.816 - 1.28)
中等度肝機能障害者／肝機能正常者	1.32 (0.999 - 1.75)	1.83 (1.46 - 2.31)	1.81 (1.45 - 2.27)
重度肝機能障害者／肝機能正常者	1.57 (1.16 - 2.11)	2.11 (1.65 - 2.69)	2.11 (1.66 - 2.68)

Cmax/Dose：投与量補正した Cmax，AUC/Dose：投与量補正した AUC
AUClast：投与後 120 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
肝機能正常者：10 名，軽度：6 名，中等度：6 名，重度：5 名

表 2.7.2.2.2.2-12　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 45 mg（重度肝機能障害者は 15 mg）単回投与時の血漿中非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ

	肝機能正常者	軽度肝機能障害者	中等度肝機能障害者	重度肝機能障害者
Dose	45 mg	45 mg	45 mg	15 mg
N	10	6	4	4
Cmax (ng/mL)	14.4 (5.01)	20.3 (13.6)	39.1 (19.3)	12.6 (4.18)
Cmax/Dose (ng/mL/mg)	0.319 (0.111)	0.451 (0.302)	0.869 (0.430)	0.838 (0.279)
AUClast (ng·h/mL)	76.0 (18.2)	102 (61.5)	340 (272)	91.5 (34.7)
AUClast/Dose (ng·h/mL/mg)	1.69 (0.404)	2.26 (1.37)	7.55 (6.04)	6.10 (2.31)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 120 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
Cmax/Dose：投与量補正した Cmax，AUC/Dose：投与量補正した AUC

表 2.7.2.2.2.2-13　肝機能正常者及び肝機能障害者に binimetinib 単回投与時の血漿中非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの比較

対象	幾何平均値の比及びその 90%信頼区間	
	Cmax/Dose	AUClast/Dose
軽度肝機能障害者／肝機能正常者	1.28 (0.838 - 1.95)	1.22 (0.834 - 1.79)
中等度肝機能障害者／肝機能正常者	2.63 (1.62 - 4.26)	3.80 (2.46 - 5.88)
重度肝機能障害者／肝機能正常者	2.68 (1.66 - 4.35)	3.48 (2.25 - 5.39)

Cmax/Dose：投与量補正した Cmax，AUC/Dose：投与量補正した AUC
AUClast：投与後 120 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
肝機能正常者：10 名，軽度：6 名，中等度：4 名，重度：4 名

10） 腎機能障害者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ARRAY-162-106 試験）

腎機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価するため，腎機能障害者及び腎機能正常者を対象とした第 I 相試験を実施した．本治験では重度腎機能障害者又は腎機能正常者に binimetinib 45 mg を単回経口投与した．本治験では Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）の推算式に従い，血清クレアチニンのベースラインから算出した推定糸球体濾過量（eGFR）に基づき腎機能を分類した重度腎機能障害者（eGFR≦29 mL/min/1.73m^2）及び腎機能正常者（腎機能障害者に年齢，性別及び BMI でマッチング）を含めた．

腎機能障害者及び腎機能正常者の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-14 に示した．腎機能正常者に対する重度腎機能障害者の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 1.21（0.746～1.95）及び 1.29（0.898～1.85）であった．幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでいたことから，重度腎機能障害者の血漿中曝露量は腎機能正常者と大きく変わらないと考えられた．なお，腎機能正常者と比較して重度腎機能障害者の AUC が大きく変わらなかったため，軽度及び中等度腎機能障害者のリクルートは実施しなかった．

表 2.7.2.2.2.2-14 腎機能正常者及び重度腎機能障害者に binimetinib 45 mg 単回投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

	腎機能正常者	重度腎機能障害者	幾何平均値の比及びその 90%信頼区間
N	6	6	6/6
Cmax (ng/mL)	248 (121)	286 (122)	1.21 (0.746 - 1.95)
AUClast (ng·h/mL)	2190 (858)	2690 (696)	1.29 (0.887 - 1.87)
AUCinf (ng·h/mL)	2220 (847)	2740 (701)	1.29 (0.898 - 1.85)
Tmax (h)	3.00 (0.500 - 8.00)	2.00 (1.00 - 5.00)	-
T1/2 (h)	9.16 (2.98)	11.2 (3.00)	-
CL/F (L/h)	23.3 (9.89)	17.3 (4.32)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 96 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：重度腎機能障害者／腎機能正常者

11） 固形がん患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ARRAY-162-111 試験）

本治験は進行又は転移性固形がん患者を対象とした用量漸増フェーズ，それに続く進行又は転移性胆道がん患者，KRAS 又は BRAF 遺伝子変異陽性の転移性大腸がん患者を対象とした拡大フェーズにて実施した．用量漸増フェーズでは 1 サイクルを 21 日間とし，binimetinib 30，45，60 及び 80 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態を評価した．また，拡大フェーズでは 1 サイクルを 21 日間とし，binimetinib 45 及び 60 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの薬物動態を評価した．両フェーズにおける薬物動態評価用の採血スケジュールを表 2.7.2.2.2.2-15 に示す．用量漸増フェーズのすべての治験実施施設，拡大フェーズの一部の治験実施施設（胆道がん患者コホートを組み入れた一部の治験実施施設）において Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme に従い採血を実施し，拡大フェーズのその他の治験実施施設において Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme に従い採血を実施した．

表 2.7.2.2.2.2-15　両フェーズにおける薬物動態評価用の採血スケジュール

【Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme】

PK Blood Sample
Day 1 of Cycle 1
Predose
30 minutes ± 5 minutes
1 hour ± 10 minutes
1.5 hours ± 10 minutes
2 hours ± 10 minutes
3 hours ± 30 minutes
4 hours ± 30 minutes
8 hours ± 1 hour
12 hours ± 2 hours
24 hours ± 2 hours[1,2]
Day 15 of Cycle 1
Predose[3]
30 minutes ± 5 minutes
1 hour ± 10 minutes
1.5 hours ± 10 minutes
2 hours ± 10 minutes
3 hours ± 30 minutes
4 hours ± 30 minutes
8 hours ± 1 hour
Day 1 of Cycles 2 through 8
Predose[3]

Abbreviations: BID = twice daily; PK = pharmacokinetic(s)

[1] Dose-escalation Phase: 24-hour PK sample was to be drawn prior to administering the morning dose of ARRY-438162. BID dosing was to start the morning of Day 2 of Cycle 1.

[2] Expansion Phase (Biliary Cancer cohort only): The 24-hour PK sample was not to be collected.

[3] The date and time of both the previous and current dose administration was to be noted.

【Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme】

PK Blood Sample
Day 1 of Cycle 1
Predose
Day 8 of Cycle 1
Predose[1]
Day 15 of Cycle 1
Predose[1]
30 minutes ± 5 minutes
1.5 hours ± 10 minutes
4 hours ± 30 minutes
8 hours ± 1 hour
Day 1 of Cycle 2
Predose[1]
Day 1 of Cycle 3
Predose[1]
30 minutes ± 5 minutes
1.5 hours ± 10 minutes
4 hours ± 30 minutes
8 hours ± 1 hour
Day 1 of Cycles 4 through 8
Predose[1]

Abbreviations: PK = pharmacokinetic(s)

[1] The date and time of both the previous and current dose administration were to be noted.

両 Sampling Scheme における血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-16 及び表 2.7.2.2.2.2-17 に，パワーモデルを用いた Cmax 及び AUC の用量比例性の評価を表 2.7.2.2.2.2-18 に示した．両フェーズにおける 45 mg 及び 60 mg 反復投与時の AUC8h の累積係数（算術平均値）は 1.18～2.50 であり，反復投与による累積が認められた．投与 1 日目及び 15 日目の Cmax 及び AUC について，パワーモデルを用いて用量比例性を評価した結果，両日ともに Cmax 及び AUC（1 日目：AUCtau，15 日目：AUC8h）の回帰直線の傾きの 90%信頼区間は 1 を含んでいた．限られた例数での評価結果ではあるが，投与 1 日目及び 15 日目の Cmax 及び AUC について，投与量に比例した増加が認められた．

拡大フェーズにおいて，投与前の血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値がサイクル 1 の投与 15 日目（45 mg：70.1 ng/mL，60 mg：81.8 ng/mL）とサイクル 3 の投与 1 日目（45 mg：59.9 ng/mL，60 mg：79.6 ng/mL）にて同程度の値を示したことから，1 日 2 回反復投与したときの血漿中 binimetinib 濃度は，投与開始後 15 日以内に定常状態に到達すると考えられた．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.2.21）］．

表 2.7.2.2.2.2-16　がん患者に binimetinib 30～80 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme）

	用量 (mg)	サイクル	評価日	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC8h (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RCmax	RAUC
用量漸増	30	1	1	4	337 (93.0)	1.51 (1.00 - 4.07)	1040 (334)	1250[a] (472)	6.94[b] (NC)	-	-
			15	4	439 150	1.50 (1.50 - 3.83)	NC	-	-	1.32 (0.415)	NC
	45	1	1	4	257 (112)	2.53 (1.50 - 3.02)	992 (271)	1170[a] (293)	6.26[a] (1.22)	-	-
			15	3	302 (144)	2.00 (1.07 - 2.87)	1520[b] (NC)	-	-	1.44 (0.560)	1.50[b] (NC)
	60	1	1	7	569 (192)	1.00 (0.500 - 4.08)	1750 (394)	2010 (490)	7.06 (2.19)	-	-
			15	7	532 (158)	3.00 (0.533 - 7.12)	1830[a] (262)	-	-	0.966 (0.259)	1.18[a] (0.209)
	80	1	1	4	782 (440)	2.02 (1.00 - 10.0)	2560 (1250)	3100 (975)	8.41[a] (2.31)	-	-
			15	0	NC	NC	NC	-	-	NC	NC
拡大	60	1	1	6	488 (293)	1.50 (1.13 - 10.0)	1740[c] (1020)	1900[d] (NC)	NC	-	-
			15	5	670 (287)	1.50 (1.00 - 7.02)	3760[d] (NC)	-	-	1.24 (0.640)	2.50[d] (NC)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
N：Cmax，Tmax 及び RCmax の評価例数にて表記
AUCtau：AUC12h
[a]：N = 3，[b]：N = 2，[c]：N = 5，[d]：N = 1
NC：算出不能
RCmax：15 日目の Cmax／1 日目の Cmax，RAUC：15 日目の AUC8h／1 日目の AUC8h

表 2.7.2.2.2.2-17　がん患者に binimetinib 45 及び 60 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme）

用量 (mg)	サイクル	評価日	対象	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC8h (ng·h/mL)
60	1	15	Biliary	15	562 (312)	3.83 (0.500 - 7.08)	2090[a] (NC)
			KRAS CRC	4	947 (419)	1.50 (1.50 - 4.00)	2890[b] (NC)
	3	1	Biliary	9	570 (188)	1.38 (0.500 - 8.00)	1560[c] (422)
			KRAS CRC	3	609 (357)	1.50 (0.500 - 4.05)	NC
45	1	15	KRAS CRC	20	466 (230)	1.53 (0.500 - 7.05)	2430[d] (875)
			BRAF CRC	12	419 (246)	1.50 (0 - 3.95)	NC
	3	1	KRAS CRC	8	414 (234)	1.63 (1.33 - 4.28)	1570[a] (NC)
			BRAF CRC	4	558 (348)	0.558 (0.500 - 1.53)	853[b] (NC)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
Biliary：胆道がん患者，KRAS CRC：KRAS 遺伝子変異転移性大腸がん患者
BRAF CRC：BRAF 遺伝子変異転移性大腸がん患者
N：評価例数が最も多い Cmax 及び Tmax の評価例数にて表記
[a]：N = 1，[b]：N = 2，[c]：N = 3，[d]：N = 7
NC：算出不能

表 2.7.2.2.2.2-18　パワーモデルを用いた binimetinib の Cmax 及び AUC の用量比例性の評価

PK Day	Parameter	Effect	Estimate	Standard Error	Degrees of Freedom	90% Confidence Interval	p-value
1	AUC_{tau}	Intercept	33	2.63	15		
		Slope	1	0.242	15	0.578 - 1.43	<0.001
	C_{max}	Intercept	11.9	3.42	17		
		Slope	0.909	0.310	17	0.37 - 1.45	0.009
15	AUC_{0-8}	Intercept	108	12.3	3		
		Slope	0.691	0.631	3	-0.794 - 2.18	0.354
	C_{max}	Intercept	118	4.70	12		
		Slope	0.332	0.402	12	-0.386 - 1.05	0.426

Abbreviations: AUC_{0-8} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours; AUC_{tau} = area under the plasma concentration time curve over the dosing interval; C_{max} = first maximum observed plasma concentration; PK = pharmacokinetic(s)

12） 日本人進行固形がん患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（CMEK162X1101 試験）

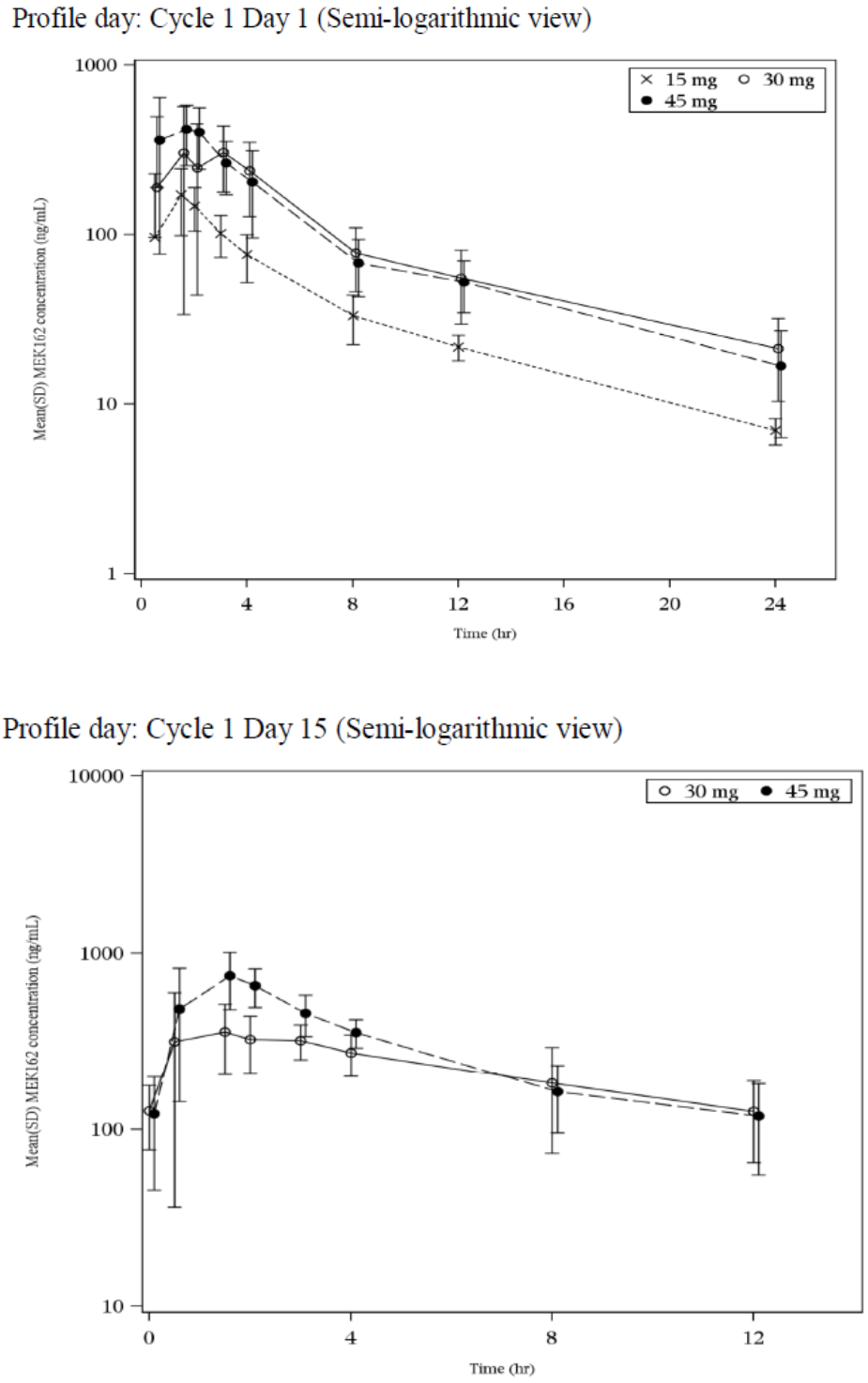
日本人進行固形がん患者を対象に，1 サイクルを 28 日間とし，binimetinib 30 及び 45 mg を 1 日 2 回反復投与（1 日目は 1 回投与，その後 2 日目以降は 2 回投与）したときの薬物動態を評価した．なお，45 mg 投与群に割り付けられたにもかかわらず，第 1 サイクルの投与 1 日目に 15 mg を投与し，投与 2 日目以降 45 mg を 1 日 2 回投与された 6 名の被験者の血漿中濃度データは，投与 1 日目の薬物動態解析の際，15 mg 投与群として解析した．

第 1 サイクルの投与 1 日目及び投与 15 日目における血漿中 binimetinib の濃度推移を図 2.7.2.2.2.2-4 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-19 に示した．血漿中 binimetinib 濃度は投与 1.5～2.016 時間後に Cmax に到達した後，4.11～9.72 時間の T1/2 にて消失した．投与 1 日目の Cmax 及び AUCinf について，パワーモデルを用いて用量比例性を評価した結果，回帰直線の傾きの点推定値（その 90%信頼区間）は，Cmax で 0.898（0.562～1.230）及び AUCinf で 0.864（0.595～1.130）であった．回帰直線の傾きの 90%信頼区間は 1 を含んでおり，Cmax 及び AUCinf ともに投与量に比例した増加が認められた．反復投与時の AUC12h の累積係数（算術平均値）は 30 mg 及び 45 mg 投与群において，それぞれ 1.45 及び 1.80 であった．トラフ濃度推移より評価した結果，1 日 2 回反復投与したときの血漿中 binimetinib 濃度は，投与開始後 2 週間以内に定常状態に到達すると考えられた．

UGT1A1 の遺伝子多型（UGT1A1*28 及び UGT1A1*6）別の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（サイクル 1 の投与 1 日目）を表 2.7.2.2.2.2-20 に示した．Poor metabolizer（UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をホモ接合体としてもつ，又は UGT1A1*28 及び UGT1A1*6 を複合ヘテロ接合体としてもつ），intermediate metabolizer（UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をヘテロ接合体としてもつ）及び extensive metabolizer（UGT1A1*28 及び UGT1A1*6 をともにもたない）にて層別した結果，血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータと UGT1A1 の遺伝子多型との間に明確な関係は認められなかった．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.2.21）］．

図 2.7.2.2.2.2-4　がん患者に binimetinib 15～45 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib 濃度推移（算術平均値±標準偏差）



MEK162：binimetinib
上図：サイクル 1 の投与 1 日目（15 mg：N = 6，30 mg：N = 6，45 mg: N = 9）
下図：サイクル 1 の投与 15 日目（30 mg：N = 5，45 mg：N = 10）

表 2.7.2.2.2.2-19　がん患者に binimetinib 15～45 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（サイクル 1）

用量	評価日	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC12h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)	RAUC
15 mg	1	6	210 (60.9)	1.5 (0.5 - 2)	776 (159)	1010 (165)	7.27 (1.76)	15.1 (2.36)	-
30 mg	1	6	498 (226)	1.5 (0.5 - 4)	1870 (726)	2700[a] (1060)	9.72 (3.63)	12.7[a] (5.23)	-
	15	5	431 (207)	2.016 (0.5 - 8)	2550[b] (896)	-	4.65[b] (0.482)	-	1.45 (0.154)
45 mg	1	9	559 (145)	1.5 (0.5 - 4)	2030 (475)	2650 (698)	8.24 (3.78)	18.3 (6.01)	-
	15	9	805 (274)	1.5 (0.5 - 2)	3670 (1100)	-	4.11 (1.13)	-	1.80 (0.605)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
[a]：N = 5，[b]：N = 4
RAUC：15 日目の AUC12h／1 日目の AUC12h

表 2.7.2.2.2.2-20　UGT1A1 の遺伝子多型（UGT1A1*28 及び UGT1A1*6）別の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（サイクル 1 の投与 1 日目）

用量	評価日	対象	N	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F (L/h)
15 mg	1	extensive metabolizer	2	143 (41.0)	871 (58.9)	8.11 (2.97)	17.3 (1.17)
		intermediate metabolizer	3	241 (39.7)	1030 (146)	6.87 (1.50)	14.7 (2.02)
		poor metabolizer	1	252 (NC)	1230 (NC)	6.76 (NC)	12.2 (NC)
30 mg	1	extensive metabolizer	2	456 (100)	1960[a] (NC)	13.2 (3.34)	15.3[a] (NC)
		intermediate metabolizer	2	620 (248)	3540 (967)	8.74 (2.70)	8.81 (2.41)
		poor metabolizer	2	418 (371)	2230 (1080)	7.19 (2.91)	15.2 (7.35)
45 mg	1	extensive metabolizer	5	609 (122)	2690 (615)	6.91 (3.68)	17.4 (3.66)
		intermediate metabolizer	3	487 (198)	2320 (824)	10.7 (4.04)	21.6 (9.23)
		poor metabolizer	1	522 (NC)	3480 (NC)	7.58 (NC)	12.9 (NC)

算術平均値（標準偏差）
[a]：N = 1
extensive metabolizer：UGT1A1*28 及び UGT1A1*6 をともにもたない
intermediate metabolizer：UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をヘテロ接合体としてもつ
poor metabolizer：UGT1A1*28 又は UGT1A1*6 をホモ接合体としてもつ，又は UGT1A1*28 及び UGT1A1*6 を複合ヘテロ接合体としてもつ

13） BRAF V600 又は NRAS 遺伝子変異陽性の局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CMEK162X2201 試験）

本治験では BRAF V600 又は NRAS 遺伝子変異陽性の局所進行切除不能又は転移性の悪性黒色腫の患者を対象に，1 サイクルを 28 日間とし，binimetinib 45 及び 60 mg を 1 日 2 回反復投与したときの薬物動態を評価した．

血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2.2-21 に示した．血漿中 binimetinib 濃度は投与 0.68～1.50 時間後に Cmax に到達した後，消失した．45 mg から 60 mg への増量に伴い，binimetinib の血漿中曝露量は上昇した．AUCtau の累積係数は 45 mg 及び 60 mg 投与群において，それぞれ 1.31 及び 1.41 であった．45 mg 投与群において BARF V600 又は NRAS 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者の薬物動態パラメータを遺伝子変異別に層別した結果，両患者の binimetinib の血漿中曝露量に大きな差は認められなかった．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.2.21）］．

表 2.7.2.2.2.2-21　がん患者に binimetinib 45 及び 60 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	サイクル	評価日	対象	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCtau (ng·h/mL)	RAUC
45	1	1	BRAF	12	497.0 (227.63)	0.68 (0.50 - 3.25)	1728.51[a] (735.519)	-
			NRAS	11	500.2 (172.19)	1.50 (0.50 - 3.00)	1729.21[b] (352.323)	-
			BRAF +NRAS	23	498.5 (198.47)	1.33 (0.50 - 3.25)	1728.81[c] (558.454)	-
		15	BRAF	9	437.0 (218.76)	1.50 (0.75 - 3.17)	2438.22[d] (NC)	NC[g] (NC)
			NRAS	13	525.4 (216.01)	1.48 (0.42 - 8.00)	2173.44[e] (709.185)	1.31[d] (NC)
			BRAF +NRAS	22	489.2 (216.50)	1.48 (0.42 - 8.00)	2211.27[c] (655.084)	1.31[d] (NC)
60	1	1	BRAF	19	568.1 (168.19)	0.75 (0.50 - 7.98)	1693.61[f] (719.582)	-
		15	BRAF	20	585.2 (257.52)	1.42 (0.00 - 5.17)	2681.62[a] (591.110)	1.41[h] (0.145)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUCtau：AUC12h
BRAF：BRAF V600 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者
NRAS：NRAS 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者
N：Cmax，Tmax 及び AUClast の評価例数にて表記
RAUC：投与 15 日目の AUCtau／投与 1 日目の AUCtau
[a]：N = 4，[b]：N = 3，[c]：N = 7，[d]：N = 1，[e]：N = 6，[f]：N = 8，[g]：N = 0，[h]：N = 2
NC：算出不能

14） 局所進行切除不能又は転移性の NRAS 変異陽性の悪性黒色腫患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）

本治験は局所進行切除不能又は転移性の NRAS 遺伝子変異陽性の悪性黒色腫患者を対象に，binimetinib 投与時の有効性及び安全性をダカルバジン投与時と比較することを目的に実施された．Binimetinib 投与群において，1 サイクルを 21 日間とし，45 mg を 1 日 2 回反復投与（一部の被験者にて 30 mg へ減量）したときの血漿中 binimetinib 濃度を評価した．

