2.7.6 個々の試験のまとめ

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ....30
2.7.6.1 An Open-Label, Randomized, Single Dose, 2-Way Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects（ARRAY-818-102 試験）（評価資料）....39
2.7.6.1.1 試験方法の概要....39
2.7.6.1.2 治験対象被験者....46
2.7.6.1.3 薬物動態の結果....48
2.7.6.1.4 安全性の結果....50
2.7.6.1.5 結論....52
2.7.6.1.6 付録....53
2.7.6.2 A randomized, single-center, open-label, two-sequence, two-period cross-over study to investigate the relative bioavailability of MEK162 Novartis CSF and Array CSF following a single oral dose given as 3 x 15 mg tablets in healthy subjects（CMEK162A2101J 試験）（評価資料）....61
2.7.6.2.1 試験方法の概要....61
2.7.6.2.2 治験対象被験者....69
2.7.6.2.3 有効性の結果....71
2.7.6.2.4 薬物動態の結果....71
2.7.6.2.5 安全性の結果....76
2.7.6.2.6 結論....78
2.7.6.2.7 付録....79
2.7.6.3 Phase I, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Ascending Doses of ARRY-438162 in Healthy Volunteers（ARRY-162-0601 試験）（評価資料）....82
2.7.6.3.1 試験方法の概要....82
2.7.6.3.2 治験対象被験者....86
2.7.6.3.3 薬物動態の結果....87
2.7.6.3.4 薬力学の結果....92
2.7.6.3.5 安全性の結果....95
2.7.6.3.6 結論....97
2.7.6.3.7 付録....98
2.7.6.4 Phase l, randomized, placebo-controlled, double-blind study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple ascending

doses of ARRY-438162 in healthy volunteers（ARRY-162-0602 試験）（評価資料）.....102
2.7.6.4.1 試験方法の概要.....102
2.7.6.4.2 治験対象被験者.....109
2.7.6.4.3 薬物動態の結果.....113
2.7.6.4.4 薬力学の結果.....121
2.7.6.4.5 安全性の結果.....126
2.7.6.4.6 結論.....129
2.7.6.4.7 付録.....131
2.7.6.5 A Phase I, single center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of MEK162 following a single oral dose of 45 mg [^{14}C]MEK162 in healthy male subjects（CMEK162A2102 試験）（評価資料）.....145
2.7.6.5.1 試験方法の概要.....145
2.7.6.5.2 治験対象被験者.....153
2.7.6.5.3 薬物動態の結果.....155
2.7.6.5.4 安全性の結果.....162
2.7.6.5.5 結論.....165
2.7.6.5.6 付録.....166
2.7.6.6 A Phase I, single center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of LGX818 following a single oral dose of 100 mg [^{14}C]LGX818 in healthy male subjects（CLGX818A2101 試験）（評価資料）.....167
2.7.6.6.1 試験方法の概要.....167
2.7.6.6.2 治験対象被験者.....175
2.7.6.6.3 薬物動態の結果.....176
2.7.6.6.4 安全性の結果.....183
2.7.6.6.5 結論.....185
2.7.6.6.6 付録.....187
2.7.6.7 A Phase I dose-escalation study of oral ARRY-438162 in patients with advanced solid tumors followed by expansion cohorts in patients with advanced or metastatic biliary cancer or metastatic colorectal cancer（ARRAY-162-111 試験）（評価資料）.....190
2.7.6.7.1 試験方法の概要.....190
2.7.6.7.2 治験対象被験者.....206
2.7.6.7.3 最大耐用量（MTD）の決定.....209
2.7.6.7.4 有効性の結果.....209

2.7.6.7.5 薬物動態の結果....213
2.7.6.7.6 薬力学の結果....213
2.7.6.7.7 安全性の結果....214
2.7.6.7.8 結論....221
2.7.6.7.9 付録....223
2.7.6.8 A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors（CMEK162X1101 試験）（評価資料）....272
2.7.6.8.1 試験方法の概要....272
2.7.6.8.2 治験対象被験者....281
2.7.6.8.3 有効性の結果....284
2.7.6.8.4 薬物動態の結果....286
2.7.6.8.5 安全性の結果....289
2.7.6.8.6 MTD の決定....295
2.7.6.8.7 結論....296
2.7.6.8.8 付録....297
2.7.6.9 A phase 1b/2, multicenter, open-label, dose escalation study of encorafenib in combination with binimetinib in adult patients with BRAF V600-dependent advanced solid tumors（CMEK162X2110 試験）（評価資料）....325
2.7.6.9.1 試験方法の概要....325
2.7.6.9.2 治験対象被験者....338
2.7.6.9.3 有効性の結果....349
2.7.6.9.4 薬物動態の結果....351
2.7.6.9.5 安全性の結果....354
2.7.6.9.6 結論....361
2.7.6.9.7 付録....362
2.7.6.10 A Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral LGX818 in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF mutant melanoma（CLGX818X2101 試験）（評価資料）....1416
2.7.6.10.1 試験方法の概要....1416
2.7.6.10.2 治験対象被験者....1425
2.7.6.10.3 有効性の結果....1433
2.7.6.10.4 薬物動態の結果....1434
2.7.6.10.5 バイオマーカーの結果....1434
2.7.6.10.6 安全性の結果....1435
2.7.6.10.7 用量制限毒性／第Ⅱ相試験の推奨用量の決定....1439
2.7.6.10.8 結論....1442
2.7.6.10.9 付録....1444

2.7.6.11 A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Binimetinib in Healthy Subjects with Normal Renal Function and Subjects with Impaired Renal Function（ARRAY-162-106 試験）（評価資料）.....1822
2.7.6.11.1 試験方法の概要.....1822
2.7.6.11.2 治験対象被験者.....1830
2.7.6.11.3 薬物動態の結果.....1832
2.7.6.11.4 血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの統計学的解析.....1841
2.7.6.11.5 安全性の結果.....1844
2.7.6.11.6 結論.....1847
2.7.6.11.7 付録.....1848
2.7.6.12 A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of MEK162 in Subjects with Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment（CMEK162A2104 試験）（評価資料）.....1851
2.7.6.12.1 試験方法の概要.....1851
2.7.6.12.2 治験対象被験者.....1860
2.7.6.12.3 薬物動態の結果.....1862
2.7.6.12.4 安全性の結果.....1872
2.7.6.12.5 結論.....1876
2.7.6.12.6 付録.....1876
2.7.6.13 A phase 1, open-label, multicenter, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics of encorafenib in subjects with impaired and normal hepatic function（ARRAY-818-101 試験）（評価資料）.....1883
2.7.6.13.1 試験方法の概要.....1883
2.7.6.13.2 治験対象被験者.....1892
2.7.6.13.3 薬物動態の結果.....1894
2.7.6.13.4 安全性の結果.....1899
2.7.6.13.5 結論.....1903
2.7.6.13.6 付録.....1904
2.7.6.14 A single-dose relative bioavailability and food effect study of ARRY-438162 tablets [redacted] in healthy volunteers（ARRAY-162-104 試験）（評価資料）.....1911
2.7.6.14.1 試験方法の概要.....1911
2.7.6.14.2 治験対象被験者.....1915
2.7.6.14.3 有効性の結果.....1915
2.7.6.14.4 薬物動態の結果.....1916

2.7.6.14.5 安全性の結果.....1916
2.7.6.14.6 結論.....1918
2.7.6.14.7 付録.....1919
2.7.6.15 An Open-Label, 2-Arm, Parallel-Group, Fixed-Sequence Study to Investigate the Influence of a Proton Pump Inhibitor (Rabeprazole) on Binimetinib or Encorafenib Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects（ARRAY-162-105 試験）（評価試験）.....1920
2.7.6.15.1 試験方法の概要.....1920
2.7.6.15.2 治験対象被験者.....1929
2.7.6.15.3 薬物動態の結果.....1932
2.7.6.15.4 安全性の結果.....1943
2.7.6.15.5 結論.....1950
2.7.6.15.6 付録.....1953
2.7.6.16 A randomized, single-center, open-label, three-period, cross-over study to investigate the effect of food on the pharmacokinetics of oral MEK162 in healthy subjects（CMEK162A2103 試験）（評価資料）.....1965
2.7.6.16.1 試験方法の概要.....1965
2.7.6.16.2 治験対象被験者.....1974
2.7.6.16.3 薬物動態の結果.....1976
2.7.6.16.4 安全性の結果.....1980
2.7.6.16.5 結論.....1982
2.7.6.16.6 付録.....1984
2.7.6.17 An open-label, single-arm, three-period, fixed-sequence, cross-over study to investigate the effect of oral MEK162 on the pharmacokinetics of oral midazolam in healthy volunteers（CMEK162A2105 試験）（評価資料）.....1989
2.7.6.17.1 試験方法の概要.....1989
2.7.6.17.2 治験対象被験者.....1999
2.7.6.17.3 薬物動態の結果.....2001
2.7.6.17.4 安全性の結果.....2011
2.7.6.17.5 結論.....2013
2.7.6.17.6 付録.....2015
2.7.6.18 An Open-Label, Two-Part Study to Evaluate the Effects of Multiple Oral Doses of Posaconazole and Diltiazem on the Single-Dose Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects（ARRAY-818-105 試験）（評価資料）.....2022
2.7.6.18.1 試験方法の概要.....2022
2.7.6.18.2 治験対象被験者.....2033

2.7.6.18.3 薬物動態の結果....2036
2.7.6.18.4 安全性の結果....2042
2.7.6.18.5 結論....2055
2.7.6.18.6 付録....2056
2.7.6.19 A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma（CMEK162B2301 試験 Part 1）（評価資料）....2072
2.7.6.19.1 試験方法の概要....2072
2.7.6.19.2 治験対象被験者....2089
2.7.6.19.3 有効性の結果....2092
2.7.6.19.4 薬物動態の結果....2096
2.7.6.19.5 安全性の結果....2096
2.7.6.19.6 結論....2105
2.7.6.19.7 OS の中間解析....2106
2.7.6.19.8 付録....2108
2.7.6.20 A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）（評価資料）....2319
2.7.6.20.1 試験方法の概要....2319
2.7.6.20.2 治験対象被験者....2336
2.7.6.20.3 有効性の結果....2342
2.7.6.20.4 薬物動態の結果....2346
2.7.6.20.5 安全性の結果....2346
2.7.6.20.6 結論....2352
2.7.6.20.7 付録....2354
2.7.6.21 The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma（CMEK162A2301 試験）（評価資料）....2620
2.7.6.21.1 試験方法の概要....2620
2.7.6.21.2 治験対象被験者....2637
2.7.6.21.3 有効性の結果....2640
2.7.6.21.4 薬物動態の結果....2645
2.7.6.21.5 安全性の結果....2645
2.7.6.21.6 結論....2655

2.7.6.21.7 付録.....2657
2.7.6.22 A Phase II, multi-center, open-label study of single-agent LGX818 followed by a rational combination with targeted agents after progression on LGX818, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 melanoma（CLGX818X2102 試験）（評価資料）.....2789
2.7.6.22.1 試験方法の概要.....2789
2.7.6.22.2 治験対象被験者.....2811
2.7.6.22.3 有効性の結果.....2813
2.7.6.22.4 薬物動態の結果.....2814
2.7.6.22.5 安全性の結果.....2814
2.7.6.22.6 結論.....2818
2.7.6.22.7 付録.....2819
2.7.6.23 A phase II, multicenter, open-label study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a rational combination with targeted agents after progression, to overcome resistance in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 melanoma（CLGX818X2109 試験）（評価資料）.....2841
2.7.6.23.1 試験方法の概要.....2841
2.7.6.23.2 治験対象被験者.....2868
2.7.6.23.3 有効性の結果.....2870
2.7.6.23.4 薬物動態の結果.....2873
2.7.6.23.5 安全性の結果.....2873
2.7.6.23.6 結論.....2879
2.7.6.23.7 付録.....2880
2.7.6.24 A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring $BRAF^{V600}$ or NRAS mutations.（CMEK162X2201 試験）（評価資料）.....2975
2.7.6.24.1 試験方法の概要.....2975
2.7.6.24.2 治験対象被験者.....2986
2.7.6.24.3 有効性の結果.....2989
2.7.6.24.4 薬物動態の結果.....2993
2.7.6.24.5 バイオマーカーの結果.....2993
2.7.6.24.6 安全性の結果.....2994
2.7.6.24.7 結論.....3000
2.7.6.24.8 付録.....3001

表

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表 31
表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（ARRAY-818-102 試験） 39
表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ARRAY-818-102 試験） 44
表 2.7.6.1-3　被験者の内訳（ARRAY-818-102 試験） 46
表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-818-102 試験） 47
表 2.7.6.1-5　空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-102 試験） 49
表 2.7.6.1-6　空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-818-102 試験） 50
表 2.7.6.1.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-818-102 試験） 54
表 2.7.6.1.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（ARRAY-818-102 試験） 57
表 2.7.6.2-1　試験方法の概要（CMEK162A2101J 試験） 61
表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（CMEK162A2101J 試験） 67
表 2.7.6.2-3　被験者の内訳（CMEK162A2101J 試験） 69
表 2.7.6.2-4　投与順序ごとの解析対象集団（CMEK162A2101J 試験） 69
表 2.7.6.2-5　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2101J 試験） 70
表 2.7.6.2-6　主要評価項目に設定した投与群ごとの binimetinib の薬物動態パラメータの要約（CMEK162A2101J 試験） 73
表 2.7.6.2-7　副次評価項目に設定した投与群ごとの binimetinib の薬物動態パラメータの要約（CMEK162A2101J 試験） 75
表 2.7.6.2-8　主要評価項目に関する NCSF 群と ACSF 群の薬物動態パラメータの比較の要約（CMEK162A2101J 試験） 76
表 2.7.6.2.7-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2101J 試験） 80
表 2.7.6.2.7-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2101J 試験） 81
表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（ARRY-162-0601 試験） 82
表 2.7.6.3-2　用量漸増の判定方法（ARRY-162-0601 試験） 85
表 2.7.6.3-3　人口統計学的特性の要約（ARRY-162-0601 試験） 86
表 2.7.6.3-4　binimetinib 単回経口投与における binimetinib の薬物動態パラメータ（ARRY-162-0601 試験） 90
表 2.7.6.3-5　binimetinib 単回経口投与における AR00426032 の薬物動態パラメータ（ARRY-162-0601 試験） 91
表 2.7.6.3-6　binimetinib 単回経口投与における binimetinib の AUCinf（ARRY-162-0601 試験） 92

表 2.7.6.3-7 binimetinib 単回経口投与における AR00426032 の AUClast（ARRY-162-0601 試験）....92
表 2.7.6.3.7-1 有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-162-0601 試験）....99
表 2.7.6.3.7-2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（ARRAY-162-0601 試験）....101
表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（ARRY-162-0602 試験）....102
表 2.7.6.4-2 計画した用量漸増コホート（ARRY-162-0602 試験）....106
表 2.7.6.4-3 治験スケジュール（ARRY-162-0602 試験）....107
表 2.7.6.4-4 被験者の内訳（ARRY-162-0602 試験）....109
表 2.7.6.4-5 人口統計学的特性の要約（ARRY-162-0602 試験）....111
表 2.7.6.4-6 Day 1 及び Day 14 における binimetinib の薬物動態パラメータ（ARRY-162-0602 試験）....117
表 2.7.6.4-7 Day 1 及び Day 14 における AR00426032 の薬物動態パラメータ（ARRY-162-0602 試験）....119
表 2.7.6.4-8 安全性の要約（ARRY-162-0602 試験）....126
表 2.7.6.4.7-1 有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRY-162-0602 試験）....132
表 2.7.6.4.7-2 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（ARRY-162-0602 試験）....138
表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（CMEK162A2102 試験）....145
表 2.7.6.5-2 治験スケジュール（CMEK162A2102 試験）....150
表 2.7.6.5-3 被験者の内訳（CMEK162A2102 試験）....153
表 2.7.6.5-4 人口統計学的特性の要約（CMEK162A2102 試験）....154
表 2.7.6.5-5 [^{14}C]binimetinib 45 mg 単回経口投与後の血中総放射能の薬物動態パラメータ（CMEK162A2102 試験）....155
表 2.7.6.5-6 [^{14}C]binimetinib 45 mg 単回経口投与後の血漿中総放射能の薬物動態パラメータ（CMEK162A2102 試験）....155
表 2.7.6.5-7 [^{14}C]binimetinib 45 mg 単回経口投与後の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ（CMEK162A2102 試験）....156
表 2.7.6.5-8 [^{14}C]binimetinib 45 mg 単回経口投与後の血漿中 AR00426032（M3）の薬物動態パラメータ（CMEK162A2102 試験）....156
表 2.7.6.5-9 [^{14}C]binimetinib 45 mg 経口投与後の binimetinib 及びその代謝物の血漿中 AUC24h（CMEK162A2102 試験）....158
表 2.7.6.5-10 [^{14}C]binimetinib 45 mg 経口投与後の糞中の binimetinib 及びその代謝物の量（%投与量）（CMEK162A2102 試験）....159
表 2.7.6.5-11 [^{14}C]binimetinib 45 mg 経口投与後の尿中の binimetinib 及びその代謝物の量（%投与量）（CMEK162A2102 試験）....160

