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）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（ARRY-162-0601 試験）

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	ARRY-162-0601
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： 健康成人を対象として，binimetinib を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： ・ 健康成人を対象として，binimetinib を単回経口投与したときの薬物動態を評価する． ・ 末梢血におけるサイトカイン誘導及び細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）リン酸化反応等を含む薬力学的バイオマーカーに対する binimetinib の影響を *ex vivo* において評価する．
試験デザイン	単施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験
治験方法	各用量において健康成人を binimetinib 群又はプラセボ群に 4：1 の比で無作為化して単回経口投与した．最初に 5 mg を単回経口投与し，投与後 7 日間における忍容性が良好な場合には，計画した次の用量コホート（5 mg，10 mg，20 mg，30 mg 及び 40 mg の 5 コホート）に移行して，すべてのコホートが完了するまで用量漸増を継続した．可能であれば，最大用量の半分量（最大 20 mg）を 12 時間間隔で 2 回経口投与することとした． 用量漸増アルゴリズムを表 2.7.6.3-2 に示した．
被験者数	計画時： 無作為化された被験者：60 名まで（各コホート 5～10 名） 解析時： ・ 無作為化された被験者：25 名［各コホート 5 名（binimetinib 群：各 4 名，合計 20 名，プラセボ群：各 1 名，合計 5 名）］ ・ Pharmacokinetic Population：20 名（各コホート 4 名，合計 20 名） ・ Pharmacodynamic Population：25 名［各コホート 5 名（binimetinib 群：各 4 名，合計 20 名，プラセボ群：各 1 名，合計 5 名）］ ・ Safety Population：25 名［各コホート 5 名（binimetinib 群：各 4 名，合計 20 名，プラセボ群：各 1 名，合計 5 名）］
対象	健康成人

2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

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. 健康成人男性又は女性（試験全体で一方の性別が 70%を超えないように登録した） 2. 19～55 歳の者 3. 体重が 110 lbs 以上，250 lbs 以下の者 4. 臨床的に重要な臨床検査値異常がないと実施医療機関の医師が判断した者 5. 血清カルシウム（mg/dL）×血清リン（mg/dL）＜70 の者 6. ヘモグロビン≧12 g/dL の者 7. C－反応性蛋白（CRP）≦基準値上限の者 8. 赤血球沈降速度が基準範囲内の者 9. 治験薬投与開始前 30 日以内に処方薬又は違法な薬剤を使用していない者（ホルモン避妊薬を除く） 10. 治験薬投与開始前 30 日以内にビスホスホネート又は 5 日以内にビタミン D 製剤を使用していない者 11. 治験薬投与開始前 7 日以内又は試験期間中に飲酒しない者 12. 男性又は試験期間中に適切な避妊法を使用可能な妊娠中又は授乳中でない女性，避妊手術（子宮摘出術，両側卵巣摘出術又は卵管結紮術）を受けた女性，又は閉経後［閉経後 2 年超，又は 12 カ月間自然無月経で，かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）値≧40 IU］の女性 ・本試験における適切な避妊法は，バリア式の避妊法（治験薬投与開始の 3 カ月以上前から経口／インプラントホルモン避妊法又は子宮内避妊具及び殺精子剤付きのコンドーム又はペッサリーを使用）のうちの 1 つを含む 2 つの避妊法とした． 13. 試験期間中及び治験薬投与終了後 30 日間，精子の提供をしない男性 14. 血清妊娠検査で陰性の女性 15. 治験関連手順開始前に，治験審査委員会（IRB）承認済みの同意説明文書を読んで理解することができ，同意書に署名した者
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. 治験薬投与開始前 30 日以内に治験薬又は治験医療機器を使用した者 2. 喫煙者又はニコチン含有製品の使用者 3. 胃腸（虫垂切除術を除く），代謝系，肝臓，腎臓，心血管系，肺，神経系，血液系，自己免疫系，腫瘍（基底細胞がん又は子宮頸部上皮内がんを除く），精神又は内分泌系に臨床的に重要な既往歴（実施医療機関の医師の判断）若しくは試験実施項目の遵守を制限する可能性のあるその他の疾患又は社会的立場を有する者 4. 副甲状腺障害又は高リン酸塩血症（＞基準値上限）の既往歴を有する者 5. 実施医療機関の医師の判断による臨床的に重要な心電図異常のある者 6. 治験薬投与開始前 90 日以内に大手術を受けた者 7. 過去 2 年以内に薬物又はアルコール依存症の既往歴を有する者 8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査が陽性の者 9. B 型肝炎ウイルス表面抗原（HbsAg）が陽性の者 10. 抗 C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性の者 11. 過去 12 カ月以内に蛋白同化ホルモンの使用歴を有する者 12. 治験薬投与開始前 5 日以内に非処方薬（ビタミン剤又は漢方薬を含む）を使用した者 13. 治験薬投与開始前 56 日以内に献血又は重大な失血をした者 14. 治験薬投与開始前 7 日以内に血漿成分献血をした者 15. スクリーニング時に糞便潜血検査が陽性の者 16. その他の MAPK kinase（MEK）阻害薬に対するアレルギーが確認された者
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib 50 mg（Array BioPharma Inc 製造）：[redacted] ロット番号：DP-ARR06-114
投与方法	binimetinib の[redacted] 50 mg を希釈して経口投与した． ・ コホート 1：5 mg を 240 mL の水で投与した（Treatment A）． ・ コホート 2：10 mg を 240 mL の水で投与した（Treatment B）． ・ コホート 3：20 mg を 240 mL の水で投与した（Treatment C）． ・ コホート 4：30 mg を 240 mL の水で投与した（Treatment D）． ・ コホート 5：40 mg を 240 mL の水で投与した（Treatment E）．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

治験期間	スクリーニング期間，入院期間及び追跡期間を含む約 4 週間 ・ スクリーニング期間：治験薬投与開始前 21 日以内に実施 ・ 入院期間：Day -1～Day 3（投与後 48.75 時間まで） ・ 追跡期間：Day 4～Day 7（投与後 143.50 時間まで）
併用療法	試験期間中は，以下の併用を禁止した． ・ 治験薬（binimetinib を除く）及び治験医療機器 ・ 非ステロイド系抗炎症薬 ・ ステロイド薬 ・ ビスホスホネートを含む処方薬（ホルモン避妊薬を除く） ・ 漢方薬又はビタミン D を含むビタミンサプリメント ・ チトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬又は誘導薬
評価基準	薬物動態： 各被験者における binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び消失半減期（T1/2）］を標準的なノンコンパートメントモデルに基づいて評価した．Binimetinib 又は AR00426032 の 24 時間尿中排泄量について，絶対量及び投与量に対する比率を評価した． 薬力学的バイオマーカー： 被験者から採取した血液を pERK の解析のために 10 分間又は腫瘍壊死因子（TNF），インターロイキン（IL）-1 及び IL-6 の解析のために 24 時間，*ex vivo* 下に TPA（12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate）250 ng/mL とともに刺激した．相対的 pERK 濃度は，pERK 特異抗体を用いたフローサイトメトリーにより平均蛍光強度を算出した．TNF 濃度は，ヒト TNF の酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）を用いて標準曲線から特異的に定量した．IL-1 濃度及び IL-6 濃度は，検証された多重免疫測定法を用いて Rules Based Medicine 社にて測定した． 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び身体的所見を評価した．
統計的手法	薬物動態： Binimetinib を投与した各被験者の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて，投与群ごとに要約統計量［算術平均値，標準偏差（SD），変動係数（CV），幾何平均値，幾何 SD，幾何 CV，最小値，中央値，最大値］を要約した．尿中排泄率について，投与群ごとに平均値を要約した．また，パワーモデルを用いて用量比例性を評価した． 薬力学的バイオマーカー： 各薬力学測定時点及び各被験者で pERK 及びサイトカイン濃度を測定した．治験薬投与後の各測定時点における pERK 濃度及びサイトカイン濃度は，投与前との比率（%）で表示した．Binimetinib 投与群の各被験者における投与前値に対する比率（%）は各コホート内で平均し，平均値の標準誤差（SE）とともに表示した．正式な統計学的解析は実施しなかった． 安全性： 有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 9.0 を用いて読み替えた．有害事象を発現した被験者数及び有害事象発現件数を，投与群及び全体で器官別大分類（SOC）ごとに基本語（PT）で要約した． 安全性データは，投与群及び発現時点ごとに要約した．定量的安全性データは要約統計量（平均値，SD，最小値，中央値，最大値及び被験者数）を算出し，定性的安全性データは頻度で分類した． 臨床検査，バイタルサイン及び心電図は，実測値及びベースラインからの変化を記述的に要約した．

表 2.7.6.3-2　用量漸増の判定方法（ARRY-162-0601 試験）

Subjects/ Cohort	Number of AEs[1] per Subject/CTCAE Grade	Subject Status[3]	Possible Action[2]
0/5	--	--	Escalate dose
1/5	1/ ≥ Grade 3	Placebo[5]	Escalate dose
2/5	1/Grade 2 Two Subjects	2 Placebo[5]	Escalate dose
2/5	1/Grade 2 Two Subjects	1 Active, 1 Placebo[5]	▪ Dose-escalation, or ▪ Reduced dose-escalation, or ▪ Repeat same dose level
2/5	1/Grade 2 Two Subjects	2 Active	Stop
1/5	1/ ≥ Grade 3	Active	Stop

[1] AE was deemed at least possibly related to study drug.

[2] As agreed upon between the Investigator and Sponsor.

[3] Subject status was a result of joint decision of the Investigator and Sponsor to unblind individual subjects.

[4]If the AE occurred in the 5 mg ARRY-438162 cohort, then a new group of 5 subjects were enrolled to receive 2.5 mg ARRY-438162 or placebo. The cohort algorithm described above would continue.

[5] Blood samples were collected to measure active drug levels to confirm placebo status.

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Table 9.1:2］

2.7.6.3.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

合計 25 名の被験者が登録され，各投与群に無作為に割り付けられた．試験を完了した被験者は 24 名であり，30 mg 投与群の 1 名（binimetinib 投与）は Day 6 に個人的理由により試験を中止した．

薬物動態解析対象の被験者は binimetinib を投与した 20 名（各コホート 4 名），薬力学解析対象及び安全性解析対象の被験者は無作為化された 25 名（binimetinib 投与：各コホート 4 名，合計 20 名及びプラセボ投与：各コホート 1 名，合計 5 名）とした．

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 2.7.6.3-3 に示した．

女性が 52%（13/25 名），男性が 48%（12/25 名）であった．人種は白人が 92%（23/25 名）であった．年齢の平均値は 30.2 歳（20～51 歳），体重の平均値は 161.72 ポンド（117～242 ポンド）及び身長の平均値は 67.4 インチ（58～73 インチ）であった．体格別では，小体格が 20%（5/25 名），中体格が 72%（18/25 名），大体格が 8%（2/25 名）であった．

表 2.7.6.3-3 人口統計学的特性の要約（ARRY-162-0601 試験）

		Treatment						
Trait		A	B	C	D	E	Placebo	Total
Gender	Female	2	3	1	3	3	1	13
	Male	2	1	3	1	1	4	12
Race	Caucasian	4	3	4	4	4	4	23
	Hispanic	0	1	0	0	0	0	1
	MIXED	0	0	0	0	0	1	1
Frame Size	Small	1	0	1	2	0	1	5
	Medium	2	4	3	2	4	3	18
	Large	1	0	0	0	0	1	2
Age	n	4	4	4	4	4	5	25
	mean	33.3	35.3	35.0	23.3	27.0	28.0	30.2
	SD	7.63	12.15	14.07	2.99	12.70	12.35	10.84
	minimum	24	22	20	20	20	21	20
	median	33.5	36.0	34.5	23.0	21.0	23.0	24.0
	maximum	42	47	51	27	46	50	51
Weight (lbs)	n	4	4	4	4	4	5	25
	mean	184.25	166.25	150.75	156.00	133.00	176.40	161.72
	SD	41.844	19.190	31.627	31.273	5.477	36.699	32.192
	minimum	146.0	147.0	117.0	120.0	125.0	133.0	117.0
	median	174.50	163.00	152.00	157.50	135.00	172.00	161.00
	maximum	242.0	192.0	182.0	189.0	137.0	233.0	242.0
Height (in)	n	4	4	4	4	4	5	25
	mean	68.5	65.8	68.3	67.0	65.8	68.8	67.4
	SD	3.32	5.91	2.87	4.40	2.06	2.68	3.55
	minimum	65	58	64	62	64	66	58
	median	68.0	66.5	69.5	67.0	65.5	70.0	68.0
	maximum	73	72	70	72	68	72	73

Note: Treatment A = 5 mg ARRY-438162
Treatment B = 10 mg ARRY-438162
Treatment C = 20 mg ARRY-438162
Treatment D = 30 mg ARRY-438162
Treatment E = 40 mg ARRY-438162