投与 1 週目又は投与 4 週目の投与 1 日目における血漿中 binimetinib 濃度を表 2.7.2.2.2.2-22 に示した．投与 1 週目の投与 1 日目の血漿中濃度，またこれまでに得られた binimetinib の反復投与による累積の程度を考慮すると，投与 4 週目の血漿中濃度は想定通りの結果であり，反復投与による予期せぬ蓄積は認められなかった．

Binimetinib の代謝酵素である UGT1A1 の遺伝子多型が血漿中 binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．定常状態時の投与前の採血時点における血漿中 binimetinib 濃度について，UGT1A1 の遺伝子多型別の分布を図 2.7.2.2.2.2-5 に示した．Binimetinib 投与群における被験者の内訳は，主に UGT1A1 の野生型（*1/*1）が 49.1%，UGT1A1*28 のヘテロ接合体（*1/*28）が 41.7%，UGT1A1*28 のホモ接合体（*28/*28）が 8.3%であり，その他稀な多型として UGT1A1*36 のヘテロ接合体（*36/*1），UGT1A1*36 及び UGT1A1*28 の複合ヘテロ接合体（*36/*28）がそれぞれ 0.5%であった．UGT1A1 の遺伝子多型別に血漿中 binimetinib 濃度の分布を比較した結果，多型間で明確な分布の違いは認められなかった．

血漿中 binimetinib 濃度と投与前のベースラインからの QTcF の変化量の関係について，血漿中 binimetinib 濃度及び QTcF のベースラインを固定効果に，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに当てはめて解析した．線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータ推定値を表 2.7.2.2.2.2-23 に，定常状態時の投与前及び投与後 1.5 時間の血漿中濃度（中央値）における QTcF の変化量の推定値を表 2.7.2.2.2.2-24 に示した．血漿中 binimetinib 濃度と QTcF の変化量に統計的に有意な関係は認められず（$p = 0.6785$），線形混合効果モデルの傾きの 90%信頼区間は 0 を含んでいた．定常状態時の投与前及び投与後 1.5 時間の血漿中濃度における QTcF の変化量（その 90%信頼区間）は，それぞれ 0.47 ms（−1.54～2.49）及び 0.84 ms（−0.94～2.62）と推定された．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.2.21）］．

表 2.7.2.2.2.2-22　がん患者に binimetinib 30 及び 45 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib 濃度

用量 (mg)	評価日	採血時点	N	血漿中 binimetinib 濃度 (ng/mL)
45	Week1 Day1	投与前	253	5.66 (48.9)
		投与後 1.5 時間	217	363 (191)
	Week4 Day1	投与前	161	131 (155)
		投与後 1.5 時間	155	461 (208)
30	Week1 Day1	投与前	1	NC
		投与後 1.5 時間	1	NC
	Week4 Day1	投与前	11	115 (116)
		投与後 1.5 時間	12	322 (162)

算術平均値（標準偏差）
N：Number of subjects with non-missing values
NC：算出不能

図 2.7.2.2.2.2-5　UGT1A1 の遺伝子多型別の血漿中 binimetinib 濃度の分布

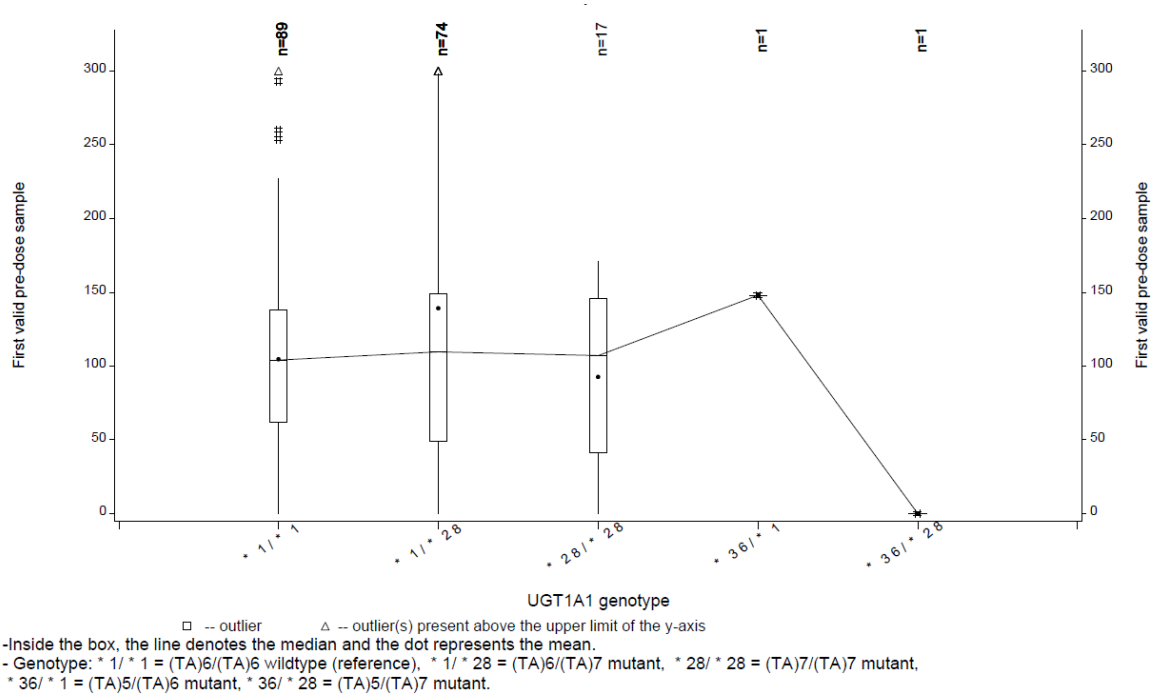


表 2.7.2.2.2.2-23　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	標準誤差	90%信頼区間	自由度	t 統計量	p 値
Intercept	94.779	19.562	62.469～127.089	225	4.85	<0.0001
Concentration	0.001	0.003	-0.004～0.006	373	0.41	0.6785
Baseline	-0.229	0.047	-0.307～-0.151	373	-4.83	<0.0001

表 2.7.2.2.2.2-24　定常状態時の血漿中 binimetinib 濃度における QTcF の変化量の推定値

採血時点	血漿中 binimetinib 濃度の中央値（ng/mL）	QTcF の変化量の推定値（ms）	QTcF の変化量の 90%信頼区間（ms）
投与前	95.4	0.47	-1.54～2.49
投与後 1.5 時間	389.0	0.84	-0.94～2.62

2.7.2.2.3　encorafenib と binimetinib の併用

2.7.2.2.3.1　ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた薬物動態試験の要約について，encorafenib は 2.7.2.2.1.1 に，binimetinib は 2.7.2.2.2.1 に記載した．

2.7.2.2.3.2　薬物動態を評価した臨床試験

Encorafenib と binimetinib 併用時のヒト PK はがん患者でのみ評価した．なお，表 2.7.2.1.2.3-1 に記載した臨床試験のうち CLGX818X2109 及び CMEK162B2301 試験にて得られた血漿中濃度データは母集団薬物動態解析にのみ含めた．

1）　BRAF V600 遺伝子変異陽性の腫瘍患者を対象とした海外後期第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点のデータ）

本治験は後期第Ⅰ相試験及びそれに続く第Ⅱ相試験で構成される．後期第Ⅰ相試験では，BRAF V600E 遺伝子変異陽性又は他の BRAF V600 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性の悪性黒色腫，大腸がん又は他の固形がん患者を対象に，binimetinib 45 mg を 1 日 2 回投与並びに encorafenib 50，100，200，400，450，600 及び 800 mg を 1 日 1 回併用投与したときの encorafenib と binimetinib の薬物動態を評価した．また，第Ⅱ相試験では BRAF V600 遺伝子変異陽性の大腸がん患者（第 1 群），選択的 BRAF 阻害剤治療経験有りの BRAF V600 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性悪性黒色腫患者（第 2 群），選択的 BRAF 阻害剤未治療の BRAF V600 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性悪性黒色腫患者（第 3 群）を対象に，binimetinib 45 mg を 1 日 2 回投与並びに encorafenib 450 及び 600 mg を 1 日 1 回併用投与したときの encorafenib と binimetinib の薬物動態を評価した．

なお，本治験で得られた血漿中濃度を母集団薬物動態解析に用いた［2.7.2.3.1.21）及び 2.7.2.3.2.21）］．

encorafenib

後期第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験における血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.2.2.3.2-1 及び表 2.7.2.2.3.2-2 に示した．後期第Ⅰ相試験にて binimetinib と併用したとき，血漿中 encorafenib 濃度は投与 0.50～2.50 時間後（Tmax の中央値）に Cmax に到

達した後，2.88～4.74 時間の T1/2 にて消失した．AUCtau の累積係数は 0.298～0.857 であり，反復投与による AUC の低下が認められた．本治験で得られた血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータは，encorafenib 単剤投与時の試験成績（CLGX818X2101 試験）と比べて大きな違いは認められなかったことから，encorafenib の血漿中曝露量に及ぼす binimetinib 併用投与の影響はないと考えられた．

後期第Ⅰ相と第Ⅱ相試験成績を併せて評価したパワーモデルによる Cmax 及び AUCtau の用量比例性の評価の結果を表 2.7.2.2.3.2-3 に示した．サイクル 1 の投与 15 日目の Cmax 及び AUCtau について，50～800 mg の投与量範囲における回帰直線の傾きの点推定値はそれぞれ 0.84 及び 0.81（50～600 mg の投与量範囲ではそれぞれ 0.82 及び 0.81）であり，また傾きの点推定値の 90%信頼区間は 1 を含んでおり，Cmax 及び AUCtau ともに投与量に比例した増加が認められた．

後期第Ⅰ相と第Ⅱ相試験成績を併せて評価した Cmax 及び AUCtau の投与 1 日目と 15 日目の比較結果を表 2.7.2.2.3.2-4 に示した．すべての投与量群の Cmax 及び AUCtau を用いて，分散分析により算出した Cmax 及び AUCtau の累積係数はそれぞれ 0.63 及び 0.45 であった．反復投与による血漿中曝露量の低下が認められ，CYP3A4 を介した自己誘導作用の可能性が示唆された．

表 2.7.2.2.3.2-1　がん患者に binimetinib 45 mg の 1 日 2 回投与と encorafenib 50～800 mg の 1 日 1 回併用反復投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（後期第 I相試験）

用量 (mg)	サイクル	評価日	N	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RAUC
50	1	1	6	855 (480)	3740 (2350)	3700 (2320)	3.68 (0.605)	-
		15	6	587 (321)	-	2620 (1260)	4.74[a] (1.18)	0.857 (0.351)
100	1	1	5	1930 (652)	11700 (6200)	11500 (6070)	3.65 (0.351)	-
		15	5	1190 (409)	-	5510 (1280)	4.47[b] (0.380)	0.601 (0.322)
200	1	1	4	3820 (1550)	22000 (9790)	22000 (9750)	2.88 (0.121)	-
		15	4	1060[d] (194)	-	4620[d] (1640)	4.32[d] (1.25)	0.298[d] (0.0682)
400	1	1	5	6930[b] (1950)	42000[b] (23600)	40200[b] (21700)	4.19[b] (2.13)	-
		15	5	3760[e] (1380)	-	10200[e] (2280)	4.21[e] (0.724)	0.348[e] (0.125)
450	1	1	13	7620 (3350)	36700 (19400)	36300 (19000)	3.47 (0.402)	-
		15	13	4320[f] (2260)	-	15900[f] (8730)	3.57[f] (0.688)	0.458[f] (0.188)
600	1	1	8	10300[c] (3170)	57400[c] (27100)	57000[c] (26800)	3.21[c] (0.550)	-
		15	8	11100[g] (14100)	-	27300[g] (17900)	3.40[g] (0.223)	0.473[g] (0.215)
800	1	1	6	6560 (3430)	36700[a] (13400)	36500[a] (13400)	3.04 (0.0935)	-
		15	6	6650 (3110)	-	24500[a] (7030)	3.27[a] (0.511)	0.742[b] (0.110)

算術平均値（標準偏差）
用量：encorafenib の用量，binimetinib は 45 mg の 1 日 2 回投与
AUCtau：AUC24h
[a]：N = 5，[b]：N = 4，[c]：N = 7，[d]：N = 2，[e]：N = 3，[f]：N = 11，[g]：N = 6
RAUC：15 日目の AUCtau／1 日目の AUCtau

表 2.7.2.2.3.2-2　がん患者に binimetinib 45 mg の 1 日 2 回投与と encorafenib 450 及び 600 mg の 1 日 1 回併用反復投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（第Ⅱ相試験）

用量 (mg)	対象	サイクル	評価日	N	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RAUC
450	治療経験有り	1	1	7	10100[a] (NC)	35800[a] (NC)	35600[a] (NC)	3.48[a] (NC)	-
			15	7	3570[a] (NC)	-	14000[a] (NC)	3.83[a] (NC)	0.393[a] (NC)
	未治療	1	1	4	6950[a] (NC)	48700[a] (NC)	48300[a] (NC)	3.57[a] (NC)	-
			15	4	2830[a] (NC)	-	11500[a] (NC)	4.63[a] (NC)	0.239[a] (NC)
600	治療経験有り	1	1	19	7890[b] (5020)	70900[c] (32600)	65900[c] (28900)	4.98[c] (2.63)	-
			15	19	4440[c] (1740)	-	33200[c] (38600)	3.39[d] (1.14)	0.389[d] (0.170)
	未治療	1	1	38	5160[e] (3610)	54800[c] (28700)	64500[f] (38000)	4.29[c] (1.63)	-
			15	38	4560[g] (2970)	-	23700[g] (16300)	3.28[c] (0.617)	0.433[b] (0.154)

算術平均値（標準偏差）
用量：encorafenib の用量，binimetinib は 45 mg の 1 日 2 回投与
AUCtau：AUC24h
治療経験有り：選択的 BRAF 阻害剤治療経験有り，未治療：選択的 BRAF 阻害剤未治療
NC：算出不能
[a]：N = 1，[b]：N = 8，[c]：N = 6，[d]：N = 5，[e]：N = 15，[f]：N = 10，[g]：N = 11
RAUC：15 日目の AUCtau／1 日目の AUCtau

表 2.7.2.2.3.2-3　パワーモデルを用いた encorafenib の Cmax 及び AUCtau の用量比例性の評価（後期第 I相試験及び第 Ⅱ相試験）

Dose Range	Parameter (unit)	Estimate of Beta	90% CI	
			Lower	Upper
50 to 800mg	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	0.81	0.63	1.00
50 to 800mg	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.84	0.62	1.06
50 to 600mg	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	0.81	0.61	1.01
50 to 600mg	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	0.82	0.58	1.07

AUCtau：AUC24h
CI：信頼区間

表 2.7.2.2.3.2-4　血漿中 encorafenib の Cmax 及び AUCtau の投与 1 日目と投与 15 日目の比較（後期第 I相試験及び第 II相試験）

PK Parameter	Geometric Least Squares Mean				Ratio of Geometric Least Squares Mean			Intra-subject %CV
	N	Day 15	N	Day 1	Estimate	90% Lower CI	90% Upper CI	
C_{max} (ng/mL)	58	3006.5	65	4785.1	0.63	0.56	0.71	37.36
AUC_{tau} (h*ng/mL)	57	12837.6	62	28393.9	0.45	0.40	0.51	36.40

AUCtau：AUC24h
CI：信頼区間，CV：変動係数
評価日を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルによる分散分析を用いて算出（すべての投与量群の Cmax 及び AUCtau を用いて算出）

binimetinib

後期第 I 相試験における血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3.2-5 に示した．Encorafenib と併用したとき，血漿中 binimetinib 濃度は投与 0.50～2.50 時間後（Tmax の中央値）に Cmax に到達し，2.10～4.80 時間の T1/2 にて消失した．併用投与した encorafenib の投与量（50～800 mg）に依らず，binimetinib の血漿中曝露量は同程度であった．AUCtau の累積係数は 0.969～1.51 であり，反復投与による顕著な累積は認められなかった．本治験での血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータは，単剤投与時の試験成績（ARRAY-162-111 試験及び CMEK162X2201 試験）と比べて大きな違いは認められなかったことから，binimetinib の血漿中曝露量に及ぼす encorafenib 併用投与の影響はないと考えられた．

表 2.7.2.2.3.2-5　がん患者に encorafenib 50～800 mg の 1 日 1 回投与と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用反復投与したときの血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（後期第 I相試験）

用量 (mg)	サイクル	評価日	N	Cmax (ng/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RAUC
50	1	1	6	635 (402)	2190[a] (1350)	2130[a] (1330)	2.36[a] (0.427)	-
		15	6	693 (283)	-	2950 (1380)	4.74[f] (1.43)	1.51[a] (0.248)
100	1	1	5	587 (147)	1930[b] (529)	1860[b] (532)	2.37[b] (0.704)	-
		15	5	568 (233)	-	2610 (873)	4.80[b] (1.40)	1.26[b] (0.152)
200	1	1	4	986[c] (771)	3730[c] (2250)	3600[c] (2160)	2.10[c] (0.522)	-
		15	4	616[f] (438)	-	2660[f] (1900)	3.28[g] (NC)	1.07[f] (0.142)
400	1	1	5	532[b] (227)	1960[c] (1140)	1890[c] (1110)	2.51[c] (0.472)	-
		15	5	553[b] (336)	-	2110[b] (1220)	4.20[b] (1.36)	0.989[b] (0.353)
450	1	1	13	807 (398)	2750[d] (1490)	2650[d] (1410)	2.22[d] (0.439)	-
		15	13	638[d] (283)	-	2550[d] (901)	3.61[h] (1.14)	1.03[h] (0.339)
600	1	1	8	901[e] (480)	3090[e] (1600)	3010[e] (1560)	2.12[e] (0.314)	-
		15	8	716[i] (321)	-	2590[i] (1640)	NC	0.969[i] (0.297)
800	1	1	6	621[b] (160)	2340[b] (462)	2280[b] (477)	1.99[b] (0.601)	-
		15	6	726[a] (206)	-	2540[a] (529)	2.91[c] (0.157)	1.19[b] (0.472)

算術平均値（標準偏差）
用量：encorafenib の用量，binimetinib は 45 mg の 1 日 2 回投与
AUCtau：AUC12h
NC：算出不能
[a]：N = 5，[b]：N = 4，[c]：N = 3，[d]：N = 11，[e]：N = 7，[f]：N = 2，[g]：N = 1，[h]：N = 9，[i]：N = 6
RAUC：15 日目の AUCtau／1 日目の AUCtau

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 encorafenib

2.7.2.3.1.1 薬物動態

1） 吸収及び絶対的バイオアベイラビリティ

In vitro において，encorafenib は P-gp の基質であるが，受動的膜透過性は高いことが示された．また，*in vitro* において encorafenib は OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないと示されたことから encorafenib の肝臓への分布にこれらのトランスポーターは寄与しないと考えられた．

臨床試験にて encorafenib の静脈内投与は実施していないため，encorafenib の絶対的バイオアベイラビリティに関するデータは得られていない．ヒトマスバランス試験（CLGX818A2101 試験）成績より，経口投与した ^{14}C-encorafenib の少なくとも約 86%は吸収されたと考えられた．

2） 食事の影響

Encorafenib の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した結果（ARRAY-818-102 試験），encorafenib の 100 mg を単回投与したときの，encorafenib の血漿中曝露量に対する食事の影響は認められなかった．したがって，encorafenib の投与に際して，食事制限を設ける必要はないと考えられた．

3） 用量比例性

がん患者を対象とした臨床試験（CLGX818X2101 及び CMEK162X2110 試験）にて，パワーモデルを用いて血漿中 encorafenib の Cmax 及び AUC の用量比例性を評価した．

がん患者を対象に encorafenib を単剤投与した臨床試験（CLGX818X2101 試験）にて，サイクル 1 の投与 1 日目（投与量範囲は 50～700 mg）及び投与 15 日目（投与量範囲は 50～550 mg）において，投与量に対する Cmax 及び AUCinf の回帰直線の傾きの点推定値の 90%信頼区間は概ね 1 を含んでおり，Cmax 及び AUCinf ともに投与量に比例した増加が認められた［2.7.2.2.1.26）］．

がん患者を対象に encorafenib を binimetinib と併用投与した臨床試験（CMEK162X2110 試験）にて，サイクル 1 の投与 15 日目（投与量範囲は 50～800 mg 又は 50～600 mg）において，投与量に対する Cmax 及び AUCtau の回帰直線の傾きの点推定値の 90%信頼区間は 1 を含んでおり，Cmax 及び AUCtau ともに投与量に比例した増加が認められた．用量比例性の評価に含めた最高用量 800 mg において血漿中曝露量の頭打ちの可能性が考えられたため，50～800 mg の投与量範囲とは別途，50～600 mg の投与量範囲にて用量比例性の評価を実施

したが，回帰直線の傾きの推定値はほとんど変わらなかった．なお，本治験において投与 1 日目と 15 日目の薬物動態パラメータを比較した．すべての投与量群の Cmax 及び AUCtau を用いて，分散分析により算出した Cmax 及び AUCtau の累積係数はそれぞれ 0.63 及び 0.45 であった．反復投与による血漿中曝露量の低下が認められ，CYP3A4 を介した自己誘導作用の可能性が示唆された［2.7.2.2.3.21）］．

4） 反復投与時の薬物動態

がん患者を対象とした臨床試験（CLGX818X2101 試験）にて，encorafenib を反復投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態を評価した．投与 15 日目における血漿中曝露量は投与量に比例して上昇した．AUCtau の累積係数は 0.438～0.618 であり，反復投与による自己誘導作用の可能性が示唆された．なお，投与量と累積係数の間に関係性は認められなかった［2.7.2.2.1.26）］．

5） 分布

マスバランス試験（CLGX818A2101 試験）における血漿中 encorafenib の Vz/F は 235 L であった．健康成人及びがん患者の血漿中 encorafenib 濃度データを用いて実施した母集団薬物動態解析より，血漿中 encorafenib 濃度推移を適切に説明するモデルとして 2-コンパートメントモデルが選択され，算出された中心及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 14.1 L 及び 13.197 L であり，分布相の半減期は 0.341 h であった［2.7.2.3.1.21）］．

In vitro での encorafenib のヒト血漿蛋白結合率は 86.1%であり，結合率は encorafenib 濃度（50～50000 ng/mL）によらず一定であった．

6） 代謝

Encorafenib の代謝には主に CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A4 が関与し，ヒト肝ミクロソームにおける encorafenib の酸化代謝への寄与率は CYP3A4 が 83.3%，CYP2C19 が 16.0%，CYP2D6 が 0.71%と推定された．

ヒトマスバランス試験（CLGX818A2101 試験）にて確認されたヒト代謝物は，ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験，ラット ADME 試験及びサル ADME 試験で認められた代謝物と類似していた．血漿中の主な代謝物及びその AUC 比（各代謝物の AUC24h／血漿中放射能の AUC24h）は，encorafenib が *N*-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（M12.8）が 23.0%，encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M42.5A，LHY746）が 15.5%，encorafenib の *N*-脱アルキル化体（M32.7）のグルクロン酸抱合体（M17.3）が 6.2%，encorafenib が加水分解，酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物（M44）が 5.09%であっ

た．その他の血漿中代謝物はいずれも血漿中総放射能の 4%以下であった．なお，LHY746 は BRAF V600E 遺伝子変異を有するヒト悪性黒色腫細胞株 Malme-3M の増殖を抑制したが，encorafenib と比較して IC_{50} 値が 30 倍以上大きいことから，encorafenib 投与時の抗腫瘍効果の発現に寄与しないと考えられた．

LHY746 をヒト CYP 発現系ミクロソームとインキュベーションしたとき，LHY746 の酸化代謝における寄与率は CYP2C19 が最も大きく，CYP2C9 及び CYP3A4 も一部寄与すると考えられた．

7） 排泄

マスバランス試験（CLGX818A2101 試験）成績より，尿及び糞中に経口投与した ^{14}C-encorafenib のそれぞれ 47.2%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 1.8 及び 5.0%であった．Encorafenib の尿中排泄量を血漿中 encorafenib の AUCinf にて除して算出した腎クリアランス（CLr）は 0.5 L/h であり，CL/F（27.9 L/h）に占める CLr の割合は 1.8%であった．また，GFR（7.5 L/h）に占める CLr の割合は 7%であった．

2.7.2.3.1.2 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

1） 母集団薬物動態解析

［5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2，5.3.3.5-1.3］

Encorafenib の母集団薬物動態パラメータを推定するとともに，薬物動態に影響を及ぼす要因を探索することを目的に母集団薬物動態解析を実施した．健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（CMEK162B2301，CLGX818X2109，CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）の成績を解析に用いた．Encorafenib 25～800 mg 投与群（binimetinib 45 mg との併用を含む）における健康成人 15 名及びがん患者 686 名から得られた血漿中 encorafenib 濃度を解析対象とした．

血漿中 encorafenib 濃度推移を適切に説明するモデルとして 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した．また，CYP3A4 を介した自己誘導作用による CL/F の時間依存的な変動を表現するため，CL/F に Emax モデルを組み込んだ．表 2.7.2.3.1-1 に示す共変量候補が薬物動態パラメータに及ぼす影響をフルモデル法により評価した．