表 2.7.6.5-12　健康成人男性における尿中及び糞中の放射能の排泄（CMEK162A2102 試験）.....162
表 2.7.6.5-13　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2102 試験）.....163
表 2.7.6.6-1　試験方法の概要（CLGX818A2101 試験）.....167
表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（CLGX818A2101 試験）.....172
表 2.7.6.6-3　被験者の内訳（CLGX818A2101 試験）.....175
表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性の要約（CLGX818A2101 試験）.....176
表 2.7.6.6-5　血漿中 LGX818 の薬物動態パラメータ（CLGX818A2101 試験）.....177
表 2.7.6.6-6　[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の血中総放射能の薬物動態パラメータ（CLGX818A2101 試験）.....177
表 2.7.6.6-7　[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の血漿中総放射能の薬物動態パラメータ（CLGX818A2101 試験）.....178
表 2.7.6.6-8　[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の血漿中 AUC24h（%）及びその代謝物（CLGX818A2101 試験）.....179
表 2.7.6.6-9　[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の糞中 LGX818 及びその代謝物の量（%投与量）（CLGX818A2101 試験）.....180
表 2.7.6.6-10　[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の尿中 LGX818 及びその代謝物の量（%投与量）（CLGX818A2101 試験）.....181
表 2.7.6.6-11　健康成人男性における尿及び糞中の放射能の排泄（CLGX818A2101 試験）.....183
表 2.7.6.6-12　有害事象の要約（CLGX818A2101 試験）.....184
表 2.7.6.6.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CLGX818A2101 試験）.....188
表 2.7.6.6.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CLGX818A2101 試験）.....189
表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（ARRAY-162-111 試験）.....190
表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）.....200
表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（ARRAY-162-111 試験）.....207
表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-111 試験）.....208
表 2.7.6.7-5　最良総合効果（RECIST，Version 1.1）（ARRAY-162-111 試験）.....210
表 2.7.6.7-6　安定期間（ARRAY-162-111 試験）.....210
表 2.7.6.7-7　安全性の要約（ARRAY-162-111 試験）.....215
表 2.7.6.7.9-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-162-111 試験）.....224
表 2.7.6.7.9-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-162-111 試験）.....240
表 2.7.6.8-1　試験方法の概要（CMEK162X1101 試験）.....272
表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（CMEK162X1101 試験）.....278
表 2.7.6.8-3　被験者の内訳（CMEK162X1101 試験）.....281
表 2.7.6.8-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162X1101 試験）.....283

表 2.7.6.8-5　実施医療機関の医師判定による最良総合効果（CMEK162X1101 試験）.....285
表 2.7.6.8-6　binimetinib の薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 1（CMEK162X1101 試験）.....287
表 2.7.6.8-7　binimetinib の薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 15（CMEK162X1101 試験）.....288
表 2.7.6.8-8　重篤な有害事象の発現頻度（CMEK162X1101 試験）.....292
表 2.7.6.8.8-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162X1101 試験）.....298
表 2.7.6.8.8-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162X1101 試験）.....307
表 2.7.6.9-1　試験方法の概要（CMEK162X2110 試験）.....325
表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（CMEK162X2110 試験）.....333
表 2.7.6.9-3　被験者の内訳：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）.....339
表 2.7.6.9-4　被験者の内訳：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）.....340
表 2.7.6.9-5　人口統計学的特性の要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）.....342
表 2.7.6.9-6　人口統計学的特性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）.....345
表 2.7.6.9-7　最良総合効果，ORR 及び DCR の結果：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）.....350
表 2.7.6.9-8　encorafenib の薬物動態パラメータの要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）.....352
表 2.7.6.9-9　binimetinib の薬物動態パラメータの要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）.....353
表 2.7.6.9-10　安全性の要約：第Ⅰb 相試験（CMEK162X2110 試験）.....355
表 2.7.6.9-11　安全性の要約：第Ⅱ相試験（CMEK162X2110 試験）.....356
表 2.7.6.9.7-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅰb 相試験）（CMEK162X2110 試験）解析対象集団：Safety Set.....363
表 2.7.6.9.7-2　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅱ相試験）（CMEK162X2110 試験）.....593
表 2.7.6.9.7-3　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅰb 相試験／第Ⅱ相試験）（CMEK162X2110 試験）.....723
表 2.7.6.9.7-4　死亡の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅰb 相試験）（CMEK162X2110 試験）.....1027
表 2.7.6.9.7-5　死亡の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅱ相試験）（CMEK162X2110 試験）.....1029
表 2.7.6.9.7-6　死亡の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅰb 相試験／第Ⅱ相試験）（CMEK162X2110 試験）.....1030
表 2.7.6.9.7-7　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅰb 相試験）（CMEK162X2110 試験）.....1034
表 2.7.6.9.7-8　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅱ相試験）（CMEK162X2110 試験）.....1150

表 2.7.6.9.7-9　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（第Ⅰb 相試験／第Ⅱ相試験）（CMEK162X2110 試験）.....1218
表 2.7.6.10-1　試験方法の概要（CLGX818X2101 試験）.....1416
表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）.....1421
表 2.7.6.10-3　被験者の内訳：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1426
表 2.7.6.10-4　被験者の内訳：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1427
表 2.7.6.10-5　人口統計学的特性の要約：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1429
表 2.7.6.10-6　人口統計学的特性の要約：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1431
表 2.7.6.10-7　投与開始 28 日間に発現した用量制限毒性：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1441
表 2.7.6.10-8　投与開始 28 日間に発現した用量制限毒性：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1442
表 2.7.6.10.9-1　有害事象の SOC, PT 別発現頻度 : 用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1445
表 2.7.6.10.9-2　有害事象の SOC, PT 別発現頻度 : 用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1559
表 2.7.6.10.9-3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1655
表 2.7.6.10.9-4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）.....1729
表 2.7.6.11-1　試験方法の概要（ARRAY-162-106 試験）.....1822
表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ARRAY-162-106 試験）.....1829
表 2.7.6.11-3　被験者の内訳（ARRAY-162-106 試験）.....1831
表 2.7.6.11-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-106 試験）.....1832
表 2.7.6.11-5　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（ARRAY-162-106 試験）.....1838
表 2.7.6.11-6　尿中 binimetinib の薬物動態パラメータの幾何平均値（ARRAY-162-106 試験）.....1840
表 2.7.6.11-7　血漿中 binimetinib の幾何平均値の比及び 90%CI の要約（ARRAY-162-106 試験）.....1842
表 2.7.6.11-8　血漿中 AR00426032 の幾何平均値の比及び 90%CI の要約（ARRAY-162-106 試験）.....1843
表 2.7.6.11-9　血漿中非結合型 binimetinib の幾何平均値の比及び 90%CI の要約（ARRAY-162-106 試験）.....1844
表 2.7.6.11-10　有害事象の要約（ARRAY-162-106 試験）.....1845
表 2.7.6.11.7-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-162-106 試験）.....1849

表 2.7.6.11.7-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-162-106 試験）....1850
表 2.7.6.12-1　試験方法の概要（CMEK162A2104 試験）....1851
表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（CMEK162A2104 試験）....1859
表 2.7.6.12-3　被験者の内訳（CMEK162A2104 試験）....1860
表 2.7.6.12-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2104 試験）....1861
表 2.7.6.12-5　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ（幾何平均値）（CMEK162A2104 試験）....1867
表 2.7.6.12-6　血漿中 binimetinib の主要薬物動態パラメータの統計学的解析の要約（CMEK162A2104 試験）....1870
表 2.7.6.12-7　血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの統計学的解析の要約（CMEK162A2104 試験）....1871
表 2.7.6.12-8　血漿中非結合型 binimetinib の主要薬物動態パラメータの統計学的解析の要約（CMEK162A2104 試験）....1872
表 2.7.6.12.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2104 試験）....1877
表 2.7.6.12.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2104 試験）....1879
表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（ARRAY-818-101 試験）....1883
表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（ARRAY-818-101 試験）....1891
表 2.7.6.13-3　被験者の内訳（ARRAY-818-101 試験）....1893
表 2.7.6.13-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-818-101 試験）....1894
表 2.7.6.13-5　血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（ARRAY-818-101 試験）....1897
表 2.7.6.13-6　血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-101 試験）....1898
表 2.7.6.13-7　血漿中非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-101 試験）....1898
表 2.7.6.13-8　有害事象の要約（ARRAY-818-101 試験）....1900
表 2.7.6.13.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-818-101 試験）....1905
表 2.7.6.13.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（ARRAY-818-101 試験）....1907
表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（ARRAY-162-104 試験）....1911
表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（ARRAY-162-104 試験）....1914
表 2.7.6.14-3　被験者の内訳（ARRAY-162-104 試験）....1915
表 2.7.6.14-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-104 試験）....1915

表 2.7.6.14-5　薬物動態パラメータ（自然対数変換）の要約：投与 1（治験薬 1：空腹時／錠剤）と投与 3（対照薬：空腹時／[redacted]）との比較（幾何平均値，幾何平均値の比，90%CI）（被験者 12 名）（ARRAY-162-104 試験）.....1916
表 2.7.6.14-6　薬物動態パラメータ（自然対数変換）の要約：投与 2（治験薬 2：食後／錠剤）と投与 1（対照薬：空腹時／錠剤）との比較（幾何平均値，幾何平均値の比，90%CI）（被験者 12 名）（ARRAY-162-104 試験）.....1916
表 2.7.6.14-7　有害事象の発現頻度（ARRAY-162-104 試験）.....1917
表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（ARRAY-162-105 試験）.....1920
表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（ARRAY-162-105 試験）.....1926
表 2.7.6.15-3　被験者の内訳：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1929
表 2.7.6.15-4　被験者の内訳：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1929
表 2.7.6.15-5　人口統計学的特性の要約：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1930
表 2.7.6.15-6　人口統計学的特性の要約：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1931
表 2.7.6.15-7　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole （20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-162-105 試験）.....1934
表 2.7.6.15-8　binimetinib 単剤投与時に対する binimetinib＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）.....1935
表 2.7.6.15-9　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-162-105 試験）.....1937
表 2.7.6.15-10　binimetinib 単剤投与時に対する binimetinib＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）.....1938
表 2.7.6.15-11　encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び encorafenib（300 mg 及び 100 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-162-105 試験）.....1940
表 2.7.6.15-12　encorafenib 100 mg 単剤投与時に対する encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）.....1941
表 2.7.6.15-13　encorafenib 300 mg（100 mg で投与量補正）単剤投与時に対する encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）.....1942
表 2.7.6.15-14　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1945
表 2.7.6.15-15　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1946
表 2.7.6.15.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1954

表 2.7.6.15.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1955
表 2.7.6.15.6-3　有害事象の SOC，PT 別発現頻度：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1956
表 2.7.6.15.6-4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）.....1960
表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（CMEK162A2103 試験）.....1965
表 2.7.6.16-2　3 期間からなるクロスオーバー法の投与順序の概略（CMEK162A2103 試験）.....1970
表 2.7.6.16-3　治験スケジュール（CMEK162A2103 試験）.....1971
表 2.7.6.16-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2103 試験）.....1975
表 2.7.6.16-5　binimetinib の主要薬物動態パラメータの要約（CMEK162A2103 試験）.....1978
表 2.7.6.16-6　binimetinib の主要薬物動態パラメータを比較した統計解析の要約（CMEK162A2103 試験）.....1979
表 2.7.6.16-7　binimetinib の副次薬物動態パラメータの要約（CMEK162A2103 試験）.....1980
表 2.7.6.16.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2103 試験）.....1985
表 2.7.6.16.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2103 試験）.....1987
表 2.7.6.17-1　試験方法の概要（CMEK162A2105 試験）.....1989
表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（CMEK162A2105 試験）.....1996
表 2.7.6.17-3　被験者の内訳（CMEK162A2105 試験）.....1999
表 2.7.6.17-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2105 試験）.....2000
表 2.7.6.17-5　投与期間別のミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの要約統計量（CMEK162A2105 試験）.....2004
表 2.7.6.17-6　投与期間別のミダゾラムの副次的な薬物動態パラメータの要約統計量（CMEK162A2105 試験）.....2004
表 2.7.6.17-7　ミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの統計解析結果（CMEK162A2105 試験）.....2005
表 2.7.6.17-8　投与期間別の 1-ヒドロキシミダゾラムの主要薬物動態パラメータの要約統計量（CMEK162A2105 試験）.....2009
表 2.7.6.17-9　投与期間別の 1-ヒドロキシミダゾラムの副次薬物動態パラメータの要約統計量（CMEK162A2105 試験）.....2009
表 2.7.6.17-10　4β-ヒドロキシコレステロール及び血漿中コレステロール濃度で補正した 4β-ヒドロキシコレステロールの誘導比の平均値（標準偏差）（CMEK162A2105 試験）.....2011
表 2.7.6.17.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2105 試験）.....2016
表 2.7.6.17.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2105 試験）.....2019

表 2.7.6.18-1　試験方法の概要（ARRAY-818-105 試験）.....2022
表 2.7.6.18-2　治験スケジュール：Part 1（ARRAY-818-105 試験）.....2027
表 2.7.6.18-3　治験スケジュール：Part 2（ARRAY-818-105 試験）.....2030
表 2.7.6.18-4　被験者の内訳（ARRAY-818-105 試験）.....2033
表 2.7.6.18-5　人口統計学的特性の要約：Part 1（ARRAY-818-105 試験）.....2034
表 2.7.6.18-6　人口統計学的特性の要約：Part 2（ARRAY-818-105 試験）.....2035
表 2.7.6.18-7　encorafenib 50 mg（単回経口）＋posaconazole 400 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-105 試験）.....2038
表 2.7.6.18-8　encorafenib 50 mg（単回経口）＋posaconazole 400 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-818-105 試験）.....2039
表 2.7.6.18-9　encorafenib 50 mg（単回経口）＋ジルチアゼム 240 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-105 試験）.....2041
表 2.7.6.18-10　encorafenib 50 mg（単回経口）＋ジルチアゼム 240 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-818-105 試験）.....2042
表 2.7.6.18-11　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 1（ARRAY-818-105 試験）.....2044
表 2.7.6.18-12　投与群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 1（ARRAY-818-105 試験）.....2046
表 2.7.6.18-13　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 2（ARRAY-818-105 試験）.....2048
表 2.7.6.18-14　投与群別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：Part 2（ARRAY-818-105 試験）.....2049
表 2.7.6.18.6-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度：Part 1（ARRAY-818-105 試験）.....2057
表 2.7.6.18.6-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現数：Part 1（ARRAY-818-105 試験）.....2060
表 2.7.6.18.6-3　有害事象の SOC，PT 別発現頻度：Part 2（ARRAY-818-105 試験）.....2066
表 2.7.6.18.6-4　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現数：Part 2（ARRAY-818-105 試験）.....2068
表 2.7.6.19-1　試験方法の概要（CMEK162B2301 試験）.....2072
表 2.7.6.19-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験）.....2081
表 2.7.6.19-3　被験者の内訳（CMEK162B2301 試験）.....2090

表 2.7.6.19-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162B2301 試験）.....2091
表 2.7.6.19-5　PFS（BIRC 判定）の結果：Combo 450 群 vs. ベムラフェニブ群（CMEK162B2301 試験）.....2092
表 2.7.6.19-6　安全性の要約（CMEK162B2301 試験）.....2098
表 2.7.6.19.8-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162B2301 試験）.....2109
表 2.7.6.19.8-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162B2301 試験）.....2177
表 2.7.6.19.8-3　日本人サブグループの OS の解析結果.....2222
表 2.7.6.20-1　試験方法の概要（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2319
表 2.7.6.20-2　治験スケジュール（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2328
表 2.7.6.20-3　被験者の内訳（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2337
表 2.7.6.20-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2339
表 2.7.6.20-5　PFS（BIRC 判定）の結果：Combo 300 群 vs. encorafenib 群（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2343
表 2.7.6.20-6　安全性の要約（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2347
表 2.7.6.20.7-1　有害事象の SOC, PT 別発現頻度（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2355
表 2.7.6.20.7-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2471
表 2.7.6.21-1　試験方法の概要（CMEK162A2301 試験）.....2620
表 2.7.6.21-2　治験スケジュール（CMEK162A2301 試験）.....2630
表 2.7.6.21-3　被験者の内訳（CMEK162A2301 試験）.....2638
表 2.7.6.21-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2301 試験）.....2639
表 2.7.6.21-5　PFS（BIRC 判定）の結果（CMEK162A2301 試験）.....2640
表 2.7.6.21-6　OS の結果（CMEK162A2301 試験）.....2643
表 2.7.6.21-7　安全性の要約（CMEK162A2301 試験）.....2646
表 2.7.6.21.7-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2301 試験）.....2658
表 2.7.6.21.7-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2301 試験）.....2696
表 2.7.6.21.7-3　OS の結果：2 回目の解析（CMEK162A2301 試験）.....2719
表 2.7.6.22-1　試験方法の概要（CLGX818X2102 試験）.....2789
表 2.7.6.22-2　治験スケジュール：Part 1，単剤投与（CLGX818X2102 試験）.....2793
表 2.7.6.22-3　治験スケジュール：Part 2，併用投与（CLGX818X2102 試験）.....2802
表 2.7.6.22-4　被験者の内訳（CLGX818X2102 試験）.....2812
表 2.7.6.22-5　人口統計学的特性の要約（CLGX818X2102 試験）.....2813
表 2.7.6.22.7-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CLGX818X2102 試験）.....2820

表 2.7.6.22.7-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CLGX818X2102 試験）.....2830
表 2.7.6.23-1　試験方法の概要（CLGX818X2109 試験）.....2841
表 2.7.6.23-2　治験スケジュール：Part 1，Naïve 群（CLGX818X2109 試験）.....2851
表 2.7.6.23-3　治験スケジュール：導入期，Non-naïve 群（CLGX818X2109 試験）.....2855
表 2.7.6.23-4　治験スケジュール：Part 2，INC280 及び BKM120 との 3 剤併用（21 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）.....2860
表 2.7.6.23-5　治験スケジュール：Part 2，LEE011 及び BGJ398 との 3 剤併用（28 日サイクル）（CLGX818X2109 試験）.....2864
表 2.7.6.23-6　被験者の内訳（CLGX818X2109 試験）.....2868
表 2.7.6.23-7　人口統計学的特性の要約（CLGX818X2109 試験）.....2869
表 2.7.6.23-8　ORR 及び DCR（実施医療機関の医師判定）の結果（CLGX818X2109 試験）.....2870
表 2.7.6.23-9　安全性の要約（CLGX818X2109 試験）.....2874
表 2.7.6.23.7-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CLGX818X2109 試験）.....2881
表 2.7.6.23.7-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（CLGX818X2109 試験）.....2923
表 2.7.6.24-1　試験方法の概要（CMEK162X2201 試験）.....2975
表 2.7.6.24-2　治験スケジュール（CMEK162X2201 試験）.....2983
表 2.7.6.24-3　被験者の内訳（CMEK162X2201 試験）.....2986
表 2.7.6.24-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162X2201 試験）.....2988
表 2.7.6.24-5　投与群ごとの実施医療機関の医師判定による BOR の要約の結果（CMEK162X2201 試験）.....2991
表 2.7.6.24-6　投与群ごとの真の ORR の事前及び事後分布の要約（CMEK162X2201 試験）.....2993
表 2.7.6.24-7　10%以上の被験者に発現した有害事象（CMEK162X2201 試験）.....2995
表 2.7.6.24.8-1　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162X2201 試験）.....3002
表 2.7.6.24.8-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162X2201 試験）.....3029