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Table 14.1.2］

3） 治験薬の投与状況

各被験者の血漿中濃度－時間特性は各投与群で用量と一致していたことから，投与状況が不良ではなかったと推察された．

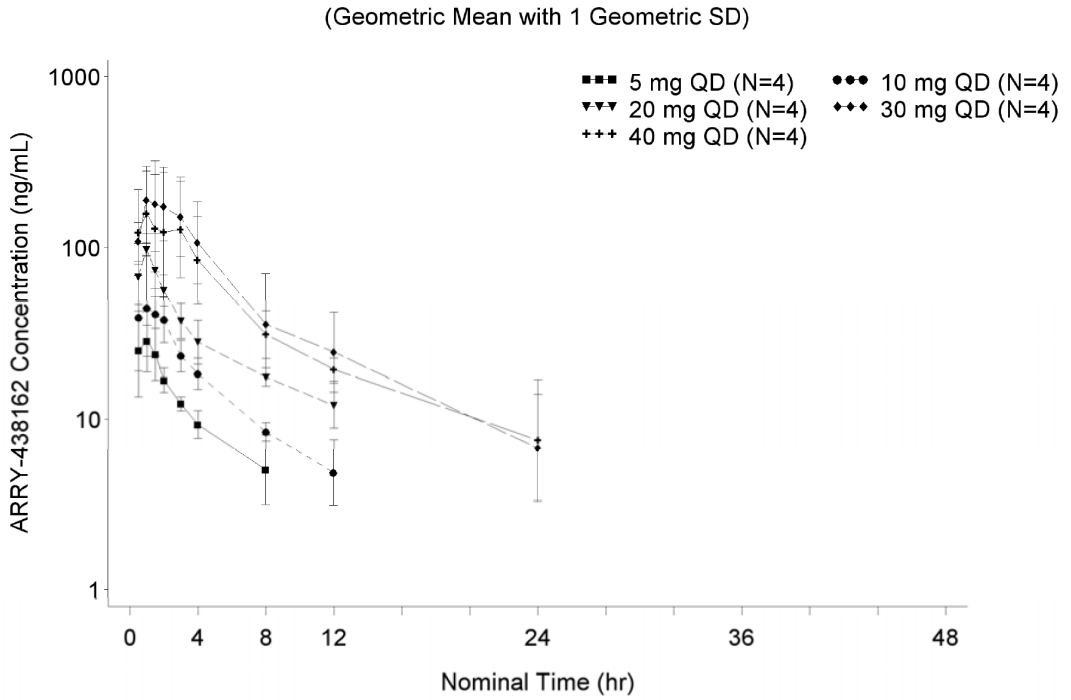
2.7.6.3.3 薬物動態の結果

1） 血漿中濃度

血漿中 binimetinib 濃度の推移（片対数スケール）を図 2.7.6.3-1 に，血漿中 AR00426032 濃度の推移（片対数スケール）を図 2.7.6.3-2 に示した．

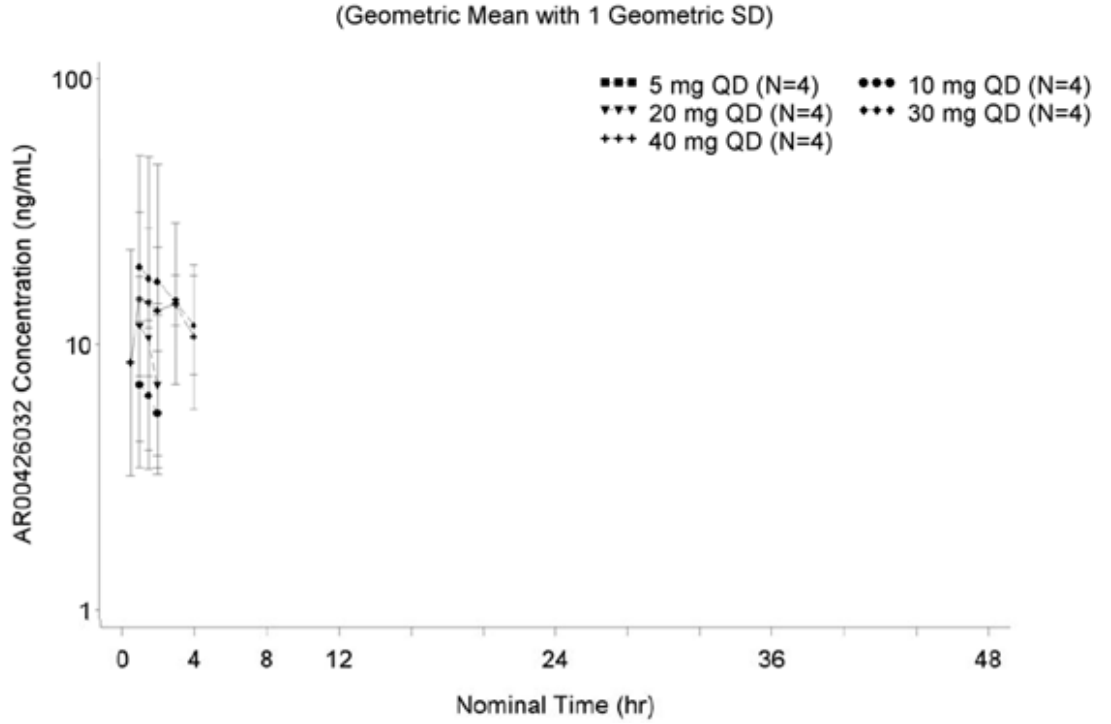
Binimetinib 及び AR00426032 の血漿中濃度は，投与量の増加に伴い上昇した．Binimetinib 又は AR00426032 の血漿中濃度は，それぞれ投与後 24 時間まで又は 4 時間まで検出された．5 mg 単回投与群では，血漿中 AR00426032 濃度は検出されなかった．

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Figure 14.4.1A］

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Figure 14.4.2A］

2）　**薬物動態パラメータ**

Binimetinib 単回投与時における binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に，AR00426032 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-5 に，binimetinib の AUCinf を表 2.7.6.3-6 に，AR00426032 の AUClast を表 2.7.6.3-7 に示した．

Binimetinib 単回経口投与において，binimetinib の Cmax の幾何平均値は，5～40 mg の用量範囲内で 35.8～218 ng/mL であり，用量に比例して上昇傾向を示したが，高用量の 2 投与群では同程度であった．AR00426032 の Cmax は，10～40 mg の用量範囲内で 9.99～22.1 ng/mL であり，用量に比例して上昇傾向を示した．Tmax の中央値は，binimetinib で投与後 0.750～1.25 時間及び AR00426032 で投与後 1～2.50 時間であった．

Binimetinib の AUCinf の幾何平均値は，5～40 mg の用量範囲内で 260～1340 ng·hr/mL であり，用量に比例して上昇傾向を示した．AR00426032 の AUClast の幾何平均値は，10～40 mg の用量範囲内で 14.5～71.1 ng·hr/mL であった．AR00426032 の AUC8h は，平均値の変動が大きかったが，用量に比例した上昇傾向を示した．各コホートにおける binimetinib に対する AR00426032 の AUC8h の幾何平均値の比は，11.9%（30 mg 投与群）～13.8%（40 mg 投与群）であった．すべての投与群を合計した binimetinib に対する AR00426032 の曝露量の AUC8h 及び Cmax の幾何平均値の比±SD は，それぞれ 12.8%±5.07%及び 10.7%±4.44%であった．

Binimetinib 及び AR00426032 のパワーモデルによる用量比例性の評価について，binimetinib の AUC12h（10～40 mg），AUCinf（10～40 mg）及び Cmax（5～40 mg）の回帰直線の傾きの点推定値（90%CI）は，それぞれ 1.11（0.765～1.46），1.26（0.978～1.55）及び 0.922（0.746～1.1）であった．90%CI は 1.0 を含んでおり，Cmax 及び AUC ともに投与量に比例して上昇傾向を示した．AR00426032 の AUC8h（30～40 mg）及び Cmax（10～40 mg）の回帰直線の傾きの推定値（90%CI）は，それぞれ 1.71（-1.97～5.39）及び 0.626（0.204～1.05）であった．なお，解析に用いた AUC8h のデータが少ないことから（2 用量で各 2 点），90%CI は広く推定されたものの 1.0 を含んでいた．

各用量群の投与後 24 時間までの尿中排泄率の平均値±SD は，binimetinib で 2.5%±1.4%及び AR00426032 で 4.4%±2.4%であり，いずれも微量であった．

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）

ARRY-438162 Parameter (Units)	5 mg QD (N=4)	10 mg QD (N=4)	20 mg QD (N=4)	30 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=4)	Total Treated (N=20)
AUC_{0-12} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	219 (27.7)	368 (10.2)	995 (34.7)	828 (45.0)	537 (75.7)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL) [a]	106 (10.4)	184 (26.3)	308 (13.3)	870 (33.4)	724 (49.6)	348 (101)
AUC_{0-12}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	21.9 (27.7)	18.4 (10.2)	33.2 (34.7)	20.7 (45.0)	23.0 (37.7)
AUC_{0-8}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	21.2 (10.4)	18.4 (26.3)	15.4 (13.3)	29.0 (33.4)	18.1 (49.6)	19.9 (35.7)
C_{max} (ng/mL) [a]	35.8 (13.4)	60.9 (53.5)	104 (9.95)	218 (49.1)	216 (33.2)	101 (92.9)
C_{max}/D (ng/mL/mg) [a]	7.15 (13.4)	6.09 (53.5)	5.20 (9.95)	7.26 (49.1)	5.41 (33.2)	6.17 (34.9)
T_{max} (hr) [b]	0.750 (0.500 - 1.50)	0.999 (0.500 - 2.00)	0.999 (0.508 - 1.00)	1.00 (0.997 - 3.00)	1.25 (0.498 - 3.00)	0.999 (0.498 - 3.00)
MR_{Cmax} (%) [a]	NA (NA)	13.1 (33.7)	11.4 (40.9)	9.12 (66.7)	10.2 (48.9)	10.7 (45.9)
MR_AUC0_8 (%) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	11.9 (NC)	13.8 (NC)	12.8 (43.0)
CL/F (L/hr) [a]	NA (NA)	38.4 (23.7)	37.2 (33.3)	24.2 (41.1)	29.9 (17.6)	31.1 (33.3)
Vz/F (L) [a]	NA (NA)	274 (30.4)	341 (28.8)	220 (62.6)	432 (141)	307 (73.3)

[a] Geometric Mean (%CV), [b] Median (Min-Max)
NA = Not Applicable, NC = Not Calculated

AUC0-12 = AUC12h,　AUC0-8 = AUC8h
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Table 11.4:1］

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）

AR00426032 Parameter (Units)	5 mg QD (N=4)	10 mg QD (N=4)	20 mg QD (N=4)	30 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=4)	Total Treated (N=20)
AUC_{0-8} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	90.3 (NC)	147 (NC)	115 (42.8)
AUC_{0-8}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	3.01 (NC)	3.69 (NC)	3.33 (32.7)
C_{max} (ng/mL) [a]	NA (NA)	9.99 (25.4)	11.9 (41.4)	19.9 (37.5)	22.1 (81.8)	15.5 (58.6)
C_{max}/D (ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	0.999 (25.4)	0.595 (41.4)	0.662 (37.5)	0.552 (81.8)	0.665 (50.8)
T_{max} (hr) [b]	NA (NA - NA)	0.999 (0.998 - 1.00)	0.999 (0.999 - 1.50)	2.50 (1.00 - 4.00)	1.50 (1.00 - 3.00)	1.00 (0.998 - 4.00)

[a] Geometric Mean (%CV), [b] Median (Min-Max)
NA = Not Applicable, NC = Not Calculated

AUC0-8 = AUC8h
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Table 11.4:2］

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）

ARRY-438162 Parameter	Statistic	5 mg QD (N=4)	10 mg QD (N=4)	20 mg QD (N=4)	30 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=4)	Total Treated (N=20)
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	n	0	3	3	4	4	14
	Mean	NA	265	558	1310	1350	938
	SD	NA	58.3	192	541	241	567
	CV (%)	NA	22.0	34.5	41.2	17.8	60.4
	Geometric Mean	NA	260	538	1240	1340	758
	Geometric SD	NA	1.26	1.38	1.49	1.19	2.07
	Geometric CV (%)	NA	23.7	33.3	41.1	17.6	83.8
	Median	NA	282	470	1190	1320	933
	Min - Max	NA - NA	200 - 313	426 - 778	811 - 2060	1100 - 1680	200 - 2060

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Table 14.2.2A］

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）

AR00426032 Parameter	Statistic	5 mg QD (N=4)	10 mg QD (N=4)	20 mg QD (N=4)	30 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=4)	Total Treated (N=20)
AUC_{last} (hr*ng/mL)	n	0	3	4	4	4	15
	Mean	NA	15.1	21.5	76.3	88.7	52.8
	SD	NA	4.91	14.6	33.1	77.1	51.7
	CV (%)	NA	32.5	67.8	43.4	86.9	97.9
	Geometric Mean	NA	14.5	16.8	71.1	57.1	33.2
	Geometric SD	NA	1.45	2.46	1.55	3.40	2.83
	Geometric CV (%)	NA	38.3	112	45.7	187	140
	Median	NA	17.6	20.5	70.9	80.5	40.3
	Min - Max	NA - NA	9.45 - 18.2	4.78 - 40.3	42.0 - 121	11.7 - 182	4.78 - 182

出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Table 14.2.2B］

2.7.6.3.4　　薬力学の結果

1）　血漿中濃度－時間曲線

TPA 処理により誘導された 20～40 mg 投与群の TNF 濃度の阻害を図 2.7.6.3-3 に，30 mg 及び 40 mg 投与群の IL-1β濃度の阻害を図 2.7.6.3-4 に，IL-6 濃度の阻害を図 2.7.6.3-5 に，pERK 濃度の阻害を図 2.7.6.3-6 に示した．