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3.1-2 に示した．母集団薬物動態パラメータの推定値は ka が 0.357 h^{-1}，吸収ラグタイムが 0.446 h，CL/F が 27.9 L/h，V/F が 14.1 L，V2/F が 13.197 L 及び CL2/F が 0.779 L/h であった．初回投与から CL/F の最大値の 50%値に到達するまでの時間（T50）及び CL/F の時間依存的な変動の最大値（Emax）はそれぞれ 18.33 h 及び−0.34（サイクル 1 の投与 1 日目に比べ反復投与したときの CL/F は最大 34%上

昇する）であった．最終モデルに組み込まれた各共変量が CL/F 及び V/F に及ぼす影響を評価した結果を図 2.7.2.3.1-1 及び図 2.7.2.3.1-2 に示した．なお，CL/F 及び V/F の母集団推定値（健康成人，男性，体重 75 kg，年齢 53 歳，総蛋白値 70 g/L，ビリルビン値 0.4678 mg/dL，LDH 値 327 U/L 及び eGFR 値 111.6 mL/min/1.73m^2，ECOG Performance Status が 0，CYP3A4 の阻害剤の併用無し）を基準値とした．Encorafenib の CL/F 及び V/F を最も変動させる共変量は体重であった．

体重について，体重 75 kg の被験者に比べて 54 kg の被験者（CMEK162B2301 試験における 5%値）の CL/F は 8.5%低値，112 kg の被験者（CMEK162B2301 試験における 95%値）の CL/F は 11.4%高値と推定された．また，体重 75 kg の被験者に比べて 54 kg の被験者の V/F は 24.4%低値，112 kg の被験者の V/F は 40.5%高値と推定された．これらの変化は薬物動態パラメータの個体間変動（CL/F：32.1%，V/F：128.3%）の範囲内であり，体重は CL/F 及び V/F に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．年齢は V/F に対する共変量として選択されたものの，53 歳の被験者に比べて，75 歳の被験者の V/F は 4.2%低値，33 歳の被験者の V/F は 6.1%高値と推定された．これらの変化は V/F の個体間変動（128.3%）の範囲内であった．また，年齢は encorafenib の CL/F に対する共変量として選択されなかった．以上より，年齢は encorafenib の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．その他の連続量の共変量（CL/F に対する総蛋白，ビリルビン，LDH 及び eGFR）についても，その影響は薬物動態パラメータの個体間変動の範囲内であった．カテゴリ変数の共変量について，中程度及び強い CYP3A4 阻害剤を併用した被験者の CL/F は，CYP3A4 阻害剤の併用無しの被験者に対して，それぞれ 18.5 及び 15.6%低値と推定された．しかしながら，CYP3A4 阻害剤の併用例は少なく（CYP3A4 阻害剤の非併用例及び弱い CYP3A4 阻害剤の併用例：689 名，中程度の CYP3A4 阻害剤の併用例：22 名，強力な CYP3A4 阻害剤の併用例：5 名），この推定結果の解釈には注意が必要である．がん患者の被験者の CL/F は健康成人の被験者に対して 11.4%低値を示した．ECOG Performance Status が 1 及び 2 の被験者の CL/F は，ECOG Performance Status が 0 の被験者に比べて，それぞれ 9.5 及び 15.2%低値と推定された．

以上，CL/F 及び V/F に対する共変量の影響は各薬物動態パラメータの個体間変動の範囲内であり，いずれの共変量についても薬物動態パラメータに対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.2.3.1-1　共変量候補の一覧

共変量候補	影響を検討したパラメータ
体重	CL/F，V/F など
年齢	
腎機能パラメータ [a]	
肝機能パラメータ [b]	
性別	
人種（Race）	
民族（Ethnicity）	
腎機能障害 [c]	
肝機能障害 [d]	
健康成人又はがん患者	
ECOG Performance Status	
乳酸脱水素酵素（LDH）	
CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤の併用の有無	
投与量	
単剤投与又は併用投与	

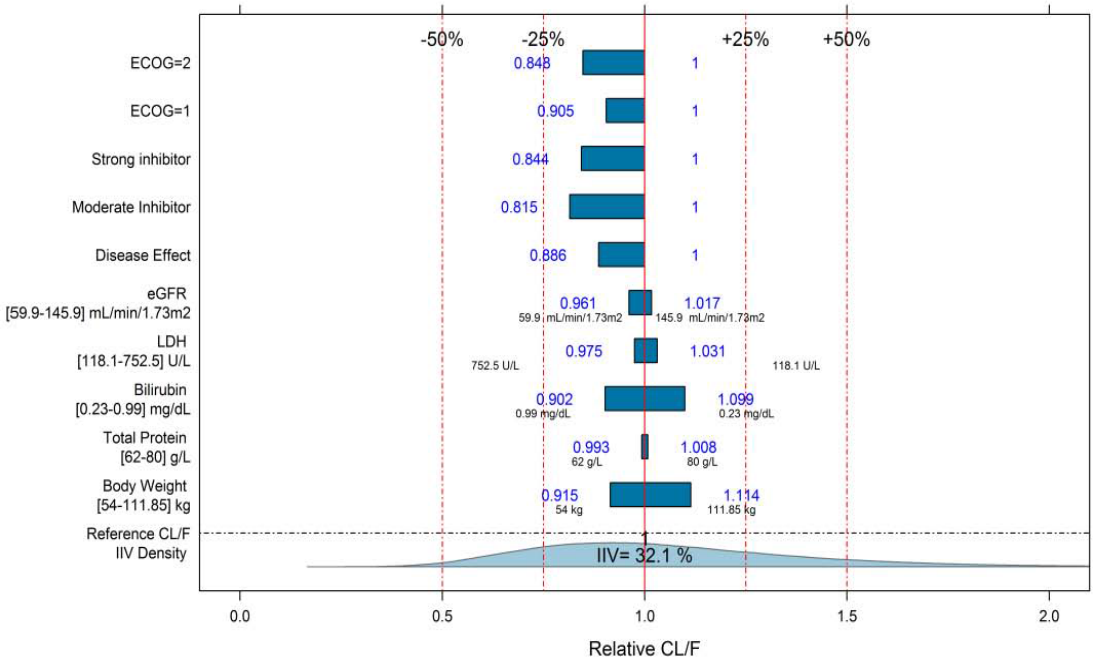
[a]：eGFR など，[b]：AST，ALT 及びビリルビンなど
[c]：eGFR による重症度分類（正常，軽度，中程度及び重度）
[d]：NCI-ODWG（National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group）基準による重症度分類（正常，軽度，中程度及び重度）
人種：White, Black, Native American, American Indian or Alaska Native, Asian, Unkown, Other
民族：Hispanic, Japanese, Other
CL/F：見かけの全身クリアランス，V/F：中心コンパートメントの分布容積

表 2.7.2.3.1-2　最終モデルにおけるパラメータ推定値

Parameters	Estimate	IIV%	Shrinkage
Ka (h^{-1})	**0.357**	8/9%	38.3%
Absorption Lag (h)	**0.446**	NA	NA
CL/F (L/h)	**27.9** × $(WT/75)^{0.270}$ × $(TPROT/70)^{0.058}$ × $(BIL/0.4678)^{-0.137}$ × $(LDH/327)^{-0.030}$ × $(eGFR/111.6)^{0.064}$ × 0.886 if patients × 0.815 if co-administered with moderate CYP3A4 inhibitors × 0.844 if co-administered with strong CYP3A4 inhibitors × 0.905 if ECOG=1 × 0.848 if ECOG=2	32.1%	29.3%
Emax	**-0.34**	101.7%	72.8%
T50 (h)	**18.33, Fixed**	NA	NA
V/F (L)	**14.1** × $(WT/75)^{0.850}$ × $(Age/53)^{-0.125}$	128.3%	20.9%
CL2/F (L/h)	**0.779**	45.2%	77.7%
V2/F (L)	**13.197**	43.3%	74.0%
Error Model Log-additive Error	0.986		

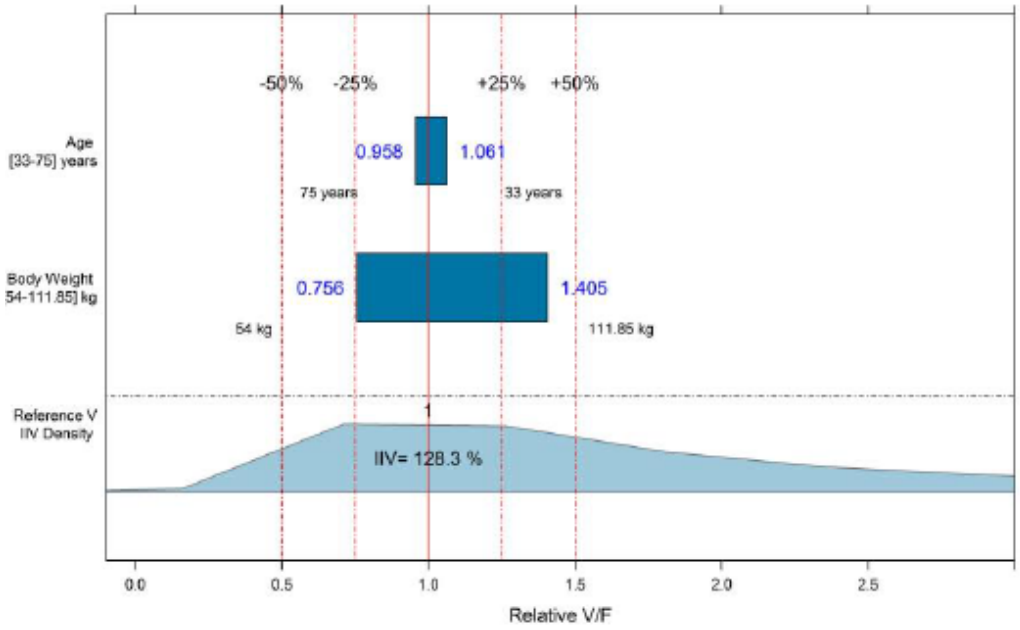
BIL= Bilirubin (mg/dL); CL/F= Apparent clearance; CL2/F= Apparent inter-compartmental clearance; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; IIV%= Inter-individual variability; LDH = Lactate dehydrogenase; Stdev0= Standard deviation of log-additive error; Tlag= Lag time of absorption; TPROT= Total protein (g/L); V/F= Apparent central volume of distribution; V2/F= Apparent peripheral volume of distribution.
Note 1: standard error values were not presented since the final model did not result in a succesful covariance step.
Note 2: Time effect on CL/F was implemented using the following equation : 1-Emax*t/(T50+t))
NA: not applicable

図 2.7.2.3.1-1　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（CL/F）に及ぼす影響の評価



CL/F = Apparent clearance; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; IIV = Inter-individual variability; LDH = Lactate dehydrogenase
Note 1: Blue numbers represent the typical black numbers represent the 5th and 95th percentiles of the continuous covariate in patients in Study COLUMBUS Part 1; light blue distribution represent the individual random effect of each parameter
Note 2: Reference CL/F was based on a male healthy subject with body weight of 75 kg, age of 53 years old, total protein of 70 g/L, bilirubin of 0.4678 mg/dL, LDH of 327 U/L and eGFR of 111.6 mL/min/1.73m^2, ECOG of 0 and no CYP3A inhibitor.
Note 3: Although time effect was estimated with a time-varying function, insufficient data was available to characterize the transitory effect of time on CL/F. The reported result is the increase in CL/F after Cycle 1 Day 1 (week 1).

図 2.7.2.3.1-2　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（V/F）に及ぼす影響の評価



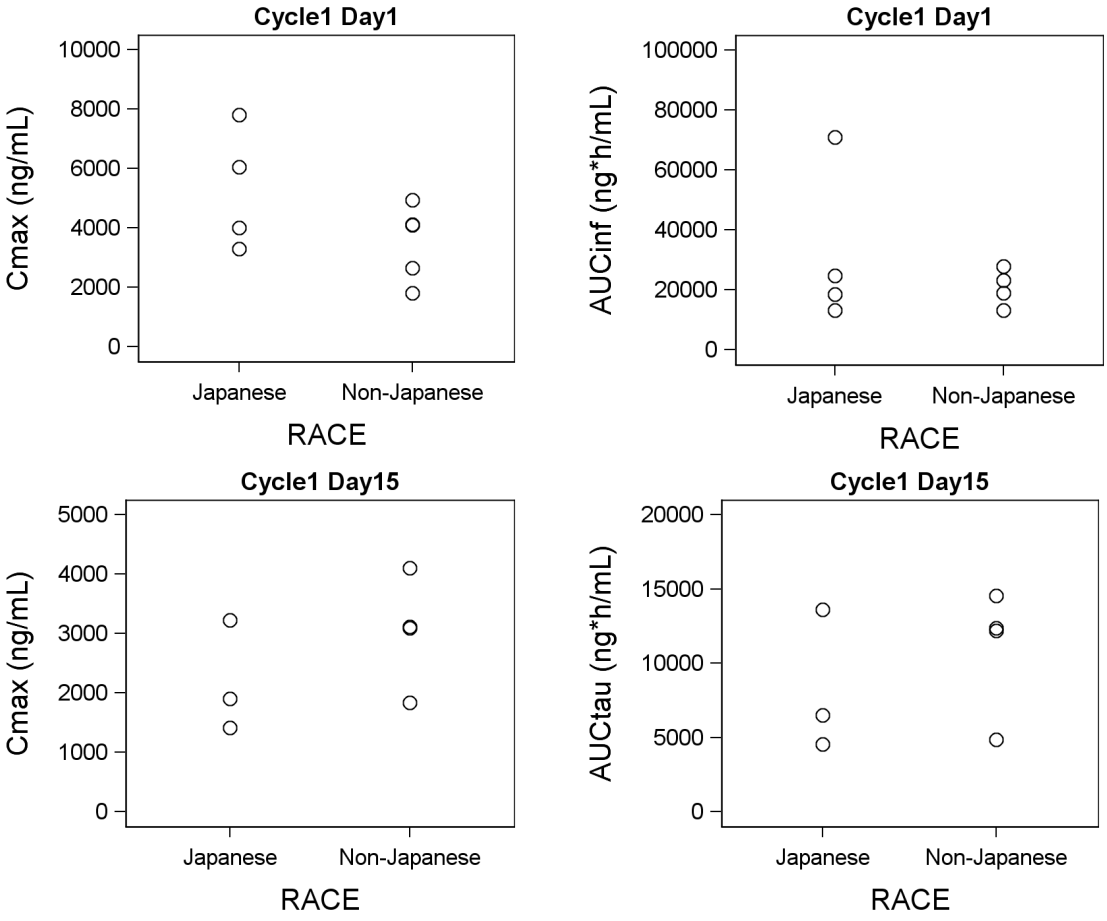
ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; IIV = Inter-individual variability; LDH = Lactate dehydrogenase; V/F= Apparent central volume of distribution
Note 1: Blue numbers represent the typical black numbers represent the 5th and 95th percentiles of the continuous covariate in patients in Study COLUMBUS; light blue distribution represent the individual random effect of each parameter
Note 2: Reference CL/F was based on a male healthy subject with body weight of 75 kg, age of 53 years old, total protein of 70 g/L, bilirubin of 0.4678 mg/dL, LDH of 327 U/L and eGFR of 111.6 mL/min/1.73m^2, ECOG of 0 and no CYP3A inhibitor.

2） 日本人及び非日本人の薬物動態パラメータの比較

［5.3.3.3-4，5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2，5.3.3.5-1.3］

がん患者を対象とした国際共同第 I 相試験（CLGX818X2101 試験）成績を用いて，encorafenib 300 mg を 1 日 1 回反復投与したときの，日本人及び非日本人がん患者（悪性黒色腫）の薬物動態パラメータを比較した．日本人及び非日本人の薬物動態パラメータの分布を図 2.7.2.3.1-3 に示し，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2.3.1-3 に示した．限られた被験者数での評価ではあるものの，サイクル 1 の投与 1 日目及び投与 15 日目において，日本人と非日本人の encorafenib の薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった．

図 2.7.2.3.1-3 日本人と非日本人の薬物動態パラメータの分布（encorafenib 300 mg の 1 日 1 回反復投与時）



上段：サイクル 1 の投与 1 日目の Cmax 及び AUCinf のプロット
下段：サイクル 1 の投与 15 日目の Cmax 及び AUCtau のプロット
AUCtau：AUC24h

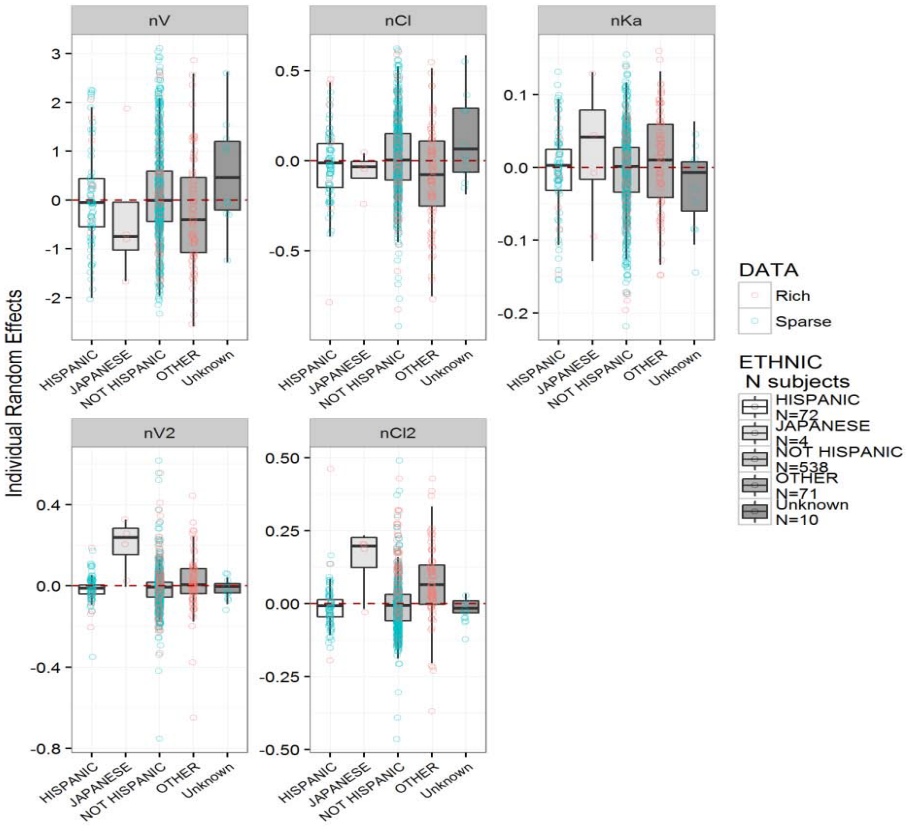
表 2.7.2.3.1-3　日本人と非日本人の薬物動態パラメータの要約統計量（encorafenib の 300 mg の 1 日 1 回反復投与時）

評価日	日本人又は非日本人の別	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	T1/2 (h)
サイクル 1 投与 1 日目	日本人	4	5290 (2030)	1.97 (1.95 - 3.97)	31800 (26500)	31300 (25800)	3.54 (0.482)
	非日本人	5	3520 (1260)	2.00 (2.00 - 8.00)	20800[a] (6300)	20900 (5460)	3.61[a] (0.872)
サイクル 1 投与 15 日目	日本人	3	2180 (936)	1.90 (1.88 - 1.97)	-	8210 (4760)	4.18 (0.653)
	非日本人	4	3040 (926)	2.00 (2.00 - 2.02)	-	11000 (4230)	3.20 (1.13)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値），AUCtau：AUC24h，[a]：N = 4

母集団薬物動態解析に含めた解析対象集団の民族的背景はヒスパニック 72 名，非ヒスパニック 538 名，日本人 4 名，その他 71 名，民族性不明 10 名であった．母集団薬物動態解析により得られた民族的背景別の encorafenib の薬物動態パラメータの個体間変動の箱髭図を図 2.7.2.3.1-4 に示す．Encorafenib の薬物動態パラメータ（CL/F 及び V/F 等）に及ぼす明確な民族的背景の影響は認められなかった．

図 2.7.2.3.1-4　民族的背景別の薬物動態パラメータの個体間変動の箱髭図



3） 肝機能障害者における薬物動態

軽度肝機能障害が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（ARRAY-818-101 試験）で検討した［2.7.2.2.1.25）］．Encorafenib について，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の Cmax は 0.979 倍とほとんど変わらなかったものの，AUCinf は 1.25 倍高値を示した．非結合型 encorafenib について，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.21 及び 1.55 倍高値を示した．

一方，母集団薬物動態解析の結果，ビリルビンは CL/F に対する共変量として選択されたものの，肝機能正常者（636 名）と軽度肝機能障害者（57 名）における encorafeib の血漿中曝露量に大きな違いはないと考えられた．

このことから，軽度肝機能障害者への用量調節は必要ないと考えられた．Encorafenib は主に肝臓での代謝を受け体内より排泄される．中等度以上の肝機能障害者では軽度肝機能障害者に比べてより血漿中曝露量が上昇する可能性があることから，中等度以上の肝機能障害者への encorafenib の投与には注意が必要である．

4） 腎機能障害者における薬物動態

母集団薬物動態解析の結果，eGFR は CL/F に対する共変量として選択されたものの，腎機能正常者（eGFR≧90 mL/min/1.73m^2，449 名）と比較して，軽度腎機能障害者（60≦eGFR≦89 mL/min/1.73m^2，217 名）及び中等度腎機能障害者（30≦eGFR≦59 mL/min/1.73m^2，28 名）の encorafenib の CL/F の低下は 5%未満と見積もられた．また，eGFR は encorafenib の V/F に対する共変量として選択されなかった．以上より，腎機能低下は encorafenib の薬物動態にほとんど影響を与えないと考えられた．

2.7.2.3.1.3 相互作用

1） encorafenib が他剤から受ける影響

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）を実施した結果，ラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇は encorafenib の薬物動態に影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.1.24）］．

In vitro において encorafenib の主代謝酵素は CYP3A4 であると示された．強い CYP3A 阻害剤であるポサコナゾール及び中程度の CYP3A 阻害剤であるジルチアゼムが encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価するため，ポサコナゾール及びジルチアゼムとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-818-105 試験）を実施した．Encorafenib 単剤投与時と比較して，ポサコナゾール併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 168.39 及び 283.41%，ジルチアゼム併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 144.67 及び 183.01%であった［2.7.2.2.1.23）］．また，encorafenib の生理学的薬物速度論モデルを用いて，がん患者に encorafenib 300 又は 450 mg と強い CYP3A 阻害剤を併用投与したときの定常状態における encorafenib の血漿中曝露量を予測した．強い CYP3A 阻害剤との併用時において，がん患者の定常状態における encorafenib の AUC は，300 及び 450 mg においてそれぞれ最大 3.82 及び 3.60 倍上昇すると予測された［5.3.2.2-17.1，5.3.2.2-17.2，5.3.2.2-17.3，5.3.2.2-17.4］．以上より，中程度以上の CYP3A 阻害剤と併用することにより encorafenib の血漿中曝露量が上昇するため，中程度以上の CYP3A 阻害剤との併用には注意が必要である．なお，臨床試験における強い CYP3A4 阻害剤との併用実績は限られていることから，強い CYP3A 阻害剤との併用は推奨されない．また，CYP3A 誘導剤との薬物相互作用試験は実施していないが，反復投与による自己誘導作用により encorafenib の血漿中曝露量の低下が認められている．CYP3A4 の誘導作用による血漿中曝露量の低下，また本剤の有効性が低下する恐れがあるため，CYP3A 誘導剤との併用には注意が必要である．

In vitro において encorafenib のヒト血漿中主代謝物である LHY746 は主に CYP2C19 によって代謝されたものの，CYP2C9 及び CYP3A4 によっても代謝されること並びにヒトの血漿中で LHY746 のグルクロン酸抱合体が検出されており，LHY746 はグルクロン酸抱合も受けると考えられることから，CYP2C19 阻害剤との併用及び CYP2C19 の遺伝子多型により，ヒトで LHY746 の血漿中濃度が大きく上昇する可能性は低いと考えられた．

Encorafenib は P-gp の基質であるが，受動的膜透過性が高く，ヒトにおける吸収率は 86%以上であることから，P-gp 阻害剤との併用により encorafenib の血漿中曝露量が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた．

2） encorafenib が他剤に与える影響

Encorafenib は *in vitro* で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害し，CYP3A を時間依存的に阻害した．また，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 を誘導した．薬物相互作用ガイドライン[1) 2) 3)]に従い，IC_{50} 値及びヒトに encorafenib を 450 mg で経口投与したときの Cmax（6.65 μg/mL，12.3 μmol/L）を用いて算出した R 値は 1.1 以上であったことから，臨床で encorafenib が各 CYP 分子種の基質の血漿中曝露量に影響を及ぼす可能性が示唆された．しかし，生理学的薬物速度論モデルを用いて予測した結果，表 2.7.2.3.1-4 に示す通り encorafenib は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 を介した重大な薬物相互作用を引き起こさないと予測された．一方，encorafenib は CYP3A 基質の Cmax 及び AUC をそれぞれ最大で 1.72 倍及び 1.79 倍に増加させると予測され，encorafenib と CYP3A 基質を併用するときは注意が必要と考えられた［5.3.2.2-18］．