図

図 2.7.6.1-1　空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib 濃度の算術平均値（ARRAY-818-102 試験）.....48
図 2.7.6.2-1　治験薬の投与方法（CMEK162A2101J 試験）.....66
図 2.7.6.2-2　投与開始から投与後 72 時間までの血漿中 binimetinib 濃度の推移（算術平均値）（CMEK162A2101J 試験）.....72
図 2.7.6.3-1　血漿中 binimetinib 濃度の推移－片対数スケール（ARRY-162-0601 試験）.....87
図 2.7.6.3-2　血漿中 AR00426032 濃度の推移－片対数スケール（ARRY-162-0601 試験）.....88
図 2.7.6.3-3　20 mg～40 mg 投与群における TPA 処理により誘導された TNF 濃度の阻害（ARRY-162-0601 試験）.....93
図 2.7.6.3-4　30 mg 及び 40 mg 投与群における TPA 処理により誘導された IL-1β 濃度の阻害（ARRY-162-0601 試験）.....94
図 2.7.6.3-5　30 mg 及び 40 mg 投与群における TPA 処理により誘導された IL-6 濃度の阻害（ARRY-162-0601 試験）.....94
図 2.7.6.3-6　30 mg 及び 40 mg 投与群における TPA 処理により誘導された pERK 濃度の阻害（ARRY-162-0601 試験）.....95
図 2.7.6.4-1　Day 1 における血漿中 binimetinib 濃度の推移－片対数スケール（ARRY-162-0602 試験）.....113
図 2.7.6.4-2　Day 14 における血漿中 binimetinib 濃度の推移－片対数スケール（ARRY-162-0602 試験）.....114
図 2.7.6.4-3　Day 1 における血漿中 AR00426032 濃度の推移－片対数スケール（ARRY-162-0602 試験）.....114
図 2.7.6.4-4　Day 14 における血漿中 AR00426032 濃度の推移－片対数スケール（ARRY-162-0602 試験）.....115
図 2.7.6.4-5　Day 1 における IL-1β 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....122
図 2.7.6.4-6　Day 14 における IL-1β 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....122
図 2.7.6.4-7　Day 1 における IL-6 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....123
図 2.7.6.4-8　Day 14 における IL-6 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....123
図 2.7.6.4-9　Day 1 における TNF-α 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....124
図 2.7.6.4-10　Day 14 における TNF-α 濃度(Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....124

図 2.7.6.4-11　Day 1 における pERK 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....125
図 2.7.6.4-12　Day 14 における pERK 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移（ARRY-162-0602 試験）.....125
図 2.7.6.5-1　治験デザイン（CMEK162A2102 試験）.....149
図 2.7.6.5-2　ヒトにおける binimetinib の代謝経路（CMEK162A2102 試験）.....161
図 2.7.6.6-1　治験デザイン（CLGX818A2101 試験）.....171
図 2.7.6.6-2　ヒトにおける LGX818 の代謝経路（CLGX818A2101 試験）.....182
図 2.7.6.7-1　無増悪生存期間（ARRAY-162-111 試験）.....211
図 2.7.6.7-2　全生存期間（ARRAY-162-111 試験）.....212
図 2.7.6.8-1　実施医療機関の医師判定による腫瘍径のベースラインからの最大変化率（CMEK162X1101 試験）.....286
図 2.7.6.9-1　治験デザイン（CMEK162X2110 試験）.....332
図 2.7.6.10-1　治験デザイン（CLGX818X2101 試験）.....1420
図 2.7.6.11-1　腎機能群別の血漿中 binimetinib 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（ARRAY-162-106 試験）.....1834
図 2.7.6.11-2　腎機能群別の血漿中 AR00426032 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（ARRAY-162-106 試験）.....1835
図 2.7.6.11-3　腎機能群別の血漿中非結合型 binimetinib の 1.5 時間濃度の幾何平均値（線形スケール）（ARRAY-162-106 試験）.....1836
図 2.7.6.12-1　治験デザイン（CMEK162A2104 試験）.....1858
図 2.7.6.12-2　血漿中 binimetinib 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（CMEK162A2104 試験）.....1863
図 2.7.6.12-3　血漿中 AR00426032 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（CMEK162A2104 試験）.....1864
図 2.7.6.12-4　血漿中非結合型 binimetinib の 1 時間濃度の幾何平均値（線形スケール）（CMEK162A2104 試験）.....1865
図 2.7.6.13-1　軽度肝機能障害患者及び肝機能正常者における血漿中 encorafenib 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（ARRAY-818-101 試験）.....1895
図 2.7.6.15-1　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の平均血漿中 binimetinib 濃度の推移（ARRAY-162-105 試験）.....1933
図 2.7.6.15-2　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg, 単回経口）単剤投与後の平均血漿中 AR00426032 濃度の推移（ARRAY-162-105 試験）.....1936

図 2.7.6.15-3 encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び encorafenib（300 mg 及び 100 mg，単回経口）単剤投与後の平均血漿中 encorafenib 濃度の推移（ARRAY-162-105 試験）.....1939
図 2.7.6.16-1 試験デザイン（CMEK162A2103 試験）.....1970
図 2.7.6.16-2 投与後 144 時間までの血漿中 binimetinib 濃度の推移（CMEK162A2103 試験）.....1976
図 2.7.6.16-3 投与後 12 時間までの血漿中 binimetinib 濃度の推移（CMEK162A2103 試験）.....1977
図 2.7.6.17-1 試験デザイン（CMEK162A2105 試験）.....1995
図 2.7.6.17-2 投与期間別のミダゾラムの濃度－時間プロファイル（0～24 時間）の幾何平均値及び算術平均値（標準偏差）（CMEK162A2105 試験）.....2002
図 2.7.6.17-3 投与期間別のミダゾラムの濃度－時間プロファイル（0～6 時間）の幾何平均値及び算術平均値（標準偏差）（CMEK162A2105 試験）.....2003
図 2.7.6.17-4 ミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの各被験者の比（期間 2 対期間 1）及び幾何平均値の比（90%CI）（CMEK162A2105 試験）.....2006
図 2.7.6.17-5 ミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの各被験者の比（期間 3 対期間 1）及び幾何平均値の比（90%CI）（CMEK162A2105 試験）.....2007
図 2.7.6.17-6 ミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの各被験者の比（期間 3 対期間 2）及び幾何平均値の比（90%CI）（CMEK162A2105 試験）.....2008
図 2.7.6.18-1 encorafenib 50 mg（単回経口）＋posaconazole 400 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib 濃度の推移（算術平均値）（ARRAY-818-105 試験）.....2037
図 2.7.6.18-2 encorafenib 50 mg（単回経口）＋ジルチアゼム 240 mg（反復経口）併用投与後及び encorafenib 50 mg（単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib 濃度の推移（算術平均値）（ARRAY-818-105 試験）.....2040
図 2.7.6.19-1 試験デザイン（CMEK162B2301 試験）.....2080
図 2.7.6.19-2 PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線：Combo 450 群 vs. ベムラフェニブ群（CMEK162B2301 試験）.....2093
図 2.7.6.19.8-1 Combo 450 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験.....2219
図 2.7.6.19.8-2 Combo 450 群及び encorafenib 群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験.....2220
図 2.7.6.19.8-3 Encorafenib 群及びベムラフェニブ群の OS の Kaplan-Meier 曲線：CMEK162B2301 試験.....2221
図 2.7.6.20-1 治験デザイン（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2327
図 2.7.6.20-2 PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線：Combo 300 群 vs. encorafenib 群（CMEK162B2301 試験 Part 2 Initial Analysis）.....2344

図 2.7.6.21-1　治験デザイン（CMEK162A2301 試験）.....2629
図 2.7.6.21-2　PFS（BIRC 判定）の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162A2301 試験）.....2641
図 2.7.6.21-3　OS の Kaplan-Meier 曲線（CMEK162A2301 試験）.....2643
図 2.7.6.21.7-1　OS の Kaplan-Meier 曲線：2 回目の解析（CMEK162A2301 試験）.....2720
図 2.7.6.22-1　治験デザイン（CLGX818X2102 試験）.....2792
図 2.7.6.23-1　治験デザイン（CLGX818X2109 試験）.....2850
図 2.7.6.23-2　DOR（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CLGX818X2109 試験）.....2871
図 2.7.6.23-3　PFS（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CLGX818X2109 試験）.....2872
図 2.7.6.23-4　TTR（実施医療機関の医師判定）の Kaplan-Meier 曲線（CLGX818X2109 試験）.....2872
図 2.7.6.24-1　治験デザイン（CMEK162X2201 試験）.....2982
図 2.7.6.24-2　投与群ごとの真の ORR の事後分布（CMEK162X2201 試験）.....2992

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
ACSF	Array clinical service form	Array 社の臨床試験用製剤
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
AJCC	American Joint Commitee on Cancer	－
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute Neutrophil Count	好中球数
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AR00426032	－	Binimetinib の代謝物
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC8h	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8hr after dosing	0 時間から投与後 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC%extrap	Percent of AUC0-inf extrapolated	AUC 外挿部分が AUCinf に占める割合
AUCinf	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 extrapolated to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration	0 時間から最終測定時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUCtau	Area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
AV	Atrioventricular	房室
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
BGJ398	－	薬剤名
BID	Twice-daily	1 日 2 回
BIRC	Blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
BKM120	－	薬剤名
BLQ	Below limit of quantitation	定量限界未満
BLRM	Bayesian logistic regression model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BMI	Body mass index	体格指数
BOR	Best overall response	最良総合効果
bpm	Beats per minute	回／分
BRAF	V-raf murine sarcoma viral B-Raf proto-oncogene	B-Raf がん原遺伝子
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CABG	Coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス移植
CHF	Congestive heart failure	うっ血性心不全
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ又はクレアチン

用語及び略号	英語	日本語
		ホスホキナーゼ
CL/F	Apparent total clearance	全身クリアランス
CLr	Renal Clearance	腎クリアランス
Cmax	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CR	Complete response	完全奏効
CRC	Colorectal cancer	結腸直腸がん
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRF	Case report form	症例報告書
CRO	Contract research organization	医薬品開発受託機関
CRP	C-reactive protein	C－反応性蛋白
CRU	Clinical research unit	実施医療機関
CSF	Clinical service form	臨床試験用製剤
CSR	Central serous retinopathy	中心性漿液性網膜症
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
Ctrough	Concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
CV%	Coefficient of variation	変動係数
CVA	Cerebrovascular disorder	脳血管障害
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DDS	Dose-Determining Set	用量決定解析対象集団
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	Duration of response	奏効期間
DUSP6	Dual specificity phosphatase 6	－
DVT	Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECHO	Echocardiogram	心エコー図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EF	Ejection fraction	駆出率
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	欧州のがん患者用 QOL 調査票（30 の質問票）
EOS	End of study	試験終了

用語及び略号	英語	日本語
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination	EQ-5D-5L スコアリング法
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
EWOC	Escalation with overdose control	用量漸増原則
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma	がん治療評価用 QOL 尺度 - 悪性黒色腫版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDG	fluoro-2-deoxy-D-glucose	フルオロデオキシグルコース
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FU	fluorouracil	フルオロウラシル
GCV	Geometric coefficient of variation, Geom. CV%	幾何変動係数
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
GI	Gastrointestinal	胃腸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施に関する基準
GM	Geometric mean	幾何平均値
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均値の比
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBs	Hepatitis B virus surface	B 型肝炎ウイルス表面
HBsAg	Hepatitis B virus surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
hCG	Beta-human chorionic gonadotropin	β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICF	Informed consent form	同意説明文書
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon	インターフェロン
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
IL	Interleukin	インターロイキン
INC280	－	薬剤名
INR	International normalized ratio	国際標準比
IOP	Intraocular pressure	眼圧
IRB	Institutional review board	治験審査委員会
IRT	Interactive response technology	自動応答技術
ISH	International Society of Hypertension	国際高血圧学会
ITT	Intention-to-Treat	Intention-to-Treat
IU	International unit	国際単位
IUD	Intrauterine device	子宮内避妊具
IUS	Intrauterine contraceptive system	子宮内システム
kel	－	消失速度定数

用語及び略号	英語	日本語
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LEE011	－	薬剤名
LGX818	Encorafenib	エンコラフェニブ
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量限界下限値
LSM	Least square mean	最小二乗平均
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mCRC	Metastatic colorectal cancer	転移性大腸がん
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ
MEK162	Binimetinib	ビニメチニブ
mIU	Mili-International Unit	ミリ国際単位
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
MS	Mass spectrometry	質量分析法
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
MUGA	Multiple-gated acquisition	マルチゲート
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCSF	Novartis clinical service form	Novartis 社の臨床試験用製剤
NE	Not evaluated	評価不能
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog	神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
ORR	Overall response rate	全奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PAS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Progressive disease	疾患進行又は進行
PE	Pulmonary embolism	肺塞栓症
pERK	Phosphorylated extracellular signal-regulated kinase	リン酸化細胞外シグナル制御キナーゼ
PET	Positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PHQ-9	Patient Health Questionnaire	患者健康状態質問票
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3－キナーゼ
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PLT	Blood platelet count	血小板数
PMA	Pre-Market Approval	市販前承認

用語及び略号	英語	日本語
pMEK	Phosphorylated MEK	リン酸化 MEK
PPE	Palmar-plantar erythrodysesthesia	手掌・足底発赤知覚不全症候群
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	－
PT	Preferred term	基本語
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
QD	Once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected using Bazett's formula	Bazett 式により補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia method	Fridericia 式により補正した QT 間隔
RAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene	v-Raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子
RAS	Rat sarcoma viral ongogene	ラット肉腫ウイルスがん遺伝子
R_{AUC}	Accumulation ratio of AUC	AUC 累積係数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RP2D	Recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相推奨用量
RR	Respiratory rate	呼吸数
RVO	Retinal vein occlusion	網膜静脈閉塞症
SAP	Statistical analysis plan	統計解析計画書
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SD	Stable disease	安定
SE	Standard error	標準誤差
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
SGOT	Serum glutamic-oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	Serum glutamate pyruvate transaminase	血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ
SI	International system of units	SI 単位
SOC	System organ class	器官別大分類
T1/2	Terminal elimination half life	消失半減期
TBL	Total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	Time to the maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumour necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate	－
TTE	Transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー
TTR	Time to response	奏効までの期間

用語及び略号	英語	日本語
UGT	UDP-glucuronosyl transferase	ウリジン 5 リン酸-グルクロン酸転移酵素
UGT1A1	Uridine glucuronosyltransferase isoform	UDP-グルクロン酸転移酵素 1 アイソザイム A1
Vz/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
XR	Extended release	徐放性