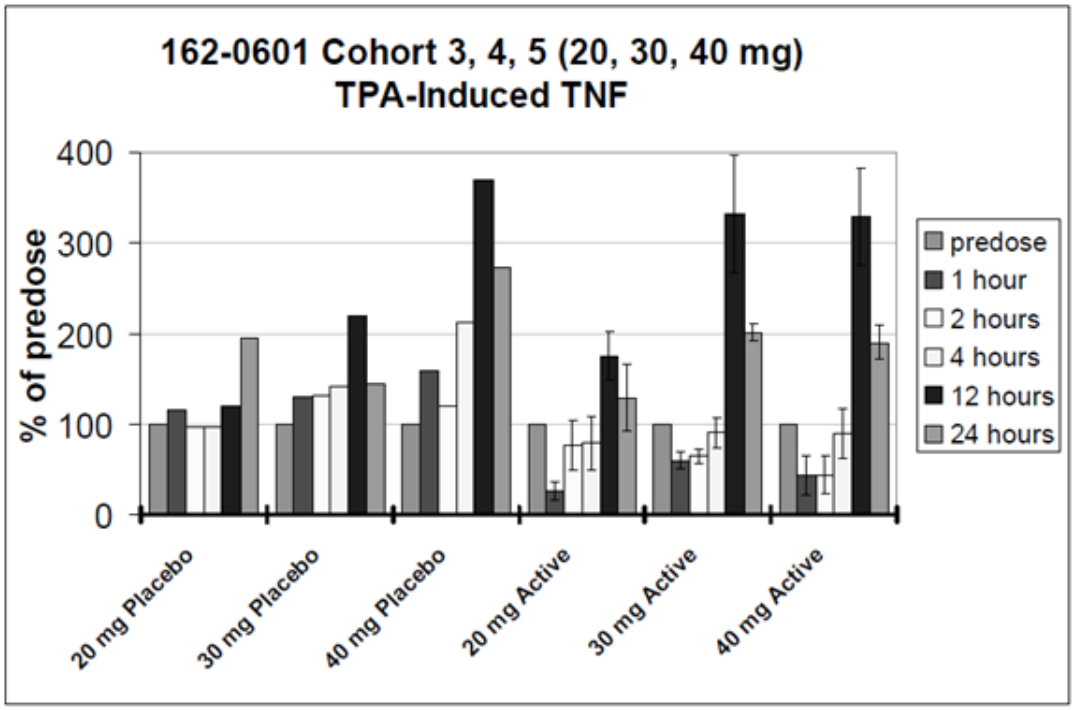
TPA 処理により誘導された血液検体中の pERK 濃度及び TNF 濃度を，すべての被験者及び投与群で測定した．IL-1 濃度及び IL-6 濃度は，30mg 及び 40 mg 投与群で測定した．

30 mg 及び 40 mg 投与群の被験者において，TPA 処理により誘導された IL-1β濃度及び TNF 濃度は，投与前及びプラセボ群の濃度と比較して binimetinib 投与後 1～4 時間で 80%～90%の阻害が認められた．TPA 処理により誘導された IL-6 濃度も同様に 40%～60%の阻害が認められた．

5 mg，10 mg 及び 20 mg 投与群で検出された binimetinib 濃度では，TPA 処理により誘導された pERK 濃度を投与前の pERK 濃度と比較して阻害しなかった．また，TPA 処理により誘導された TNF 濃度も，20 mg 投与群の投与後 1 時間（プラセボ群及び投与前値の 80%阻害）を除いて，これらの投与群では阻害しなかった．

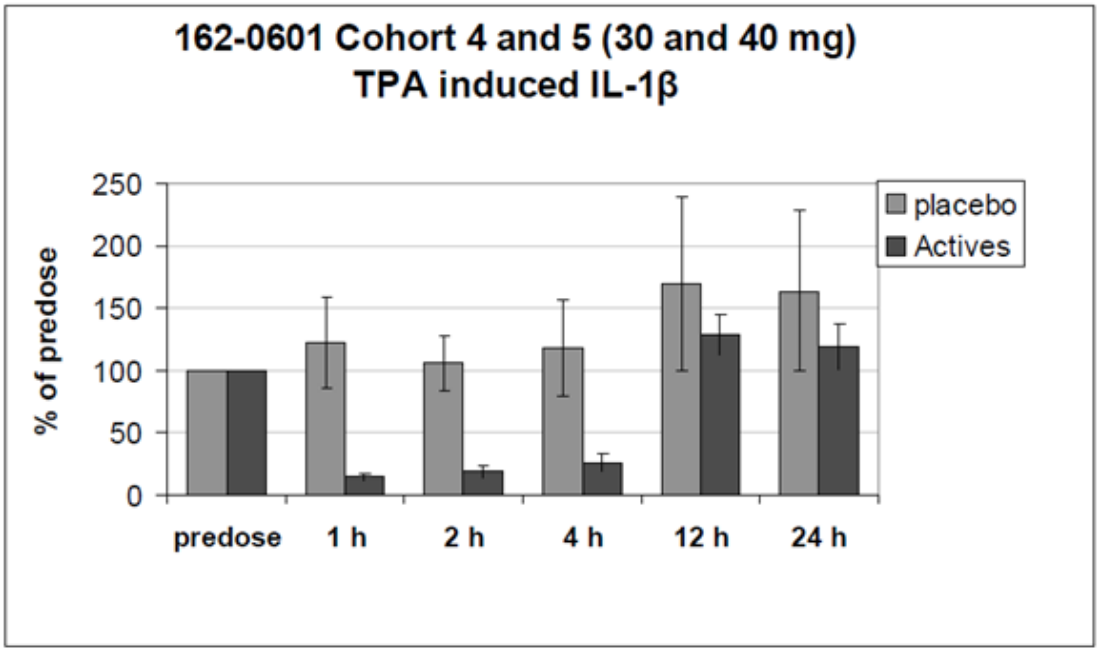
30 mg 及び 40 mg 投与群で TPA 処理により誘導された pERK 濃度は，投与前と比較して binimetinib 投与後 1～4 時間で 35%～40%，プラセボ群と比較して 10%～25%の阻害が認められた．いずれの投与群も，投与後 12 時間及び 24 時間では TPA 処理により誘導された pERK 濃度の阻害は認められなかった．

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）



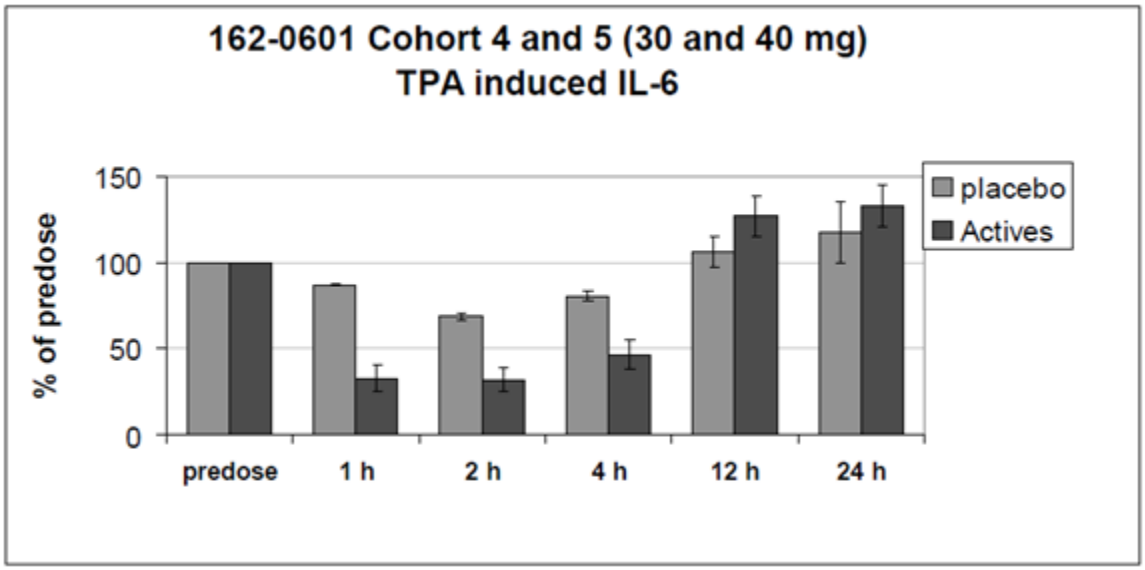
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Figure 14.4.5］

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）



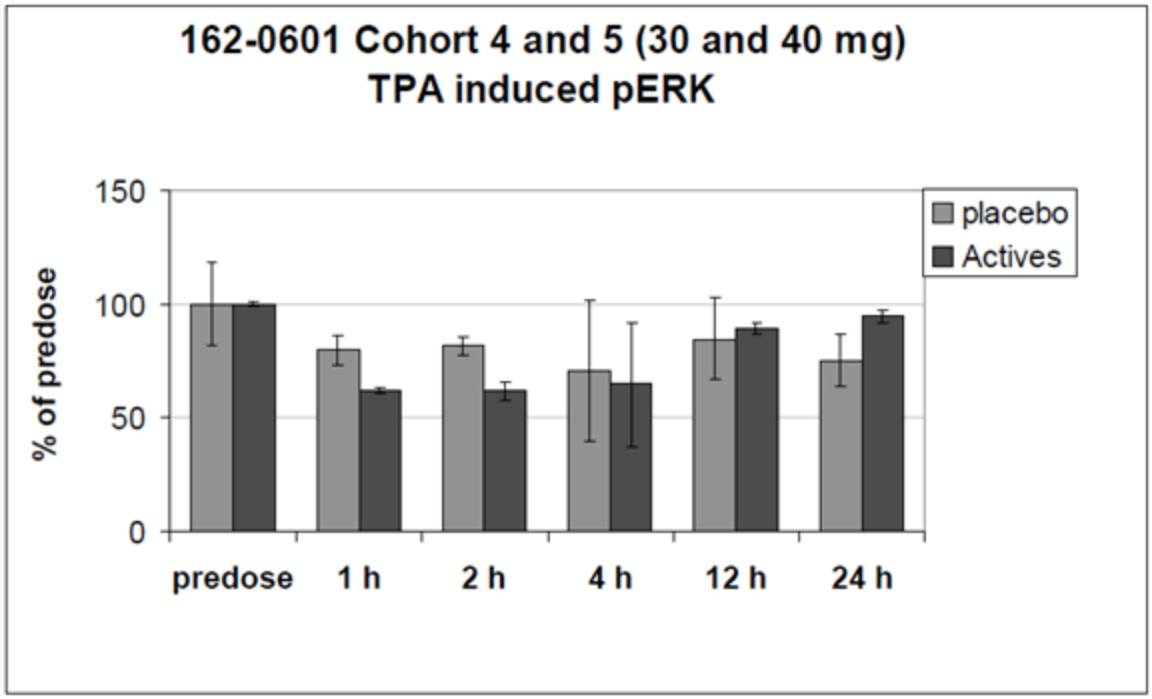
出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Figure 14.4.6］

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Figure 14.4.7］

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-1（ARRY-162-0601 試験）Figure 14.4.8］

2.7.6.3.5　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象は，MedDRA ver. 9.0 を用いて読み替えた．

（1）　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.3.7-1 に示した．

治験薬を投与した 25 名の被験者全体で 32%（8/25 名）に，15 件の有害事象が認められた．その内訳は 5 mg 投与群の 25%（1/4 名），20 mg 投与群の 50%（2/4 名），40 mg 投与群の 25%（1/4 名）及びプラセボ投与群の 80%（4/5 名）であった．実施医療機関の医師により，15 件の有害事象の重症度はすべて軽度と判断された．

（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表 2.7.6.3.7-1 及び表 2.7.6.3.7-2 にそれぞれ示した．

発現頻度の高かった有害事象は，軽度の頭痛 12%（3/25 名，4 件）であり，プラセボ群の 40%（2/5 名，2 件）及び 20 mg 投与群の 25%（1/4 名，2 件）に発現した．実施医療機関の医師により，プラセボ投与群の 1 件は治験薬との因果関係があるかもしれないと判断され，

他の 3 件は治験薬との因果関係なし，又はおそらく因果関係なしと判断された．すべての頭痛は治療なしに回復し，10 時間以上持続する頭痛はなかった．

その他の有害事象もすべて軽度であり，8%（2/25 名）に認められた咽喉頭疼痛を除いて，いずれも各 4%（1/25 名）であった．これらのうち，実施医療機関の医師により治験薬とおそらく因果関係ありと判断された有害事象は，プラセボ群の悪心であり，治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された有害事象は，20 mg 投与群の咳嗽，40 mg 投与群の咽喉絞扼感及び上腹部痛であった．被験者番号e-001*は，40 mg 投与後，軽度の咽喉絞扼感，上腹部痛，咽喉刺激感，発声障害及び咽喉頭疼痛を発現したが，実施医療機関の医師により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された有害事象は，咽喉絞扼感（投与後約 20 分に発現）及び上腹部痛（投与後約 1.5 日に発現）のみであった．上記の症状に関連した臨床検査値異常はみられなかった．すべての有害事象は治療なしに回復した．

その他の有害事象は，治験薬との因果関係はなしと判断され，すべての有害事象は治療なしに回復した．

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

試験期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった．

（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の平均値は，30 mg 投与群の 1 名を除き，すべての投与群において，投与後の各評価時点で基準範囲内であった．30 mg 投与群の 1 名は，投与後 24 時間のリンパ球数の平均値（%）が基準範囲外であった（48.7%，基準範囲：15.8%～

＊新薬承認情報提供時に置換

45.8%）が，投与後 48 時間で 36.8%となり，基準範囲内となった．40 mg 投与群の被験者でも同様の傾向が認められたが，リンパ球数及び好中球数の平均値は基準範囲内であった．

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

（1） バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重大な傾向は認められなかった．

（2） 心電図

心電図に臨床的に重大な傾向は認められなかった．

（3） 身体的所見

身体的所見に臨床的に重大な傾向は認められなかった．

2.7.6.3.6 結論

本試験における健康成人男性及び女性に対する binimetinib の 5 mg，10 mg，20 mg，30 mg 及び 40 mg 経口単回投与は，安全かつ良好な忍容性が示された．血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の曝露量は，投与量に比例して増加し，AR00426032 の最大曝露量は binimetinib の 10.7%であった．AR00426032 の Tmax の平均値は，投与後 1～2.5 時間の範囲であった．Binimetinib 及び AR00426032 の尿中排泄率の平均値は，投与量の 10%未満であった．

30 mg 及び 40 mg 群の被験者において，TPA 処理により誘導された IL-1β，IL-6 及び TNF の阻害は，投与前及びプラセボ群の濃度と比較して binimetinib 投与後 1～4 時間で 50%～80%の範囲であった．同様に，TPA 処理により誘導された pERK 濃度は，投与前と比較して 35%～40%，プラセボ群と比較して 10%～25%阻害された．

2.7.6.4 Phase I, 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）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（ARRY-162-0602 試験）