Encorafenib は *in vitro* で UGT1A1 を阻害した．薬物相互作用ガイドライン[1) 2) 3)]に従い，IC_{50} 値及びヒトに encorafenib を 450 mg で経口投与したときの Cmax（12.3 μmol/L）を用いて算出した R 値は 1.1 以上であったことから，臨床で encorafenib が UGT1A1 基質の血漿中曝露量に影響を及ぼす可能性が示唆された．生理学的薬物速度論モデルを用いて予測した結果，表 2.7.2.3.1-4 に示す通り encorafenib は UGT1A1 基質の Cmax 及び AUC をそれぞれ約 1.5 倍に増加させると予測され，encorafenib と UGT1A1 基質を併用するときは注意が必要と考えられた［5.3.2.2-18］．なお，encorafenib は *in vitro* で UGT1A1 を介した binimetinib のグルクロン酸抱合活性を阻害したが，臨床において binimetinib の血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった．

Encorafenib は *in vitro* で BCRP，OCT1，OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 を阻害した．薬物相互作用ガイドライン[1) 2) 3)]に従い，IC_{50} 値及びヒトに encorafenib を 450 mg で経口投与したときの Cmax（12.3 μmol/L）を用いて検討した結果，臨床において encorafenib がこれらトランスポーターを阻害する可能性が示唆された．

Encorafenib の主な代謝物である LHY746 は CYP2C8，CYP2C9，P-gp，BCRP，OATP1B1，OCT2 及び OAT3 を阻害した．ヒトに ^{14}C-encorafenib（100 mg）を単回経口投与したときの LHY746 の血漿中濃度は最も高い被験者で 330 ng eq./mL（0.61 μmol/L）であり［5.3.3.1-4］，臨床用量（450 mg の 1 日 1 回投与）においても LHY746 の Cmax は各 CYP 及びトランスポーターに対する IC_{50} 値よりも小さいと考えられ，臨床において LHY746 が CYP 及びトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

表 2.7.2.3.1-4　encorafenib が各種分子種の基質の薬物動態に与える影響の予測（生理学的薬物速度論モデルによる予測）

Drug (dose)	Probe for Enzyme	R_{AUC}[a] Day 1 / Day 15	R_{Cmax} Day 1 / Day 15
Caffeine	CYP1A2	1.00 / 0.98	1.01 / 1.00
Bupropion	CYP2B6	1.18 / 1.06	1.27/1.15
Rosiglitazone	CYP2C8	1.01 / 1.00	1.01 / 1.01
Tolbutamide	CYP2C9	1.00 / 0.98	1.01 / 1.00
Omeprazole	CYP2C19	1.04 / 1.03	1.03 / 1.02
Atomoxetine	CYP2D6	1.01 / 1.01	1.01 / 1.01
Midazolam, 2 mg PO	CYP3A4	3.63 / 2.65	4.17 / 3.26
Midazolam, 15 mg PO	CYP3A4	1.79 / 1.31	1.72 / 1.35
Raltegravir	UGT1A1	1.48 / 1.47	1.47 / 1.46
Binimetinib	UGT1A1 and others [a]	1.01 / 1.01	1.00 / 1.00

a. Calculated based on AUC(0-t) with t = 24hr
b. Binimetinib clearance is ~50% by UGT1A1 metabolism but there are also contributions of UGT1A3 and 1A9, UGT2B7, CYP1A2 and 2C19, an unknown non-UGT and non-CYP route of metabolic elimination, and a small component of renal elimination.

2.7.2.3.1.4　　血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係

［5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2，5.3.3.5-1.3］

血漿中曝露量と有効性の関係については 2.7.2.3.3.21）に記載した．本項には血漿中曝露量と安全性の関係について記載する．

がん患者を対象とした第Ⅰ相，第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CMEK162B2301，CLGX818X2109，CMEK162X2110 及び CLGX818X2101 試験）成績を用いて，ALT 上昇，手掌・足底発赤知覚不全症候群（PPED，グレード≧2），発熱（グレード≧2）及び下痢（グレード≧2）の有害事象と定常状態時の血漿中曝露量（Cmax，AUC 及び Cmin）の関係について，ロジスティック回帰分析により解析した．定常状態時の血漿中曝露量と各有害事象との間に統計学的に有意な関係は認められなかった．なお，encorafenib の血漿中曝露量にかかわらず PPED（グレード≧2）の発現率は 32.4～44.1%と高かった．

2.7.2.3.1.5　　血漿中濃度と QT 延長作用の関係

［5.3.3.5-3］

がん患者を対象とした第Ⅰ相試験（CLGX818X2101 試験）成績を用いて，血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，線形混合効果モデルに当てはめて解析した．線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータ推定値を表 2.7.2.3.1-5 に，血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を図 2.7.2.3.1-5 に示した．定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量（90%信頼区間の上限値）は，

300 及び 450 mg 投与群においてそれぞれ 11.1 ms（17.2 ms）及び 12.2 ms（18.8 ms）と推定された．また，450 mg の 1 日 1 回投与群における投与前からの QTcF の変化量（実測値）の平均値（90%信頼区間の上限値）は，サイクル 1 の投与 1 日目及び投与 15 日目の投与後 2 時間（Tmax 付近）において，それぞれ 12.7 ms（16.2 ms）及び 19.9 ms（26.5 ms）であった．

以上，encorafenib の臨床推奨用量である 450 mg 投与により，QT 延長作用の可能性が考えられた．なお，QTcF の変化量の平均値は，ICH ガイドライン（ICH E14，非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について）[4)]において催不整脈リスクがある可能性が実質的に高いとされる基準 20 ms を超えるものではなかった．

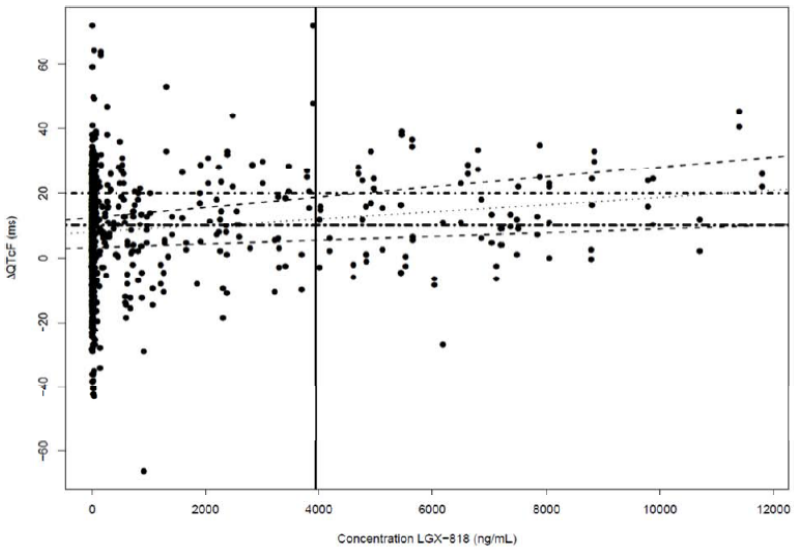
表 2.7.2.3.1-5　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	90% CI	SE	DF	t value	Pr > |t|
Fixed Effects						
Intercept (msec)	2.41	(-0.599 , 5.42)	1.83	923	1.32	0.188
Slope (msec per ng/mL)	0.00109	(0.000637, 0.00154)	0.000275	923	3.96	0.0001
Covariate						
Steady State (msec)	5.46	(3.68, 7.25)	1.09	923	5.03	< 0.0001
Between-Subject Variability						
Intercept SD (msec)	13.0	(11.3, 15.1)				
Slope SD (msec per ng/mL)	0.000946	(0.000576, 0.00155)				
Residual Unexplained Variability						
σ	10.9	(10.4, 11.3)				

Abbreviations: CI = confidence interval; DF = degrees of freedom; Pr = probability; SE = standard error; t = t-value; σ = sigma

線形混合効果モデル［ΔQTcF = Intercept＋Slope×Conc＋Steady State］に当てはめて解析
Steady State：反復投与か否か

図 2.7.2.3.1-5　血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係



Dotted line = mean prediction; dashed lines = 90% CI of mean prediction; dot-dashed lines = reference lines at ΔQTcF of 10 and 20 msec; solid line = 450 mg C_{max} at steady state.
LGX-818：encorafenib

2.7.2.3.2　binimetinib

2.7.2.3.2.1　薬物動態

1）　吸収及び絶対的バイオアベイラビリティ

In vitro において，binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であるが，受動的膜透過性は高いことが示された．また，*in vitro* において binimetinib は OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないと示されたことから，binimetinib の肝臓への分布にこれらのトランスポーターは寄与しないと考えられた．

臨床試験にて binimetinib の静脈内投与は実施していないため，binimetinib の絶対的バイオアベイラビリティに関するデータは得られていない．ヒトマスバランス試験（CMEK162A2102）にて，^{14}C-binimetinib を投与したときの糞中への未変化体の排泄率（31.7％）及びアミド体の代謝物 M4 の排泄率（18.4％）を考慮すると，投与した binimetinib の少なくとも 50%は吸収されたと考えられた．

2）　食事の影響

Binimetinib の薬物動態に及ぼす食事の影響を海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）及び市販予定製剤を用いた海外第 I 相試験（CMEK162A2103 試験）にて評価した．Binimetinib 45 mg を単回投与したとき，空腹時及び食後投与時の薬物動態に大きな差は認められなかった．したがって，binimetinib の投与に際して，食事制限を設ける必要はないと考えられた．

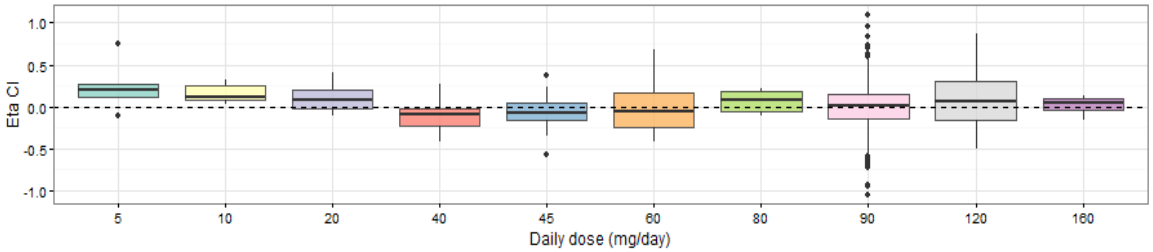
3） 用量比例性

健康成人を対象とした臨床試験（ARRY-162-0601 及び ARRY-162-0602 試験）にて，パワーモデルを用いて binimetinib の Cmax 及び AUC の用量比例性を評価した結果，回帰直線の傾きの 90%信頼区間は 1 を含んでいた．単回又は反復投与したとき，投与量に比例した binimetinib の血漿中曝露量の上昇が認められた［2.7.2.2.2.21），2.7.2.2.2.22）］．

がん患者を対象とした臨床試験（ARRAY-162-111 試験）にて，パワーモデルを用いて binimetinib の Cmax 及び AUC の用量比例性を評価した．投与 1 日目及び 15 日目の両日ともに Cmax 及び AUC の回帰直線の傾きの 90%信頼区間は 1 を含んでいた．限られた被験者数での評価結果ではあるが，投与 1 日目及び 15 日目の Cmax 及び AUC について，投与量に比例した増加が認められた［2.7.2.2.2.211）］．

Binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析にて，投与量別に CL/F の母集団推定値からのばらつきの程度をプロットし，その分布を視覚的に比較した．1 日投与量別の binimetinib のクリアランスの個体間変動の箱髭図を図 2.7.2.3.2-1 に示した．投与量にかかわらず CL/F の個体間変動は同程度であり，binimetinib の用量比例性を支持する結果であった［5.3.3.5-3.1，5.3.3.5-3.2，5.3.3.5-3.3］．

図 2.7.2.3.2-1 1 日投与量別の binimetinb のクリアランスの個体間変動（ETA）の箱髭図（binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析）



4） 反復投与時の薬物動態

健康成人を対象とした臨床試験（ARRY-162-0602 試験）及びがん患者を対象とした臨床試験（ARRAY-162-111 試験，CMEK162X1101 試験及び CMEK162X2201 試験）において，binimetinib を反復投与したときの血漿中 binimetinib の薬物動態を評価した．用法（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）にかかわらず，投与 14 日目又は 15 日目における binimetinib の血漿中曝露量は投与量に比例して上昇した．AUC（AUCtau 又は AUC8h）の累積係数は 0.930～2.50 であり，投与量と累積係数との間に関係性は認められなかった［2.7.2.2.2.22），2.7.2.2.2.211），2.7.2.2.2.212），2.7.2.2.2.213）］．

がん患者を対象とした臨床試験（ARRAY-162-111 試験）の拡大フェーズにて，投与前の血漿中 binimetinib 濃度がサイクル 1 の投与 15 日目とサイクル 3 の投与 1 日目にて同程度の値を示したことから，1 日 2 回反復投与したときの血漿中 binimetinib 濃度は，投与開始後 15 日以内に定常状態に到達すると考えられた［2.7.2.2.2.211）］.

健康成人を対象とした臨床試験（ARRAY-162-0602 試験）及びがん患者を対象とした臨床試験（ARRAY-162-111，CMEK162X1101 及び CMEK162X2201 試験）にて，binimetinib を反復投与したときの血漿中 AR00426032（binimetinib の代謝物）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.2-1 に示した．健康成人及びがん患者における反復投与時の AR00426032 の Tmax は 1～3 時間であった．用法（1 日 1 回又は 1 日 2 回投与）にかかわらず，AR00426032 の Cmax 及び AUC は投与量に応じて上昇した．すべての用法用量における AR00426032 の AUC（AUCtau 又は AUC8h）は 0.869～1.40 であり，投与量と累積係数との間に関係性は認められなかった.

表 2.7.2.3.2-1　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及びがん患者に binimetinib 30～60 mg 反復投与時の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータ

Study Code/Dose and Regimen (n)	Pharmacokinetic Parameter on Day 14 or15[1]				
	Cmax[2] ng/mL	Tmax[3] hr	AUC_{0-8}[2] ng/mL*hr	AUC_{0-12}[2] ng/mL*hr	R_{AUC}[2,4]
ARRAY-162-0602					
5 mg QD (6)	NC	NC	NC	NC	NC
10 mg QD (6)	6.54 (19.1)	1.00 (0.500 - 1.48)	NC	NC	NC
20 mg QD (4)	14.2 (4.58)	1.48 (0.983 - 1.50)	NC	NC	NC
40 mg QD (6)	15.3 (39.2)	1.25 (0.983 - 1.98)	NC	NC	NC
60 mg QD (6)	18.3 (68.0)	1.75 (1.00 - 2.00)	112 (NC)	NC	NC
20 mg BID (6)	12.9 (28.7)	1.77 (1.50 - 3.98)	78.9 (NC)	108 (NC)	1.04 (NC)
ARRAY-162-111					
30 mg BID (4)	26.2 (47.6)	2.58 (1.50 - 3.83)	NC	ND	NC
45 mg BID (4)	46.2 (77.8)	2.00 (1.07 - 7.08)	287 (NC)	ND	1.40 (NC)
60 mg BID (7)	27.8 (101)	2.00 (1.00 - 7.12)	137 (60.4)	ND	0.869 (31.3)
60 mg BID (7) (Expansion Phase)	15.2 (111)	2.00 (0 - 3.00)	349 (NC)	ND	1.05 (NC)
CMEK162X1101					
30 mg BID (5)	13.4 (118)	3 (1.5 - 8)	ND	236 (88.6)	NC
45 mg BID (9)	43.6 (84.0)	1.75 (1.5 - 2)	ND	286 (59.3)	NC
CMEK162X2201					
45 mg BID (22)	33.0 (73.6)	1.50 (0.50-7.98)	ND	254 (NC)	NC
60 mg BID (20)	25.5 (124)	1.50 (0.00 - 8.00)	ND	322 (NC)	1.02 (NC)

[1] ARRAY-162-0602 = Day 14, ARRAY-162-111, CMEK162X1101 and CMEK162X2201 = Day 15
[2] Geometric mean (%CV)
[3] Median (minimum-maximum)
[4] ARRAY-162-111 = AUC_{0-8}, CMEK162X1101 and CMEK162X2201 = AUC_{0-12}
ND – not determined in the study, NC – not calculable

5）　分布

マスバランス試験（CMEK162A2102 試験）における血漿中 binimetinib の Vz/F は 384 L であった．健康成人及びがん患者の血漿中 binimetinib 濃度データを用いて実施した母集団薬物動態解析より，血漿中 binimetinib 濃度推移を適切に説明するモデルとして 2-コンパートメントモデルが選択され，算出された中心及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 107 L 及び 185 L であり，分布相の半減期は 1.93 h であった［5.3.3.5-3.1，5.3.3.5-3.2，5.3.3.5-3.3］．

In vitro での binimetinib のヒト血漿蛋白結合率は 97.2%であり，結合率は binimetinib 濃度（50～10000 ng/mL）によらず一定であった．

6） 代謝

ヒト肝細胞と binimetinib（5 μmol/L）を 3 時間インキュベーションしたとき，binimetinib の残存率は 87%であった．ヒト肝ミクロソームと ^{14}C-binimetinib（45.9 μmol/L）を NADPH 及び UDPGA 存在下で 30 分間インキュベーションしたとき，主な代謝物は binimetinib のグルクロン酸抱合体（M10.9 及び M10.2）であり，アミド体（M4）が脱水素化及びグルクロン酸抱合を受けた代謝物（M10.5）及び *N*-脱メチル化体（M3，AR00426032）も検出された．

ヒト肝細胞と ^{14}C-binimetinib を 24 時間インキュベーションし，binimetinib の主な代謝経路を検討した結果，ヒトにおける主代謝経路はグルクロン酸抱合と考えられた．ヒト肝細胞での binimetinib の代謝におけるグルクロン酸抱合の寄与率は 45.1%と推定された．

ヒトマスバランス試験（CMEK162A2102 試験）において，最も多い血漿中薬物関連物質は binimetinib であり，血漿中放射能の AUC の約 60%を占めた．Binimetinib の主な代謝経路はラット及びサルと類似しており，グルクロン酸抱合反応（*in vitro* より UGT1A1 が主に関与）の寄与率が最大で 61.2%，*N*-脱メチル化反応（*in vitro* より CYP1A2 及び CYP2C19 が主に関与）の寄与率が最大で 17.8%と推定された．血漿中に計 15 種類の代謝物が認められ，AUC 比（代謝物の AUC24h／血漿中放射能の AUC24h）が 7.4%を超える代謝物は存在せず，血漿中 binimetinib の AUC に対する全代謝物を合計した AUC は約 67%であった．

Binimetinib に対する AR00426032 の AUC の比を表 2.7.2.3.2-2 に示した．すべての臨床試験において，AR00426032 の血漿中曝露量は binimetinib の 20%未満であることが示された．

表 2.7.2.3.2-2　健康成人に binimetinib 5～60 mg 反復投与及びがん患者に binimetinib 30～60 mg 反復投与時の血漿中 binimetinib に対する代謝物 AR00426032 の AUC 比

Study Code/Dose and Regimen (n)	Pharmacokinetic Parameter on Day 14 or15[1]					
	Binimetinib	AR00426032		Binimetinib	AR00426032	
	AUC_{0-8}[2] ng/mL*hr	AUC_{0-8}[2] ng/mL*hr	MR[3]	AUC_{0-12}[2] ng/mL*hr	AUC_{0-12}[2] ng/mL*hr	MR[3]
ARRAY-162-0602						
5 mg QD (6)	117 (18.4)	NC	NC	139 (19.8)	NC	NC
10 mg QD (6)	228 (18.9)	NC	NC	269 (17.5)	NC	NC
20 mg QD (4)	440 (22.8)	NC	NC	520 (21.0)	NC	NC
40 mg QD (6)	1390 (30.7)	NC	NC	1600 (29.8)	NC	NC
60 mg QD (6)	1680 (29.7)	112 (NC)	0.07	1980 (31.4)	NC	NC
20 mg BID (6)	1070 (31.2)	78.9 (NC)	0.07	1270 (31.1)	108 (NC)	0.09
ARRAY-162-111						
30 mg BID (4)	NC	NC	NC	ND	ND	ND
45 mg BID (4)	1490 (NC)	287 (NC)	0.19	ND	ND	ND
60mg BID (7)	1820 (14.4)	137 (60.4)	0.08	ND	ND	ND
60 mg BID (7) (Expansion Phase)	3760 (NC)	349 (NC)	0.09	ND	ND	ND
CMEK162X1101						
30 mg BID (5)	ND	ND	NC	2430 (38.3)	236 (88.6)	0.10
45 mg BID (9)	ND	ND	NC	3550 (27.7)	286 (59.3)	0.08
CMEK162X2201						
45 mg BID (22)	ND	ND	NC	2103 (38.4)	254 (NC)	0.12
60 mg BID (20)	ND	ND	NC	2637 (20.8)	322 (NC)	0.12

[1] ARRAY-162-0602 = Day 14, ARRAY-162-111, CMEK162X1101 and CMEK162X2201 = Day 15
[2] Geometric mean (%CV)
[3] Metabolite ratio calculated as geometric mean metabolite AUC/geometric mean binimetinib
ND – not determined in the study
NC – not calculable

7）　排泄

マスバランス試験（CMEK162A2102 試験）成績より，尿及び糞中に経口投与した ^{14}C-binimetinib の 31.4%が尿中に，62.3%が糞中に排泄された．尿中には投与放射能量の 6.5%が未変化体として排泄された．推定された腎クリアランス（CLr）は 1.78 L/h であり，CL/F（28.2 L/h）に占める CLr の割合は 6.3%であった．

2.7.2.3.2.2 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

1） 母集団薬物動態解析

［5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2，5.3.3.5-1.3，5.3.3.5-3.1，5.3.3.5-3.2，5.3.3.5-3.3］

Binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態パラメータを推定するとともに，薬物動態に影響を及ぼす要因を探索することを目的に母集団薬物動態解析を実施した．健康成人を対象に実施した 2 つの臨床試験（CMEK162A2101J 及び ARRY-162-0602 試験）及びがん患者を対象に実施した 4 つの臨床試験（ARRAY-162-111，CMEK162X2201，CMEK162X1101 及び CMEK162A2301 試験）の成績を解析に用いた．健康成人 75 名及びがん患者 526 名から得られた血漿中 binimetinib 濃度を解析対象とした［5.3.3.5-3.1，5.3.3.5-3.2，5.3.3.5-3.3］．

次に encorafenib との併用投与時における binimetinib の母集団薬物動態パラメータを推定することを目的に母集団薬物動態解析を実施した．健康成人を対象に実施した臨床試験（ARRAY-162-105 試験）及びがん患者を対象に実施した 3 つの臨床試験（CMEK162X2110, CLGX818X2109 及び CMEK162B2301 試験）の成績を解析に用いた．Binimetinib 45 mg 投与群（encorafenib との併用を含む）における健康成人 15 名及びがん患者 413 名から得られた血漿中 binimetinib 濃度を解析対象とした［5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2，5.3.3.5-1.3］．

血漿中 binimetinib 濃度推移を適切に説明するモデルとして，単剤投与時の解析では 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択し，encorafenib との併用投与時の解析では 0 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した．まず，単剤投与時の解析において表 2.7.2.3.2-3 に示す共変量候補が薬物動態パラメータに及ぼす影響を変数減少法により評価し，encorafenib との併用投与時の解析では表 2.7.2.3.2-3 に示す共変量候補の内，追加で検討すべき共変量を評価した．

Encorafenib との併用投与時における binimetinib の最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2.3.2-4 に示した．母集団薬物動態パラメータの推定値は absorption duration が 0.787 h，吸収ラグタイムが 0.209 h，CL/F が 18.6 L/h，V/F が 62.5 L，CL2/F が 4.09 L/h 及び V2/F が 83.9 L であった．最終モデルに組み込まれた各共変量が CL/F 及び V/F に及ぼす影響を評価した結果を図 2.7.2.3.2-2 及び図 2.7.2.3.2-3 に示した．なお，CL/F 及び V/F の母集団推定値（がん患者，男性，体重 78 kg，年齢 59 歳，ビリルビン値 0.855 mg/dL，アルブミン値 42 g/L，腎機能正常及び encorafenib の併用無し）を基準値とした．Binimetinib の CL/F を最も変動させる共変量は体重であり，V/F を最も変動させる共変量は健康成人又はがん患者の別であった．体重の影響による V/F の変化，並びに健康成人又はがん患者の別の影響による CL/F 及び V/F の変化はそれぞれの個体間変動を上回る結果であった．一方で，体重の影響による CL/F の変化，年齢，性別及びその他の共変量の影響による CL/F 及び V/F の変化は