2.7.6　　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の 識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （評価資料）	ARRAY-818-102	5.3.1.1-1	薬物動態， 食事の影響， 安全性， 忍容性	40 名（2 群） 治療 A→B 群：19 名 治療 B→A 群：21 名	単施設， 非盲検， 無作為化， 単回投与， 2×2 クロスオーバー試験	Encorafenib： 各投与群，各投与期の Day 1 に，一晩絶食後（治療 A）又は高脂肪の朝食開始 30 分後（治療 B）に Encorafenib 100 mg（1×100 mg カプセル剤）を単回経口投与 7 日間以上の休薬期間を設け，それぞれ別の治療を同様に実施	健康成人	単回投与×2	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	CMEK162A2101J	5.3.1.2-1	薬物動態， 安全性	37 名 NCSF/ACSF 群：18 名 ACSF/NCSF 群：19 名	単施設， 非盲検， 無作為化， 2 投与順， 2 期クロスオーバー試験	Binimetinib： Binimetinib 45 mg（15 mg×3）NCSF フィルムコーティング錠単回経口投与 Binimetinib 45 mg（15 mg×3）ACSF フィルムコーティング錠単回経口投与 7 日間以上の休薬期間を設け，クロスオーバー法にてそれぞれ単回経口投与	健康成人男性	単回投与（被験薬又は対照薬）×2	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	ARRY-162-0601	5.3.3.1-1	薬物動態， *ex vivo* 薬力学， 安全性， 忍容性	25 名 Binimetinib 各用量群 4 名：計 20 名 プラセボ各用量群 1 名：計 5 名	単施設， 二重盲検， プラセボ対照， 無作為化， 用量漸増試験	Binimetinib： Binimetinib 5 mg，10 mg，20 mg，30 mg 及び 40 mg をいずれも単回経口投与	健康成人	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	ARRY-162-0602	5.3.3.1-2	薬物動態， 薬力学， 安全性， 忍容性	50 名 Binimetinib 群：38 名 プラセボ群：12 名	単施設， 二重盲検， プラセボ対照， 無作為化， 用量漸増試験	Binimetinib： 以下の順序で経口投与した． · Binimetinib 5 mg，10 mg，20 mg の順に QD · Binimetinib 20 mg BID · Binimetinib 80 mg 単回経口投与 · Binimetinib 40 mg，60 mg の順に QD · Binimetinib 40 mg BID	健康成人	80 mg は単回投与， その他は 14 日間投与	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第 I 相試験 （評価資料）	CMEK162A2102	5.3.3.1-3	マスバランス， 薬物動態， 安全性， 忍容性	6 名	単施設， 非盲検試験	Binimetinib： 一晩（8 時間以上）の絶食後，Day 1 の朝に[^{14}C] Binimetinib 45 mg [redacted]錠を単回経口投与．投与後少なくとも 4 時間は絶食．	健康成人男性	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	CLGX818A2101	5.3.3.1-4	マスバランス， 薬物動態， 安全性， 忍容性	4 名	単施設， 非盲検試験	Encorafenib： 一晩（10 時間以上）の絶食後，Day 1 の朝に[^{14}C]LGX818 [redacted]を単回経口投与．投与後少なくとも 4 時間は絶食．	健康成人男性	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	ARRAY-162-111	5.3.3.2-1	有効性， 薬物動態， 薬力学， 安全性	93 名 · 用量漸増フェーズ：19 名 · 用量拡大フェーズ：74 名 – 胆道がんコホート：28 名 – KRAS 変異 CRC コホート：31 名 – BRAF 変異 CRC コホート：15 名	多施設共同， 非盲検， 用量漸増， 用量拡大試験	Binimetinib： 用量漸増フェーズ：用量レベル 1（Binimetinib 30 mg BID）から開始し，21 日間サイクルで以下のとおり経口投与 · サイクル 1：Day 1 に単回投与後，Day 2 以降の残りの期間は BID 連日投与 · その後のサイクル：21 日間，BID 連日投与 その後のコホートでは評価可能被験者 3 名以上を登録し，用量レベルを漸増（Binimetinib 45 mg BID，60 mg BID，80 mg BID），MTD が決定されるまで継続 用量拡大フェーズ：サイクル 1 の Day 1 から用量漸増フェーズで決定された MTD で BID 連日投与．各サイクルの期間は 21 日間．用量拡大フェーズの用量は，必要に応じて，規定した減量レベル（Binimetinib 45 mg BID，30 mg BID，20 mg BID）に減量可能	用量漸増フェーズ：標準治療に難治性の進行又は転移性固形がん患者 用量拡大フェーズ： 胆道がんコホート：進行又は転移性胆道がん（肝内胆管がん，肝外胆管細胞がん又は胆嚢がんを含む）患者 CRC コホート：KRAS 変異又は BRAF 変異 CRC 患者	投与中止基準に 1 つ以上該当するまで Binimetinib の投与を継続	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の 識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅰ相試験 （評価資料）	CMEK162X1101	5.3.3.2-2	MTD/RP2D の決定, 薬物動態, 薬力学, 安全性	21 名 · 用量漸増パート：14 名 · 用量拡大パート：7 名	多施設共同, 非盲検, 用量漸増試験	Binimetinib： 用量漸増パート：Binimetinib 15 mg QD（サイクル 1 Day 1），Binimetinib 30～45 mg BID 反復経口投与 用量拡大パート：Binimetinib 45 mg BID 反復経口投与	日本人進行性固形がん患者	1 サイクルを 28 日間とし，更なる治療が不可能な許容できない毒性の発現，PD 及び／又は実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで継続	継続中 中間報告書
第Ⅰb 相／第Ⅱ相試験 （評価資料）	CMEK162X2110	5.3.3.2-3	有効性, 薬物動態, 安全性	第Ⅰb 相試験：47 名 第Ⅱ相試験：79 名（第 1 群：11 名，第 2 群：26 名，第 3 群：42 名）	多施設共同, 非盲検, 用量漸増試験	第Ⅰb 相試験： Binimetinib 45 mg BID＋Encorafenib QD 50 mg，100 mg，200 mg，400 mg，450 mg，600 mg 及び 800 mg を経口投与 第Ⅱ相試験： Binimetinib 45 mg BID＋Encorafenib 450 mg QD 及び Binimetinib 45 mg BID＋Encorafenib 600 mg QD で経口投与	第Ⅰb 相試験：悪性黒色腫，mCRC 又は他の固形がん患者 第Ⅱ相試験：mCRC 又は悪性黒色腫患者	PD，その後の治療を妨げる許容できない毒性の発現，実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回による投与中止まで 2 剤併用療法を継続	継続中 中間報告書
第Ⅰ相試験 （評価資料）	CLGX818X2101	5.3.3.2-4	MTD/RP2D の決定, 安全性	107 名 · 用量漸増フェーズ：54 名 · 用量拡大フェーズ：53 名	多施設共同, 非盲検, 用量漸増, 用量拡大試験	Encorafenib： Encorafenib 50～700 mg QD，75～150 mg BID 及び 300～450 mg QD で 2 段階，反復経口投与	局所進行又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫及び BRAF 変異陽性大腸がん患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現又は同意撤回のいずれかが生じた時点まで継続	継続中 中間報告書
第Ⅰ相試験 （評価資料）	ARRAY-162-106	5.3.3.3-1	薬物動態, 安全性	12 名 · 重度腎機能障害患者：6 名 · 腎機能正常者：6 名	多施設共同, 2 パート, 非盲検, 単回投与試験	Binimetinib： Binimetinib 45 mg 単回経口投与	重度腎機能障害患者又は腎機能正常者	単回投与	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 I 相試験 （評価資料）	CMEK162A2104	5.3.3.3-2	薬物動態， 安全性	27 名 肝機能正常者：10 名 軽度肝機能障害患者：6 名 中等度肝機能障害患者：6 名 重度肝機能障害患者：5 名	多施設共同， 非盲検， 単回投与試験	Binimetinib： ・ 軽度肝機能障害患者及び年齢，性別及び体重で対応させた肝機能正常者に Binimetinib 45 mg を単回経口投与 ・ 投与量を検討後，中等度肝機能障害患者に単回経口投与 ・ 投与量を検討後，重度肝機能障害患者に単回経口投与 ・ 前段階までに年齢，性別及び体重で対応させた肝機能正常者がいなければ被験者を追加	肝機能正常者又は軽度／中等度／重度肝機能障害患者（NCI 肝機能分類基準）	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	ARRAY-818-101	5.3.3.3-3	薬物動態， 安全性	軽度肝機能障害患者：7 名， 肝機能正常者：6 名	多施設共同， 非盲検， 単回投与試験	Encorafenib： Encorafenib 50 mg 単回経口投与	肝機能障害患者又は肝機能正常者	単回投与	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	ARRAY-162-104	5.3.3.4-1	薬物動態， 食事の影響， 安全性	合計 12 名 投与 1：12 名， 投与 2：12 名， 投与 3：12 名	単施設， 非盲検， 無作為化， 単回投与， 3 投与期， 3 種の投与， 6 投与順， クロスオーバー試験	Binimetinib： 各投与群，各投与期の Day 1 に，一晩（8 時間以上）の絶食後，Binimetinib 5 mg×8 錠（投与 1），高脂肪の朝食開始 30 分後に Binimetinib 5 mg×8 錠（投与 2），一晩（8 時間以上）の絶食後，Binimetinib 5 mg [redacted] ×8 [redacted]（投与 3）を単回経口投与 7 日間以上の休薬期間を設け，3 投与を順に同様に実施	健康成人	単回投与×3	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 I 相試験 （評価試験）	ARRAY-162-105	5.3.3.4-2	薬物動態, 安全性	Binimetinib 群：15 名 Encorafenib 群：15 名	非盲検, 2 群, 並行, 固定順序試験	Binimetinib 群： Binimetinib 45 mg 単回経口投与（投与期間 1 及び 2）， Rabeprazole 20 mg QD 経口投与（Day 4～Day 8） Encorafenib 群： Encorafenib 300 mg 単回経口投与（投与期間 1），Rabeprazole 20 mg QD 経口投与（Day 4～Day 8），Encorafenib 100 mg 単回経口投与（投与期間 2 及び 3）	健康成人	Binimetinib 群：約 6 週間 Encorafenib 群：約 12 週間	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	CMEK162A2103	5.3.3.4-3	薬物動態, 食事の影響, 安全性	12 名	単施設, 非盲検, 無作為化, 3 群, 3 期間, 6 投与順, クロスオーバー試験	Binimetinib： 以下の 3 つの食事状態下でクロスオーバー法による 6 投与順序にて Binimetinib 45 mg 単回経口投与 高脂肪食下 低脂肪食下 空腹時 投与後 8 日間休薬し，次の食事状態で単回経口投与	健康成人	単回投与×3	完了 最終報告書
第 I 相試験 （評価資料）	CMEK162A2105	5.3.3.4-4	薬物動態, 安全性	15 名	非盲検, 1 群 3 期, 固定順序, クロスオーバー試験	期間 1：ミダゾラム 4 mg 単回経口投与（Day 1） 期間 2：ミダゾラム＋Binimetinib，経口投与, Binimetinib 30 mg BID 反復経口投与（Day 3～Day 11），ミダゾラム 4 mg 単回経口投与（Day 10） 期間 3：ミダゾラム＋Binimetinib，経口投与, Binimetinib 30 mg BID 反復経口投与（Day 12～Day 16），ミダゾラム 4 mg 及び朝に Binimetinib 30 mg 単回経口投与（Day 17）	健康成人	19 日間 ミダゾラム：単回投与×3 Binimetinib：15 日間	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の 識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅰ相試験 （評価資料）	ARRAY-818-105	5.3.3.4-5	薬物動態， 安全性	Encorafenib 群：16 名	非盲検， 2 パート 2 期， 固定順序試験	Part 1： 期間 1：Encorafenib 50 mg 単回経口投与（Day 1） 期間 2：Posaconazole 400 mg BID 反復経口投与（Day 1～Day 9），Posaconazole 400 mg BID＋Encorafenib 50 mg，経口投与（Day 7） Part 2： 期間 1：Encorafenib 50 mg 単回経口投与（Day 1） 期間 2：ジルチアゼム塩酸塩 240 mg QD 反復経口投与（Day 1～Day 4），ジルチアゼム塩酸塩 240 mg QD＋Encorafenib 50 mg，経口投与（Day 2） 各パートの各投与間に 7 日間以上の休薬期間を設けた．	健康成人	約 7 週間 Part 1 期間 1：1 日間（単回投与） 期間 2：9 日間 Part 2 期間 1：1 日間（単回投与） 期間 2：4 日間	完了 最終報告書
第Ⅲ相試験 （評価資料）	CMEK162B2301	5.3.5.1-1	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 1：577 名 Combo 450 群：192 名 Encorafenib 群：194 名 ベムラフェニブ群：191 名	多施設共同， 非盲検， 無作為化， 並行群間比較試験	Combo 450 群： Encorafenib 450 mg QD＋Binimetinib 45 mg BID 経口投与 Encorafenib 群： Encorafenib 300 mg QD 経口投与 ベムラフェニブ群： ベムラフェニブ 960 mg BID 経口投与	局所進行切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，その他の理由による投与中止（同意の撤回，追跡不能など）まで継続	継続中 中間報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第Ⅲ相試験 （評価資料）	CMEK162B2301 Part 2 Initial Analysis	5.3.5.1-2	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 2：344 名 Combo 300 群：258 名 Part 2 Encorafenib 群：86 名 Encorafenib 群の解析は，Part 1（194 名）及び Part 2（86 名）を併合し，Encorafenib（Part 1＋Part 2）群（280 名）として実施	多施設共同， 非盲検， 無作為化， 並行群間比較試験	Combo 300 群： Encorafenib 300 mg QD＋ Binimetinib 45 mg BID 経口投与 Encorafenib 群： Encorafenib 300 mg QD 経口投与	局所進行切除不能又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，その他の理由による投与中止（同意の撤回，追跡不能など）まで継続	継続中 中間報告書
第Ⅲ相試験 （評価資料）	CMEK162A2301	5.3.5.1-3	有効性， 薬物動態， 安全性	登録時：402 名 Binimetinib 群：269 名 ダカルバジン群：133 名	多施設共同， 非盲検， 無作為化， 並行群間比較試験	Binimetinib 群： Binimetinib 45 mg BID 経口投与 ダカルバジン群： 3 週間ごとにダカルバジン 1000 mg/m^2 を 30～60 分間かけて静脈内投与	局所進行切除不能又は転移性の NRAS 変異陽性悪性黒色腫患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，死亡，実施医療機関の医師の判断，その他の理由による投与中止（同意の撤回，追跡不能など）まで継続	継続中 中間報告書
第Ⅱ相試験 （評価資料）	CLGX818X2102	5.3.5.2-1	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 1：15 名 Part 2：1 名	多施設共同， 2 パート， 非盲検試験	Part 1： Encorafenib 300 mg/日単剤経口投与（21 日サイクル） Part 2： Encorafenib＋移行前の試験で決定した分子標的薬との併用による経口投与又は Encorafenib 300 mg/日（又は最大耐用量）＋分子標的薬による経口投与（21 日サイクル）	局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者 Part 1：Encorafenib 未治療患者 Part 2：Part 1 で PD した被験者又は他の Encorafenib 単剤投与試験から移行した被験者	Part 1：Encorafenib 単剤投与 Part 2：Encorafenib＋分子標的薬併用投与における BIRC が判定した PD，許容できない毒性の発現，実施医療機関の医師の判断又は同意の撤回まで継続	完了 最終報告書

試験の種類 （評価／参考）	治験実施計画書の 識別コード	試験報告書 を添付した 場所	試験の目的	被験者数	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の 進行状況 報告書の 種類
第Ⅱ相試験 （評価資料）	CLGX818X2109	5.3.5.2-2	有効性， 薬物動態， 安全性	Part 1：158 名 Naïve 群：75 名 Non-naïve 群：83 名 Part 2：43 名 Naïve 群：13 名 Non-naïve 群：30 名	多施設共同， 2 パート， 非盲検試験	Part 1： Encorafenib 450 mg QD＋ Binimetinib 45 mg BID 経口投与 Part 2： Encorafenib 450 mg QD＋ Binimetinib 45 mg BID と BKM120，BGJ398，INC280 又は LEE011 のいずれかを経口投与	局所進行切除不 能又は転移性 BRAF V600 変異 陽性悪性黒色腫 成人患者	BIRC が判定した PD，許容できない毒 性の発現，実施医療 機関の医師の判断又 は同意の撤回による 投与中止まで継続 （Non-naïve 群は 3 週 間以上継続）	継続中 中間報告書
第Ⅱ相試験 （評価資料）	CMEK162X2201	5.3.5.2-3	有効性， 薬物動態， バイオマー カー， 安全性	183 名 NRAS 変異陽性： 117 名（Binimetinib 45 mg BID） BRAF 変異陽性：66 名（Binimetinib 45 mg BID：41 名， Binimetinib 60 mg BID：25 名）	多施設共同， 3 群， 非盲検試験	Binimetinib： Binimetinib 45 mg BID 又は 60 mg BID を反復経口投与	局所進行切除不 能又は転移性 BRAF V600 又は NRAS 変異陽性 悪性黒色腫患者	許容できない毒性の 発現，被験者又は実 施医療機関の医師の 判断による投与中 止，新たな抗腫瘍治 療の開始又は死亡ま で継続	継続中 中間報告書

2.7.6.1 An Open-Label, Randomized, Single Dose, 2-Way Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects（ARRAY-818-102 試験）（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（ARRAY-818-102 試験）

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, Randomized, Single Dose, 2-Way Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Encorafenib in Healthy Adult Subjects
治験実施計画書番号	ARRAY-818-102
治験実施医療機関	米国／1 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人における encorafenib 単回経口投与時の薬物動態に対する高脂肪食の影響を検討する． 副次目的： 健康成人における encorafenib 単回経口投与時の安全性及び忍容性を検討する．
試験デザイン	単一施設，非盲検，無作為割付，単回投与，2×2 クロスオーバー試験
治験方法	本試験は健康成人での encorafenib の薬物動態に対する食事の影響を検討する非盲検，無作為化，2×2 クロスオーバー試験であり，米国の 1 施設で実施された． 試験はスクリーニング期（期間 1 の Day -28～Day -1 を含む），2 投与期及び追跡調査から構成された．被験者は各期の Day -1 から 36 時間までの定められた採血及び／又は Day 2 の試験手順の終了まで実施医療機関に滞在した．被験者は再来院し，投与 48 時間後及び 72 時間後に採血した． 期間 1 の Day 1 に，被験者は 2 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割り付けられた．各投与期の Day 1 に，一晩絶食した後（治療 A）又は高脂肪の朝食開始 30 分後（治療 B）に encorafenib 100 mg（1×100 mg カプセル剤）を単回経口投与し，その後 72 時間薬物動態用検体の採取した．すべての治験薬は約 240 mL の水で経口投与した．各投与期の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた．期間 2 では，各投与群がそれぞれもう一方の治療を期間 1 と同様に実施した． 被験者は追跡調査／試験終了（EOS）手順の実施のため，最終治験薬投与の約 7 日後に再来院し，最終来院後からの有害事象の発現有無を確認した．試験を中止した被験者にも追跡調査／EOS 手順を完了するよう依頼した． 安全性は，臨床的評価及び臨床検査結果の評価を繰り返し行うことにより，試験期間中を通じてモニタリングした． 総試験期間は，試験前及び試験後の評価を含め，約 7 週間であった． 治験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した．
被験者数	計画時： 被験者 28 名が試験を完了するように被験者計 32 名の登録を計画した． 解析時： 期間 2 の投与前に，有害事象により被験者 8 名が脱落した．試験デザインに従い，脱落被験者の代わりに新たな被験者 8 名に投与した．また，期間 2 の期間中に被験者 1 名がプロトコールの逸脱で脱落した．したがって，本試験では被験者計 40 名を登録し，31 名が試験の両投与期を完了した． <u>解析対象集団</u> Pharmacokinetic Population：試験を中止した場合も含め，薬物濃度評価が実施されたすべての被験者