項目	内容
治験の標題	Phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple ascending doses of ARRY-438162 in healthy volunteers
治験実施計画書番号	ARRY-162-0602
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： a) 健康成人を対象として，binimetinib（ARRY-438162）を 1 日 1 回（QD）14 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する． b) 健康成人を対象として，binimetinib を 1 日 2 回（BID）14 日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する． 副次目的： a) 健康成人を対象として，binimetinib を QD で 14 日間反復経口投与したときの薬物動態を評価する． b) 健康成人を対象として，binimetinib を BID で 14 日間反復経口投与したときの薬物動態を評価する． c) binimetinib を QD で 14 日間反復経口投与したときの *ex vivo* での末梢血におけるサイトカイン誘導及び細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）1/2 リン酸化反応等を含むバイオマーカーに対する binimetinib の薬力学的影響を評価する． d) binimetinib を BID で 14 日間反復経口投与したときの *ex vivo* での末梢血におけるサイトカイン誘導及び ERK 1/2 リン酸化反応等を含むバイオマーカーに対する binimetinib の薬力学的影響を評価する．
試験デザイン	単施設，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験
治験方法	登録前の 21 日以内に被験者をスクリーニングした．文書による同意取得の得られた適格な被験者を登録順に，binimetinib 又はプラセボを QD 又は BID で 14 日間投与するコホートに連続して 6 : 2 の比で無作為化した．被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し，すべての評価が完了する Day 16 まで入院を継続し，その後 Day 20（又は試験中止時）に試験完了評価のために来院した． 身体的所見並びに血液及び尿の臨床検査を含む安全性評価は，スクリーニング時，Day -1，Day 8，Day 15 及び Day 20 に実施した．心電図検査（3 回連続測定値の平均）は，スクリーニング時，Day 1，Day 8，Day 14 及び Day 20 に実施した．バイタルサインは，スクリーニング時，Day -1，Day 2～Day 16 及び Day 20 に測定した．有害事象は，継続的に評価した．薬物動態評価のための血液検体は，Day 1 の治験薬投与後 24 時間及び Day 14 の治験薬投与後 48 時間にわたって採取した．Day 8 にトラフ薬物濃度の評価のために，血液検体を追加で 1 回採取した．薬物濃度測定のために，Day 1 及び Day 14 の治験薬投与前に尿検体を採取し，Day 1 及び Day 14 の投与後 24 時間にわたり蓄尿した．薬力学評価のための血液検体は，Day 1 及び Day 14 の治験薬投与後に 24 時間にわたって採取した． 治験実施計画書の改訂により，プラセボ群なしの 80 mg 単回経口投与コホートを

	追加した．単回経口投与コホートに登録した被験者は，Day -1 に実施医療機関に入院し，Day 3 にすべての評価が完了するまで入院を継続した．被験者は，Day 1 の朝に binimetinib 80 mg の投与を受けた． 身体的所見，バイタルサイン，並びに血液及び尿の臨床検査を含む安全性評価は，スクリーニング時，Day -1，Day 2 及び Day 3 に実施した．心電図検査（3 回連続測定値の平均）は，スクリーニング時，Day 1，Day 2 及び Day 3 に実施した．薬物動態評価のための血液検体は，治験薬投与後 48 時間にわたって採取した．薬物濃度測定のために，治験薬投与後 24 時間にわたり蓄尿した．薬力学評価のための血液検体は，治験薬投与後 24 時間にわたり採取した． 治験薬最終投与後 30 日に，すべての被験者に対して有害事象の評価のために電話連絡した． 各コホートの完了後，実施医療機関の医師と治験依頼者は，計画した次の用量コホート又は適切な用量コホートに進むかを検討するために安全性データを評価した．治験実施計画書には，結果を保証するために，拡大コホート及び低用量での評価が含まれていた． 計画した用量漸増コホートを表 2.7.6.4-2 に，治験スケジュールを表 2.7.6.4-3 に示した．
被験者数	計画時： 無作為化された被験者：最大 60 名（binimetinib 群：46 名，プラセボ群：14 名） 登録時： 無作為化された被験者：50 名（binimetinib 群：38 名，プラセボ群：12 名） 解析時： ・ Pharmacokinetic Population：38 名（binimetinib 群：38 名，プラセボ群：0 名） ・ Pharmacodynamic Population：42 名（binimetinib 群：32 名，プラセボ群：10 名） ・ Safety Population：50 名（binimetinib 群：38 名，プラセボ群：12 名）
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. 健康成人男性又は女性（試験全体で一方の性別が 70%を超えないように登録した） 2. 19～55 歳の者 3. 体重が 110 lbs 以上，250 lbs 以下の者 4. 臨床的に重要な臨床検査値異常がないと実施医療機関の医師が判断した者 5. 血清カルシウム（mg/dL）×血清リン（mg/dL）＜70 の者 6. ヘモグロビン≧12 g/dL の者 7. C－反応性蛋白（CRP）≦基準値上限の者 8. 赤血球沈降速度が基準範囲内の者 9. 治験薬投与開始前 30 日以内に処方薬又は違法な薬剤を使用していない者（ホルモン避妊薬を除く） 10. 治験薬投与開始前 30 日以内にビスホスホネート又は 5 日以内にビタミン D 製剤を使用していない者 11. 治験薬投与開始前 7 日以内又は試験期間中に飲酒しない者 12. 男性又は試験期間中に適切な避妊法を使用可能な妊娠中又は授乳中でない女性，避妊手術（子宮摘出術，両側卵巣摘出術又は卵管結紮術）を受けた女性，又は閉経後（閉経後 2 年超，又は 12 カ月間自然無月経で，かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）値≧40 IU）の女性 ・ 本試験における適切な避妊法は，バリア式の避妊法（治験薬投与開始の 3 カ月以上前から経口／インプラントホルモン避妊法又は子宮内避妊具及び殺精子剤付きのコンドーム又はペッサリーを使用）のうちの 1 つを含む 2 つの避妊法とした． 13. 試験期間中及び治験薬投与終了後 30 日間，精子の提供をしない男性 14. 血清妊娠検査で陰性の女性 15. 治験関連手順開始前に，治験審査委員会（IRB）承認済みの同意説明文書を読んで理解することができ，同意書に署名した者
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. 治験薬投与開始前 30 日以内に他の治験薬又は治験医療機器を使用した者 2. 胃腸（虫垂切除術を除く），代謝系，肝臓，腎臓，心血管系，肺，神経系，

	血液系，自己免疫系，腫瘍（基底細胞がん又は子宮頸部上皮内がんを除く），精神又は内分泌系に臨床的に重要な既往歴（実施医療機関の医師の判断）若しくは試験実施項目の遵守を制限する可能性のあるその他の疾患又は社会的立場を有する者 3. 喫煙者又は過去 12 カ月以内にニコチン含有製品を使用した者 4. 副甲状腺障害又は高リン酸塩血症（＞基準値上限）の既往歴を有する者 5. 実施医療機関の医師の判断による臨床的に重要な心電図異常のある者 6. 治験薬投与開始前 90 日以内に大手術を受けた者 7. 過去 2 年以内に薬物又はアルコール依存症の既往歴を有する者 8. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体検査が陽性の者 9. B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）が陽性の者 10. 抗 C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性の者 11. 過去 12 カ月以内に蛋白同化ホルモンの使用歴を有する者 12. 治験薬投与開始前 5 日以内に非処方薬（ビタミン剤又は漢方薬を含む）を使用した者 13. 治験薬投与開始前 56 日以内に献血又は重大な失血をした者 14. 治験薬投与開始前 7 日以内に血漿成分献血をした者 15. スクリーニング時に糞便潜血検査が陽性の者 16. ほかの MAPK kinase（MEK）阻害薬に対するアレルギーが確認された者 17. 過去 3 カ月以内に炎症性ざ瘡（尋常性ざ瘡）又はその他の皮膚病変を有する者 18. 色素沈着症の既往歴を有する者 19. ケロイド形成の既往歴を有する者 20. アフリカ人又はアフリカ系アメリカ人
被験薬 用量及びロット番号	・ コホート 1～3（5 mg，10 mg，20 mg QD 投与） binimetinib [redacted] 50 mg（Array BioPharma Inc 製造）：30 cc のガラス容器に binimetinib 50 mg を含有する微黄白色の[redacted]として提供され，経口投与前に [redacted] の[redacted]（[redacted] 製造）に[redacted]した（[redacted]）． ロット番号：DP-ARR06-114 ・ コホート 4～7（40 mg，60 mg QD 投与，20 mg BID 投与，80 mg 単回投与） binimetinib 10 mg [redacted]（Array BioPharma Inc 製造）：binimetinib 10 mg を含有する濃青色の[redacted] ロット番号：DP-ARR06-152
投与方法	・ コホート 1：binimetinib 5 mg（[redacted]）又はプラセボ[redacted]を 240 mL の水とともに QD で 14 日間反復経口投与した． ・ コホート 2：binimetinib 10 mg（[redacted]）又はプラセボ[redacted]を 240 mL の水とともに QD で 14 日間反復経口投与した． ・ コホート 3：binimetinib 20 mg（[redacted]）又はプラセボ[redacted]を 240 mL の水とともに QD で 14 日間反復経口投与した． ・ コホート 4：binimetinib 10 mg [redacted]又はプラセボ[redacted]を 2 [redacted]，240 mL の水とともに BID で 14 日間反復経口投与した． ・ コホート 5：binimetinib 10 mg [redacted]を 8 [redacted]，240 mL の水とともに単回経口投与した． ・ コホート 6：binimetinib 10 mg [redacted]又はプラセボ[redacted]を 4 [redacted]，240 mL の水とともに QD で 14 日間反復経口投与した． ・ コホート 7：binimetinib 10 mg [redacted]又はプラセボ[redacted]を 6 [redacted]，240 mL の水とともに QD で 14 日間反復経口投与した． QD 投与のコホートでは，Day 1 及び Day 14 の投与前 8 時間及び投与後 1 時間は絶食とした．BID 投与のコホートでは，Day 1 及び Day 14 の 1 回目の投与前 8 時間及び投与後 1 時間は絶食とした．
治験期間	スクリーニング期間，入院期間及び追跡期間の 3 期間で構成された． ・ スクリーニング期間：治験薬投与開始前 21 日以内に実施 ・ 入院期間：Day -1～Day 16（治験薬投与は Day 1～14．ただし，コホート 5 は入院期間が Day -1～3 で Day 1 に単回投与） ・ 追跡期間：治験薬最終投与 30 日後に安全性の確認のために電話連絡した．Day 20 に試験完了評価のために来院した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

併用療法	試験期間中は，以下の併用療法を禁止した； ・ 治験薬（binimetinib を除く）及び治験医療機器 ・ 非ステロイド系抗炎症薬 ・ ステロイド薬 ・ ビスホスホネートを含む処方薬（ホルモン避妊薬を除く） ・ 漢方薬又はビタミン D を含むビタミンサプリメント ・ チトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬又は誘導薬
評価基準	薬物動態： 各被験者における binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（Cmax），最高血漿中濃度到達時間（Tmax），血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び消失半減期（T1/2）］をノンコンパートメントモデル解析により算出した．用量比例性を統計学的に評価した．Binimetinib 又は AR00426032 の尿中排泄量について，投与量に対する尿中排泄量の比率を評価した． 薬力学バイオマーカー： 血液を採取し，*ex vivo* での TPA（12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate）刺激により，リン酸化 ERK（pERK），インターロイキン（IL）-1β，IL-6 及び腫瘍壊死因子（TNF）-α 濃度を測定した． 安全性： 有害事象（非重篤及び重篤），臨床検査，バイタルサイン，身体的所見，体重，12 誘導心電図，視力検査及び便潜血検査を評価した．
統計的手法	薬物動態： Binimetinib を投与した被験者の各評価対象（binimetinib 又は AR00426032）の血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて，投与群ごとに要約統計量を用いて要約した．Binimetinib 及び AR00426032 の曝露量の用量比例性について，パワーモデルを用いて評価した．被験者ごとに，投与量に対する各評価対象の尿中排泄量の比率を検討し，平均値で要約した． 薬力学バイオマーカー： *ex vivo* で刺激した全血中のサイトカイン IL-1β，IL-6 及び TNF-α 濃度の絶対値を，市販の Luminex® assay を用いて実験的に測定した．pERK は，*ex vivo* で刺激した後に pERK 染色した平均蛍光強度を，非刺激検体と比較して，フローサイトメトリーにより実験的に測定した．すべてのバイオマーカーは，各被験者の Day 1 の投与前値を 100%として標準化し，それ以降の測定値を Day 1 の投与前値に対する変化率（%）に変換した．投与群ごとに，Day 1 の投与前値に対する変化率（%）を，要約統計量［平均値，標準偏差（SD），最小値及び最大値］を用いて要約した．サイトカイン及び pERK 抑制の傾向をグラフ化して評価した． 安全性： 有害事象は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 9.1 を用いて読み替えた．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. 3.0 を用いて評価した．有害事象を発現した被験者数及び有害事象件数を，投与群及びすべての被験者で器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で要約した． 安全性データは，投与群及び発現時点ごとに要約した．定量的安全性データは要約統計量（平均値，SD，最小値，中央値，最大値及び被験者数）を算出し，定性的安全性データは頻度で分類した． 臨床検査，バイタルサイン及び心電図は，実数及びベースラインからの変化を記述的に要約した．心電図の QT 間隔並びに補正した QT 間隔（QTc 間隔）及び延長を示す表を作成した．

表 2.7.6.4-2　計画した用量漸増コホート（ARRY-162-0602 試験）

Dose Cohort	Treatment and Schedule	Enrollment	
		Planned	Actual
1	ARRY-438162 5 mg or placebo QD for 14 days	6 active, 2 placebo	6 active, 2 placebo
2	ARRY-438162 10 mg or placebo QD for 14 days	6 active, 2 placebo	6 active, 2 placebo
3	ARRY-438162 20 mg or placebo QD for 14 days	6 active, 2 placebo	4 active, 2 placebo
4	ARRY-438162 20 mg or placebo BID for 14 days	6 active, 2 placebo	6 active, 2 placebo
5	ARRY-438162 80 mg QD (single dose)	4 active	4 active
6	ARRY-438162 40 mg or placebo QD for 14 days	6 active, 2 placebo	6 active, 2 placebo
7	ARRY-438162 60 mg or placebo QD for 14 days	6 active, 2 placebo	6 active, 2 placebo
8	ARRY-438162 40 mg or placebo BID for 14 days	6 active, 2 placebo	0 active, 0 placebo

Cohorts 1 - 3 received ARRY-438162 as an [redacted] or placebo as a volume of sterile water equivalent to the active dose volume. Cohorts 4 - 7 received ARRY-438162 as orally administered [redacted] or placebo as an equal number of identical [redacted] (except Cohort 5, which did not include a placebo group). Cohort 8 was not enrolled.