それぞれの個体間変動の範囲内であり，臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．各共変量の薬物動態パラメータに及ぼす影響について以下に記載する．

体重

単剤投与時の解析において，体重は V/F の共変量として選択された．体重 78 kg の被験者に対して 53 kg の被験者（解析対象集団の 5%値）の CL/F は 23%低値，110 kg の被験者（解析対象集団の 95%値）の CL/F は 26%高値と推定された．これらの変化は V/F の個体間変動（24%）と同程度であり，体重は V/F に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

Encorafenib との併用投与時の解析において，体重は CL/F 及び V/F の共変量として選択された．なお，単剤投与時の解析において，体重は CL/F の共変量として選択されなかった．いずれの解析においても腎機能の影響が CL/F の共変量として選択されたが，単剤投与時の解析ではクレアチニンクリアランスを用い，encorafenib との併用投与時の解析では eGFR を用いて評価している．単剤投与時の解析にて体重が CL/F の共変量として選択されなかった原因として，体重を加味したクレアチニンクリアランスを用いたことが寄与していると考えられた．V/F への影響について，体重 78 kg の被験者に対して 54 kg の被験者（CMEK162B2301 試験における 5%値）の V/F は 26%低値，112 kg の被験者（CMEK162B2301 試験における 95%値）の V/F は 34.4%高値と推定された．この変化は V/F の個体間変動（21.4%）を上回る結果であった．CL/F への影響について，体重 78 kg の被験者に対して 54 kg の被験者の CL/F は 18.9%低値，112 kg の被験者の CL/F は 22.8%高値と推定された．この変化は CL/F の個体間変動（22.8%）の範囲内であり，体重は CL/F に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

健康成人又はがん患者の別

単剤投与時の解析において，健康成人又はがん患者の別は CL/F の共変量として選択された．がん患者に対して健康成人の CL/F は 32%高値と推定された．この変化は CL/F の個体間変動（33%）の範囲内であった．

Encorafenib との併用投与時の解析において，健康成人又はがん患者の別は CL/F 及び V/F の共変量として選択された．がん患者に対して健康成人の CL/F 及び V/F はそれぞれ 37.2 及び 189%高値と推定された．なお，当該解析の解析対象集団に含まれる健康成人は 15 名（ARRAY-162-105 試験）と少数であった．

性別

単剤投与時の解析において，性別は CL/F 及び V/F の共変量として選択された．男性に対して女性の CL/F 及び V/F はそれぞれ 15 及び 18%低値と推定された．これらの変化は CL/F 及び V/F の個体間変動の範囲内であった．

Encorafenib との併用投与時の解析において，性別は CL/F 及び V/F の共変量として選択された．男性に対して女性の CL/F 及び V/F はそれぞれ 12.7 及び 13.9%低値と推定された．これらの変化は CL/F 及び V/F の個体間変動の範囲内であった．

以上より，性別は CL/F 及び V/F に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた．

年齢

単剤投与時の解析において，年齢は CL/F 及び V/F に対する共変量として選択された．59 歳の被験者に対して，27 歳の被験者（解析対象集団の 5%値）の V/F は 26%高値，79 歳の被験者（解析対象集団の 95%値）の V/F は 8%低値と推定された．また，年齢による CL/F の違いは大きくなく，59 歳の被験者に対して，27 歳の被験者の CL/F は 2%高値，79 歳の被験者の CL/F は 1%低値と推定された．CL/F の変化は個体間変動（33%）の範囲内であったものの，V/F の変化は個体間変動（24%）を上回る結果であった．

Encorafenib との併用投与時の解析において，年齢は CL/F 及び V/F に対する共変量として選択された．59 歳の被験者に対して，33 歳の被験者（CMEK162B2301 試験における 5%値）の CL/F 及び V/F はそれぞれ 11.2 及び 5.8%高値，75 歳の被験者（CMEK162B2301 試験における 95%値）の CL/F 及び V/F は 4.3 及び 2.3%低値と推定された．これらの変化は CL/F 及び V/F の個体間変動（CL/F：22.8%，V/F：21.4%）の範囲内であった．

表 2.7.2.3.2-3　共変量候補の一覧

共変量候補	影響を検討したパラメータ
体重	CL/F，V/F
年齢	CL/F，V/F
性別	CL/F，V/F
肝機能障害（NCI Score による分類）	CL/F
腎機能障害（クレアチニンクリアランスによる分類）	CL/F
総ビリルビン	CL/F
総蛋白	CL/F
健康成人又はがん患者	CL/F
アルブミン	V/F

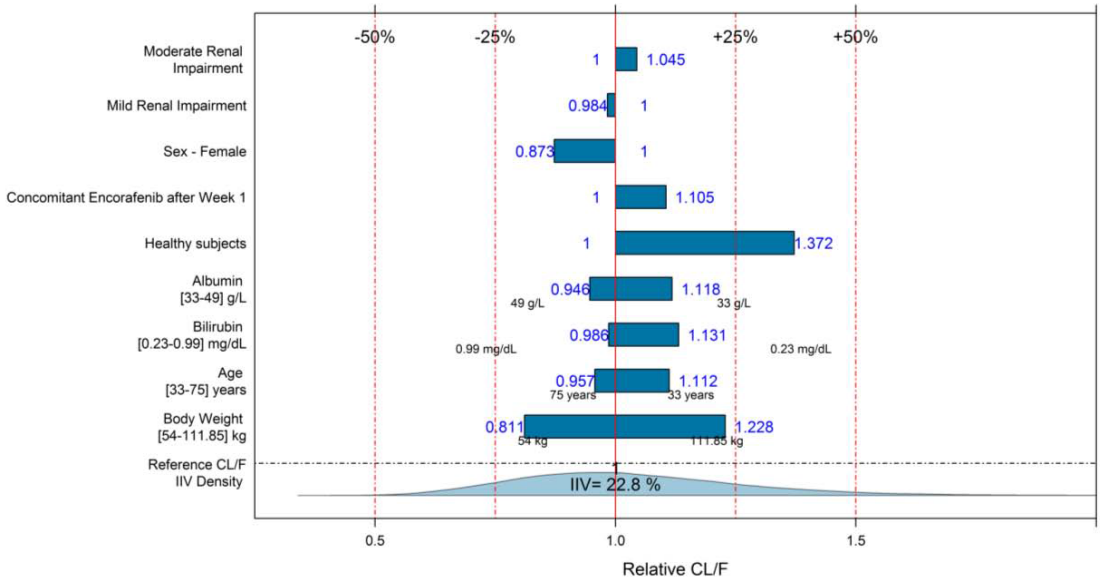
CL/F：見かけの全身クリアランス，V/F：中心コンパートメントの分布容積

表 2.7.2.3.2-4　最終モデルにおけるパラメータ推定値（encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析）

Parameters	Estimate	IIV%	Shrinkage
Absorption Duration (h)	**0.787**	84.9%	34.0%
Absorption Tlag (h)	**0.209**	NC	NC
CL/F (L/h)	**18.6** ×1.105 If coadministration with encorafenib after Day 1 Cycle 1* ×0.873 If female ×1.372 if healthy subjects** ×0.984 if mild renal impairment*** ×1.045 if moderate renal impairment*** $\times (AGE/59)^{-0.183}$ $\times (BIL/0.855)^{-0.095}$ $\times (ALB/43)^{-0.421}$ $\times (WT/78)^{0.571}$	22.8%	30.1%
V/F (L)	**62.5** ×0.861 if female ×2.890 if healthy subjects*** $\times (AGE/59)^{-0.098}$ $\times (ALB/43)^{-1.246}$ $\times (WT/78)^{0.820}$	21.4%	NC
CL2/F (L/h)	**4.09**	45.7%	62.3%
V2/F (L)	**83.9**	45.2%	75.8%
Error Model Log-additive error	0.611		

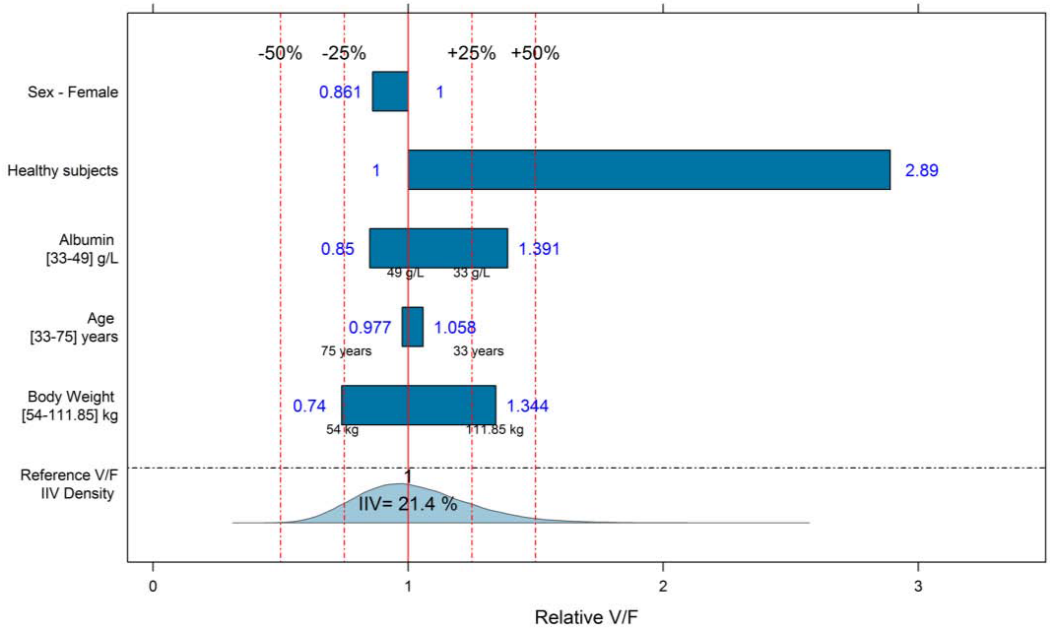
ALB= Albumin (g/L); BIL= Bilirubin (mg/dL); CL/F= Apparent clearance; CL2/F= Apparent inter-compartmental clearance; eGFR= Estimated glomerular filtration rate IIV= Inter-individual variability; NC= Not calculated; Tlag= Lag time of absorption; V/F= Apparent central volume of distribution; V2/F= Apparent peripheral volume of distribution
* LOGIC 2 and COLUMBUS Part 1 studies
**Health status and concomitant encorafenib administration are confounded
*** Categorization of renal impairment was based on eGFR levels
Note 1: CL/F and V/F have a shared ETA of 0.898. Shrinkage not calculated for V/F.
Note 2: standard error values were not presented since the final model did not result in a successful covariance step.

図 2.7.2.3.2-2　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（CL/F）に及ぼす影響の評価（encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析）



IIV = Inter-individual variability; CL/F = Apparent clearance
Note 1: Blue numbers represent the typical black numbers represent the 5th and 95th percentiles of the continuous covariate in patients in Study COLUMBUS; light blue distribution represent the individual random effect of each parameter
Note 2: Reference CL/F was based on a male patient with body weight of 78 kg, age of 59 years old, bilirubin of 0.855 mg/dL, albumin of 42 g/L with normal renal function and without encorafenib administration.
Note 3: Health status and concomitant encorafenib administration were confounded covariates and categorization of renal impairment was based on eGFR levels

図 2.7.2.3.2-3　各共変量が母集団薬物動態パラメータ（V/F）に及ぼす影響の評価（encorafenib との併用投与時における母集団薬物動態解析）



IIV = Inter-individual variability; V/F = Apparent central volume of distribution
Note 1: Blue numbers represent the typical black numbers represent the 5th and 95th percentiles of continuous covariates in patients in Study COLUMBUS; light blue distribution represent the individual random effect of each parameter
Note 2: Reference V/F was based on a male patient with body weight of 78 kg, age of 59 years old, bilirubin of 8.55 mg/dL, albumin of 42 g/L with normal renal function and without encorafenib administration
Note 3: Health status and concomitant encorafenib administration were confounded covariates

2） 日本人及び非日本人の薬物動態パラメータの比較

日本人と非日本人がん患者に binimetinib 45 mg を 1 日 2 回反復投与したときの血漿中曝露量を臨床試験間で比較した結果，非日本人がん患者 22 名の定常状態（サイクル 1 の 15 日目）における Cmax 及び AUC12h はそれぞれ 489±217 ng/mL 及び 2210±655 ng·h/mL であるのに対し［CMEK162X2201 試験，2.7.2.2.2.213）］，日本人がん患者 9 名の定常状態時における Cmax 及び AUC12h はそれぞれ 805±274 ng/mL 及び 3670±1100 ng·h/mL であり，非日本人に比べ約 1.6～1.7 倍高値を示した［CMEK162X1101 試験，2.7.2.2.2.212）］.

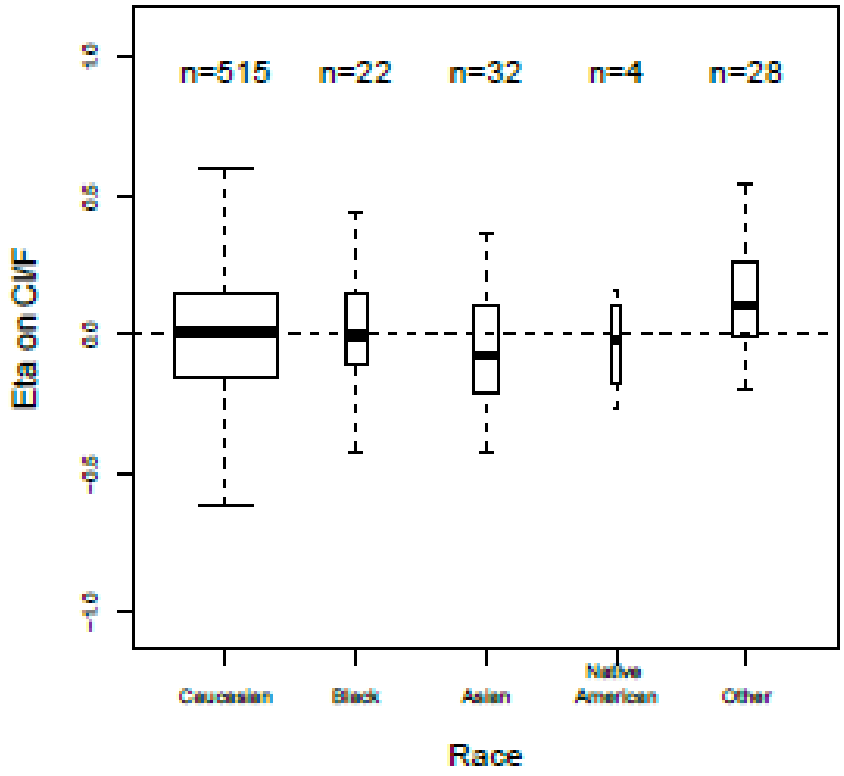
Binimetinib 単剤投与時の試験成績を用いて母集団薬物動態解析を実施し，臨床試験別に定常状態時の binimetinib の AUCtau を推定した結果を表 2.7.2.3.2-5 に示した．非日本人がん患者に binimetinib 45 mg を反復投与したときの定常状態時の AUCtau の推定値は 2621 ng·h/mL（CMEK162X2201 試験）であるのに対し，日本人の AUCtau の推定値は 2955 ng·h/mL（CMEK162X1101 試験）であり約 1.1 倍高値を示す程度であった．非日本人と日本人がん患者の血漿中曝露量に明確な差は認められなかった．なお，binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析に含めた解析対象集団の民族的背景は白人 515 名，黒人 22 名，アジア人 32 名，ネイティブアメリカ人 4 名，その他 28 名であった．最終モデルを用いた民族的背景別の CL/F の個体間変動の箱髭図を図 2.7.2.3.2-4 に示したが，binimetinib の CL/F に及ぼす明確な民族的背景の影響は認められなかった.

表 2.7.2.3.2-5 臨床試験別の定常状態における binimetinib の AUCtau の推定値（binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析）

	Study ARRAY-162-111				Study CMEK162A2301	Study CMEK162X1101		Study CMEK162X2201	
DOSE (mg)	30	45	60	80	45	30	45	45	60
N	4	40	39	4	266	6	15	129	23
AUCtau,ss (ng·h/mL)									
Mean	1630	2353	3343	4324	2618	2317	2955	2621	3149
SD	831	904	1268	639	944	699	703	901	961
Min	879	670	1802	3378	855	1509	2030	907	1438
Median	1418	2150	2985	4579	2467	2280	2679	2507	3156
Max	2804	4453	6774	4761	7637	3278	4350	5833	4894
CV%	51.0	38.4	37.9	14.8	36.1	30.2	23.8	34.4	30.5
GeoMean	1488	2187	3141	4285	2477	2228	2884	2478	3001
GeoMean CV%	51.5	41.3	36.0	16.1	33.8	31.7	22.7	34.8	33.4

AUCtau,ss: steady state area under the curve over a dosing interval; CV%: percent coefficient of variation; GeoMean: geometric mean; GeoMean CV%: geometric mean percent coefficient of variation; Max: maximum; Min: minimum; N: sample size; SD: standard deviation

図 2.7.2.3.2-4　人種背景別の CL/F の個体間変動（ETA）の箱髭図（binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析）



ETA: random effect; n: sample size

3）　肝機能障害者における薬物動態

肝機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（CMEK162A2104 試験）で検討した［2.7.2.2.2.29）］．本治験では米国 NCI-ODWG 基準による分類に従い肝機能障害者，並びに肝機能障害者に年齢，性別及び体重をマッチングさせた肝機能正常者を含めた．肝機能正常者に対する軽度肝機能障害者の投与量補正した binimetinib の Cmax 及び AUC（binimetinib：AUCinf，非結合型 binimetinib：AUClast）はそれぞれ 1.07（1.28）倍及び 1.02（1.22）倍（括弧内の倍率は非結合型 binimetinib）であり，軽度肝機能障害者の血漿中曝露量は肝機能正常者と大きく変わらないと考えられた．肝機能正常者に比べて，中等度肝機能障害者の投与量補正した binimetinib の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.32（2.63）倍及び 1.81（3.80）倍であり，中等度肝機能障害者における血漿中曝露量の上昇が認められた．また，重度肝機能障害者ではより血漿中曝露量が上昇する可能性が考えられたため 15 mg に減量して投与した．肝機能正常者に比べて，重度肝機能障害者の投与量補正した binimetinib の Cmax 及び AUC はそれぞれ 1.57（2.68）倍及び 2.11（3.48）倍であり，重度肝機能障害者における血漿中曝露量の上昇が認められた．次に，海外第 I 相試験（CMEK162A2104 試験）成績を用いて母集団薬物動態解析を実施し，binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの肝機

能正常者及び肝機能障害者の定常状態における血漿中曝露量を推定した．Binimetinib について，肝機能正常者に 45 mg 投与したときの血漿中曝露量（Cmax：445 ng/mL，AUC：3943 ng·h/mL）を超えない又は同程度の血漿中曝露量を示す中等度肝機能障害者の投与量は 30 mg（Cmax：364 ng/mL，AUC：4303 ng·h/mL）と考えられ，重度肝機能障害者の投与量は 15 mg（Cmax：202 ng/mL，AUC：2655 ng·h/mL）と考えられた．一方，非結合型 binimetinib について，肝機能正常者に 45 mg 投与したときの血漿中曝露量（Cmax：17.4 ng/mL，AUC：154 ng·h/mL）と同程度の血漿中曝露量を示す中等度肝機能障害者の投与量は 15 mg（Cmax：15.4 ng/mL，AUC：182 ng·h/mL）と考えられ，重度肝機能障害者の投与量は 15 mg（Cmax：13.4 ng/mL，AUC：176 ng·h/mL）と考えられた［5.3.3.5-5］．

Binimetinib 単剤投与時の母集団薬物動態解析の結果，ビリルビンは CL/F に対する共変量，アルブミンは V/F に対する共変量として選択され，また encorafenib との併用投与時の母集団薬物動態解析の結果，アルブミンは CL/F 及び V/F に対する共変量として，またビリルビンは CL/F に対する共変量として選択されたものの，軽度肝機能障害者（単剤投与時の解析：81 名，併用投与時の解析：39 名）における binimetinib の血漿中曝露量は肝機能正常者と大きく変わらないと考えられた．一方で，中等度肝機能障害者のデータは単剤投与時の解析では 1 名，併用投与時の解析で 2 名であり評価するには少なく限られていた．

以上の結果より，中等度以上の肝機能障害者では binimetinib 及び非結合型 binimetinib の血漿中曝露量の上昇が考えられるため，15 mg の 1 日 2 回投与へ減量することが推奨される．また，軽度肝機能障害者への用量調節は必要ないと考えられた．

4） 腎機能障害者における薬物動態

腎機能障害が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を海外第 I 相試験（ARRAY-162-106 試験）で検討した［2.7.2.2.2.210）］．腎機能正常者に比べて，重度腎機能障害者（eGFR≦29 mL/min/1.73m^2）の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 1.21 及び 1.29 倍であった．なお，この違いは両群で認められた薬物動態パラメータのばらつき（変動係数%）の範囲内であった（Cmax：42.5～48.7%，AUCinf：25.6～38.2%）．

Encorafenib との併用投与時の母集団薬物動態解析の結果，eGFR に基づく腎障害は CL/F に対する共変量として選択されたものの，腎機能正常者と比較して，中等度腎障害者の CL/F は 4.5%高値を，軽度腎機能障害者の CL/F は 1.6%低値を示し，腎障害は binimetinib の血漿中曝露量に臨床上意味のある影響を与えないと考えられた．なお，腎機能障害は V/F に対する共変量として選択されなかった．

以上，重度腎機能障害者の成績及び母集団薬物動態解析の結果より，腎機能障害者への用量調節は必要ないと考えられた．

2.7.2.3.2.3 相互作用

1） binimetinib が他剤から受ける影響

プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールとの海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）を実施した結果，binimetinib の薬物動態に対するラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇の臨床上意味のある影響は認められなかった［2.7.2.2.2.28）］．

In vitro において binimetinib の主代謝酵素は UGT1A1 であると示された．Binimetinib の生理学的薬物速度論モデルを構築し，UGT1A1 の阻害剤であるアタザナビル併用投与時のがん患者の binimetinib の血漿中曝露量を予測した．アタザナビル 300 mg を 1 日 2 回併用投与したときの binimetinib の AUC は 1.1 倍と予測され，binimetinib とアタザナビルとの間に臨床上意味のある相互作用は起きないと考えられた［5.3.2.2-19］．がん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）にて，binimetinib の代謝酵素である UGT1A1 の遺伝子多型が血漿中 binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した．Binimetinib 投与群における被験者の内訳は，主に UGT1A1 の野生型（*1/*1）が 49.1%（106 名），UGT1A1*28 のヘテロ接合体（*1/*28）が 41.7%（90 名），UGT1A1*28 のホモ接合体（*28/*28）が 8.3%（18 名）であり，その他稀な多型として UGT1A1*36 のヘテロ接合体（*36/*1），UGT1A1*36 と UGT1A1*28 の複合ヘテロ接合体（*36/*28）がそれぞれ 0.5%（それぞれ 1 名）であった．UGT1A1 の遺伝子多型別に定常状態時の投与前の採血時点における血漿中 binimetinib 濃度の分布を比較した結果，UGT1A1 の遺伝子多型間で明確な違いは認められなかった［2.7.2.2.2.214）］．以上の結果より，臨床において UGT1A1 を介した相互作用が起こる可能性は低いと考えられた．しかしながら，UGT1A1 の阻害剤又は誘導剤との薬物相互作用試験は実施していないことから，UGT1A1 の阻害剤又は誘導剤との併用には注意が必要である．

Binimetinib は CYP1A2 及び CYP2C19 によっても代謝されるが，binimetinib の代謝における CYP の寄与は小さいことから，CYP1A2 及び CYP2C19 の阻害剤との併用により薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられた．

Binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であるが，受動的膜透過性が高く，ヒトにおける吸収率は 50%以上であることから，P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤との併用により binimetinib の血漿中曝露量が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた．

2） binimetinib が他剤に与える影響

Binimetinib は *in vitro* で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 を阻害した．薬物相互作用ガイドライン [1) 2) 3)]に従い，日本人がん患者に binimetinib を 45 mg で反復経口投与したときの定常状態における Cmax（805 ng/mL，1.82 μmol/L）を用いて静的薬物速度論モデルで検討し

た結果，いずれの分子種でも AUCR は 1.25 未満であり，臨床において binimetinib が各 CYP 分子種を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