	Evaluable Pharmacokinetic Population：計画したすべての治験薬投与を受け，投与後 4 時間まで嘔吐せず，両期間ともに主要な薬物動態パラメータが得られた被験者 Safety Population：1 回以上の治験薬投与を受けたすべての被験者
対象	健康成人
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす者を登録した. 1. スクリーニング時に 19～60 歳の健康な成人男女又は妊娠する可能性のない成人女性 2. 治験薬投与開始前に 3 カ月以上ニコチン含有製品の使用歴がない非喫煙者 3. スクリーニング時の体格指数が≧18.5 kg/m^2 及び≦32.0 kg/m^2 の者 4. 既往歴，身体検査所見，臨床検査プロファイル，バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要でないと実施医療機関の医師により判断された医学的に健康な者 5. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内の者： a 収縮期血圧：≧90 mmHg 及び≦140 mmHg（座位） b 拡張期血圧：≧40 mmHg 及び≦90 mmHg（座位） c 脈拍数：40～90 回／分（bpm）（座位） 6. 治験薬の投与開始 6 カ月以上前に以下に示すいずれかの避妊手術を受けた妊娠する可能性のない女性 a 子宮鏡下避妊術 b 両側卵管結紮術又は両側卵管摘出術 c 子宮摘出術 d 両側卵巣摘出術［血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値により確認を実施］ 又は治験薬投与開始前に 2 年以上の自然無月経及び閉経状態に一致する血清 FSH 値を示すと判断された閉経後の女性 7. 殺精子剤とともにコンドームを使用すること又は治験薬初回投与から最終投与後 90 日まで性交を控えることを承諾し，同期間中に妊娠させないことと精子提供をしないことを承諾した精管切除術を受けていない男性 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 90 日までの間に精液を介した治験薬の送達を避けるために，性交中にコンドームを使用することに同意した精管切除術した男性 8. 経口薬の投与が可能な者 9. 同意説明文書を理解し，治験実施計画書を自主的に遵守することが可能な者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した. 1. スクリーニング来院時に精神的若しくは法的に意思決定能力がなかった，重大な情緒的問題があった又は試験実施期間中にそれらが予期された者 2. 臨床的に重要な医学的若しくは精神医学的状態又は疾患の既往歴若しくは所見を有すると実施医療機関の医師により判断された者 3. 試験の結果の解釈を妨げる可能性がある又は試験への参加により更なるリスクがもたらされる可能性があると実施医療機関の医師により判断された疾患の既往歴を有する者 4. 治験薬若しくは類縁化合物に対する過敏反応又は特異的反応の既往歴又は所見を有する者 5. 治験薬の吸収に影響を与える可能性のある状態（吸収不良症候群，炎症性腸疾患，胃切除，胃出血，胃バイパス，胆嚢摘出術など）を有する者 6. 妊娠する可能性のある女性 7. 妊娠中又は授乳中の女性 8. スクリーニング時又は入院時に尿中薬物又はアルコール検査の結果が陽性を示した者 9. 治験薬投与開始前 2 年以内にアルコール中毒又は薬物乱用の既往歴若しくは所見を有する者 10. スクリーニング時に尿中コチニン検査で陽性を示した者 11. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）検査で陽性を示した者 12. 治験薬投与開始前 7 日以内に活動性感染症状又は発熱性疾患（消化管，気

	管支肺又は泌尿など）の所見を有する者 13. 以下に示す医薬品の使用を控えることができない又は使用が見込まれる者 ・ 治験薬の投与開始前 14 日から試験中に，処方薬及び市販薬，ビタミン類，漢方薬及び栄養補助食品，グレープフルーツ／グレープフルーツ含有製品並びにダイダイ／ダイダイ含有製品などの使用．なお，ホルモン補充療法は許容した．試験期間中のアセトアミノフェン（24 時間につき 1 g まで）及びイブプロフェン（24 時間につき 800 mg まで）の使用は許容した． ・ 治験薬の投与開始前 28 日から試験中に，チトクローム P450（CYP）酵素及び／又はセイヨウオトギリソウなどの P-糖蛋白質の強力な誘発剤として知られる医薬品の使用．治験薬との薬物動態学的及び薬力学的相互作用の欠如を確認するため，適切な情報を実施医療機関の医師又はその指名者に相談することとした． 14. 治験薬投与開始前 28 日以内及び試験中に，試験に適さない食事を摂取したと実施医療機関の医師により判断された者 15. 乳糖不耐症である者 16. 次のいずれかに該当する起立性低血圧を有する者： a 収縮期血圧＞20 mmHg の低下又は拡張期血圧＞10 mmHg の低下，かつ脈拍＞20 bpm の上昇（立位）が認められる． b バイタルサインを問わず，起立性低血圧（浮動性めまい，失神，など）の臨床所見／症状がある． 17. 治験薬投与開始前 56 日以内に献血を行った又は大量に失血した者 18. 治験薬投与開始前 7 日以内に血漿供血を行った者 19. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は所見を有する者又は RVO の危険因子を有する者（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症，過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など） 20. 治験薬投与開始前 28 日以内に別の試験に参加していた者．28 日間は，以前の試験の最終採血日又は最終投与日のいずれか遅い日から，本試験の期間 1 の Day 1 までの期間とした
被験薬 用量及びロット番号	encorafenib 100 mg：カプセル剤 バッチ番号：DP-ARR15-104-A
投与方法	治療 A では，一晩絶食した後，Day 1 の hour 0 に encorafenib 100 mg（1×100 mg カプセル剤）を単回経口投与した． 治療 B では，Day 1 の hour 0，すなわち高脂肪食の朝食開始 30 分後に encorafenib 100 mg（1×100 mg カプセル剤）を単回経口投与した． 治験薬はすべて約 240 mL の水とともに投与した．
治験期間	試験期間は，試験前及び試験後の評価を含め，約 7 週間であった．2 つの投与期はそれぞれ約 4 日間であり，両投与日の間（すなわち，各期の Day 1 の間）には 7 日間の休薬期間を設けた．被験者は，追跡調査／EOS 手順のため，治験薬最終投与約 7 日後に実施医療機関に再来院した．
併用療法	被験者は治験薬投与開始前 14 日間（又はセイヨウオトギリソウなどの CYP 及び／又は P-糖蛋白質誘導剤については 28 日間）から試験期間中は，処方薬及び市販薬（一般用医薬品など），ビタミン類，漢方薬並びに栄養補助食品を摂取しないこととした．ホルモン補充療法は禁止対象外とした．試験期間中，アセトアミノフェン（24 時間あたり≦1 g）及びイブプロフェン（24 時間あたり≦800 mg）は実施医療機関の医師の判断により認められた． プロトコールの逸脱が生じた場合，当該被験者が試験への参加を継続するか否かは，治験薬を投与した時間とその薬理作用に基づき，実施医療機関の医師が個別に判断した． 試験期間中に被験者が服用したすべての薬物を記録することとした．
評価基準	薬物動態： すべての被験者は予定した時点で採血し，血漿中 encorafenib 濃度を測定した． 必要に応じて，血漿中 encorafenib 濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した：0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC24h），0 時間から定量限界を超えた濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUClast），0 時間から無限大時間までの血

	漿中濃度－時間曲線下面積（AUCinf），AUC 外挿部分が AUCinf に占める割合（AUC%extrap），最高血漿中濃度（Cmax），最高濃度到達時間（Tmax），消失速度定数（kel），消失半減期（T1/2），全身クリアランス（CL/F）及びみかけの分布容積（Vz/F）． 安全性： 安全性については，臨床検査，身体的検査，バイタルサイン，眼科学的検査，12 誘導心電図及び有害事象によって評価した．
統計的手法	薬物動態： <u>要約統計量</u> Pharmacokinetic Population のすべての被験者について，血漿中 encorafenib 濃度を被験者ごとに表に示し，被験者数（n），算術平均値（平均値），標準偏差（SD），変動係数（CV%），平均値の標準誤差（SEM），最小値，中央値，最大値，幾何平均値（GM），幾何変動係数（GCV，幾何 CV%）及び 95%信頼区間（CI）などの要約統計量を，各試験で計画した採血時点ごとに算出した．除外した被験者のデータも表に示したが，要約統計量からは除外されており，その旨を表に記載した．定量限界未満（BLQ）であった値はすべて，「BLQ」として表中に示し，その旨を脚注に記載した． 血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（必要に応じ AUC24h，AUClast，AUCinf，AUC%extrap，Cmax，Tmax，kel，T1/2，CL/F 及び Vz/F）を表に示し，Pharmacokinetic Population を対象として，それぞれの投与群別に要約統計量（n，平均値，SD，CV%，SEM，最小値，中央値，最大値，GM，GCV 及び 95%CI）を算出した．除外された被験者のデータも被験者ごとに表に示したが，要約統計量からは除外し，その旨を表に記載した． <u>分散分析</u> 食事の影響（主要目的）を評価するため，血漿中 encorafenib の曝露量の薬物動態パラメータ（AUC24h，AUClast，AUCinf 及び Cmax）を対数変換し，線形混合効果モデルにより解析した．固定効果として群，順序，投与期，投与法［encorafenib（空腹時），encorafenib（食後）］及び投与法と投与群の交互作用の効果を含め，変量効果として被験者の効果を含めた．自由度及び標準誤差の調整には Kenward-Roger の調整法を用いた．順序の効果を有意水準 10%で検定した．投与法と投与群の交互作用が有意水準 5%で統計学的に有意でない場合，交互作用の項は当該モデルから除外した．各解析では，投与法効果の最小二乗平均（LSM），投与法効果の LSM［encorafenib（食後） vs. encorafenib（空腹時）］間の差及びその差に対応する両側 90%CI を算出した．これらを指数変換し，幾何平均値の比（GMR）及びその 90%CI を得た．GMR は空腹時に対する食後投与時の比として算出した． <u>ノンパラメトリック解析</u> Encorafenib の Tmax の中央値の差（用法間の差）及びその 90%CI をノンパラメトリック法により算出した．順序，投与期及び用法の効果が等しいとした仮説を検定した．用法間の差の中央値及びその 90%CI を算出した． 安全性： 副次目的を評価するため，報告されたすべての有害事象を国際医薬用語集（MedDRA） ver. 18.1 を用いて読み替えた．すべての有害事象について，報告用語，基本語（PT），重症度，治験薬との関連性及び処置を含め，被験者ごとに一覧表に示した．有害事象は器官別大分類（SOC），PT ごとに一覧表に示した．試験期間中に記録されたすべての併用薬は，世界保健機関（WHO）Drug Dictionary，Version 01 SEP 2015 によりコード化し，一覧表に示した．臨床検査結果の数値については，検査時点ごとに要約統計量（n，平均，SD，中央値，最小値及び最大値）を報告し，ベースラインからの変化量も同様に要約した．また，臨床検査結果において正常範囲から外れたシフトを記載したシフトテーブルを示した．正常範囲から外れ，臨床的に重要な臨床検査値は被験者ごとに一覧表に示した．すべての臨床検査結果を被験者ごとの一覧表に示した．座位でのバイタルサイン変数と測定時点ごとのベースラインからの変化量について要約統計量（n，平均，SD，最小値，中央値及び最大値）を示した．すべてのバイタルサインの結果を被験者ごとの一覧表に示した．心電図の個々の結果及

	び 3 回測定の平均結果並びに測定時点ごとのベースラインからの変化量について，要約統計量（n，平均，SD，中央値，最小値及び最大値）を示した．すべての心電図の結果を被験者ごとの一覧表に示した．

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ARRAY-818-102 試験）

Study Procedures [a]	S [b]	Study Days in Each Period [c]																				FU/EOS [d]
Days →		-1	1																2		3	4	
Hours →		C-I [e]	0	0.25	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	5	6	8	10	12	24	36	48	72	
Administrative Procedures																						
Informed Consent	x																					
Inclusion/Exclusion Criteria	x	x																				
Medical History	x																					
Safety Evaluations																						
Full Physical Examination [f]	x																					x [h]
Height	x																					
Weight	x	x [g]																				
Vital Signs (HR & BP)			x [i]			x		x							x			x				
Vital Signs (RR & T)	x		x [i]																			x [h]
Orthostatic Vital Signs (HR & BP)	x																					x [h]
Triplicate 12-Lead ECG [j]	x		x [i]			x																x [h]
Ophthalmic Examination [k]	x																					x [h]
Hem, Serum Chem, [l] and UA	x	x																				x [h]
Serum Pregnancy Test (females only)	x	x																				x [h]
Serum FSH [m]	x																					
Urine Drug and Alcohol Screen	x	x																				
Urine Cotinine Screen	x																					
HIV/Hepatitis Screen	x																					
Adverse Events Monitoring		x																				
Concomitant Medication Monitoring	x	x																				
Study Drug Administration / Pharmacokinetics																						
Encorafenib Administration			x																			
Blood for Encorafenib Pharmacokinetics			x [n]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Other Procedures																						
Confinement in the CRU		x																				
Visit and Return Visits	x																			x	x	x

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（ARRAY-818-102 試験）（続き）

a. For details on Procedures, refer to Section 11 of the protocol [Appendix 16.1.1].
b. Screening occurred from Days -28 to -1 of Period 1, inclusive.
c. Each dose was separated by a washout period of at least 7 days.
d. Subjects returned to the CRU approximately 7 days after the last study drug administration for FU/EOS procedures, and to determine if any AE had occurred since the last study visit. Subjects who terminated the study early were required to complete the FU/EOS procedures.
e. Subjects were admitted to the CRU on Day -1, at the time indicated by the CRU.
f. A full physical examination was performed at screening and at the FU/EOS visit (or upon early termination from the study). A symptom-driven physical examination may have been performed at other times at the PI's discretion.
g. Performed in Period 1 only.
h. Performed at the FU/EOS visit or upon early termination from the study.
i. Performed within 24 hours prior to dosing.
j. All ECGs were triplicate, 10-second, 12-lead ECGs. Timing and recording technique for ECGs was standardized for all subjects. Subjects were required to lie quietly in a supine position with minimal movement and minimal exposure to noise and other environmental stimuli prior to and during ECG extraction.
k. Performed for all subjects at scheduled time points. If clinically indicated during the study, an unscheduled assessment may have been conducted at any time at the discretion of the PI.
l. Samples for serum chemistry were obtained following a fast of at least 8 hours; however, in case of dropouts or rechecks, subjects may not have fasted for 8 hours before the serum chemistry sample was taken.
m. Only for female subjects with bilateral oophorectomy and/or postmenopausal status.
n. Performed prior to dosing.

Abbreviations: BP = Blood pressure, C-I = Check-in, Chem = Chemistry, CRU = Clinical research unit, ECG = Electrocardiogram, EOS = End-of-Study, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, PI = Principal Investigator, RR = Respiratory rate, S = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.

出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ARRAY-818-102 試験）Table 9-1］

2.7.6.1.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1-3 に示した.

40 名の被験者が本試験に登録され，無作為化された．そのうち 31 名の被験者が試験を完了し，9 名の被験者が投与を中止した．なお，期間 2 の投与前に，有害事象により被験者 8 名が脱落し，試験デザインに従い，被験者 8 名を補充した.

表 2.7.6.1-3 被験者の内訳（ARRAY-818-102 試験）

	Sequence		
Disposition	**AB**	**BA**	**Overall**
Dosed	19	21	40
Completed	16 (84%)	15 (71%)	31 (78%)
Discontinued	3 (16%)	6 (29%)	9 (23%)
Adverse Event	1 (5%)	5 (24%)	6 (15%)
Non-Compliance	0 (0%)	1 (5%)	1 (3%)
Other	1 (5%)	0 (0%)	1 (3%)
Personal Reason	1 (5%)	0 (0%)	1 (3%)

Treatment A: 100 mg encorafenib (1 x 100mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1 following an overnight fast
Treatment B: 100 mg encorafenib (1 x 100mg capsule) administered at Hour 0, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ARRAY-818-102 試験）Table 10-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.1-4 に示した

人口統計学的及び他の基準値の特性は治療 A→B 群及び治療 B→A 群で概ね類似していた.