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Table 9.1:1］

表 2.7.6.4-3　治験スケジュール（ARRY-162-0602 試験）

Procedure or Assessment	Pre-Study[1]	D-1	D1	D2[2]	D3-7	D8	D9-13	D14	D15	D16	D17-19	D20 or ST	30 day FU
Check in or return to clinic		X										X	
Sign Informed Consent	X												
Medical History/ Medication History (including smoking history)	X												
Demographics (age, gender, race and height)	X												
Physical Examination	X	X[3]				X			X			X	
Vital Signs – sitting (blood pressure, resting pulse, temperature)	X	X[3]		X	X	X	X	X	X	X		X	
ECG[4, 19]	X		X			X		X				X	
Body Weight	X		X			X			X			X	
Visual Acuity Testing (Snellen)	X								X			X	
AE and ConMed Assessment[20]			X	X	X	X	X	X	X	X	X[5]	X	X[5]
Clinical Chemistry[6]	X	X[3]	X			X			X[9]			X	
Hematology/Coagulation[7]	X	X[3]				X			X[9]			X	
Urinalysis[8]	X	X[3]				X			X[9]			X	
Predose Urine Collection			X					X					
Postdose 0 to 24 hrs Urine Collection			X	X				X	X				
HIV, HbsAg, HCV	X												
Urine Drug & Alcohol[10]	X	X											
Fecal Occult Blood Testing (FOB card)	X[11]	X	X			X			X	X[11]		X	
PK Samples[19]			X[12]	X[16]				X[12]	X[13]	X[14]			
PD Samples (cytokine production and ERK phosphorylation) [19]			X[15]	X[16]				X[15]	X[16]				
Predose Plasma Trough Drug Concentrations[17, 19]						X							
Administer ARRY-438162 (BID or QD) or placebo			X	X	X	X	X	X					
Serum Pregnancy Test[18]	X	X										X	
Check out of or release from clinic										X		X	

表 2.7.6.4-3　治験スケジュール（ARRY-162-0602 試験）（続き）

[1] Performed within 21 days of starting ARRY-438162 treatment. If screening hematology and serum chemistry were drawn within 72 hrs of the first dose, these results were used for both screening and Day 1.
[2] Done approximately 24 hrs after the Day 1 dose.
[3] Performed up to 72 hrs prior to start of dosing on Day 1.
[4] Three resting, supine 12-lead ECG measurements with approximately 5 minutes between each one; average of ECG interval measurements calculated (heart rate, PR, QRS, QT, QTc) and all changes in ECG normality documented and assessed for clinical significance (2 hrs postdose on dosing days).
[5] Assessments by telephone.
[6] Clinical Chemistry Panel: albumin, alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST, SGOT), alanine aminotransferase (ALT, SGPT), bicarbonate, total bilirubin, blood urea nitrogen (BUN), calcium, chloride, cholesterol, creatinine, glucose, magnesium, inorganic phosphate, potassium, total protein, sodium, C-reactive protein (CRP), indirect bilirubin (if total bilirubin values are abnormal), creatinine phosphorus kinase (CK), troponin I, vitamin D 1, 25-dihydroxy and parathyroid hormone (PTH) intact. Day 1 predose is only a blood draw for Vitamin D.
[7] Hematology Panel: hematocrit, hemoglobin, platelets, red blood cell (RBC), white blood cell (WBC), neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, basophils, prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), and erythrocyte sedimentation rate (ESR, screening only).
[8] pH, protein, glucose, RBC, bilirubin, WBC, specific gravity, leukocyte esterase.
[9] Sample time points: 28 hrs ± 60 mins postdose.
[10] Urine alcohol, amphetamine, cocaine, and cannabinoids.
[11] Fecal occult blood card test kit provided to subject for sample and results assessed at next visit.
[12] Sample time points: predose, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 and 8 hrs ± 5 mins, and 12 hrs ± 30 mins postdose. Subjects in the BID cohort should only have fasted for 8 hrs before and 1 hour after the 1st daily dose administration on Day 1 and 14.
[13] Sample time points: 24 and 36 hrs ± 60 mins postdose.
[14] Sample time points: 48 hrs ± 60 mins postdose.
[15] Sample time points: predose, 1, 2 and 4 hrs ± 5 min, and 12 hrs ± 30 mins postdose.
[16] Sample time points: 24 hrs ± 60 mins postdose.
[17] In the event of a serious adverse event (SAE) and/or to confirm placebo status as appropriate.
[18] All female subjects.
[19] The time points were the same for both the QD and BID dosing cohorts. Refer to Section 5.2 of the protocol (Study Evaluations) for specific instructions.
[20] If a subject experienced a rash during the study, a digital photograph was to be taken to provide documentation for review by the Sponsor and Investigator.

ST = Study Termination, FU = Follow-up

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Table 9.1:2］

2.7.6.4.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-4 に示した.

合計 50 名（binimetinib 群 38 名，プラセボ群 12 名）の被験者が登録され，5 mg QD 投与群に 8 名（binimetinib：6 名，プラセボ：2 名），10 mg QD 投与群に 8 名（binimetinib：6 名，プラセボ：2 名），20 mg QD 投与群に 6 名（binimetinib：4 名，プラセボ：2 名），20 mg BID 投与群に 8 名（binimetinib：6 名，プラセボ：2 名），80 mg 単回投与群に 4 名（binimetinib：4 名），40 mg QD 投与群に 8 名（binimetinib：6 名，プラセボ：2 名），60 mg QD 投与群に 8 名（binimetinib：6 名，プラセボ：2 名）が無作為に割り付けられ，1 回以上の治験薬の投与を受けた．合計 44 名（binimetinib 群：34 名，プラセボ群：10 名）の被験者が試験を完了した．5 名（binimetinib 群：4 名，プラセボ群：1 名）は有害事象により試験を中止し，プラセボ群の 1 名は特定できない個人的理由による同意撤回のため，試験を中止した.

薬物動態解析対象の被験者は binimetinib を投与した 38 名, 薬力学解析対象の被験者は無作為化され，1 回以上投与を受けた 50 名のうち，サイトカイン解析にコホート 1 を除いた 42 名（binimetinib 群：32 名, プラセボ群：10 名）及び pERK 解析にコホート 3～6 の 26 名（binimetinib 群：20 名，プラセボ群：6 名）並びに安全性解析対象の被験者は無作為化され，1 回以上投与を受けた 50 名とした.

表 2.7.6.4-4 被験者の内訳（ARRY-162-0602 試験）

	ARRY-438162								
	5 mg QD	10 mg QD	20 mg QD	20 mg BID	40 mg QD	60 mg QD	80 mg Single Dose	Total	Placebo
Subjects Enrolled	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	38 (100%)	12 (100%)
Subjects Receiving at Least One Dose of Study Drug	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	38 (100%)	12 (100%)
Subjects Completing Study	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	5 (83%)	5 (83%)	4 (67%)	4 (100%)	34 (89%)	10 (83%)
Subjects Discontinued Prior to Study Completion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)	4 (11%)	2 (17%)
Adverse Event	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)	4 (11%)	1 (8%)
Personal Reason	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)
Subjects Completing Follow-up Telephone Contact 30 Days after Study Termination	6 (100%)	5 (83%)	4 (100%)	4 (67%)	6 (100%)	5 (83%)	4 (100%)	34 (89%)	8 (67%)

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Table 10.1:1］

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 2.7.6.4-5 に示した.

50 名の被験者のうち女性が 24%（12/50 名），男性が 76%（38/50 名）であった．人種は白人が 76%（38/50 名）であった．各コホートにおける平均年齢は 27.8～37.8 歳（個々の被

験者の年齢は 19～55 歳），平均体重は 169.5～208.5 ポンド（個々の被験者の体重は 112.0～249.0 ポンド）であった.

表 2.7.6.4-5　人口統計学的特性の要約（ARRY-162-0602 試験）

Trait		Treatment A	B	C	D	E	F	G	Placebo	Total
Gender	Female	3	1	1	0	2	2	1	2	12
	Male	3	5	3	6	2	4	5	10	38
Race	American Indian	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Black	2	0	0	5	1	0	0	0	8
	Caucasian	2	5	4	1	3	6	6	11	38
	Hispanic	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	Mixed	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Frame Size	Small	0	0	1	0	0	0	0	2	3
	Medium	6	6	3	6	3	5	5	10	44
	Large	0	0	0	0	1	1	1	0	3
Age	Mean	31.0	30.5	27.8	33.0	37.3	35.3	37.8	35.5	33.8
	SD	12.5	5.9	4.3	8.2	11.3	12.9	12.8	12.6	10.7
	Minimum	19.0	25.0	24.0	20.0	21.0	21.0	22.0	22.0	19.0
	Median	28.0	28.5	26.5	34.5	41.5	36.0	42.0	32.5	31.0
	Maximum	55.0	39.0	34.0	41.0	45.0	48.0	52.0	54.0	55.0
	N	6.0	6.0	4.0	6.0	4.0	6.0	6.0	12.0	50.0
Weight (lbs)	Mean	172.5	181.7	197.5	194.0	169.5	208.5	184.0	183.7	186.3
	SD	25.3	28.4	40.2	45.4	44.2	35.1	19.1	37.4	34.4
	Minimum	131.0	154.0	148.0	127.4	112.0	146.0	166.0	116.0	112.0
	Median	177.5	179.0	198.0	209.4	179.0	217.0	179.0	184.4	189.0
	Maximum	204.0	230.0	246.0	236.8	208.0	244.0	210.0	249.0	249.0
	N	6.0	6.0	4.0	6.0	4.0	6.0	6.0	12.0	50.0

Note: Treatment A = 5 mg ARRY-438162 QD
Treatment B = 10 mg ARRY-438162 QD
Treatment C = 20 mg ARRY-438162 QD
Treatment D = 20 mg ARRY-438162 BID
Treatment E = 80 mg ARRY-438162 Single-dose
Treatment F = 40 mg ARRY-438162 QD
Treatment G = 60 mg ARRY-438162 QD

表 2.7.6.4-5　人口統計学的特性の要約（ARRY-162-0602 試験）（続き）

Trait		Treatment A	B	C	D	E	F	G	Placebo	Total
Height (in)	Mean	66.8	68.5	70.0	70.6	64.3	68.8	69.5	69.5	68.7
	SD	2.6	4.8	4.5	4.7	7.5	4.3	2.3	3.3	4.2
	Minimum	64.0	62.0	65.0	65.0	58.0	63.0	66.0	62.0	58.0
	Median	66.0	69.0	69.5	71.3	63.0	68.5	69.5	69.8	69.0
	Maximum	70.0	74.0	76.0	76.5	73.0	76.0	72.0	74.0	76.5
	N	6.0	6.0	4.0	6.0	4.0	6.0	6.0	12.0	50.0

Note: Treatment A = 5 mg ARRY-438162 QD Treatment B = 10 mg ARRY-438162 QD
Treatment C = 20 mg ARRY-438162 QD Treatment D = 20 mg ARRY-438162 BID
Treatment E = 80 mg ARRY-438162 Single-dose Treatment F = 40 mg ARRY-438162 QD
Treatment G = 60 mg ARRY-438162 QD

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Table 14.1.2］

3)　治験薬の投与状況

治験薬は，各投与時に実施医療機関職員の監視下で投与された．

各被験者の血漿中濃度－時間特性は，各投与群で用量と一致していた．個々の被験者の血漿中濃度又は濃度曲線から，投与状況は不良ではなかったと推察された．

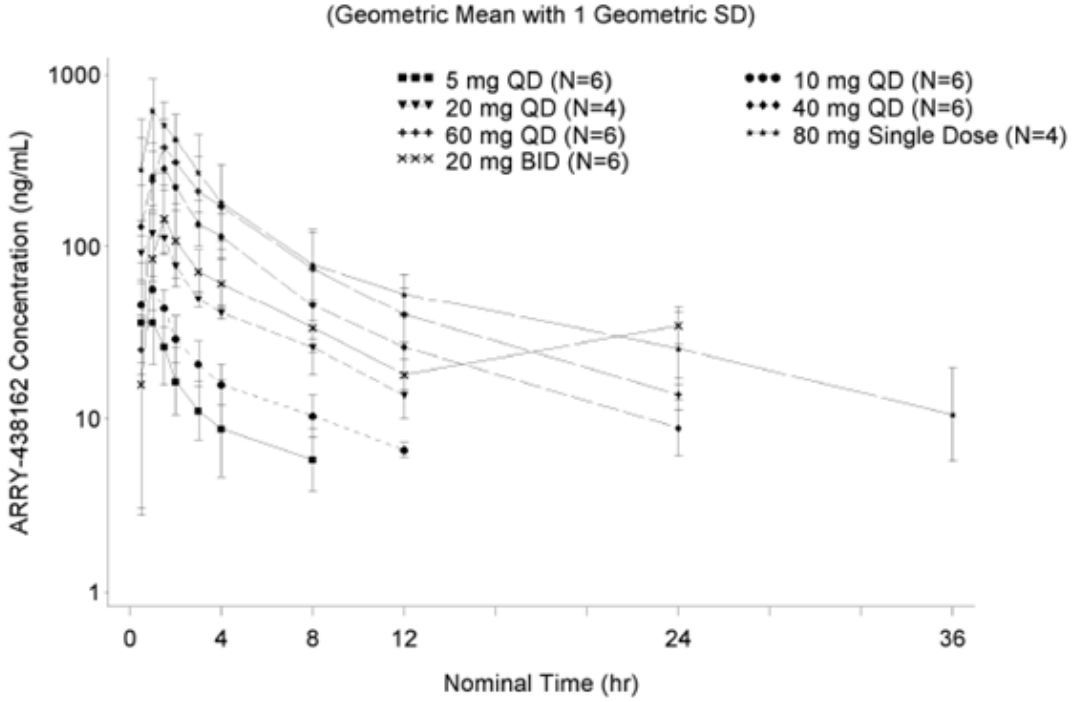
2.7.6.4.3　薬物動態の結果

1)　血漿中濃度

Day 1 及び Day 14 における血漿中 binimetinib 濃度の推移（片対数スケール）を図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2 に, Day 1 及び Day 14 における血漿中 AR00426032 濃度の推移（片対数スケール）を図 2.7.6.4-3 及び図 2.7.6.4-4 に示した．