In vitro にて binimetinib の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用を検討した結果，binimetinib は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 の mRNA を誘導したが，酵素活性への影響は認められなかった．一方，binimetinib は CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に誘導し，EC_{50} 値は 3.56～15.4 μmol/L，Emax 値は 7.39～11.9 倍であった．また，CYP3A4 の酵素活性を最大で 4.08 倍誘導した．したがって，binimetinib の CYP3A4 誘導作用を評価するため，ミダゾラムとの海外薬物相互作用試験を実施した（CMEK162A2105 試験）．なお，本治験では，binimetinib の CYP3A4 誘導作用の指標とすべく，血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度を評価し，各評価日における血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度のベースラインに対する濃度比を算出した．Binimetinib による 1 週間の誘導導入の場合，ミダゾラム単剤投与時に対する binimetinib 併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 0.733 及び 0.969 倍であった．また，binimetinib による 2 週間の誘導導入の場合，ミダゾラム単剤投与時に対する binimetinib 併用投与時の Cmax 及び AUCinf はそれぞれ 0.925 及び 1.10 倍であった．なお，血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度は binimetinib の 2 週間の投与期間を通して上昇しなかった．Binimetinib 30 mg の 1 日 2 回反復投与にて CYP3A4 の誘導作用は認められなかった［2.7.2.2.2.27）］．なお，日本人がん患者に binimetinib 45 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における Cmax 値（1.82 μmol/L）は CYP3A4 mRNA に対する EC_{50} 値（3.56～15.4 μmol/L）よりも低いこと，並びに 30 mg にて CYP3A4 の誘導作用が認められなかったことを考慮すると，binimetinib 45 mg の 1 日 2 回反復投与の場合においても明確な CYP3A4 の誘導作用が認められる可能性は低い．以上の結果より，CYP3A4 基質との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた．

Binimetinib は *in vitro* で OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 を阻害したが，薬物相互作用ガイドライン[1) 2) 3)]に従い，IC_{50} 値及び日本人がん患者に binimetinib 45 mg を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における Cmax（1.82 μmol/L）を用いて検討した結果，binimetinib は臨床において各トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

2.7.2.3.2.4　　血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係

1）　血漿中曝露量と有効性の関係

［5.3.3.5-3.1，5.3.3.5-3.2，5.3.3.5-3.3］

がん患者を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）成績を用い，血漿中曝露量と有効性の主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）の関係を Cox 回帰分析により解析した．本治験の PFS の中央値（その 95%信頼区間）は 86 日（84～116 日）であった．Cox 回帰分析による PFS と binimetinib の薬物動態パラメータの関係を表 2.7.2.3.2-6 に示した．がんの進行又は死亡に関するハザードは binimetinib の血漿中曝露量（Cmax 及び AUC）の上昇に伴い低下した（Cmax：p = 0.0061，AUC：p = 0.0237）．また，binimetinib の Cmax 及び AUC の各四分位における PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3.2-5 及び図 2.7.2.3.2-6 に示した．Kaplan-Meier 曲線には本治験の対照群であるダカルバジン投与群も併せて示した．Binimetinib の低い曝露量領域においても，ダカルバジン投与群と同程度の PFS の改善傾向が認められた．

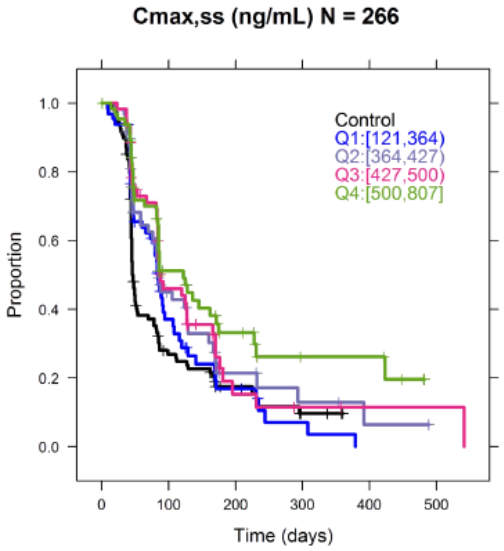
なお，binimetinib と encorafenib 併用投与時の血漿中曝露量と有効性の関係は 2.7.2.3.3.2 に記載した．

表 2.7.2.3.2-6　Cox 回帰分析による PFS と binimetinib の薬物動態パラメータの関係

Exposure metrics (unit)	N	p	sign
AUCtau,ss (ng·h/mL)	266	0.02366	-
Cmax,ss (ng/mL)	266	0.006137	-
Cmin,ss (ng/mL)	266	0.08286	-

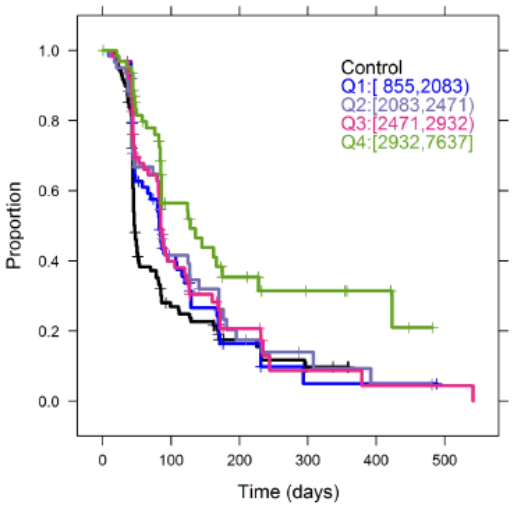
AUCtau,ss: area under the curve at steady state over the dosing interval; Cmax,ss: maximum concentration at steady state; Cmin,ss: minimum concentration at steady state; N: number of patients; p value of exposure metrics parameter estimate using log-likelihood ratio test; Sign: Sign of exposure metrics parameter estimate in Cox regression, negative sign: hazard tends to decrease with exposure, positive sign: hazard tends to increase with exposure.

図 2.7.2.3.2-5　Binimetinib の Cmax の各四分位における PFS の Kaplan-Meier 曲線



Cmax,ss: maximum concentration at steady state, N: Number of patients, Control group: dacarbazine, Numbers: Cmax,ss quartiles with interval notation [a, b): a is included and b is excluded, ($a \leq x < b$)

図 2.7.2.3.2-6　Binimetinib の AUC の各四分位における PFS の Kaplan-Meier 曲線



AUCtau,ss: maximum concentration at steady state, N: Number of patients, Control group: dacarbazine, Numbers: AUCtau,ss quartiles with interval notation [a, b): a is included and b is excluded, ($a \leq x < b$)

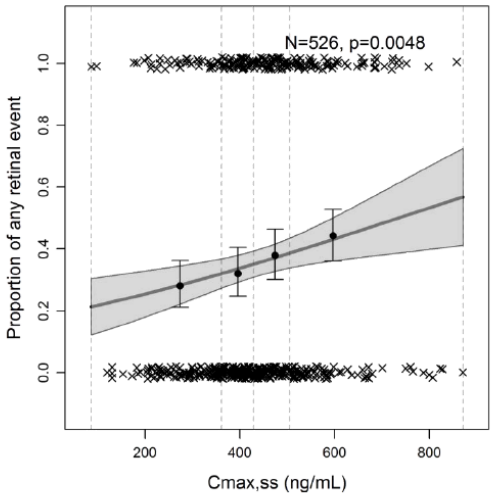
2） 血漿中曝露量と安全性の関係

［5.3.3.5-3.1，5.3.3.5-3.2，5.3.3.5-3.3］

がん患者を対象とした第Ⅰ相，第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CMEK162A2301，CMEK162X2201，ARRAY-162-111 及び CMEK162X1101 試験）成績を用い，有害事象［網膜障害（グレードを問わない），クレアチニンホスホキナーゼ上昇（CK，グレード 3 及び 4）及び左室駆出率（LVEF，グレード≧2）］と定常状態時の血漿中曝露量（Cmax，AUC 及び Cmin）の関係について，ロジスティック回帰分析により解析した．

定常状態時の Cmax と網膜障害の発現率の関係を図 2.7.2.3.2-7 に示した．定常状態時の Cmax と網膜障害の発現率に統計学的に有意な関係が認められ（p = 0.0048），Cmax の上昇とともに網膜障害の発現率が上昇する傾向が認められた．その他の薬物動態パラメータ（AUC 及び Cmin）と網膜障害の発現率に統計学的に有意な関係は認められなかった．定常状態時の AUC と CK 上昇の発現率との関係を図 2.7.2.3.2-8 に示した．定常状態時の血漿中曝露量と CK 上昇の発現率に統計学的に有意な関係が認められ（Cmax：p = 0.0010，AUC：p = 0.0047，Cmin：p = 0.0115），血漿中曝露量の上昇とともに CK 上昇の発現率が上昇する傾向が認められた．定常状態時の AUC と LVEF 低下の発現率との関係を図 2.7.2.3.2-9 に示した．定常状態時の AUC と LVEF 低下の発現率に統計学的に有意な関係は認められなかった（p = 0.0876）．その他の薬物動態パラメータ（Cmax 及び Cmin）と LVEF 低下の発現率に統計学的に有意な関係は認められなかった．

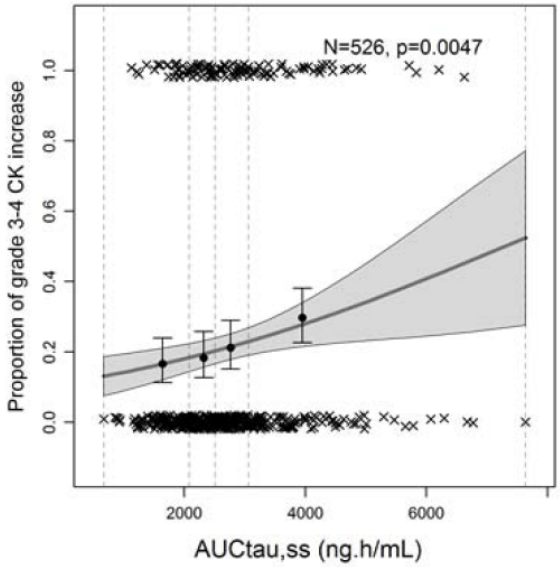
図 2.7.2.3.2-7　binimetinib の Cmax と有害事象（網膜障害の発現率）の関係



Cmax,ss (ng/mL)	N	Mean (ng/mL)	Events	Estimate	CI
[87.1,362)	132	278.73	37	0.28	[0.211;0.362]
[361.8,429)	131	398.04	42	0.321	[0.247;0.405]
[429.1,507)	132	463.67	50	0.379	[0.301;0.464]
[506.5,870]	131	602.09	58	0.443	[0.361;0.528]

Cmax,ss: Cmax at steady-state; N: number of patients; p: p value of Wald test in logistic regression of probability of event vs. exposure. The grey solid line and shaded area represent the logistic regression model and 95% prediction interval, respectively. The filled circles and error bar represent observed incidence in exposure quartiles and 95% CI. The vertical lines are the limits of the exposure quartiles. The crosses are the events (y=0: no, y=1: yes).

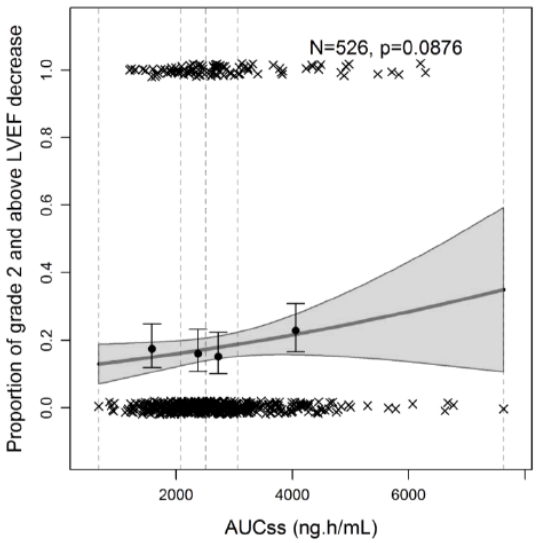
図 2.7.2.3.2-8　binimetinib の AUC と有害事象（CK 上昇）の関係



AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	Mean (ng·h/mL)	Events	Estimate	CI
[670,2079)	132	1677	22	0.167	[0.113;0.239]
[2079,2508)	131	2300	24	0.183	[0.126;0.258]
[2508,3071)	132	2764	28	0.212	[0.151;0.289]
[3071,7637]	131	4015	39	0.298	[0.226;0.381]

AUCtau,ss: AUC at steady-state over a dosing interval; CK: creatinine phosphokinase; N: number of patients; p: p value of Wald test in logistic regression of probability of event vs. exposure. The grey solid line and shaded area represent the logistic regression model and 95% prediction interval. The filled circles and error bar represent incidence in exposure quartiles and 95% CI. The vertical lines are the limits of the exposure quartiles. The crosses are the events (y=0: no, y=1: yes).

図 2.7.2.3.2-9　binimetinib の AUC と有害事象（LVEF の発現率）の関係



AUCtau,ss (ng·h/mL)	N	Mean (ng·h/mL)	Events	Estimate	CI
[670,2079)	132	1677	23	0.174	[0.119;0.248]
[2079,2508)	131	2300	21	0.16	[0.107;0.233]
[2508,3071)	132	2764	20	0.152	[0.1;0.222]
[3071,7637]	131	4015	30	0.229	[0.165;0.308]

AUCtau,ss: AUC at steady-state over a dosing interval; LVEF: left ventricular ejection fraction; N: number of patients; p: p value of Wald test in logistic regression of probability of event vs. exposure. The grey solid line and shaded area represent the logistic regression model and 95% prediction interval. The filled circles and error bar represent incidence in exposure quartiles and 95% CI. The vertical lines are the limits of the exposure quartiles. The crosses are the events (0: no, 1: yes).

2.7.2.3.2.5 血漿中濃度と QT 延長作用の関係

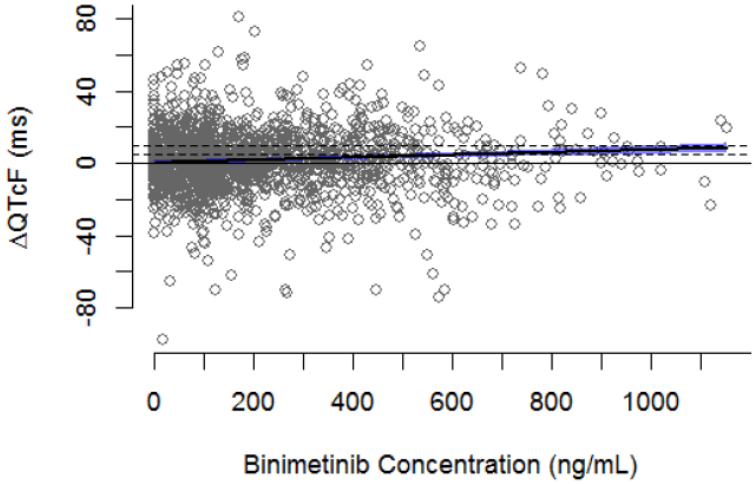
［5.3.3.5-4］

がん患者を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162A2301 試験）成績を用いて，血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，QTcF のベースラインを固定効果に，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに当てはめて解析した．血漿中 binimetinib 濃度と QTcF の変化量に統計的に有意な関係は認められず（p = 0.6785），線形混合効果モデルの傾きの 90%信頼区間は 0 を含んでいた．定常状態時の投与前及び投与後 1.5 時間の血漿中濃度における QTcF の変化量（その 90%信頼区間）は，それぞれ 0.47 ms（－1.54～2.49 ms）及び 0.84 ms（－0.94～2.62 ms）と推定された［2.7.2.2.2.214）］．

健康成人又はがん患者を対象とした第Ⅰ相，第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CMEK162A2101J，CMEK162A2301，CMEK162X1101，CMEK162X2201，ARRAY-162-111，ARRY-162-0601 及び ARRY-162-0602 試験）成績を用いて，血漿中濃度（binimetinb 及び AR00426032 濃度）と QTcF 又は心拍数との関係を評価した．血漿中濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，QTcF のベースラインを共変量とした線形混合効果モデルにより評価した．血漿中濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を，binimetinib 及び AR00426032 についてそれぞれ図 2.7.2.3.2-10 及び図 2.7.2.3.2-11 に示した．また，線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータ推定値を，binimetinib 及び AR00426032 についてそれぞれ表 2.7.2.3.2-7 及び表 2.7.2.3.2-8 に示した．Binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量を推定した結果を，binimetinib 及び AR00426032 についてそれぞれ表 2.7.2.3.2-9 及び表 2.7.2.3.2-10 に示した．Binimetinib の 45 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量（その 90%信頼区間の上限値）は，binimetinib 及び AR00426032 においてそれぞれ 3.03 ms（4.10 ms）及び 2.78 ms（3.71 ms）と推定された．次に，血漿中濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係について，心拍数のベースラインを共変量とした線形混合効果モデルにより評価した．血漿中濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係を，binimetinib 及び AR00426032 についてそれぞれ図 2.7.2.3.2-12 及び図 2.7.2.3.2-13 に示した．また，線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータ推定値を，binimetinib 及び AR00426032 についてそれぞれ表 2.7.2.3.2-11 及び表 2.7.2.3.2-12 に示した．Binimetinib を 1 日 2 回反復投与したときの定常状態時の平均最高血漿中濃度における心拍数の変化量を推定した結果を，binimetinib 及び AR00426032 についてそれぞれ表 2.7.2.3.2-13 及び表 2.7.2.3.2-14 に示した．Binimetinib の 45 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，定常状態時の平均最高血漿中濃度における心拍数の変化量（その 90%信頼区間）は，binimetinib 及び AR00426032 においてそれぞれ－1.26 bpm（－1.91～－0.60 bpm）及び－0.762 bpm（－1.34～－0.18 bpm）と推定された．

以上の結果より，binimetinib の 45 mg を 1 日 2 回反復投与したとき，binimetinib 及び AR00426032 は平均最高血漿中濃度において QT 間隔又は心拍数に臨床上意味のある影響を与えないと考えられた．

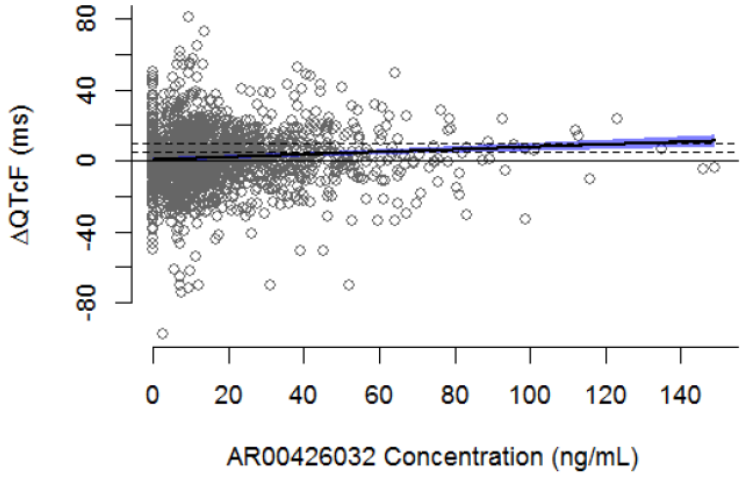
図 2.7.2.3.2-10　血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係



ΔQTcF: change from baseline in rate-corrected QT interval using Fridericia's method.
Mean (solid line) and 90% confidence intervals (blue shaded area) predictions are shown overlaid with observed data (open circles). Horizontal dashed lines represent ΔQTcF = 5 ms and 10 ms, thresholds specified for thorough QTc studies in the E14 guidance. The mean prediction shown assumes a baseline QTcF equal to the median in the dataset (409 ms) and represents the drug effect only. The shaded area represents model uncertainty and does not incorporate between-subject or residual variability.

線形混合効果モデル［$\Delta QTcF = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptQTcF_{Bsln} \times (QTcF_{Bsln} - 409) + \sigma$］に当てはめて解析

図 2.7.2.3.2-11　血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係



Mean (solid line) and 90% confidence intervals (blue shaded area) predictions are shown overlaid with observed data (open circles). Horizontal dashed lines represent ΔQTcF = 5 ms and 10 ms, thresholds specified for thorough QTc studies in the E14 guidance. The mean prediction shown assumes a baseline QTcF equal to the median in the dataset (409 ms) and represents the drug effect only. The shaded area represents model uncertainty and does not incorporate between-subject or residual variability.

線形混合効果モデル［$\Delta QTcF = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptQTcF_{Bsln} \times (QTcF_{Bsln} - 409) + \sigma$］に当てはめて解析

表 2.7.2.3.2-7　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係）

Parameter	Estimate	95% CI	SE	DF	t value	Pr > |t|
Fixed Effects						
Intercept (ms)	0.345	(-1.07, 1.76)	0.723	1108	0.4779	0.6328
Slope (ms per ng/mL)	0.00714	(0.00414, 0.0101)	0.00153	1108	4.6733	< 0.0001
Covariate						
$\Delta Intercept_{QTcFBsln}$ (ms)	-0.311	(-0.365, -0.256)	0.0278	1108	-11.1828	< 0.0001
Between-Subject Variability						
Intercept SD (ms)	12.2	(11.3, 13.3)				
Residual Unexplained Variability						
σ for Phase 1 Healthy	5.96	(5.52, 6.42)				
$\delta_{Phase\ 1/2\text{-}Patients}$	1.79	(1.60, 1.99)				
$\delta_{Phase\ 3}$	2.23	(2.02, 2.46)				

Number of subjects = 482; Number of observations = 1592.
$\Delta Intercept_{QTcFBsln}$: change in intercept for each unit change in baseline QTcF from the median value of 409 ms; ΔQTcF: change from baseline in rate-corrected QT interval using Fridericia's method; δ_S: fold-change in residual error standard deviation for stratification level S relative to reference stratification level; σ: standard deviation of residual error; CI: confidence interval; DF: degrees of freedom; Pr: probability; SD: standard deviation; SE: standard error; t: t-statistic.

線形混合効果モデル［$\Delta QTcF = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptQTcF_{Bsln} \times (QTcF_{Bsln} - 409) + \sigma$］に当てはめて解析

表 2.7.2.3.2-8　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係）

Parameter	Estimate	95% CI	SE	DF	t value	Pr > |t|
Fixed Effects						
Intercept (ms)	0.625	(-0.733, 1.98)	0.693	1107	0.9023	0.3671
Slope (ms per ng/mL)	0.0707	(0.0424, 0.099)	0.0144	1107	4.9020	<0.0001
Covariate						
$\Delta Intercept_{QTcFBsln}$ (ms)	-0.307	(-0.361, -0.252)	0.0277	1107	-11.0721	<0.0001
Between-Subject Variability						
Intercept SD (ms)	12.2	(11.2, 13.3)				
Residual Unexplained Variability						
σ for Phase 1 Healthy	5.94	(5.5, 6.4)				
$\delta_{Phase\ 1/2\text{-}Patients}$	1.81	(1.62, 2.02)				
$\delta_{Phase\ 3}$	2.23	(2.02, 2.46)				

Number of subjects = 482; Number of observations = 1591.
$\Delta Intercept_{QTcFBsln}$: change in intercept for each unit change in baseline QTcF from the median value of 409 ms; ΔQTcF: change from baseline in rate-corrected QT interval using Fridericia's method; δ_S: fold-change in residual error standard deviation for stratification level S relative to reference stratification level; σ: standard deviation of residual error; CI: confidence interval; DF: degrees of freedom; Pr: probability; SD: standard deviation; SE: standard error; t: t-statistic.

線形混合効果モデル［$\Delta QTcF = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptQTcF_{Bsln} \times (QTcF_{Bsln} - 409) + \sigma$］に当てはめて解析

表 2.7.2.3.2-9　定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量の推定値（binimetinib）

BID Dose (mg)	Summary Statistic	Binimetinib C_{max} (ng/mL)	Mean ΔΔQTcF (ms)	Upper Bound of One-Sided 95% CI (ms)
30	Mean	286	2.04	2.76
45	Mean	425	3.03	4.10
60	Mean	519	3.70	5.01
80	Mean	630	4.50	6.08
45	95th percentile	648	4.62	6.25
45	99th percentile	755	5.39	7.28

ΔΔQTcF: Placebo-corrected change from baseline in rate-corrected QT interval using Fridericia's method; BID: twice daily; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concnetration; C-QTc: concentration-corrected QT.