表 2.7.6.1-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-818-102 試験）

		Sequence		
Trait	**Category/Statistics**	**AB**	**BA**	**Overall**
Gender	Female	2 (11%)	7 (33%)	9 (23%)
	Male	17 (89%)	14 (67%)	31 (78%)
Race	Black or African American	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)
	White	18 (95%)	19 (90%)	37 (93%)
	White, Black or African American	0 (0%)	1 (5%)	1 (3%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	2 (11%)	2 (10%)	4 (10%)
	Not Hispanic or Latino	17 (89%)	19 (90%)	36 (90%)
Age (yrs)	n	19	21	40
	Mean	42.4	43.7	43.1
	SD	12.06	11.65	11.71
	Median	45.0	46.0	46.0
	Minimum	24	22	22
	Maximum	58	60	60
Weight (kg)	n	19	21	40
	Mean	88.95	79.14	83.80
	SD	12.821	13.834	14.094
	Median	88.70	77.50	84.20
	Minimum	65.2	59.5	59.5
	Maximum	109.3	107.4	109.3
Height (cm)	n	19	21	40
	Mean	178.7	173.9	176.2
	SD	7.82	7.42	7.89
	Median	179.0	173.0	176.0
	Minimum	165	161	161
	Maximum	192	186	192
BMI (kg/m²)	n	19	21	40
	Mean	27.815	26.038	26.882
	SD	3.3576	3.5641	3.5390
	Median	29.460	25.120	26.775
	Minimum	21.83	20.27	20.27
	Maximum	31.76	31.71	31.76

Treatment A: 100 mg encorafenib (1 x 100mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1 following an overnight fast
Treatment B: 100 mg encorafenib (1 x 100mg capsule) administered at Hour 0, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1
BMI = Body mass index
Age is calculated at the time of first dosing
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ARRAY-818-102 試験）Table 11-1］

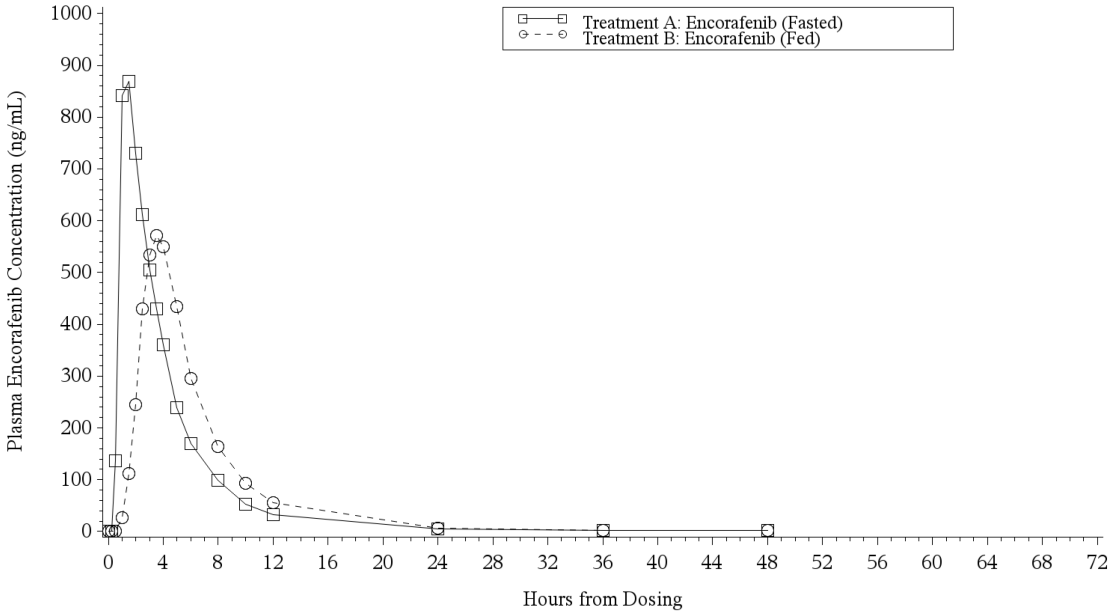
3）　治験薬の投与状況

40 名の被験者が本試験に登録され，治験薬を 1 回以上投与され，安全性の解析対象とされた．すべての被験者は治療の順序（A→B 又は B→A）のいずれかに無作為に割り付けられた．31 名の被験者が治験実施計画書に従って治療 A 及び B の両方で治験薬の投与を受けた．

2.7.6.1.3 薬物動態の結果

空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib 濃度の算術平均値の推移を図 2.7.6.1-1 に，空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-5 に示した.

図 2.7.6.1-1 空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib 濃度の算術平均値（ARRAY-818-102 試験）



出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ARRAY-818-102 試験）Figure 11-1］

表 2.7.6.1-5　空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-102 試験）

	Encorafenib (Fasted)		Encorafenib (Fed)	
Pharmacokinetic Parameter	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	n
AUC0-24 (ng*hr/mL)	3114 (41.3)	31	2989 (37.8)	31
AUC0-last (ng*hr/mL)	3129 (41.9)	31	3018 (38.6)	31
AUC0-inf (ng*hr/mL)	3121 (42.3)	30	3034 (38.4)	31
AUC%extrap	0.4803 ± 0.36313	30	0.5221 ± 0.31414	31
Cmax (ng/mL)	961.5 (32.9)	31	621.0 (45.2)	31
Tmax (hr)	1.495 (0.997, 3.49)	31	3.499 (2.00, 5.00)	31
Kel (1/hr)	0.1878 ± 0.081389	30	0.1570 ± 0.060414	31
T1/2 (hr)	4.790 ± 3.7930	30	5.612 ± 3.6862	31
CL/F (L/hr)	34.64 ± 14.209	30	35.13 ± 12.535	31
Vz/F (L)	226.1 ± 207.19	30	261.7 ± 162.61	31

Encorafenib (Fasted): 100 mg encorafenib (1 x 100 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1 following an overnight fast
Encorafenib (Fed): 100 mg encorafenib (1 x 100 mg capsule) administered at Hour 0, 30 minutes after the start of a high-fat breakfast on Day 1
Subjects c-001～009* were excluded from summary statistics as they did not complete the study.
Tmax is presented as Median (Minimum, Maximum)
AUC%extrap, Kel, T1/2, CL/F, and Vz/F are presented as Mean ± SD.
n = Number of observations used in the analysis; GM = Geometric Mean; GCV = Geometric coefficient of variation
AUC0-24 = AUC24h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ARRAY-818-102 試験）Table 11-2］

食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したとき，encorafenib の AUC は，空腹時と同程度であった．食後投与時の encorafenib の吸収速度は空腹時と比較して遅く，空腹時と比較して，食後投与時の Tmax の中央値は 2 時間遅延し，Cmax は低値を示した．Encorafenib の T1/2，CL/F 及び Vz/F の算術平均値は，空腹時と食後投与時で同程度であった．

空腹時及び食後投与時に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.1-6 に要約した．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.1-6　空腹時及び食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-818-102 試験）

	Encorafenib (Fed) (Test)		Encorafenib (Fasted) (Reference)			Confidence Interval	Intra-subject
Pharmacokinetic Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	90% Confidence	CV%
AUC0-24 (ng*hr/mL)	2893	31	3035	31	95.33	91.17 - 99.67	10.29
AUC0-last (ng*hr/mL)	2915	31	3043	31	95.81	91.66 - 100.14	10.20
AUC0-inf (ng*hr/mL)	2933	31	3058	30	95.91	91.62 - 100.39	10.33
Cmax (ng/mL)	601.5	31	940.1	31	63.97	57.73 - 70.90	23.99

Encorafenib (Fasted): 100 mg encorafenib (1 x 100 mg capsule) administered at Hour 0 on Day 1 following an overnight fast (Reference)
Encorafenib (Fed): 100 mg encorafenib (1 x 100 mg capsule) administered at Hour 0, 30 minutes after the start of a highfat breakfast on Day 1 (Test)
Subjects c-001～009* were excluded from statistical analysis as they did not complete the study.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the linear mixed-effects model.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1)
n = Number of observations used in the analysis.
AUC0-24 = AUC24h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.1.1-1（ARRAY-818-102 試験）Table 11-3］

本試験の結果では，encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの encorafenib の AUC に対する食事の影響は認められなかった．しかし，食後投与時の encorafenib の Cmax は，空腹時と比較して約 36%低値を示した．

空腹時及び食後投与時の encorafenib の Tmax の差［encorafenib（食後）－encorafenib（空腹時）］についてのノンパラメトリック解析では，中央値は 2.253［90%CI（2.002，2.516）］であった（p<0.0001）．これらの結果から，空腹時及び食後投与時の encorafenib の Tmax に有意な差が認められた．

2.7.6.1.4　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 18.1 を用いて読み替えた．

（1）　有害事象の要約

本試験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった．被験者 6 名は有害事象のため試験を中止し，被験者 1 名はバイタルサインが基準値の範囲外となったため中止した．全体として，計 227 件の有害事象が 95%（38/40 名）の被験者に報告され，空腹時の encorafenib 投与で 79%（27/34 名），食後の encorafenib 投与で 92%（34/37 名）に認められた．

＊新薬承認情報提供時に置換

（2） 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.1.6-1 及び表 2.7.6.1.6-2 に示した.

10%以上の被験者に発現した有害事象は潮紅 83%（33/40 名），頭痛 73%（29/40 名），熱感及び錯感覚の各 25%（10/40 名），悪心 18%（7/40 名），感覚障害 15%（6/40 名），知覚過敏 13%（5/40 名）並びに悪寒，皮膚疼痛及びそう痒症が各 10%（4/40 名）であった. その他のすべての有害事象はそれぞれ 8%（3/40 名）以下の被験者に認められた. すべての有害事象は重症度が軽度（Grade 1）であった. 実施医療機関の医師により，95%（38/40 名）の被験者に発現した 212 件は治験薬との因果関係が否定できないと判断され，30%（12/40 名）の被験者に発現した 15 件は治験薬との因果関係はなしと判断された. 上記の有害事象は既知の encorafenib 安全性プロファイルと一致した.

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中に死亡の報告はなかった.

（2） その他の重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった.

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

試験期間中に 6 名の被験者が有害事象のため投与を中止した.

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

該当なし.

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

血液学的検査及び血液生化学検査パラメータは投与後のすべての時点で基準値の範囲内にあり，ベースラインからの変化はわずかであった.

（2） 尿検査

尿検査パラメータは投与後のすべての時点で基準値の範囲内にあり，ベースラインからの変化はわずかであった.

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，心電図，臨床検査，眼科学的検査及び身体的検査に関する他の安全性評価において特記すべき所見は認められなかった.

すべてのバイタルサインパラメータの平均値（収縮期血圧及び拡張期血圧，脈拍数，呼吸数及び体温）は投与後のすべての時点で基準値の範囲内であった.

投与後のすべての測定時点で平均収縮期血圧の低下が認められ，空腹時の encorafenib 投与では最大－12.1 mmHg の低下，食後の encorafenib 投与では最大－10.5 mmHg の低下が Day 2 に認められた.

大半の投与後時点で平均脈拍数の増加が認められ，食後の encorafenib 投与で最大 10.9 回／分（bpm）の増加が Day 2 に認められた.

被験者 1 名は軽度（Grade 1）の血圧上昇のため，期間 2 の Day 1 に投与を中止した.

2.7.6.1.5 結論

Encorafenib 100 mg を単回経口投与したとき，encorafenib の AUC に対する食事の影響は認められなかった．しかし，空腹時に比べ，食後投与時の Tmax は約 2 時間延長し，Cmax が減少したことから，食事摂取における encorafenib の吸収速度の低下が示唆された.

空腹時又は食後に encorafenib 100 mg を単回経口投与したとき，有害事象を発現した被験者の割合は 95%（38/40 名，227 件）であり，そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は 95%（38/40 名，212 件）であった．これらすべての有害事象が軽度（Grade 1）であったこと，並びに死亡及び重篤な有害事象が認められなかったことから，encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの安全性と忍容性に大きな問題はないと考えられた.

2.7.6.2 A randomized, single-center, open-label, two-sequence, two-period cross-over study to investigate the relative bioavailability of MEK162 Novartis CSF and Array CSF following a single oral dose given as 3 x 15 mg tablets in healthy subjects（CMEK162A2101J 試験）（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（CMEK162A2101J 試験）

項目	内容
治験の標題	A randomized, single-center, open-label, two-sequence, two-period cross-over study to investigate the relative bioavailability of MEK162 Novartis CSF and Array CSF following a single oral dose given as 3 x 15 mg tablets in healthy subjects
治験実施計画書番号	CMEK162A2101J
治験実施医療機関	米国／1 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日） 治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 空腹状態の健康成人男性を対象に，binimetinib の Array 社提供型（ACSF）フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠と比較して，Novartis 社提供型（NCSF）フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する． 副次目的： 健康成人男性を対象に，binimetinib の ACSF フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠と比較して，NCSF フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，2 投与順序，2 期クロスオーバー試験
治験方法	空腹状態の健康成人男性を対象に，ACSF フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠（ACSF 群）と比較した NCSF フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠（NCSF 群）の相対的バイオアベイラビリティを評価した． 本試験には，32 名［Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）における 1 投与順序に 16 名］以上の評価可能な被験者を得るため，約 36 名の被験者を登録することとした．評価可能な被験者が 32 名未満であった場合には，登録期間終了時点で中止した被験者の交代を可能とした．被験者を 2 投与順序のうちの 1 つに無作為化し，各治験薬投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設け，2 つの連続する投与期間に投与を実施した．各投与順序には 18 名の被験者を登録した． 被験者は，クロスオーバー法により以下の治験薬投与を受けた． ・ Treatment A：NCSF フィルムコーティング錠 45 mg 単回経口投与（15 mg ×3 錠） ・ Treatment B：ACSF フィルムコーティング錠 45 mg 単回経口投与（15 mg ×3 錠） 本試験は最大 21 日間のスクリーニング期間，2 つのベースライン期間（各投与期間の前日）及び 2 つの投与期間から構成された．最終評価は，治験薬最終投与から約 72 時間後である Day 12 に実施した．治験薬最終投与の 30 日後に安全性追跡調査のための電話連絡及び試験終了評価を実施した．すべてのベースライン時（Day -1）の安全性評価結果は，治験薬投与前には利用可能とした．各被験者の投与開始日から最終評価日までの期間は約 2 週間であった． 血漿中 binimetinib 濃度測定のため，Day 1 及び Day 9 の各治験薬投与後 72 時間まで血液検体を連続して採取した． 治験スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した．

<table>
<tr><td></td><td>投与順序 1 及び投与順序 2 における投与方法（計画時）
<table>
<tr><th></th><th>Period 1 (Day 1)</th><th>Washout period (Days 2-7)</th><th>Period 2 (Day 9)</th></tr>
<tr><td>Sequence 1 (n=18)</td><td>3 x 15-mg NCSF tablets (Treatment A)</td><td>Washout</td><td>3 x 15-mg ACSF tablets (Treatment B)</td></tr>
<tr><td>Sequence 2 (n=18)</td><td>3 x 15-mg ACSF tablets (Treatment B)</td><td>Washout</td><td>3 x 15-mg NSF tablets (Treatment A)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時（無作為化される被験者）：
・ 36 名（投与順序 1：18 名，投与順序 2：18 名）
登録時：
・ 37 名（投与順序 1：18 名，投与順序 2：19 名）
解析時：
・ 無作為化された被験者：37 名（投与順序 1：18 名，投与順序 2：19 名）
・ 治験薬を投与された被験者：37 名（投与順序 1：18 名，投与順序 2：19 名）</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>18～65 歳の健康成人男性</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>以下のすべての選択基準を満たす者を登録した．
1. スクリーニング開始前に文書による同意が得られた者
2. 18 歳以上 65 歳以下の健康成人男性
3. 体格指数（BMI）が 18～29.9 kg/m^2 で，体重が≧50 kg 及び＜100 kg である者
4. 5 分以上の仰臥位安静後のバイタルサインが以下の範囲内である者
・ 収縮期血圧：≧90 mmHg，≦140 mmHg
・ 拡張期血圧：≧50 mmHg，≦90 mmHg
・ 脈拍数：50～90 回／分
・ 口腔内体温：35.0℃～37.5℃
・ 起立性低血圧は 5 分間の起立後，以下の基準に基づき除外された．
・ 収縮期血圧：＞20 mmHg 低下又は拡張期血圧：＞10 mmHg 低下
・ バイタルサインを問わない起立性低血圧の臨床徴候／症状（浮動性めまい，失神など）
5. 以下に定義した十分な臓器機能を有する者．ただし，実施医療機関の医師が臨床的に重要ではないと判断した場合を除く．
・ 総ビリルビンが基準値上限以下
・ アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びアルカリホスファターゼ（ALP）が基準値上限以下
・ 血清クレアチニンが基準範囲内
・ 血清アミラーゼ及びリパーゼが基準値上限以下
6. 臨床検査値が以下の範囲である者（スクリーニング及び各ベースライン値をサプリメントにより基準範囲内に是正した者）
・ カリウムが基準範囲内
・ マグネシウムが基準範囲内
・ リンが基準範囲内
・ カルシウムが基準範囲内
7. 実施医療機関の医師とのコミュニケーションが良好で，かつ試験の要件を遵守できる者
8. 食事及び水分の制限に従うことのできる者（投与開始前 21 日から試験完了後 48 時間）
9. 妊娠する可能性のある女性パートナーを伴う男性については，試験中及び治験薬の投与中止後 1 カ月間にわたり，効果の高い避妊法の使用又は禁欲ができる者．効果の高い避妊法として以下の方法を推奨した：男性被験者にはコンドーム及び女性パートナーには殺精子剤付きの子宮内避妊具若しくは経口又はインプラントホルモン避妊法</td></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>以下のいずれかの基準に該当する者は除外した．
1. 女性
2. 許容できない安全性リスク又は治験実施計画書の遵守に影響を及ぼす可能</td></tr>
</table>