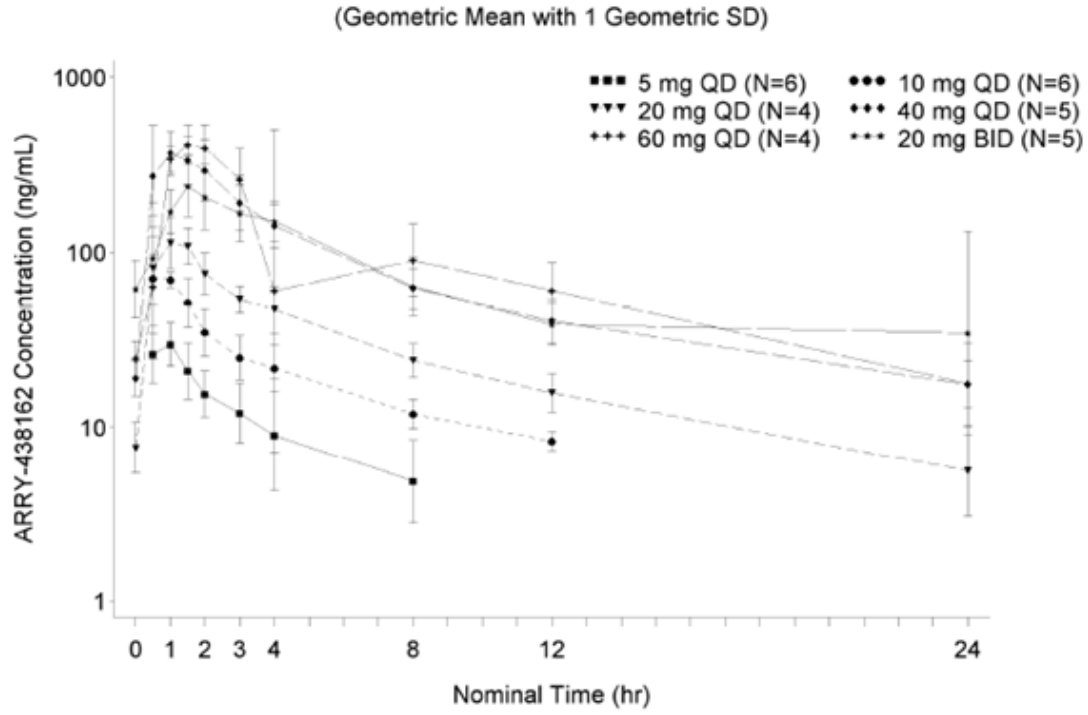
Binimetinib 及び AR00426032 の血漿中濃度は，投与量の増加に伴い上昇した．血漿中濃度の推移は，投与量にかかわらず同様の推移を示した．

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）



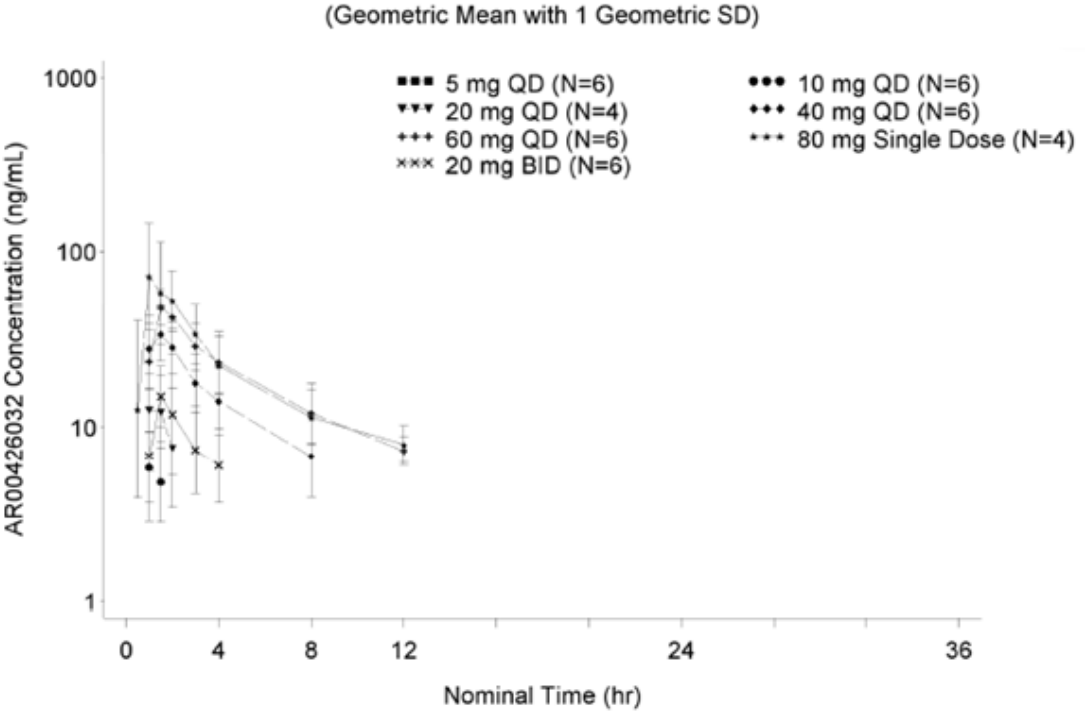
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.1:1］

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）



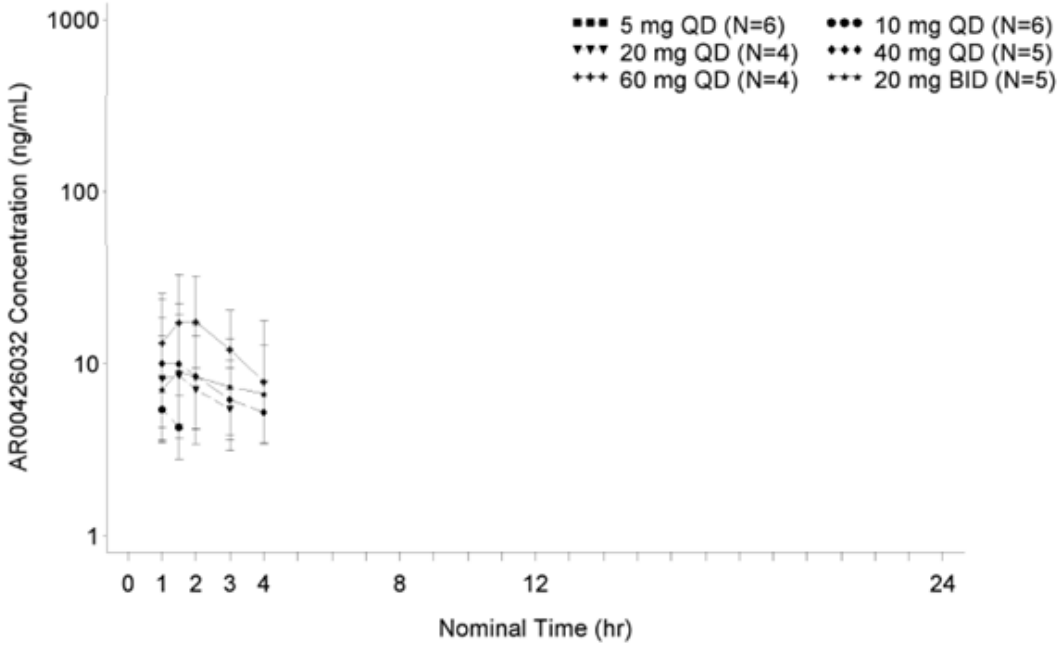
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.1:2］

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.1:3］

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.1:4］

2)　薬物動態パラメータ

Day 1 及び Day 14 における binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-6 に，Day 1 及び Day 14 における AR00426032 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-7 に示した.

Binimetinib 5～80 mg の単回又は反復投与後における binimetinib の Cmax 及び AUC は，概ね用量に比例して上昇した. AR00426032 の Cmax 及び AUC は概ね用量に比例して上昇した. 定常状態（Day 14）における binimetinib に対する AR00426032 の曝露量比は，各用量間で同程度であった.

反復投与時の binimetinib の累積の幾何平均値は 20 mg BID 投与において最も高く［AUC 累積係数（R_{AUC}）＝2.05±0.391］，その他の用量では累積の平均は 33%以下であった．定常状態（Day 14）における binimetinib の Cmax 及び投与間隔における AUC（AUCtau）の幾何平均値の最大値は，それぞれ 446 ng/mL 及び 2400 ng･hr/mL であった（60 mg QD 投与群）.

Binimetinib の T1/2 の幾何平均値は，Day 1 では 5.17～13.3 時間，Day 14 では 5.22～12.2 時間であった．Day 1 及び Day 14 における binimetinib の Tmax の中央値は，すべて投与後 1 時間であった．AR00426032 の T1/2 の幾何平均値は，Day 1 では 3.89～5.26 時間であった．Binimetinib に対する AR00426032 の Cmax の比は，Day 1 及び Day 14 でそれぞれ 10.6%及び 5.65%であった.

Binimetinib の投与後 24 時間までの尿中排泄率は, Day 1 で 2.6%～4.3%（平均値±SD:3.1%±0.6%）及び Day 14 で 2.1%～6.8%（平均値±SD：4.4%±1.8%）であり，投与量の増加に伴う尿中排泄率の上昇は認められなかった.

AR00426032 の投与後 24 時間までの尿中排泄率は，Day 1 で 3.6%～7.5%（平均値±SD：5.6%±1.6%）及び Day 14 で 2.3%～9.8%（平均値±SD：4.9%±3.0%）であった.

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）

Day	ARRY-438162 Parameter (Units)	5 mg QD (N=6)	10 mg QD (N=6)	20 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=6)	60 mg QD (N=6)	80 mg Single Dose (N=4)	20 mg BID (N=6)	Total Treated (N=38)
1	AUC_{0-8} (hr*ng/mL) [a]	124 (24.5)	183 (19.5)	425 (12.9)	1060 (18.8)	1390 (32.2)	1950 (30.3)	516 (26.9)	536 (127)
	AUC_{0-8}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	24.7 (24.5)	18.3 (19.5)	21.3 (12.9)	26.4 (18.8)	23.1 (32.2)	24.4 (30.3)	25.8 (26.9)	23.3 (25.8)
	AUC_{tau} (hr*ng/mL) [a]	179 (9.48)	262 (14.4)	603 (17.0)	1390 (21.9)	1910 (31.7)	2690 (25.0)	615 (24.7)	757 (119)
	AUC_{tau}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	35.8 (9.48)	26.2 (14.4)	30.2 (17.0)	34.8 (21.9)	31.8 (31.7)	33.6 (25.0)	30.7 (24.7)	31.5 (22.7)
	AUC_{0-12} (hr*ng/mL) [a]	155 (14.1)	217 (18.3)	504 (12.4)	1200 (20.1)	1610 (33.3)	2220 (29.9)	616 (24.8)	657 (118)
	AUC_{0-12}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	31.1 (14.1)	21.7 (18.3)	25.2 (12.4)	30.0 (20.1)	26.8 (33.3)	27.7 (29.9)	30.8 (24.8)	27.3 (24.9)
	C_{max} (ng/mL) [a]	41.4 (62.7)	69.2 (21.9)	126 (26.0)	383 (27.4)	402 (35.8)	668 (38.1)	168 (30.9)	172 (131)
	C_{max}/D (ng/mL/mg) [a]	8.28 (62.7)	6.92 (21.9)	6.31 (26.0)	9.58 (27.4)	6.69 (35.8)	8.35 (38.1)	8.39 (30.9)	7.76 (36.6)
	T_{max} (hr) [b]	0.992 (0.483 - 4.00)	0.492 (0.483 - 1.00)	0.992 (0.983 - 1.50)	0.784 (0.483 - 1.48)	1.50 (0.500 - 2.00)	1.00 (0.983 - 2.00)	1.50 (0.983 - 2.03)	1.00 (0.483 - 4.00)
	MR_{AUCtau} (%) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	12.8 (34.9)	14.5 (14.9)	12.1 (46.8)	13.3 (NC)	13.2 (28.7)
	MR_{Cmax} (%) [a]	10.8 (19.1)	9.88 (20.9)	10.6 (34.6)	9.76 (33.5)	12.4 (16.4)	11.4 (41.9)	9.95 (15.4)	10.6 (25.7)
	CL/F (L/hr) [a]	27.9 (9.48)	38.2 (14.4)	33.2 (17.0)	28.7 (21.9)	31.5 (31.7)	29.7 (25.0)	32.5 (24.7)	31.7 (22.7)
	Vz/F (L) [a]	208 (34.6)	360 (38.8)	298 (21.2)	289 (26.9)	319 (66.1)	513 (NC)	NA (NA)	309 (44.0)
14	AUC_{0-8} (hr*ng/mL) [a]	117 (18.4)	228 (18.9)	440 (22.8)	1390 (30.7)	1680 (29.7)	NA (NA)	1070 (31.2)	552 (133)
	AUC_{0-8}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	23.4 (18.4)	22.8 (18.9)	22.0 (22.8)	34.8 (30.7)	28.0 (29.7)	NA (NA)	53.7 (31.2)	29.5 (41.6)
	AUC_{tau} (hr*ng/mL) [a]	166 (20.0)	324 (13.8)	642 (22.3)	1930 (28.1)	2400 (32.5)	NA (NA)	1280 (31.1)	760 (128)
	AUC_{tau}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	33.2 (20.0)	32.4 (13.8)	32.1 (22.3)	48.4 (28.1)	40.0 (32.5)	NA (NA)	63.9 (31.1)	40.6 (35.5)
	AUC_{0-12} (hr*ng/mL) [a]	139 (19.8)	269 (17.5)	520 (21.0)	1600 (29.8)	1980 (31.4)	NA (NA)	1270 (31.1)	649 (131)