ΔΔQTcF：$\Delta QTcF_{Cmax(Dose\ X)} - \Delta QTcF_{placebo}$
$\Delta QTcF_{Cmax(Dose\ X)}$：各投与量を投与したときの血漿中 binimetinib 濃度の予測値を用いて ΔQTcF を線形混合効果モデルにより推定
$\Delta QTcF_{placebo}$：血漿中 binimetinib 濃度が 0 のときの ΔQTcF を線形混合効果モデルにより推定

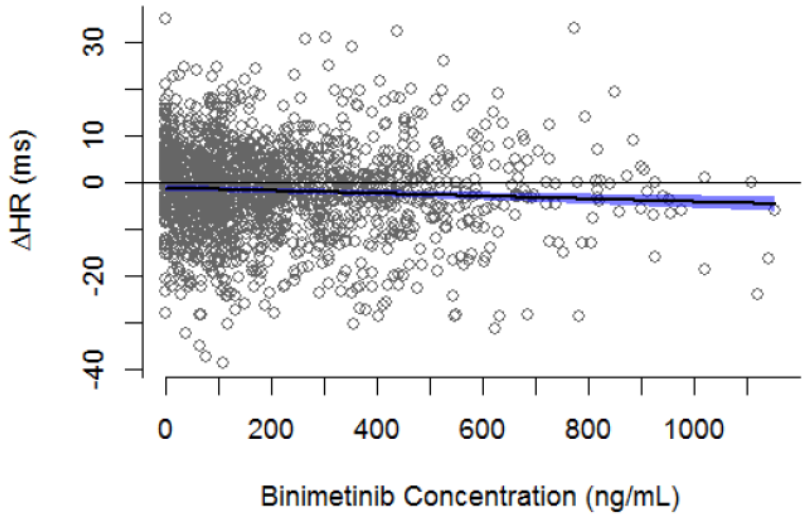
表 2.7.2.3.2-10　定常状態時の平均最高血漿中濃度における QTcF の変化量の推定値（AR00426032）

BID Dose (mg)	Summary Statistic	AR00426032 C_{max} (ng/mL)	Mean ΔΔQTcF (ms)	Upper Bound of One-Sided 95% CI (ms)
30	Mean	22.3	1.58	2.11
45	Mean	39.3	2.78	3.71
60	Mean	42.6	3.01	4.02
80	Mean	89.6	6.34	8.46
45	95th percentile	81.2	5.74	7.67
45	99th percentile	122	8.63	11.5

ΔΔQTcF: Placebo-corrected change from baseline in rate-corrected QT interval using Fridericia's method; BID: twice daily; CI: confidence interval; C_{max}: maximum concentration; C-QTc: concentration-corrected QT.

ΔΔQTcF：$\Delta QTcF_{Cmax(Dose\ X)} - \Delta QTcF_{placebo}$
$\Delta QTcF_{Cmax(Dose\ X)}$：各投与量を投与したときの血漿中 binimetinib 濃度の予測値を用いて ΔQTcF を線形混合効果モデルにより推定
$\Delta QTcF_{placebo}$：血漿中 binimetinib 濃度が 0 のときの ΔQTcF を線形混合効果モデルにより推定

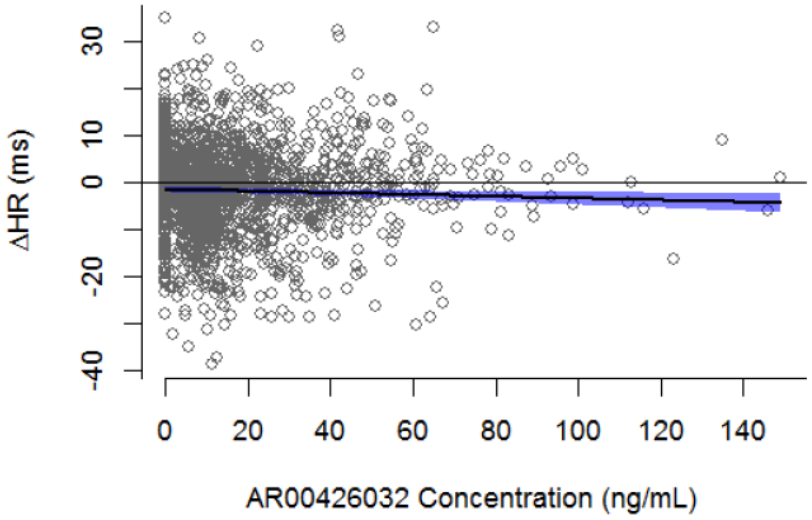
図 2.7.2.3.2-12　血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係



Mean (solid line) and 90% confidence intervals (blue shaded area) predictions are shown overlaid with observed data (open circles). The mean prediction shown assumes a baseline heart rate equal to the median in the dataset (70 bpm) and represents the drug effect only. The shaded area represents model uncertainty and does not incorporate between-subject or residual variability.

線形混合効果モデル［$\Delta HR = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptHR_{Bsln} \times (HR_{Bsln} - 70) + \sigma$］に当てはめて解析

図 2.7.2.3.2-13　血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係



Mean (solid line) and 90% confidence intervals (blue shaded area) predictions are shown overlaid with observed data (open circles). The mean prediction shown assumes a baseline heart rate equal to the median in the dataset (70 bpm) and represents the drug effect only. The shaded area represents model uncertainty and does not incorporate between-subject or residual variability.

線形混合効果モデル［$\Delta HR = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptHR_{Bsln} \times (HR_{Bsln} - 70) + \sigma$］に当てはめて解析

表 2.7.2.3.2-11　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係）

Parameter	Estimate	95% CI	SE	DF	t value	Pr > |t|
Fixed Effects						
Intercept (bpm)	-1.31	(-2.11, -0.5)	0.411	1103	-3.1766	0.0015
Slope (bpm per ng/mL)	-0.00295	(-0.00478, -0.00112)	0.000934	1103	-3.1636	0.0016
Covariate						
$\Delta Intercept_{HRBsln}$ (bpm)	-0.326	(-0.38, -0.272)	0.0275	1103	-11.8589	< 0.0001
Between-Subject Variability						
Intercept SD (bpm)	6.57	(5.98, 7.22)				
Residual Unexplained Variability						
σ for single dose studies (bpm)	3.83	(3.53, 4.15)				
$\delta_{multiple\ dose\ studies}$	1.87	(1.7, 2.06)				

Number of subjects = 481; Number of observations = 1586.
$\Delta Intercept_{HRBsln}$: change in intercept for each unit change in baseline heart rate from the median value of 70 bpm; ΔHR: change from baseline in heart rate; δ_S: fold-change in residual error standard deviation for stratification level S relative to reference stratification level; CI: confidence interval; DF: degrees of freedom; Pr: probability; SD: standard deviation; SE: standard error; t: t-statistic.

線形混合効果モデル［$\Delta HR = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptHR_{Bsln} \times (HR_{Bsln} - 70) + \sigma$］に当てはめて解析

表 2.7.2.3.2-12　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値（血漿中 AR00426032 濃度と投与前からの心拍数の変化量の関係）

Parameter	Estimate	95% CI	SE	DF	t value	Pr > |t|
Fixed Effects						
Intercept (bpm)	-1.59	(-2.36, -0.821)	0.393	1102	-4.0508	<0.0001
Slope (bpm per ng/mL)	-0.0194	(-0.0371, -0.00171)	0.00902	1102	-2.1496	0.0318
Covariate						
$\Delta Intercep_{tHRBsln}$ (bpm)	-0.331	(-0.385, -0.277)	0.0274	1102	-12.0817	<0.0001
Between-Subject Variability						
Intercept SD (bpm)	6.53	(5.93, 7.18)				
Residual Unexplained Variability						
σ for single dose studies (bpm)	3.83	(3.53, 4.15)				
$\delta_{Multiple\ dose\ studies}$	1.88	(1.71, 2.07)				

Number of subjects = 481; Number of observations = 1585.
$\Delta Intercept_{HRBsln}$: change in intercept for each unit change in baseline heart rate from the median value of 70 bpm; ΔHR: change from baseline in heart rate; δ_S: fold-change in residual error standard deviation for stratification level S relative to reference stratification level; CI: confidence interval; DF: degrees of freedom; Pr: probability; SD: standard deviation; SE: standard error; t: t-statistic.

線形混合効果モデル［$\Delta HR = Intercept + \eta + Slope \times Conc + \Delta InterceptHR_{Bsln} \times (HR_{Bsln} - 70) + \sigma$］に当てはめて解析

表 2.7.2.3.2-13　定常状態時の平均最高血漿中濃度における心拍数の変化量の推定値（binimetinib）

BID Dose (mg)	Summary Statistic	Binimetinib C_{max} (ng/mL)	Predicted ΔΔHR (90% CI) (bpm)
30	Mean	286	-0.845 (-1.28, -0.406)
45	Mean	425	-1.26 (-1.91, -0.603)
60	Mean	519	-1.53 (-2.33, -0.736)
80	Mean	630	-1.86 (-2.83, -0.894)
45	95^{th} percentile	648	-1.91 (-2.91, -0.919)
45	99^{th} percentile	755	-2.23 (-3.39, -1.07)

ΔΔHR: Placebo-corrected change from baseline in heart rate; BID: twice daily; CI: confidence interval; C-HR: concentration-heart rate; C_{max}: maximum concentration.

$\Delta\Delta HR$：$\Delta HR_{Cmax(Dose\ X)} - \Delta HR_{placebo}$
$\Delta HR_{Cmax(Dose\ X)}$：各投与量を投与したときの血漿中 binimetinib 濃度の予測値を用いて ΔHR を線形混合効果モデルにより推定
ΔHR：血漿中 binimetinib 濃度が 0 のときの ΔHR を線形混合効果モデルにより推定

表 2.7.2.3.2-14　定常状態時の平均最高血漿中濃度における心拍数の変化量の推定値（AR00426032）

BID Dose (mg)	Summary Statistic	AR00426032 C_{max} (ng/mL)	Predicted ΔΔHR (90% CI) (bpm)
30	Mean	22.3	-0.432 (-0.763, -0.102)
45	Mean	39.3	-0.762 (-1.34, -0.179)
60	Mean	42.6	-0.826 (-1.46, -0.194)
80	Mean	89.6	-1.74 (-3.07, -0.408)
45	95^{th} percentile	81.2	-1.57 (-2.78, -0.37)
45	99^{th} percentile	122	-2.36 (-4.17, -0.556)

ΔΔHR: Placebo-corrected change from baseline in heart rate; BID: twice daily; CI: confidence interval; C-HR: concentration-heart rate; C_{max}: maximum concentration.

$\Delta\Delta HR$：$\Delta HR_{Cmax(Dose\ X)} - \Delta HR_{placebo}$
$\Delta HR_{Cmax(Dose\ X)}$：各投与量を投与したときの血漿中 binimetinib 濃度の予測値を用いて ΔHR を線形混合効果モデルにより推定
ΔHR：血漿中 binimetinib 濃度が 0 のときの ΔHR を線形混合効果モデルにより推定

2.7.2.3.3　encorafenib と binimetinib の併用

2.7.2.3.3.1　薬物動態

encorafenib

Encorafenib 50～800 mg の 1 日 1 回反復投与にて，encorafenib を単剤投与した臨床試験（CLGX818X2101 試験）及び binimetinib（45 mg の 1 日 2 回投与）と併用投与した臨床試験（CMEK162X2110 試験）における血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.3-1 に示した．単剤投与時及び binimetinib 併用投与時における encorafenib の Tmax（中央値）は，それぞれ 2～2.99 時間及び 1.50～2.50 時間と同程度であった．単剤投与時及び binimetinib 併用投与時いずれの場合においても，encorafenib の血漿中曝露量は投与量の増加に伴い上昇し

た．Encorafenib の投与量にかかわらず，単剤投与時と binimetinib 併用投与時の encorafenib の血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった．

表 2.7.2.3.3-1　がん患者に encorafenib 単剤投与時又は encorafenib と binimetinib 併用投与時のサイクル 1 の投与 15 日目における encorafenib の薬物動態パラメータ

Study Code, Dose and Regimen (n)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	R_{AUC}	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study CMEK162X2110 in Combination with 45 mg Binimetinib BID						
50 mg Encorafenib QD (N=6)	498 (75.5)	1.50 (0.500, 1.50)	2340 (59.2)	0.811 (35.7)	21.4 (59.2)	132 (62.7)
100 mg Encorafenib QD (N=5)	1140 (34.1)	2.50 (1.50, 2.70)	5370 (27.0)	0.518 (72.4)	19.1 (30.7)	123 (37.0)
200 mg Encorafenib QD (N=4)	1050 (18.5)	2.01 (1.52, 2.50)	4470 (37.5)	0.294 (23.4)	44.7 (37.5)	273 (73.4)
400 mg Encorafenib QD (N=5)	3610 (35.2)	1.50 (1.48, 1.67)	10100 (21.4)	0.331 (41.8)	39.7 (21.5)	239 (27.6)
450 mg Encorafenib QD (N=13)	3760 (62.6)	1.50 (0.500, 2.57)	13900 (58.9)	0.421 (47.4)	32.3 (58.9)	164 (70.0)
600 mg Encorafenib QD (N=8)	6970 (123.1)	1.97 (0.500, 2.50)	23200 (68.9)	0.426 (56.5)	25.9 (68.9)	127 (65.6)
800 mg Encorafenib QD (N=6)	6110 (46.7)	1.51 (0.533, 4.00)	23800 (28.0)	0.736 (14.5)	33.6 (28.1)	157 (20.3)
Study CLGX818X2101 Single Agent Encorafenib						
50 mg Encorafenib QD (N=1)	465 (NC)	2 (2, 2)	2660 (NC)	0.496 (NC)	18.8 (NC)	112 (NC)
100 mg Encorafenib QD (N=5)	959 (25.19)	2.99 (2, 4)	5330 (36.58)	0.535 (21.08)	18.8 (36.58)	103 (36.42)
150 mg Encorafenib QD (N=6)	1300 (29.08)	2 (0.5, 2.03)	4750 (12.25)	0.476 (20.79)	31.5 (12.25)	188 (43.23)
200 mg Encorafenib QD (N=4)	1300 (31.12)	2 (2, 2.17)	5060 (35.79)	0.468 (19.72)	39.5 (35.79)	177 (31)
300 mg Encorafenib QD (N=5)	2920 (34.41)	2 (2, 2.02)	10100 (53.35)	0.541 (73.21)	29.6 (53.35)	128 (12.49)
450 mg Encorafenib (N=6)	3950 (49.12)	2 (0.5, 2)	13100 (34.85)	0.401 (51.64)	34.3 (34.85)	157 (38.55)
550 mg Encorafenib QD (N=5)	4170 (48.94)	2 (2, 2)	15300 (36.38)	0.468 (59.74)	36 (36.38)	221 (75.92)

Geo-mean (CV% geo-mean) values were reported for the parameters, except for T_{max} for which median (min, max) were shown.
RAUC = AUCtau in CMEK162X2110 and CLGX818X2101
NC = not calculable

binimetinib

Binimetinib 45 mg の 1 日 2 回反復投与にて，binimetinib を単剤投与した臨床試験（ARRAY-162-111 及び CMEK162X2201 試験）及び encorafenib（50～800 mg の 1 日 1 回投与）と併用投与した臨床試験（CMEK162X2110 試験）における血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.3-2 に示した．単剤投与時及び encorafenib 併用投与時における binimetinib の Tmax（中央値）は，それぞれ 1.48～2.00 時間及び 1.48～2.13 時間と同程度であった．単剤投与と encorafenib を併用投与したときの binimetinib の血漿中曝露量に大きな

違いは認められなかった．また，encorafenib の投与量にかかわらず binimetinib の血漿中曝露量は同程度の値を示した．

表 2.7.2.3.3-2　がん患者に binimetinib 単剤投与時又は encorafenib と binimetinib 併用投与時のサイクル 1 の投与 15 日目における binimetinib の薬物動態パラメータ

Study Code, Dose and Regimen (n)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{tau,ss}$ (h*ng/mL)	R_{AUC}	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Study CMEK162X2110 45 mg Binimetinib BID in Combination with Escalating Doses of Encorafenib						
50 mg Encorafenib QD (N=6)	648 (40.9)	1.50 (0.500, 2.50)	2690 (50.0)	1.50 (16.8)	16.8 (50.1)	111 (119.0)
100 mg Encorafenib QD (N=5)	526 (48.9)	1.50 (0.500, 1.62)	2480 (37.7)	1.25 (12.3)	17.8 (33.4)	126 (70.5)
200 mg Encorafenib QD (N=4)	532 (92.0)	2.01 (1.52, 2.50)	2300 (92.2)	1.06 (13.4)	19.6 (91.8)	53.5 (NC)
400 mg Encorafenib QD (N=5)	464 (84.9)	1.50 (1.48, 1.67)	1880 (59.0)	0.938 (40.1)	23.9 (59.0)	138 (63.6)
450 mg Encorafenib QD (N=13)	595 (39.0)	1.57 (0.483, 2.57)	2420 (33.9)	0.987 (32.0)	18.5 (33.2)	91.8 (45.0)
600 mg Encorafenib QD (N=8)	651 (52.1)	1.48 (0.500, 2.68)	2210 (67.9)	0.928 (34.4)	25.2 (37.7)	NC (NC)
800 mg Encorafenib QD (N=6)	705 (27.5)	2.13 (0.533, 2.50)	2500 (20.2)	1.13 (36.7)	18.0 (25.6)	68.8 (25.2)
Study ARRAY-162-111 Binimetinib Single Agent						
45 mg Binimetinib BID (N=4)	273 (64.7)	2.00 (1.07 - 2.87)	ND	1.50 (NC)	NC	NC
Study CMEK162X2201 Binimetinib Single Agent						
45 mg Binimetinib BID (N = 22)	438.5 (53.9)	1.48 (0.42 - 8.00)	2103 (38.4)	1.31 (NC)	20.2 (24.1)	NC

Geo-mean (CV% geo-mean) values were reported for the parameters, except for T_{max} for which median (min, max) were shown.
RAUC = AUC_{0-8} in ARRAY-162-111 and AUC_{0-12} in CMEK162X2201
NC: not calculable
ND: not determined

2.7.2.3.3.2 血漿中曝露量と有効性及び安全性の関係

1） 血漿中曝露量と有効性の関係

［5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2，5.3.3.5-1.3］

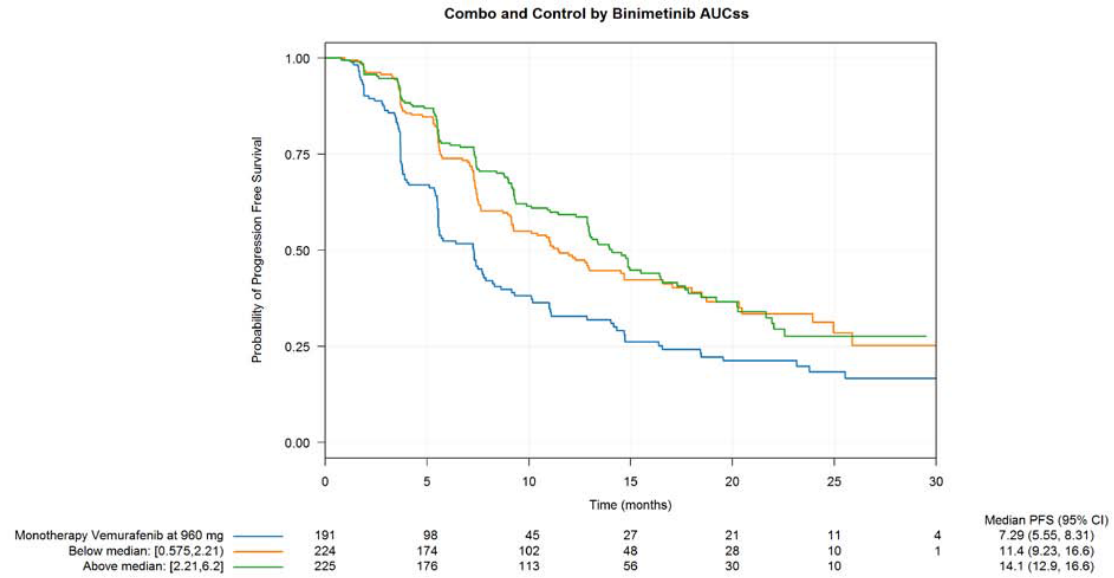
がん患者を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用い，血漿中曝露量と無増悪生存期間（PFS）の関係を評価した．定常状態時の encorafenib 又は binimetinib の血漿中曝露量（Cmaxss，AUCss 及び Cminss）の中央値に基づく区分（≦中央値，又は≧中央値）に従い，PFS の Kaplan-Meier 曲線を作成し，血漿中曝露量と PFS の関係を評価した．Encorafenib 単剤投与群において，encorafenib の AUCss が中央値を下回る群における PFS（中央値）は 9.10 カ月であり，AUCss が中央値を上回る群の PFS は 9.23 カ月であった．Encorafenib と binimetinib の併用投与群における AUCss 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を本治験の対照群であるベムラフェニブ群と併せて図 2.7.2.3.3-1 に示した．Encorafenib と binimetinib の併用投与群において，binimetinib の AUCss が中央値を下回る群における PFS は 11.4 カ月に対し，AUCss が中央値を上回る群における PFS は 14.1 カ月であった．一方で，encorafenib の AUCss 別に層別した結果，AUCss が中央値を上回る群の PFS は 12.9 カ月，中央値を下回る群の PFS は 13.4 カ月と両群で変わらなかった．いずれの場合においても対照群であるベムラフェニブ群の PFS（7.29 カ月）よりも長い結果であった．なお，Cmaxss 及び Cminss について，中央値に基づく区分に従い PFS の Kaplan-Meier 曲線を作成した結果，AUCss と同様の結果であり，binimetinib の血漿中曝露量が高い群では PFS が延長するのに対し，encorafenib の血漿中曝露量で層別しても両群の PFS は変わらなかった．

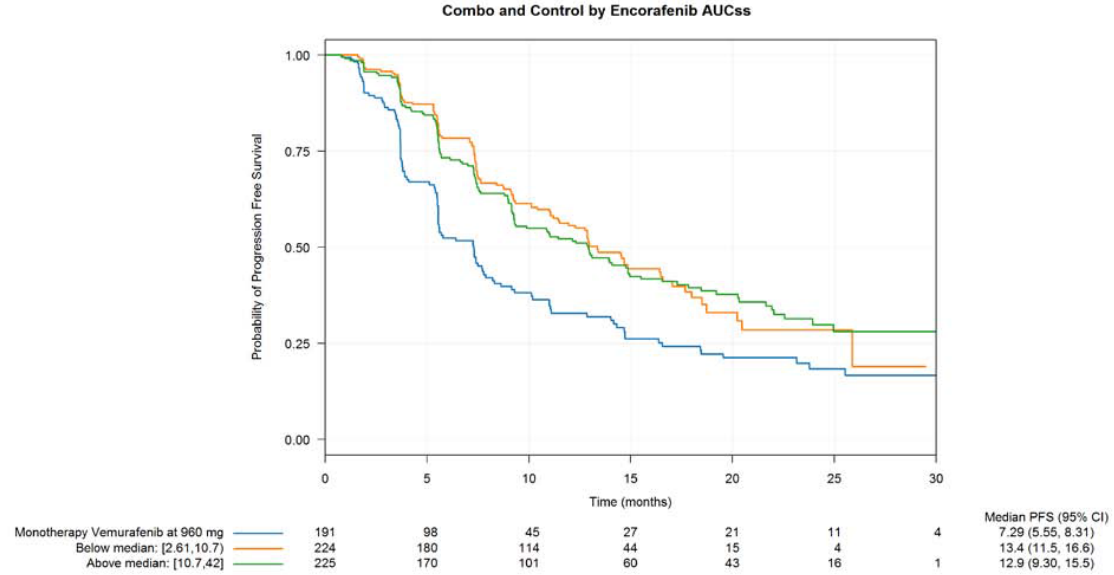
PFS に関する Cox 比例ハザードモデルにより，encorafenib 及び binimetinib の血漿中曝露量が PFS に及ぼす影響を評価した．Cox 比例ハザードモデルのモデル式及びパラメータ推定値を表 2.7.2.3.3-3 に示した．Binimetinib の AUCss は PFS に対する有意な因子と検出され（p = 0.025），AUCss の上昇に伴い PFS が延長する傾向が認められた．ハザード比（その 95%信頼区間）は 0.934（0.880～0.992）と推定され，これは binimetinib の AUC が 1 μg·h/mL 上昇すれば，病態進行又は死亡の確率が 6.6％低下することを意味している．一方，encorafenib の AUCss と PFS との間に有意な関係は認められず（p = 0.547），ハザード比（その 95％信頼区間）は 0.993（0.972～1.02）であった．なお，これは combo 450 群（encorafenib 450 mg の 1 日 1 回投与＋binimetinib 45 mg の 1 日 2 回投与），combo 300 群（encorafenib 300 mg の 1 日 1 回投与＋binimetinib 45 mg の 1 日 2 回投与）の encorafenib の AUCss の中央値はそれぞれ 12.7 及び 9.32 μg·h/mL であり，両群の AUCss の違いにより，combo 450 群の方が combo 300 群に比べ病態進行又は死亡の確率が 2.3％低下することを意味している．しかしながら，この解析結果は CMEK162B2301 試験の combo 450 群，combo 300 群及び encorafenib 単剤投与群（encorafenib 300 mg の 1 日 1 回）の試験結果に基づいた

ものであり，encorafenib 非投与時の PFS データは解析に含まれていないことから，binimetinib と比較して encorafenib では AUCss と PFS との間に明確な関係が認められなかった可能性がある．また，CMEK162B2301 試験のパート 1 とパート 2 の encorafenib 単剤投与群における臨床成績の違いが，encorafeneib の血漿中曝露量と PFS の関係を複雑にしている可能性があることにも注意すべきである．両パートの encorafenib の用法用量（300 mg QD）は同じであるにもかかわらず，パート 1 の PFS の中央値は 9.6 カ月であるのに対し，パート 2 の PFS の中央値は 7.4 カ月であった．被験者の適格性基準は両パートで同じであるものの，被験者背景（既知及び未知の背景含め）が両パートの PFS の違いに影響した可能性がある．したがって，両パートのデータを含めて評価した encorafenib の血漿中曝露量と PFS の関係に対し，後述する LDH などの既知の交絡要因は可能な限り調整しても，それら以外のパート間の被験者背景の違いが影響した可能性が考えられた．