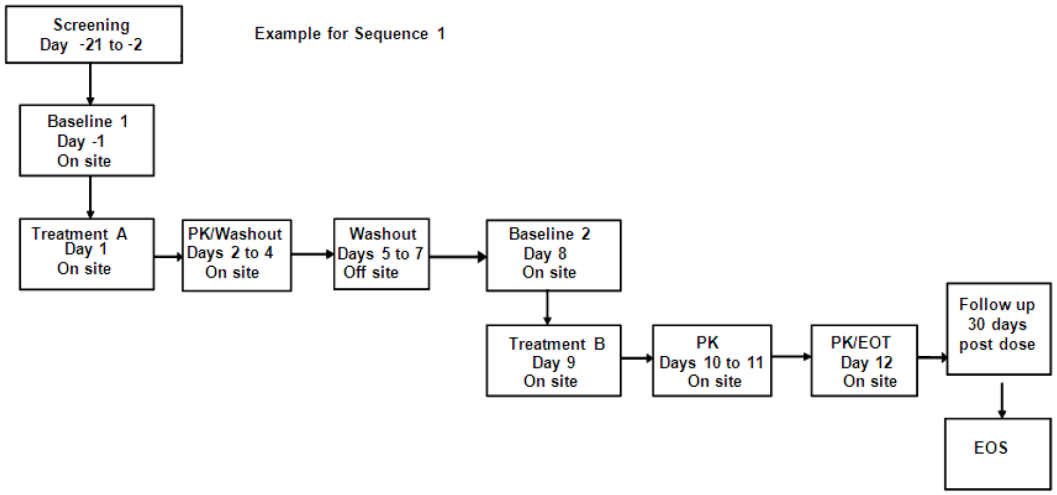
	性のあるその他の重度及び／又はコントロール不良の合併症（コントロール不良の糖尿病，活動性又はコントロール不良の感染症など）を有する者 3. 臨床的に重要な心電図異常の既往又は QT 延長症候群の家族歴（祖父母，両親及び兄弟姉妹）を有する者 4. 以下のうちのいずれか 1 つを含む心機能障害を有する者： ・ マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーの測定による左室駆出率（LVEF）＜50%又は実施医療機関内の基準値下限（どちらか高い方） ・ 心電図による QT 間隔の測定不能 ・ 完全左脚ブロック ・ 心室ペーシングペースメーカーの使用 ・ 先天性 QT 延長症候群又は既知の QT 延長症候群の家族歴 ・ 臨床的に重要な心室又は心房の頻脈性不整脈の既往歴又は現病歴 ・ 臨床的に重要な安静時徐脈（＜50 回／分） ・ 臨床診断された心筋梗塞の既往歴 ・ 不安定狭心症の既往歴 ・ 構造異常（すなわち，心筋症）の既往歴 ・ その他の臨床的に重要な心血管疾患（うっ血性心不全，アテローム性動脈硬化症，不安定高血圧又はコントロール不良の高血圧など） ・ 心電図異常は以下のように定義した； ・ PR 間隔：＞220 ms，QRS 幅：＞110 ms，Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）：＞450 ms ・ すべての ST/T 波異常 ・ 臨床的に重要で，被験者の安全性又は試験に影響を及ぼす可能性があると実施医療機関の医師が判断したすべての心房又は心室不整脈 ・ すべての心臓の刺激伝導系異常 5. 失神又は起立性低血圧の既往歴を有する者 6. 薬物の吸収，分布，代謝若しくは排泄に対して影響を及ぼす可能性がある又は試験に参加することで危険にさらされる可能性がある外科的若しくは内科的疾患のある者．実施医療機関の医師は以下を根拠の指針とした： ・ 炎症性腸症候群，胃炎，潰瘍，胃腸又は直腸出血の既往歴 ・ 胃切除術，胃腸吻合術，胆嚢摘出術又は腸切除などの消化管大手術の既往歴 ・ 膵損傷又は膵炎の既往歴又は臨床的根拠 ・ ALT，AST，GGT，ALP 若しくは血清ビリルビンなどの肝機能検査値異常で示された肝疾患又は肝障害 ・ 腎機能障害の既往歴若しくはクレアチニン又は血中尿素窒素（BUN）値の増加で示される腎機能障害 ・ スクリーニング時における尿路閉塞又は排泄困難の根拠 ・ 登録時における好中球数＜1500/μL 又は血小板数＜100000/μL 7. 自律神経機能異常又はギルバート症候群の既往歴を有する者 8. ヒト免疫不全ウイルス感染症検査（ELISA 法及び Western Blot 法）の結果が陽性である免疫不全の既往歴を有する者 9. 治験薬投与開始前 2 週間以内に重要な疾患に罹患した者 10. 臨床的に重要である薬物アレルギーの既往歴を有する者；アトピー性アレルギーの既往歴（喘息，蕁麻疹及び湿疹性皮膚炎） 11. B 型肝炎表面抗原又は C 型肝炎ウイルスの検査陽性の者 12. 処方薬又は市販薬，ビタミン剤，サプリメント及び漢方薬を治験薬投与開始前 2 週間以内に使用した者 13. 中心性漿液性網膜症（CSR），網膜静脈閉塞症（RVO）若しくは眼症の既往歴又はベースライン時の眼科学的検査による評価で CSR/RVO のリスク因子［乳頭陥凹，視野欠損，眼圧（IOP）＞21 mmHg など］とされるこれらの疾患に罹患している者 14. 治験薬投与開始前 4 週間以内若しくは地域の条例の定めがある場合には求められる期間より長期間又は投与した治験薬の半減期の 7 倍以内（いずれかの長い方）に臨床試験に参加した者．Binimetinib の臨床試験に参加した

	被験者は，どのような剤型であってもベースライン前には 3 週間の休薬期間が完了していることとした． 15. 治験薬投与開始前 4 週間以内に 400 mL 以上の献血又は失血した者 16. 治験薬投与開始前 7 日間及び試験期間中にグレープフルーツ，ザクロ，スターフルーツ及びダイダイの摂取を避けることに承諾できない者．これらの果物を含有するジュース及び製品も禁止した． 17. 喫煙者（直近 30 日以内にタバコ製品又はニコチン含有製品を使用した者）．喫煙者とは，過去 30 日間に喫煙したことを申告した者又はコチニン検査で尿中コチニンがカットオフ値を超えた者と定義した． 18. 治験薬投与開始前 1 カ月以内にアルコール及び／又は薬物乱用が確認された又はスクリーニング若しくはベースライン評価で実施した臨床検査で乱用の証拠が示された者 19. 治験実施計画書の要件，指示及び試験に関連する制約，試験の本質，範囲及び起こり得る結果を理解することができない者 20. 治験実施計画書の要件，指示及び試験に関連する制約を遵守できない者：例えば，非協力的な態度，追跡調査のために来院できない，精神疾患及び試験の完了が不可能な者 21. 実施医療機関の医師，治験アシスタント，薬剤師，治験コーディネーター，その他のスタッフ又は試験の実施に直接関連する関係者 22. 社会的に弱い立場にある者［例えば，拘束中の者，軍人及び Novartis 又は Contract Research Organization（CRO）の社員］
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib 15 mg：経口用 NCSF フィルムコーティング錠 ロット番号：12-5775CH
投与方法	Binimetinib NCSF フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠（総用量 45 mg）又は binimetinib ACSF フィルムコーティング錠 15 mg×3 錠（総用量 45 mg）を，7 日間以上の休薬期間を設け，一晩（10 時間以上）の絶食後に単回経口投与した． 治験薬服用時の 240 mL の水以外は，投与前 1 時間から投与後 2 時間まで水分を摂取しないものとした． 被験者に処方，調剤されたすべての投与量及び試験期間中のすべての投与量の変更は，Dosage Administration Record 電子症例報告書（eCRF）に記録した． 実施医療機関の医師は，治験薬を処方通りに完全に服用するよう被験者に指示し，被験者の安全性及び試験の信頼性には良好なコンプライアンスが必要なことを主張することでコンプライアンスの向上に努めた． 治験薬の投与方法を図 2.7.6.2-1 に示した．
治験期間	スクリーニング期間，休薬期間及び追跡期間を含む 2 期クロスオーバー試験 ・ スクリーニング期間：Day -21～Day -2（20 日間） ・ ベースライン 1 及び 2：Day -1 及び Day -8（1＋1 日間） ・ Treatment A 及び B：Day 1 及び Day 9（1＋1 日間） ・ 薬物動態／休薬期間（投与 A 後）：Day 2～Day 7（6 日間） ・ 薬物動態／治験終了日（投与 B 後）：Day 10～Day 12（3 日間） ・ 追跡期間（治験終了日以降）：30 日間
併用療法	有害事象の治療に必要な場合を除き，投与開始から最終評価終了まで治験薬以外の薬剤の使用を禁止した．
評価基準	有効性： 有効性は評価しなかった． 薬物動態： ・主要評価項目：各製剤おける binimetinib の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC），0 時間から無限大時間までの AUC（AUCinf），0 時間から 72 時間までの AUC（AUC72h），0 時間から最終測定時点までの AUC（AUClast），最高血漿中濃度（Cmax）及び Cmax 到達時間（Tmax）．採血は，Day 1 及び Day 9 の治験薬投与前（0 時間）及び投与後 0.5，0.75，1，1.25，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，24 時間（Day 2），36 時間（Day 2），48 時間（Day 3）及び 72 時間（Day 4）（±5 分）に実施した．血漿中 binimetinib 及び代謝物 AR00426032 濃度は，定量下限 1.00 ng/mL にて液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて検討した． ・副次評価項目：binimetinib の消失半減期（T1/2），全身クリアランス

	（CL/F），みかけの分布容積（Vz/F），平均滞留時間（MRT）及び代謝物の比率 安全性： 有害事象，重篤な有害事象，血液学的検査［リンパ球数，好中球数（分葉核及び桿状核），総白血球数，血小板数及びヘモグロビン］，心臓評価［12 誘導心電図及び心筋酵素（心筋トロポニン-I，心筋トロポニン-T 及びクレアチンキナーゼ（CK），総 CK が上昇していた場合には MB 型アイソザイムを測定）］，血液生化学検査［アルブミン，ALP，アミラーゼ，ビリルビン，カルシウム（補正），コレステロール，CK，クレアチニン，GGT，グルコース，リパーゼ，マグネシウム，リン，カリウム，AST，ALT，ナトリウム及びトリグリセリド］，眼科学的検査，バイタルサイン，身体的所見及び尿検査
統計的手法	解析集団 Full Analysis Set（FAS）は，各投与群に無作為に割り付けられたすべての被験者を対象とした．Safety Set は，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を対象とした．PAS は，どちらかの期において，binimetinib の薬物動態データが評価可能であった被験者を対象とした． 薬物動態 薬物動態パラメータは，PAS を対象として Phoenix version 6.1 を用いてノンコンパートメントモデルにより算出した．正式な中間解析は実施しなかった． ・主要な解析：正式な仮説検定は実施しなかった．主要な薬物動態パラメータ（binimetinib の AUClast，AUC72h，AUCinf 及び Cmax）を対数変換した後，投与群，投与時期（期間 1 又は期間 2）及び薬剤（治験薬：NCSF，対照薬：ACSF）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を用いて解析した．薬物動態パラメータの幾何平均値の比（GMR）及びその 90%信頼区間（CI）は，薬剤間の差の推定値及びその両側 90%CI を対数変換したパラメータに対して算出した後，それぞれ指数変換することにより算出した．どちらの投与期においても評価可能であった被験者の薬物動態パラメータを上記の製剤間の比較に用いた（この条件は混合効果モデルに基づく解析にのみ適応し，製剤ごとに薬物動態パラメータを要約する際には，PAS のすべての被験者から得られた利用可能な薬物動態パラメータを含めた）．Binimetinib の Tmax に関する投与群間の差は，ノンパラメトリック法を用いて解析し，中央値及び投与群間の差の範囲で示した．主要目的である ACSF 群（対照薬）に対する NCSF 群（治験薬）の相対的バイオアベイラビリティの評価は，製剤間の曝露量（Cmax 及び AUC）の GMR の 90%CI が生物学的同等性の判定範囲（0.8～1.25）の範囲内か評価した． ・副次解析：投与群ごとに Tmax を除く binimetinib のすべての薬物動態パラメータの要約統計量［幾何平均値，算術平均値，標準偏差（SD），平均値及び幾何平均値の変動係数（CV%），最小値，中央値及び最大値］を算出した．Tmax は，投与群ごとに中央値，最小値及び最大値を示した．各投与群の測定時点ごとに，血漿中 binimetinib 濃度の要約統計量を算出した．Binimetinib の平均値及び各被験者の血漿中濃度－時間プロファイルを図に示した．FAS における binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 について，すべての個々の血漿中濃度及び薬物動態パラメータデータを投与順序 1 又は 2 及び期間 A 又は B（測定時点も同様に適応）ごとに表に示した．Binimetinib に対する代謝物の比率を示すために，AR00426032 の AUCinf，AUC72h 及び AUClast を含めて表に示した． 安全性（副次解析） 有害事象（発現者数及び頻度）は，すべての被験者を統合して 1 つの群として器官別大分類（SOC），重症度及び基本語（PT）ごとに要約した．臨床検査（血液学的検査，心筋酵素及び血液生化学検査）について，測定値及びベースラインからの変化の要約統計量を要約して示した．すべての被験者を統合して 1 つの群として最も不良な検査値を示した．その他の安全性データ（心電図及びバイタルサインなど）についても要約した．

	有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 15.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.0 を用いて評価した．

図 2.7.6.2-1　治験薬の投与方法（CMEK162A2101J 試験）



Screening		Period 1		BL 2	Period 2	EOT (Day 12)	Follow-up	
Days -21 to -2	BL 1 (Day -1)	Dose (Day 1)	Washout 1 (Days 2-7)	(Day 8)	Dose (Day 9)		30 Days after last dose	EOS
Seq. 1	A			B				
Seq. 2	B			A				

Abbreviations: Seq.1 - Seq.2=treatment sequences 1-2, BL 1-2=baseline 1-2, EOT=End of Treatment, EOS=End of Study.
PK sampling during Day 1-4, Day 9-12.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Figure 9-1, Table 9-1］

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（CMEK162A2101J 試験）

Study Phase	Category	Screening	Period 1						Period 2					Safety Follow-Up	EOS
			BL 1	Tx 1	Washout 1				BL 2	Tx 2			EOT*		
Study Day		**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5-7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**30 days after final dose**	**30 days after final dose**
Visit Numbers		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**		**7**	**8**	**9**	**10**	**777**	**501**	**778**
Admission	S		X						X						
Randomization of treatment	D		X												
Confinement	S		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
Obtain Informed Consent	D	X													
Demography	D	X													
Inclusion/exclusion criteria	D	X													
Relevant medical history/current medical conditions	D	X	X												
Alcohol and smoking history	D	X	X												
Alcohol test (urine)	D	X	X						X						
Urine drug & cotinine screen	D	X	X						X						
Hepatitis	D	X													
HIV screen	S	X													
Physical examination	S	X	X						X				X		
Height	D	X													
Weight and BMI	D	X	X						X				X		
Cardiac imaging	D	X													

表 2.7.6.2-2　治験スケジュール（CMEK162A2101J 試験）（続き）

Study Phase	Category	Screening	Period 1						Period 2					Safety Follow-Up	EOS
			BL 1	Tx 1	Washout 1				BL 2	Tx 2			EOT*		
Study Day		**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5-7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**30 days after final dose**	**30 days after final dose**
Visit Numbers		**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**		**7**	**8**	**9**	**10**	**777**	**501**	**778**
Laboratory assessments (hematology, chemistry and urinalysis)	D	X	X		X				X		X		X		
Cardiac enzymes	D	X	X		X				X		X		X		
Vital signs	D	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		
ECG	D	X	X	X	X				X	X	X		X		
Ophthalmologic examination	D	X	X				X		X				X		
MEK162 administration	D			X						X					
MEK162 PK sampling	D			X	X	X	X			X	X	X	X		
Prior and Concomitant medications	D	Record on an ongoing basis													
Adverse events	D	Record on an ongoing basis until at least 30 days after final dose													
Serious adverse events	D	Record on an ongoing basis until at least 30 days after final dose													
Study evaluation completion	D														X

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Table 9-4］

2.7.6.2.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に，投与順序ごとの解析対象集団を表 2.7.6.2-4 示した．

スクリーニングされた被験者 143 名のうち，37 名の被験者が登録された．106 名のスクリーニング不適格の理由は，臨床検査値異常，試験手順に不同意，同意撤回，除外基準に該当する薬剤／治療の使用，除外基準に該当する既往歴／合併症，登録のなかった予備登録被験者及びスクリーニング中止であった．

無作為化された 37 名のうち 34 名が試験を完了し，3 名が試験完了前に中止した（NCSF 投与後の有害事象，ACSF 投与後の同意撤回，ACSF 投与後の治験実施計画書からの逸脱が各 1 名）．

合計 37 名中 35 名（94.6%）が NCSF 45 mg の単回投与を受け，36 名（97.3%）が ACSF 45 mg の単回投与を受けた．FAS，PAS 及び Safety Set は，いずれも 37 名であった．

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳（CMEK162A2101J 試験）

解析対象集団：FAS

Disposition	NCSF/ACSF (N=18) n (%)	ACSF/NCSF (N=19) n (%)	All Subjects (N=37) n (%)
Completed the study	17 (94.4)	17 (89.5)	34 (91.9)
Discontinued	1 (5.6)	2 (10.5)	3 (8.1)
Adverse Event(s)	1 (5.6)	0	1 (2.7)
Subject withdrew consent	0	1 (5.3)	1 (2.7)
Protocol deviation	0	1 (5.3)	1 (2.7)

Note: NCSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg NCSF film-coated tablets. ACSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg ACSF film-coated tablets.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Table 10-1］

表 2.7.6.2-4 投与順序ごとの解析対象集団（CMEK162A2101J 試験）

解析対象集団：FAS

Analysis set	NCSF/ACSF (N=18) n (%)	ACSF/NCSF (N=19) n (%)	All Subjects (N=37) n (%)
Safety Set	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)
Pharmacokinetics Analysis Set (PAS)	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)

Note: NCSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Novartis CSF film-coated tablets. ACSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Array CSF film-coated tablets.
Safety Set: includes all subjects who received at least one dose of study medication.
Pharmacokinetics Analysis Set (PAS): consists of all subjects who receive the full treatment as assigned (and no vomiting within 4 hours after dose administration) and provide sufficient PK concentration data to derive at least one primary PK parameter for MEK (in at least one period).