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）（続き）

Day	ARRY-438162 Parameter (Units)	5 mg QD (N=6)	10 mg QD (N=6)	20 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=6)	60 mg QD (N=6)	80 mg Single Dose (N=4)	20 mg BID (N=6)	Total Treated (N=38)
	AUC_{0-12}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	27.8 (19.8)	26.9 (17.5)	26.0 (21.0)	39.9 (29.8)	33.0 (31.4)	NA (NA)	63.7 (31.1)	34.7 (41.4)
	C_{max} (ng/mL) [a]	34.5 (11.5)	82.9 (21.3)	144 (40.9)	415 (40.8)	446 (22.1)	NA (NA)	251 (33.6)	148 (129)
	C_{max}/D (ng/mL/mg) [a]	6.90 (11.5)	8.29 (21.3)	7.21 (40.9)	10.4 (40.8)	7.44 (22.1)	NA (NA)	12.6 (33.6)	8.60 (35.0)
	R_{AUC} [a]	0.926 (10.4)	1.24 (11.2)	1.06 (8.67)	1.32 (35.6)	1.33 (34.7)	NA (NA)	2.05 (19.8)	1.30 (32.8)
	R_{Cmax} [a]	0.833 (62.1)	1.20 (17.7)	1.14 (65.5)	1.05 (40.4)	1.29 (19.0)	NA (NA)	1.56 (41.5)	1.14 (45.2)
	T_{max} (hr) [b]	0.750 (0.483 - 1.48)	0.750 (0.500 - 1.48)	1.24 (0.500 - 1.50)	1.50 (0.500 - 2.00)	1.25 (1.00 - 2.00)	NA (NA - NA)	1.53 (1.50 - 3.98)	1.00 (0.483 - 3.98)
	MR_{AUCtau} (%) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	8.35 (NC)	8.35 (NC)
	MR_{Cmax} (%) [a]	NA (NA)	7.88 (15.9)	9.53 (47.7)	3.62 (22.0)	4.11 (81.1)	NA (NA)	4.97 (63.9)	5.65 (59.0)
	LF_{AUC} [a]	0.893 (13.3)	1.15 (9.69)	0.991 (7.64)	1.23 (35.5)	1.23 (28.5)	NA (NA)	NA (NA)	1.10 (23.4)
	CL/F (L/hr) [a]	30.1 (20.0)	30.9 (13.8)	31.2 (22.3)	20.7 (28.1)	25.0 (32.5)	NA (NA)	15.7 (31.1)	24.6 (35.5)
	Vz/F (L) [a]	227 (32.9)	270 (45.2)	349 (20.5)	303 (NC)	230 (NC)	NA (NA)	155 (44.0)	247 (43.6)

[a] Geometric Mean (%CV), [b] Median (Min-Max)
NA = Not Applicable, NC = Not Calculated

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Table 11.4.1.2:1］

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）

Day	AR00426032 Parameter (Units)	5 mg QD (N=6)	10 mg QD (N=6)	20 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=6)	60 mg QD (N=6)	80 mg Single Dose (N=4)	20 mg BID (N=6)	Total Treated (N=38)
1	AUC_{0-8} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	133 (30.3)	186 (21.1)	227 (43.6)	76.3 (NC)	159 (45.3)
	AUC_{0-8}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	3.33 (30.3)	3.09 (21.1)	2.84 (43.6)	3.81 (NC)	3.17 (28.2)
	AUC_{tau} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	185 (30.9)	266 (21.8)	324 (37.6)	105 (NC)	225 (47.5)
	AUC_{tau}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	4.63 (30.9)	4.43 (21.8)	4.05 (37.6)	5.24 (NC)	4.48 (26.5)
	AUC_{0-12} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	159 (27.8)	224 (22.1)	266 (41.3)	106 (NC)	193 (40.8)
	AUC_{0-12}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	3.98 (27.8)	3.73 (22.1)	3.32 (41.3)	5.28 (NC)	3.85 (29.2)
	C_{max} (ng/mL) [a]	6.07 (18.8)	7.27 (18.3)	13.4 (33.9)	37.4 (34.9)	49.7 (22.9)	76.5 (67.5)	16.7 (45.7)	22.0 (115)
	C_{max}/D (ng/mL/mg) [a]	1.21 (18.8)	0.727 (18.3)	0.668 (33.9)	0.936 (34.9)	0.829 (22.9)	0.956 (67.5)	0.835 (45.7)	0.853 (37.2)
	T_{max} (hr) [b]	1.00 (0.983 - 1.00)	1.00 (0.983 - 1.50)	1.24 (0.983 - 1.50)	1.49 (0.517 - 1.98)	1.50 (0.983 - 2.00)	1.00 (0.983 - 2.00)	1.50 (0.983 - 2.05)	1.24 (0.517 - 2.05)
14	AUC_{0-8} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	112 (NC)	NA (NA)	78.9 (NC)	99.6 (20.6)
	AUC_{0-8}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	1.87 (NC)	NA (NA)	3.94 (NC)	2.39 (45.3)
	AUC_{tau} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	108 (NC)	108 (NC)
	AUC_{tau}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	5.40 (NC)	5.40 (NC)
	AUC_{0-12} (hr*ng/mL) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	108 (NC)	108 (NC)
	AUC_{0-12}/D (hr*ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	5.40 (NC)	5.40 (NC)
	C_{max} (ng/mL) [a]	NA (NA)	6.54 (19.1)	14.2 (4.58)	15.3 (39.2)	18.3 (68.0)	NA (NA)	12.9 (28.7)	11.9 (54.8)
	C_{max}/D (ng/mL/mg) [a]	NA (NA)	0.654 (19.1)	0.711 (4.58)	0.381 (39.2)	0.306 (68.0)	NA (NA)	0.644 (28.7)	0.515 (48.9)
	R_{AUC} [a]	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	NA (NA)	1.04 (NC)	1.04 (NC)
	R_{Cmax} [a]	NA (NA)	0.891 (19.8)	1.01 (44.3)	0.414 (50.1)	0.411 (60.3)	NA (NA)	0.674 (44.1)	0.631 (57.2)

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）（続き）

AR00426032 Parameter (Units)	5 mg QD (N=6)	10 mg QD (N=6)	20 mg QD (N=4)	40 mg QD (N=6)	60 mg QD (N=6)	80 mg Single Dose (N=4)	20 mg BID (N=6)	Total Treated (N=38)
T_{max} (hr) [b]	NA (NA - NA)	1.00 (0.500 - 1.48)	1.48 (0.983 - 1.50)	1.25 (0.983 - 1.98)	1.75 (1.00 - 2.00)	NA (NA - NA)	1.77 (1.50 - 3.98)	1.48 (0.500 - 3.98)

[a] Geometric Mean (%CV), [b] Median (Min-Max)
NA = Not Applicable, NC = Not Calculated

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Table 11.4.1.2:2］

2.7.6.4.4 薬力学の結果

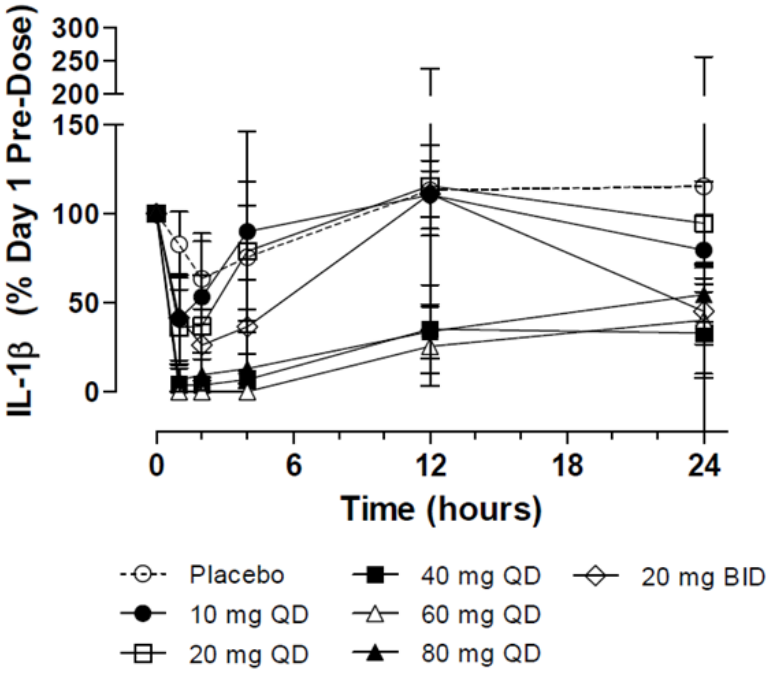
Day 1 及び Day 14 における IL-1β濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移を図 2.7.6.4-5 及び図 2.7.6.4-6 に，Day 1 及び Day 14 における IL-6 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移を図 2.7.6.4-7 及び図 2.7.6.4-8 に，Day 1 及び Day 14 における TNF-α濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移を図 2.7.6.4-9 及び図 2.7.6.4-10 に，Day 1 及び Day 14 における pERK 濃度（Day 1 の治験薬投与前の値に対する変化率%）の推移を図 2.7.6.4-11 及び図 2.7.6.4-12 に示した．

ex vivo での TPA 刺激によるサイトカイン産生に対する binimetinib の影響は, 10 及び 20 mg QD 14 日投与群，20 mg BID 14 日投与群並びに 80 mg 単回投与群でエンドトキシン汚染した採取チューブを使用したことから評価が困難になった．さらに，同投与群では分析検出上限を超えた測定値（特に IL-1β）が多くみられたことから，binimetinib の効果が過小評価される結果となった．そのため，いくつかの投与群内では大きな SD を示した．

Day 1 の投与開始日において，binimetinib 40，60 及び 80 mg QD 投与群及び 20 mg BID 投与群は，binimetinib 投与後 4 時間まで pERK を抑制した．全体的に，*ex vivo* で TPA により誘導されたサイトカイン産生に対する binimetinib 投与の影響は，低用量投与群で用量との相関がみられ，投与前値と相関してサイトカイン産生阻害がより弱く，及び／又は薬力学マーカーに対する影響時間がより短かった. Binimetinib のサイトカイン産生への影響は, IL-1bβ, IL-6, TNF-α の順で大きかった．平均値として 40 及び 60 mg QD 投与群では，すべての *ex vivo* でのサイトカイン産生を投与後 1～4 時間にわたりほぼ完全に抑制し，IL-1β の阻害は 24 時間超まで持続した．40 及び 60 mg QD 投与群では，Day 1 の投与前に比べて Day 14 の投与前の IL-1β及び IL-6 産生をより抑制し，蓄積的な薬力学効果も示した．

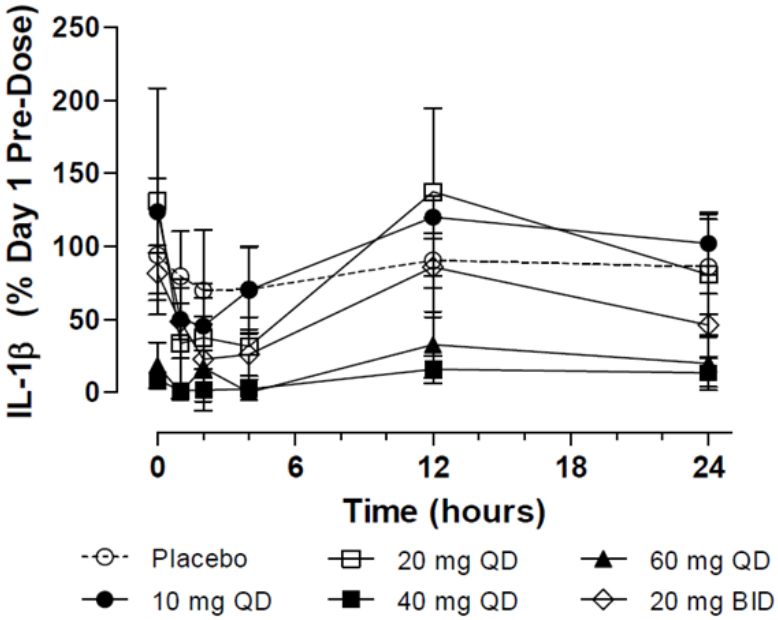
TPA により誘導された pERK 阻害は，TPA 誘導サイトカイン阻害に比べて変動が大きく影響は少なかったが，Day 1 の投与後 1～4 時間に一部の投与群で観察された．20 mg QD 及び 20 mg BID 投与群では，Day 1 の投与前に対する Day 14 の投与前濃度との比較において，累積効果が示された．

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）



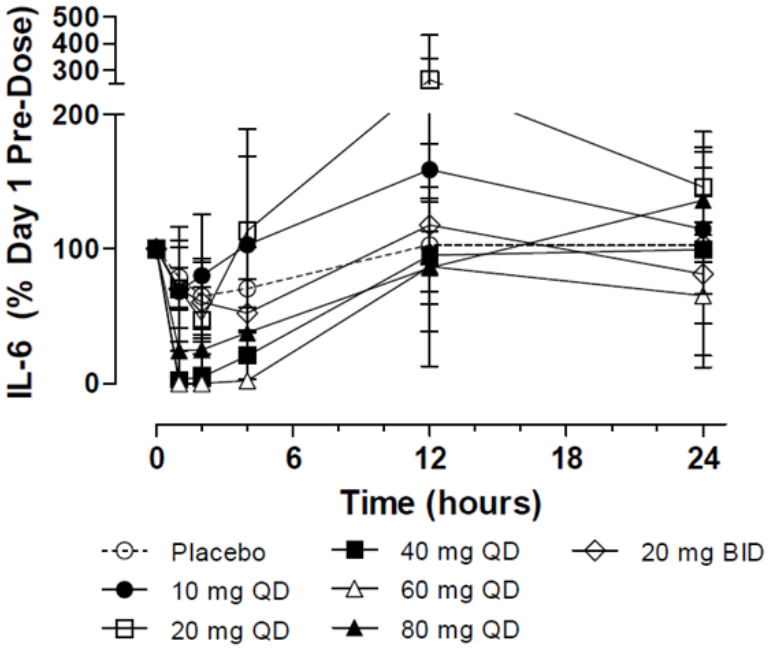
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:1］