悪性黒色腫の既知の予後マーカーである LDH について，PFS に関する Cox 比例ハザードモデルにおいて，ベースラインの LDH はハザード比を上昇させる因子として検出された．Encorafenib 単剤投与群，encorafenib と binimetinib の併用投与群における LDH 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を本治験の対照群であるベムラフェ二ブ群と併せて図 2.7.2.3.3-2 に示した．Encorafenib と binimetinib 併用投与群及び encorafenib 単剤投与群について，ベースラインの LDH が中央値を上回る群の PFS はそれぞれ 7.62 及び 5.59 カ月に対し，ベースラインの LDH が中央値を下回る群の PFS はそれぞれ 20.3 及び 14.7 カ月であった．以上，Cox 比例ハザードモデルによる解析，Kaplan-Meier 曲線の結果より，LDH は病態進行又は死亡の予測因子であることが確認された．

図 2.7.2.3.3-1　encorafenib と binimetinib の併用投与群における AUCss 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162B2301 試験のパート 1 及び 2）





AUCss: Area under the curve under steady-state over the dosing interval; CI: Confidence interval; PFS: Progression free survival
上図：binimetinib の AUCss 別（≦中央値，又は≧中央値）の Kaplan-Meier 曲線
（対照群のベムラフェニブ群も併せて記載）
下図：encorafenib の AUCss 別（≦中央値，又は≧中央値）の Kaplan-Meier 曲線
（対照群のベムラフェニブ群も併せて記載）

表 2.7.2.3.3-3　Cox 比例ハザードモデルのパラメータ推定値

Variable	Coefficient (β)	RSE (%)	Hazard Ratio	95% CI	P-value (Wald)
Binimetinib AUC (1 µg.h/mL)	-0.0680	44.7	0.934	(0.880, 0.992)	**0.025**
Encorafenib AUC (1 µg.h/mL)	-0.00675	166	0.993	(0.972, 1.02)	0.547
Age at baseline (10 years)	-0.0221	191	0.978	(0.900, 1.06)	0.601
$\log_2$(LDH at baseline (U/L))	0.658	8.40	1.93	(1.73, 2.15)	**<0.001**
ECOG=1	0.418	28.2	1.52	(1.21, 1.91)	**<0.001**

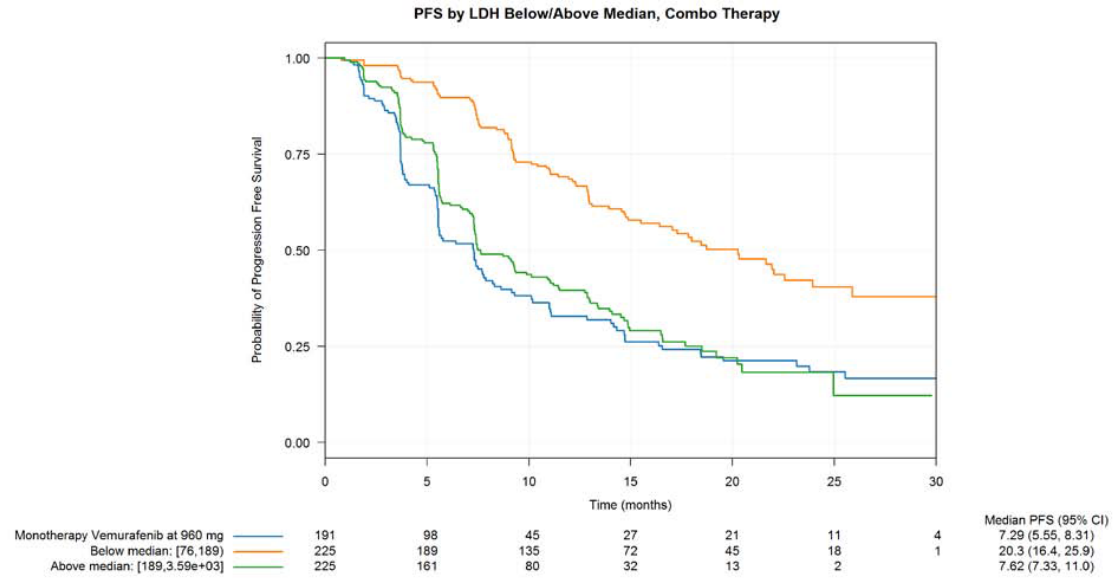
AUC: Area under the concentration-time curve over the day; CI: Confidence interval;
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Lactate dehydrogenase; PFS: Progression-free survival; RSE: Relative standard error

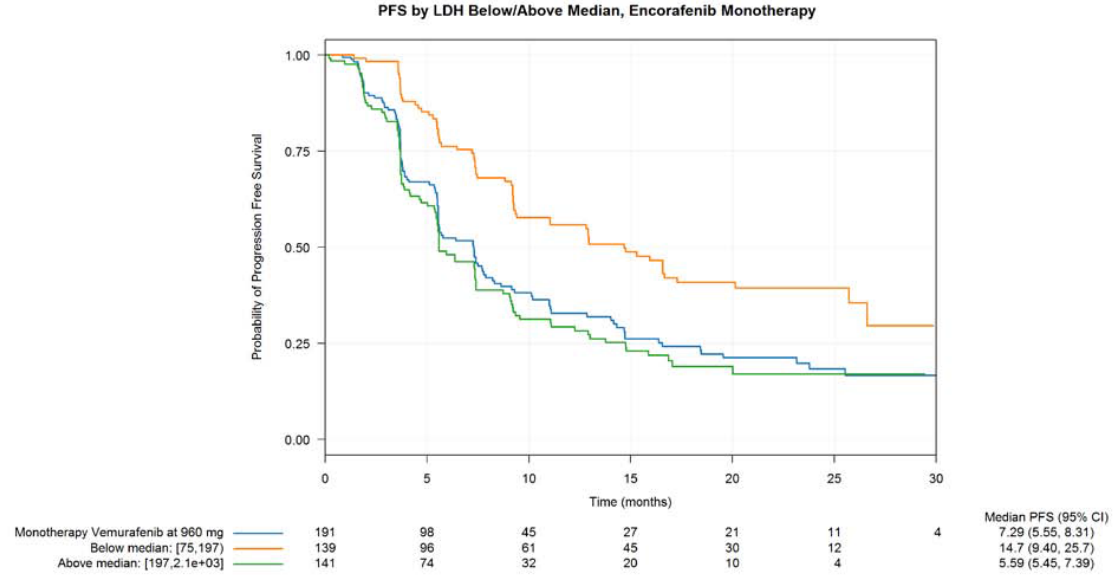
Cox 比例ハザードモデル式

$$h(t) = h_0(t) \times \exp\left\{\begin{array}{c}\beta_{bini}AUC(t)_{\{bini\}} + \beta_{enco}AUC(t)_{\{enco\}} + \beta_{age}\left(\frac{Age-56}{10}\right) + \\ \beta_{LDH}\log_2\left(\frac{LDH_{BL}}{188}\right) + \beta_{ECOG}\{1\ if\ ECOG > 0\}\end{array}\right\}$$

Age and LDH were centered at the respective median values of 56 years and 188 U/L. The effect of age was modeled linearly on the log-hazard scale after scaling by a factor of 10, such that the coefficient β_{age} represents the log-hazard-ratio associated with an increase in age of 10 years. LDH was $\log_2$ transformed, so that the coefficient β_{LDH} represents the log-hazard-ratio associated with a doubling of baseline LDH. For ECOG status, the effect of ECOG=1 was considered, with ECOG=0 as the reference.

図 2.7.2.3.3-2　encorafenib と binimetinib の併用投与群又は encorafenib 単剤投与群における LDH 別の PFS の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162B2301 試験のパート 1 及び 2）





CI: Confidence interval; LDH: Lactate dehydrogenase; PFS: Progression-free survival
上図：encorafenib と binimetinib 併用投与群における LDH 別（≦中央値，又は≧中央値）の Kaplan-Meier 曲線
（対照群のベムラフェニブ群も併せて記載）
下図：encorafenib 単剤投与群における LDH 別（≦中央値，又は≧中央値）の Kaplan-Meier 曲線
（対照群のベムラフェニブ群も併せて記載）

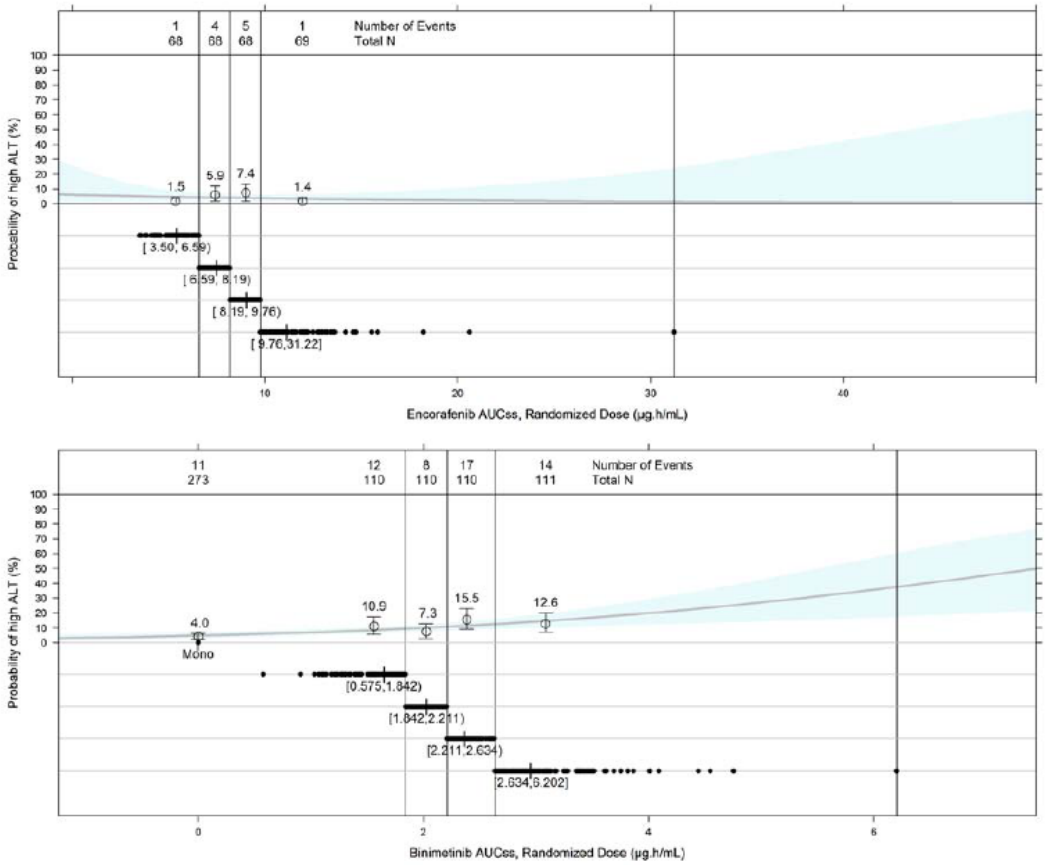
2） 血漿中曝露量と安全性の関係

［5.3.3.5-1.1，5.3.3.5-1.2，5.3.3.5-1.3］

がん患者を対象とした第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用いて，encorafenib に関連する有害事象［ALT 上昇，PPED（グレード≧2），発熱（グレード≧2）及び下痢（グレード≧2）］と定常状態時の血漿中曝露量（Cmaxss，AUCss 及び Cminss）の関係について，ロジスティック回帰分析により解析した．

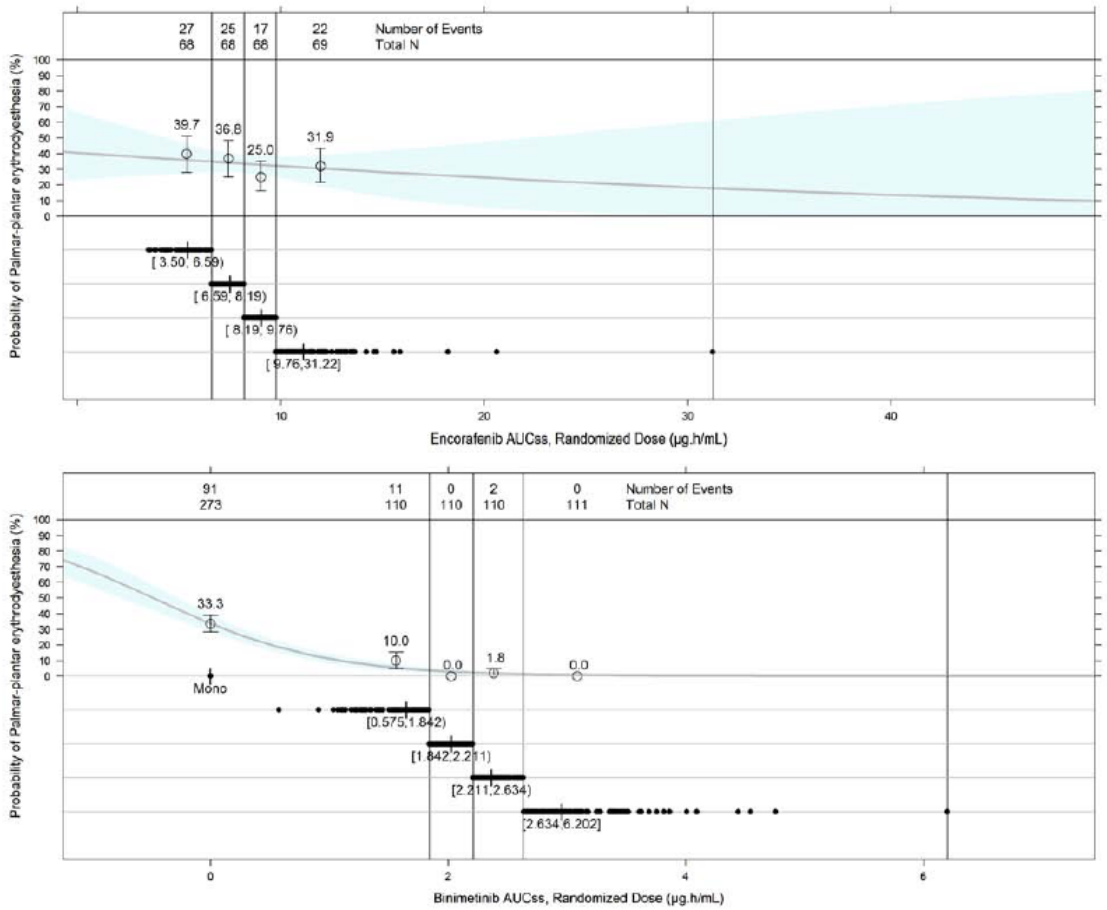
Encorafenib 単剤投与又は encorafenib と binimetinib を併用投与したときの AUCss と ALT 上昇の発現率の関係を図 2.7.2.3.3-3 に示した．Encorafenib 単剤投与時の発現率（1.4～7.4%）に対し，binimetinib 併用投与時の発現率は 7.3～15.5%であり，encorafenib 単剤投与時に比べて，binimetinib の AUCss が高値の場合では ALT 上昇の発現率がわずかに上昇した．しかしながら，AUCss と ALT 上昇の発現率に統計学的に有意な関係は認められなかった．同様に発熱及び下痢についても，binimetinib の AUCss が高値の場合ではそれぞれの発現率がわずかに上昇したが，いずれにおいても統計学的に有意な関係は認められなかった．Encorafenib 単剤投与又は encorafenib と binimetinib を併用投与したときの AUCss と PPED の発現率の関係を図 2.7.2.3.3-4 に示した．Binimetinib の併用は encorafenib の PPED の発現率を低下させ，encorafenib 単剤投与時の発現率（25.0～39.7%）に対し，binimetinib 併用投与時の発現率は 0.0～10.0%であった．Binimetinib の血漿中曝露量と PPED の発現率に統計学的に有意な関係が認められたものの（Cmax 及び AUC：$p < 0.01$，Cmin：$p < 0.001$），その他の薬物動態パラメータと有害事象との関係に統計学的に有意な関係は認められなかった．

図 2.7.2.3.3-3　encorafenib 単剤投与又は encorafenib と binimetinib を併用投与したときの血漿中曝露量と有害事象（ALT 上昇の発現率）の関係



ALT = Alanine aminotransferase; AUCss = Area-under the curve under steady-state over the dosing interval; N = Number of subjects
上図：encorafenib 単剤投与時
上図中の［］内の数値：定常状態時の encorafenib の AUCss の予測値の四分位範囲
下図：encorafenib と binimetinib 併用投与時
下図中の［］内の数値：定常状態時の binimetinib の AUCss の予測値の四分位範囲
Mono：encorafenib 単剤投与時

図 2.7.2.3.3-4　encorafenib 単剤投与又は encorafenib と binimetinib を併用投与したときの血漿中曝露量と有害事象（PPED の発現率）の関係



AUCss= Area-under the curve under steady-state over the dosing interval; N= Number of subjects; PPED= Palmar-plantar erythrodyesthesia

上図：encorafenib 単剤投与時
上図中の［］内の数値：定常状態時の encorafenib の AUCss の予測値の四分位範囲
下図：encorafenib と binimetinib 併用投与時
下図中の［］内の数値：定常状態時の binimetinib の AUCss の予測値の四分位範囲
Mono：encorafenib 単剤投与時

2.7.2.3.3.3　　血漿中濃度と QT 延長作用の関係

［5.3.3.5-2］

がん患者を対象とした第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 及び CLGX818X2109 試験）及び第Ⅲ相試験（CMEK162B2301 試験）成績を用いて，encorafenib と binimetinib 併用投与したときの血漿中濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，線形混合効果モデルに当てはめて解析した．血漿中濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係について，血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を図 2.7.2.3.3-5 に，血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係を図 2.7.2.3.3-6 に示した．線形混合効果モデルに当てはめて解析したパラメータ推定値を表 2.7.2.3.3-4 に示した．Encorafenib 450 mg の 1 日 1 回と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用投与したとき，定常状態時の投与後 1.5 時間（Tmax 付近）における QTcF の変化量（その 90%信頼区間の上限値）は，enncorafenib のモデルにより 4.94 ms（6.82 ms）と推定され，binimetinib のモデルにより 4.74 ms（6.58 ms）と推定された．また，評価時点毎に投与前からの QTcF の変化量（実測値）を要約した結果，encorafenib 450 mg の 1 日 1 回と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用投与したときの定常状態時での投与後 1.5 時間における QTcF の変化量の平均値（90%信頼区間の上限値）は 13.7 ms（16.6 ms）であった．

以上より，encorafenib 450 mg の 1 日 1 回と binimetinib 45 mg の 1 日 2 回併用投与したとき，QT 延長作用の可能性が考えられた．

表 2.7.2.3.3-4　線形混合効果モデルに当てはめて解析したときのパラメータ推定値

Effect	Estimate [90% CI]	Standard error	Degrees of freedom	t value	Pr > |t|
Analyte: Encorafenib (LGX818)					
Intercept	129.496[98.542;160.449]	18.727	191	6.91	<0.001
Baseline QTcF	-0.299[-0.375;-0.224]	0.0457	191	-6.56	<0.001
Concentration (ng/mL)	-0.000342[-0.000619;-0.0000649]	0.000168	467	-2.03	0.043
ΔQTcF at C1D1 1.5 hr post-dose	4.941[3.064;6.818]	0.953	265	5.18	<0.001
Analyte: Binimetinib (MEK162)					
Intercept	129.737[98.839;160.635]	18.692	189	6.94	<0.001
Baseline QTcF	-0.300[-0.375;-0.224]	0.0456	189	-6.57	<0.001
Concentration (ng/mL)	-0.00338[-0.00588;-0.000875]	0.00152	481	-2.22	0.027
ΔQTcF at C1D1 1.5 hr post-dose	4.736[2.890;6.581]	0.937	251	5.05	<0.001

The QTcF-concentration model included QTcF change from baseline as the response, concentration and baseline QTcF as covariates, and patient as a random effect. ΔQTcF at C1D1 1.5 hr post-dose: Estimate of Change of QTcF from baseline at Cycle 1 Day 1, 1.5 hr post-dose used median ECG baseline concentration in the model.

図 2.7.2.3.3-5　血漿中 encorafenib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係

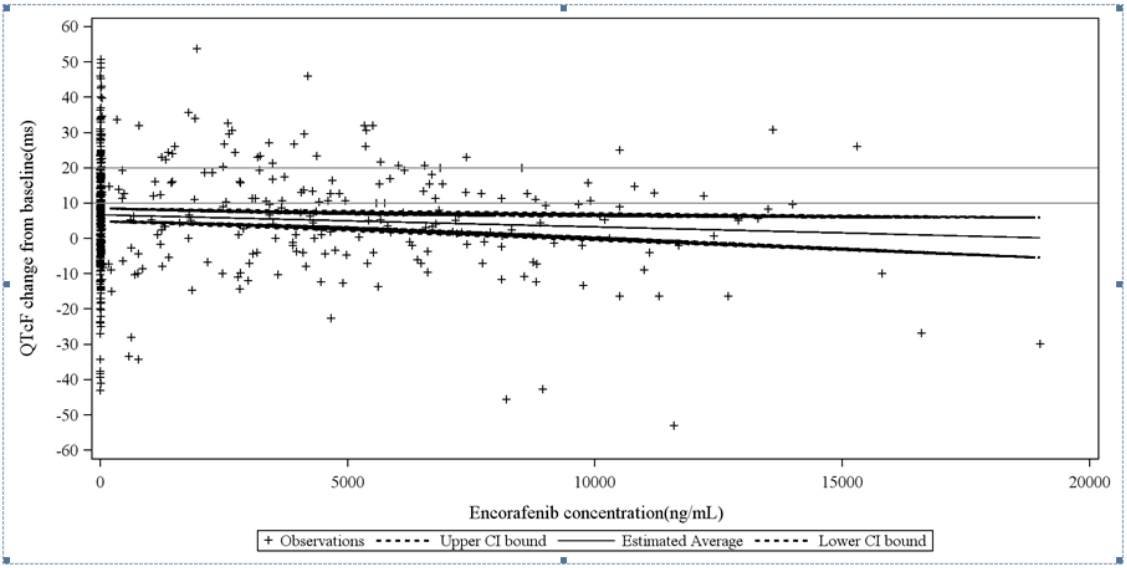
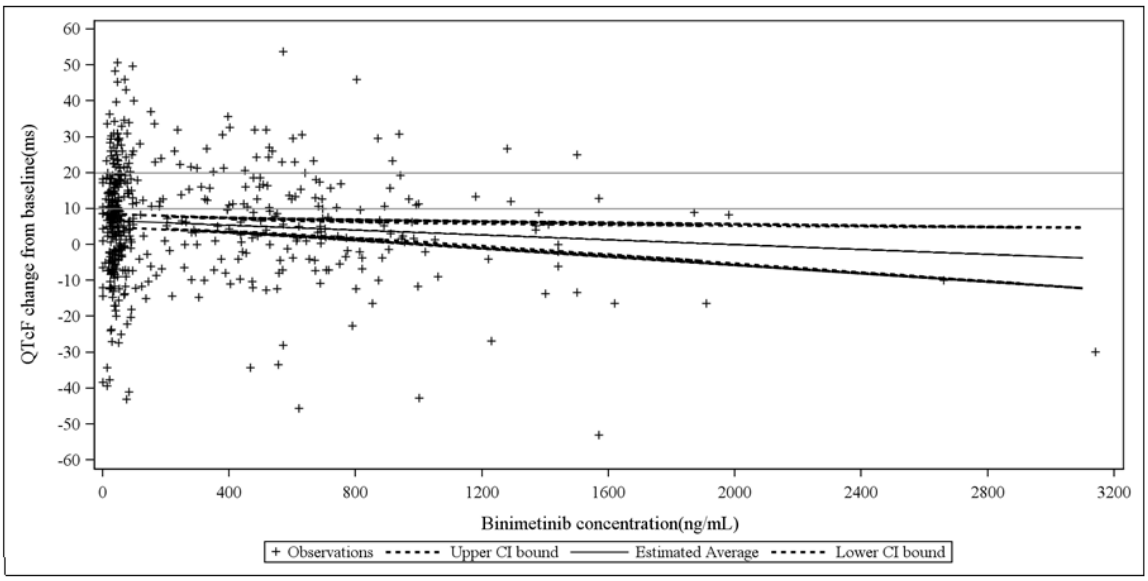


図 2.7.2.3.3-6　血漿中 binimetinib 濃度と投与前からの QTcF の変化量の関係



2.7.2.4　　特別な試験

該当する試験はない.