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Table 11-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.2-5 に示した．

FAS における年齢の中央値は 33.0 歳（18～61 歳）及び BMI の中央値は 26.48 kg/m^2（21.2～29.8 kg/m^2）であった．すべて（37 名）の被験者は健康な男性であり，62.2%（23/37 名）が白人であった．32.4%（12/37 名）の被験者は既往歴／現病歴を，16.2%（6/37 名）は外科手術歴を有していた．

表 2.7.6.2-5 人口統計学的特性の要約（CMEK162A2101J 試験）

解析対象集団：FAS

Demographic Variable	Statistic	NCSF/ACSF (N=18)	ACSF/NCSF (N=19)	All Subjects (N=37)
Age (years)	N	18	19	37
	Mean	40.6	33.2	36.8
	SD	12.38	12.43	12.78
	Median	35.0	31.0	33.0
	Min	22	18	18
	Max	61	58	61
Sex, n (%)	Male	18 (100.0)	19 (100.0)	37 (100.0)
Race, n (%)	Caucasian	12 (66.7)	11 (57.9)	23 (62.2)
	Black	2 (11.1)	5 (26.3)	7 (18.9)
	Asian	1 (5.6)	0	1 (2.7)
	Native American	2 (11.1)	2 (10.5)	4 (10.8)
	Other	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (5.4)
Ethnicity, n (%)	Hispanic/Latino	7 (38.9)	7 (36.8)	14 (37.8)
	Other	11 (61.1)	12 (63.2)	23 (62.2)
Weight (kg)	N	18	19	37
	Mean	79.96	75.53	77.68
	SD	6.923	9.436	8.497
	Median	81.55	75.80	78.20
	Min	64.4	56.0	56.0
	Max	96.0	93.3	96.0
Height (cm)	N	18	19	37
	Mean	171.19	173.21	172.22
	SD	6.144	7.620	6.921
	Median	171.00	172.60	171.60
	Min	154.0	159.5	154.0
	Max	184.5	188.5	188.5
BMI (kg/m^2)	N	18	19	37
	Mean	27.26	25.17	26.19
	SD	1.531	2.738	2.445
	Median	26.99	24.46	26.48
	Min	24.7	21.2	21.2
	Max	29.8	29.3	29.8

Note: NCSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Novartis CSF film-coated tablets. ACSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Array CSF film-coated tablets. The baseline weight (kg) and baseline height (cm) were defined as the last non-missing assessment of weight and height before the first study drug administration. BMI (kg/m^2) = weight (kg)/ height (m)^2. BMI is calculated using the baseline weight and baseline height.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Table 11-2］

3)　治験薬の投与状況

試験期間中は，実施医療機関の医師又は指定された施設の職員が binimetinib の投与を管理した．治験薬投与後に採取した血液検体より，治験薬の曝露が確認された．

2.7.6.2.3　有効性の結果

有効性は評価しなかった．

2.7.6.2.4　薬物動態の結果

1)　血漿中濃度－時間曲線

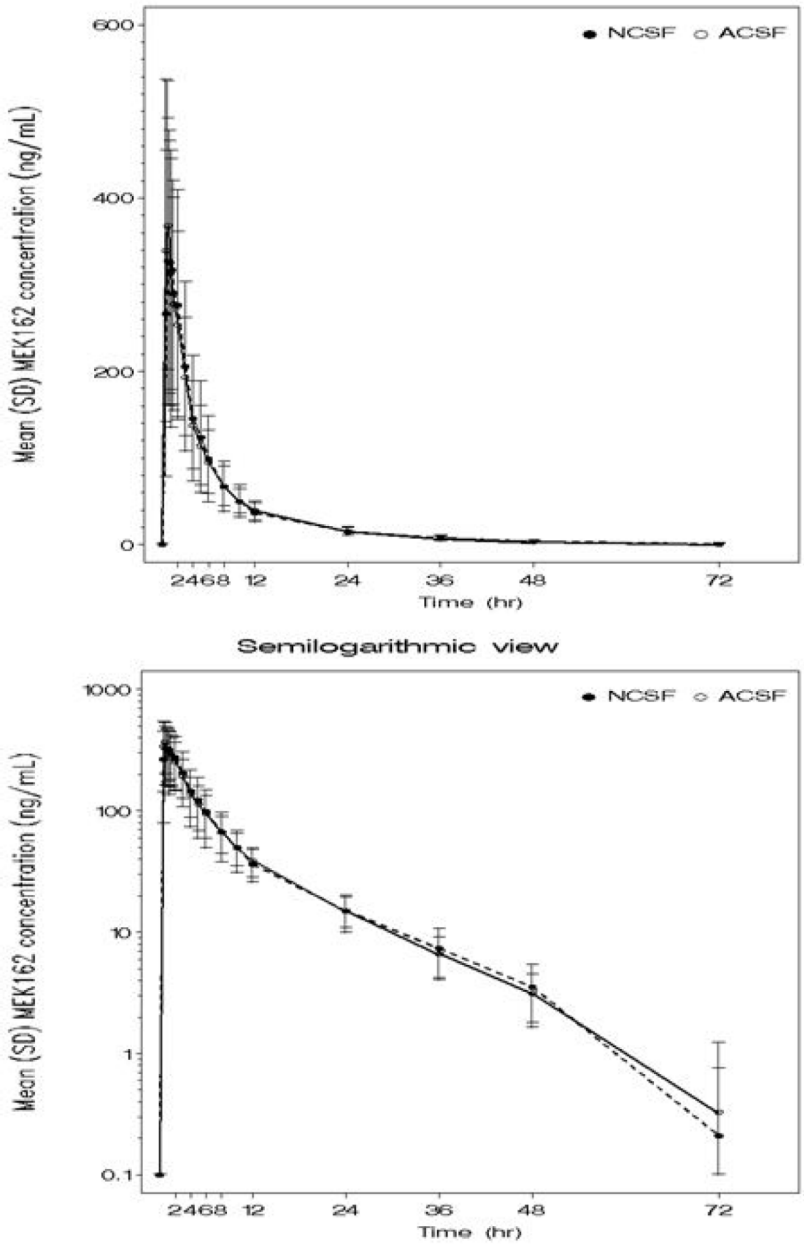
NCSF 群及び ACSF 群の投与開始から投与後 72 時間までの血漿中 binimetinib 濃度（算術平均値）の推移を図 2.7.6.2-2 に示した．

血漿中 binimetinib 濃度は，70 名中 67 名の被験者で投与後 48 時間まで測定可能であった．また，10 名の被験者では投与後 72 時間まで血漿中濃度が測定可能であった．

両投与群の血漿中濃度の推移は同程度であった．ACSF 及び NCSF フィルムコーティング錠を投与したときの Tmax（中央値）はどちらの製剤においても 0.75 時間であり，投与後すみやかに吸収された．Binimetinib の分布及び排泄動態は，両投与群で同程度であった．

図 2.7.6.2-2　投与開始から投与後 72 時間までの血漿中 binimetinib 濃度の推移（算術平均値）（CMEK162A2101J 試験）

解析対象集団：PAS



Note: NCSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Novartis CSF film-coated tablets. ACSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Array CSF film-coated tablets.

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Figure 11-1］

2）　主要評価項目

主要評価項目に設定した投与群ごとの binimetinib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-6 に示した.

ACSF 群における binimetinib への全身曝露量は，幾何平均値で AUCinf が 2043 ng·h/mL，AUC72h が 2014 ng·h/mL 及び AUClast が 1969 ng·h/mL であった．NCSF 群においても ACSF 群と類似しており，幾何平均値で AUCinf が 2049 ng·h/mL，AUC72h が 2025 ng·h/mL 及び AUClast が 1993 ng·h/mL であった．

Binimetinib の Cmax の幾何平均値も両投与群で類似しており，ACSF 群 430 ng/mL に対して NCSF 群 405 ng/mL であった．

ACSF 群と NCSF 群の Tmax の中央値は 0.75 時間と同程度であった．

表 2.7.6.2-6　主要評価項目に設定した投与群ごとの binimetinib の薬物動態パラメータの要約（CMEK162A2101J 試験）

解析対象集団：PAS

Treatment	Statistics	AUCinf (ng*hr/mL)	AUC0-72h (ng*hr/mL)	AUClast (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
NCSF	N	35	35	35	35	35
	Mean	2124.19	2100.73	2069.84	429.89	
	SD	589.297	592.400	591.382	144.801	
	CV% mean	27.74	28.20	28.57	33.68	
	Geo-mean	2049.42	2024.80	1992.83	404.97	
	CV% geo-mean	27.85	28.22	28.71	37.75	
	Median	2155.23	2107.26	2077.52	416.00	0.75
	Min	1124.2	1104.6	1070.7	130.0	0.5
	Max	4367.5	4366.4	4335.0	827.0	3.0
ACSF	N	35	36	36	36	36
	Mean	2097.66	2068.59	2028.45	450.72	
	SD	524.088	517.833	533.533	140.259	
	CV% mean	24.98	25.03	26.30	31.12	
	Geo-mean	2042.50	2013.73	1968.57	430.02	
	CV% geo-mean	23.32	23.44	24.87	32.45	
	Median	2104.72	2079.22	2054.88	434.00	0.75
	Min	1217.8	1192.0	1184.4	193.0	0.5
	Max	4237.5	4194.5	4194.5	941.0	3.0

Source: Table 14.2-2.1
Note: NCSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Novartis CSF film-coated tablets. ACSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Array CSF film-coated tablets.
n: number of subjects with non-missing values; CV% = coefficient of variation (%) = sd/mean*100; CV% geo-mean = sqrt (exp (variance for log transformed data)-1)*100.

AUC0-72h = AUC72h
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Table 11-3］

3）　副次評価項目

副次評価項目に設定した投与群ごとの binimetinib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-7 に示した．

両投与群の CL/F の幾何平均値は 22 L/h と同程度であった（CV%：ACSF 群 23%及び NCSF 群 28%）．Vz/F の幾何平均値も ACSF 群が 331 L（CV%：38%）及び NCSF 群が

345 L（CV％：43％）とバラツキを考慮しても同程度であった．T1/2 の幾何平均値は，ACSF 群が 10.4 時間（CV％：28％）及び NCSF 群が 10.9 時間（CV％：28％）と同程度であった．MRT も両投与群の幾何平均値がともに 10 時間であった．

代謝物 AR00426032 の曝露量（AUCinf，AUClast 及び AUC72h）は，ACSF 群と NCSF 群で同程度であった．未変化体に対する AR00426032 の AUCinf の比は，両投与群ともに範囲が 0.08～0.23 であり，AR00426032 の曝露量は未変化体に比べ低かった．AR00426032 の曝露量は，過去の試験で確認された binimetinib 単剤投与時の結果と同様であった．

表 2.7.6.2-7　副次評価項目に設定した投与群ごとの binimetinib の薬物動態パラメータの要約（CMEK162A2101J 試験）

解析対象集団：PAS

Treatment	Statistics	T1/2 (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)	Lambda z (1/hr)	MRT (hr)
NCSF	n	35	35	35	35	35
	Mean (SD)	11.31 (3.437)	22.79 (6.591)	373.69 (156.630)	0.07 (0.017)	10.30 (2.839)
	CV% mean	30.38	28.92	41.91	26.43	27.55
	Geo-mean	10.88	21.96	344.61	0.06	9.94
	CV% geo-mean	28.23	27.85	42.61	28.23	27.57
	Median	10.86	20.88	340.80	0.06	10.08
	[Min; Max]	[6.0; 22.5]	[10.3; 40.0]	[127.9; 759.0]	[0.0; 0.1]	[5.6; 18.1]
ACSF	n	35	35	35	35	35
	Mean (SD)	10.80 (3.053)	22.59 (5.152)	355.22 (148.405)	0.07 (0.018)	10.01 (2.244)
	CV% mean	28.26	22.80	41.78	26.80	22.41
	Geo-mean	10.41	22.03	330.98	0.07	9.79
	CV% geo-mean	27.75	23.32	38.08	27.75	21.65
	Median	10.11	21.38	298.52	0.07	9.57
	[Min; Max]	[6.1; 18.6]	[10.6; 37.0]	[190.4; 849.0]	[0.0; 0.1]	[6.8; 16.9]

Note: NCSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Novartis CSF film-coated tablets. ACSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Array CSF film-coated tablets.
- n: number of subjects with non-missing values.
- CV% = coefficient of variation (%) = sd/mean*100
- CV% geo-mean = sqrt (exp (variance for log transformed data)-1)*100

出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Table 14.2-2.2］

4） 主要評価項目に関する両投与群の統計学的解析

主要評価項目に関する NCSF 群と ACSF 群の薬物動態パラメータの比較の要約を表 2.7.6.2-8 に示した．

ACSF 群に対する NCSF 群の AUCinf の GMR［治験薬（NCSF） vs 対照薬（ACSF）］は 1.00［90%CI（0.95，1.05）］であった．同様に，AUClast 及び AUC72h の GMR もほぼ 1 に近似していた［それぞれ，GMR：0.99，90%CI（0.94，1.05）及び GMR：0.99，90%CI（0.95，1.05）］．

ACSF 群に対する NCSF 群の Cmax の GMR も 1 に近似していた［GMR：0.94，90%CI（0.85，1.05）］．AUC 及び Cmax の GMR の 90%CI は生物学的同等性の判定範囲（0.8～1.25）に含まれていた．Tmax の中央値は，両投与群とも 0.75 時間であった．

表 2.7.6.2-8 主要評価項目に関する NCSF 群と ACSF 群の薬物動態パラメータの比較の要約（CMEK162A2101J 試験）

解析対象集団：PAS

					Treatment Comparison 90% CI	
PK Parameter (unit)	Treatment	n*	Adjusted Geo-mean	Comparison(s)	Geo-mean Ratio	Lower Upper
AUCinf (ng*hr/mL)	ACSF	34	2047.88			
	NCSF	34	2042.24	NCSF / ACSF	1.00	0.95 1.05
AUC0-72h (ng*hr/mL)	ACSF	34	2027.76			
	NCSF	34	2017.60	NCSF / ACSF	0.99	0.95 1.05
AUClast (ng*hr/mL)	ACSF	34	1998.50			
	NCSF	34	1986.12	NCSF / ACSF	0.99	0.94 1.05
Cmax (ng/mL)	ACSF	34	425.92			
	NCSF	34	402.10	NCSF / ACSF	0.94	0.85 1.05
Tmax (hr)	ACSF	34	0.75			
	NCSF	34	0.75	NCSF - ACSF	0.00**	-2.50** 1.25**

Note: NCSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Novartis CSF film-coated tablets. ACSF is a single oral dose of MEK162 45 mg given as 3 x 15 mg Array CSF film-coated tablets. Model is a linear mixed effects model of the log-transformed PK parameters. Included in the model were treatment, sequence and period as fixed effect, and subject (sequence) as random effect. Then the results are back-transformed to get adjusted geo-mean, GMR, and 90% CI on the GMR.
n* = number of subjects with non-missing values in both periods.
For Tmax**, median is presented under 'Adjusted Geo-mean', median difference under 'Geo-mean Ratio', and minimum and maximum differences are presented under 90% CI

AUC0-72h = AUC72h
出典［総括報告書 5.3.1.2-1（CMEK162A2101J 試験）Table 11-4］

2.7.6.2.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象は，MedDRA ver. 15.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.2.7-1 及び表 2.7.6.2.7-2 に示した．

治験薬との因果関係を問わない有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 24.3%（9/37 名）であった．3 名以上の被験者に発現した有害事象の SOC は，「臨床検査」，「神経系障害」，「皮膚および皮下組織障害」（各 8.1%，3/37 名）であった．その他の SOC は，「一般・全身障害および投与部位の状態」（5.4%，2/37 名），「眼障害」及び「精神障害」（各 2.7%，1/37 名）であった．1 名以上の被験者に発現した有害事象の PT は，好中球数減少（8.1%，3/37 名），失神寸前の状態（5.4%，2/37 名），不安，悪寒，びくびく感，多汗症，丘疹，そう痒症，振戦及び視力低下（各 2.7%，1/37 名）であった．Grade 4 の有害事象は認められなかった．Grade 3 の有害事象は 5.4%（2/37 名）に発現し，いずれも失神寸前の状態であり，治験薬との因果関係はなしと判断された．その他の有害事象の重症度は，Grade 1 又は 2 と判断された．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者の割合は 16.2%（6/37 名）であった．その内訳は，びくびく感，多汗症，好中球数減少，丘疹，そう痒症及び視力低下（各 2.7%，1/37 名）であり，それぞれ別の被験者に認められた．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中に死亡の報告はなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，Grade 1 の視力低下（2.7%，1/37 名）のみであり，無治療で回復した．本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

該当なし．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

ベースラインにおける臨床検査値は，すべての被験者が許容範囲内であった．

血液学的検査項目では，好中球数（分葉核及び桿状核）の減少が 10.8%（4/37 名）の被験者に認められ（Grade 2：8.1%，3/37 名，Grade 3：2.7%，1/37 名），このうち 3 名にベースライン評価時の 1 時点以上で好中球数の異常が認められた．試験終了時には 4 名ともスクリーニング時の測定値に回復した．また，白血球数の減少が 8.1%（3/37 名）の被験者に認められた（Grade 1：2.7%，1/37 名，Grade 2：5.4%，2/37 名）．

血液生化学検査項目では，ベースライン後の変化として，クレアチンキナーゼ増加（Grade 1：2.7%，1/37 名），クレアチニン増加（Grade 1：2.7%，1/37 名），血中ブドウ糖増加（Grade 1：43.2%，16/37 名，Grade 2：5.4%，2/37 名）及び血中ブドウ糖減少（Grade 3：2.7%，1/37 名）が認められた．心筋トロポニン-I は，すべての被験者で基準範囲内であった．有害事象と判断された事象はなかった．

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重大である変動は認められなかった．

（2） 心電図

心電図所見において，新たに発現又は増悪した QTcF の著明な異常は認められなかった．

2.7.6.2.6 結論

- ACSF フィルムコーティング錠 45 mg（binimetinib 15 mg×3 錠）を投与したとき，NCSF フィルムコーティング錠に比べ同程度のバイオアベイラビリティが得られた．両投与群の AUC（AUCinf，AUClast 及び AUC72h）及び Cmax の GMR の 90%CI は 0.8～1.25 の範囲内であった．
- CL/F，Vz/F 及び T1/2 は両投与群で同程度であった．
- 代謝物 AR00426032 の曝露量は binimetinib と比較して低く，binimetinib の AUC 値の 8%～23%であった．代謝物 AR00426032 の薬物動態パラメータは，NCSF 群と ACSF 群で同程度であった．
- 本試験において，健康成人男性に binimetinib の NCSF フィルムコーティング錠製剤又は ACSF フィルムコーティング錠製剤として 15 mg×3 錠を単回経口投与したとき，全般的に良好な忍容性を示した．新たな安全性の問題は認められなかった．