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）



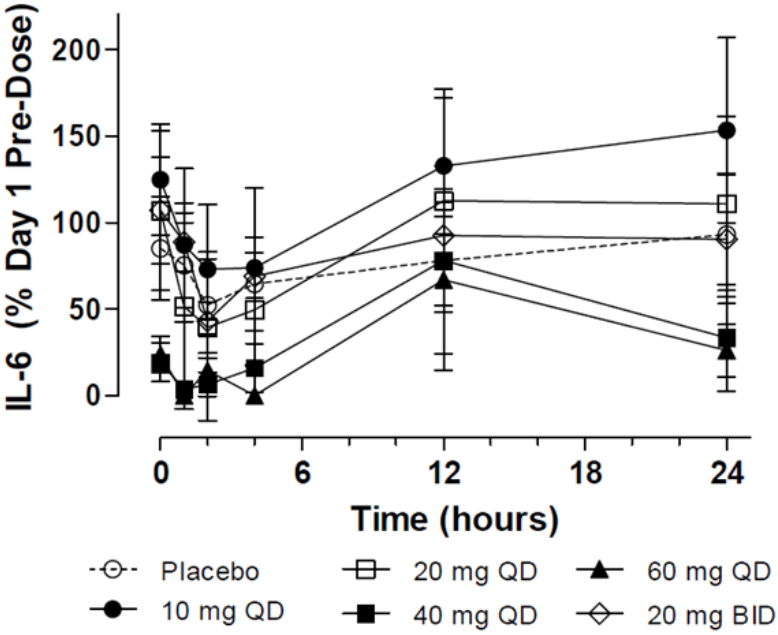
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:2］

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）



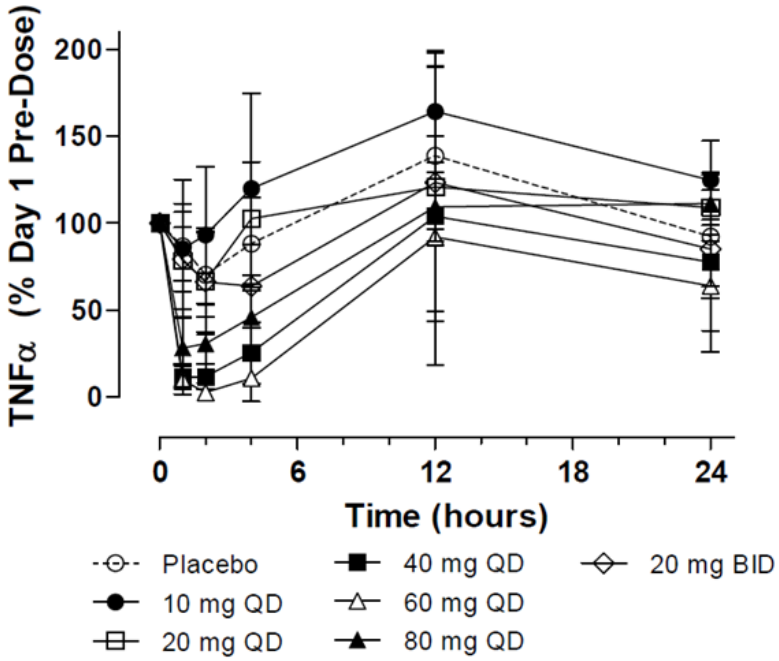
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:3］

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）



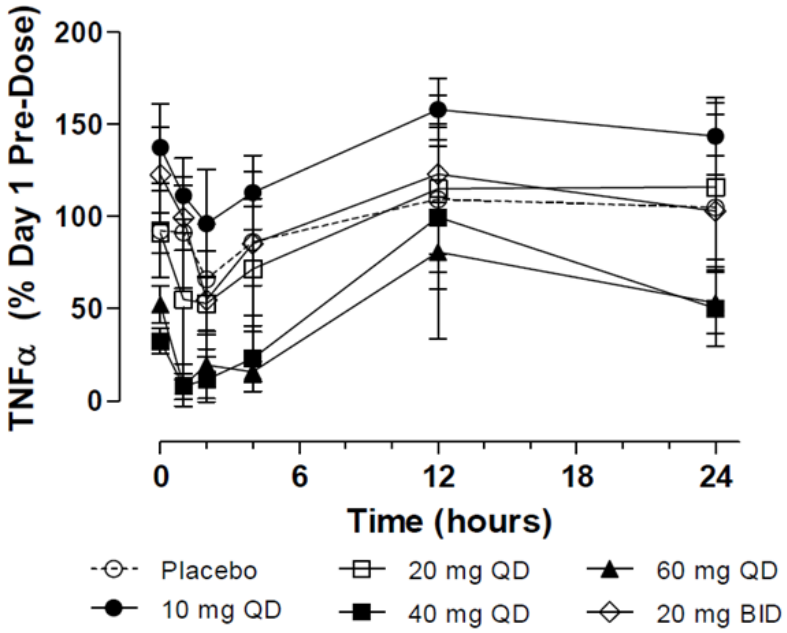
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:4］

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）



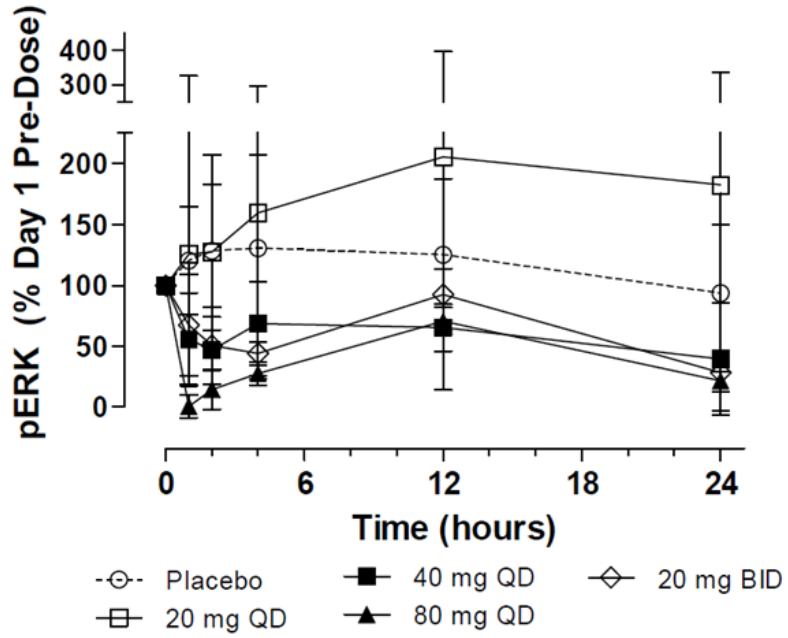
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:5］

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）



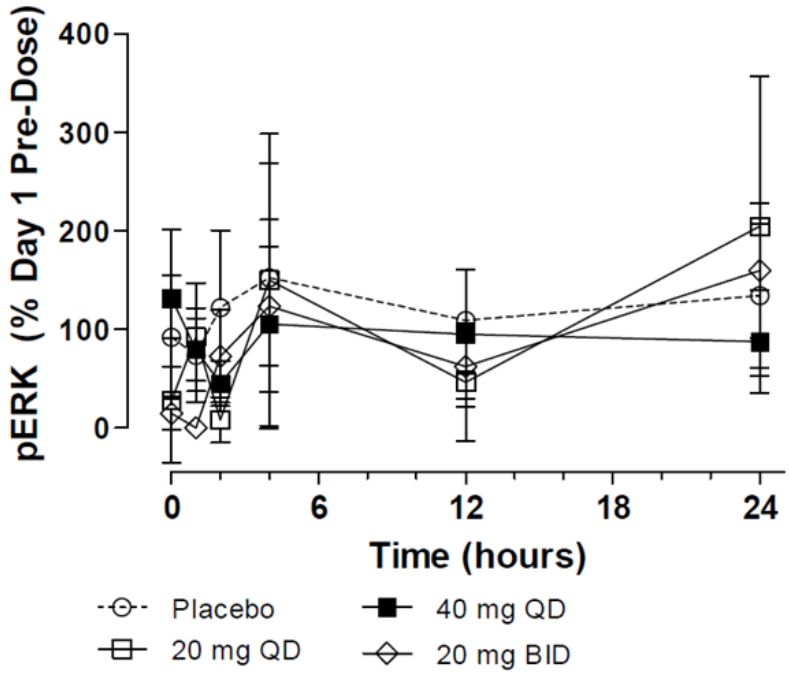
出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:6］

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:7］

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）



出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Figure 11.4.1.3:8］

2.7.6.4.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 9.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 3.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.4-8 に示した．

有害事象の発現頻度は，binimetinib 群で 97%（37/38 名），プラセボ群で 75%（9/12 名）であった．すべての有害事象の重症度は，軽度（94%）又は中等度（6%）であった．Binimetinib 群の 89%（34/38 名）及びプラセボ群の 67%（8/12 名）の被験者に発現した有害事象は，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象は，binimetinib 群では 11%（4/38 名），プラセボ群では 8%（1/12 名）の被験者に認められた．

表 2.7.6.4-8 安全性の要約（ARRY-162-0602 試験）

	ARRY-438162								Placebo (n=12)
	5 mg QD (n=6)	10 mg QD (n=6)	20 mg QD (n=4)	20 mg BID (n=6)	40 mg QD (n=6)	60 mg QD (n=6)	80 mg Single Dose (n=4)	Total (n=38)	
Subjects Receiving at Least One Dose of Study Drug	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	38 (100%)	12 (100%)
Subjects with a TEAE	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	3 (75%)	37 (97%)	9 (75%)
Subjects with a Moderate TEAE	2 (33%)	1 (17%)	1 (25%)	2 (33%)	2 (33%)	3 (50%)	0 (0%)	11 (29%)	2 (17%)
Subjects with a Severe TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Subjects with a TEAE Assessed as Related to Study Drug	5 (83%)	6 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	1 (25%)	34 (89%)	8 (67%)
Subjects with a Serious TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Subjects who Discontinued Study Drug Due to a TEAE	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	1 (17%)	2 (33%)	0 (0%)	4 (11%)	1 (8%)

出典［総括報告書 5.3.3.1-2（ARRY-162-0602 試験）Table 12.2.1:1］

（2） 有害事象の分析

有害事象の SOC, PT 別発現頻度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 2.7.6.4.7-1 及び表 2.7.6.4.7-2 に示した．

Binimetinib 群で 30%以上の被験者に発現した有害事象は，基本語では下痢［50%（19/38 名），プラセボ群：33%（4/12 名）］，頭痛［45%（17/38 名），プラセボ群：33%（4/12 名）］，発疹［32%（12/38 名），プラセボ群：0%（0/12 名）］及びざ瘡［32%（12/38 名），

プラセボ群：25%（3/12 名）］であった．Binimetinib 群におけるその他の有害事象の発現頻度は 30%未満であった．

Binimetinib 群で 30%以上の被験者に発現した有害事象は, SOC では「胃腸障害」[63%（24/38 名），プラセボ群：50%（6/12 名）］，「皮膚および皮下組織障害」［63%（24/38 名），プラセボ群：42%（5/12 名）］及び「神経系障害」［55%（21/38 名），プラセボ群：42%（5/12 名）］であった．その他の SOC における binimetinib 群の有害事象の発現頻度は 30%未満であった．

発疹及びざ瘡の有害事象（PT で，発疹，紅斑性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，丘疹，紅斑，皮膚刺激，ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎を含む）について再検討したところ，高用量の binimetinib を反復投与した 3 投与量群（20 mg BID, 40 mg QD 及び 60 mg QD）の被験者では，1 回以上の発現頻度が 100%（18/18 名）であったのに対して，低用量の binimetinib を反復投与した 3 投与量群（5 mg QD，10 mg QD 及び 20 mg QD）の被験者では 38%（6/16 名）及びプラセボ群では 42%（5/12 名）であった．高用量の binimetinib を反復投与した 3 投与群の被験者は，異なるタイプの発疹及びざ瘡の有害事象の両方を発現したが，低用量の binimetinib を反復投与した 3 投与群及びプラセボ群では, プラセボ群の 1 名（斑状皮疹及び紅斑性皮疹）を除いて発疹は発現しなかった．

下痢及び頭痛の発現には用量反応性はみられず，binimetinib 群及びプラセボ群に発現した有害事象にその他の重要な傾向はみられなかった．

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及び副作用

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，binimetinib 群で 11%（4/38 名）及びプラセボ群で 8%（1/12 名）であった．Binimetinib 群で治験薬の投与中止に至った事象はいずれも皮膚障害で，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．Binimetinib 群の 4 件中 2 件の治験薬の投与中止に至った有害事象は，60 mg QD 投与群に発現した．すべての発疹事象は回復し，アナフィラキシー症状，発熱，関節痛又は臨床検査値の変化を伴わなかった．

（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

Binimetinib群における臨床検査値の平均値の変動として,血中マグネシウム減少(20 mg QD投与群，20 mg BID投与群），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（20 mg BID投与群），クレアチンキナーゼ増加（20 mg BID投与群，40 mg QD投与群），CRP増加（40 mg QD投与群），リンパ球百分率増加（80 mg単回投与群）が一過性に認められたが，いずれも基準範囲内に回復した.

血中アルカリホスファターゼの用量依存的な増加がDay 8からDay 20までに認められ，Day 15における変化量は1.50 U/L（10 mg QD投与群）から18.75 U/L（60 mg QD投与群）増加であった.また,Day 20でも高用量で同様のパターンがみられた(40 mg QD投与群:9.67 U/L増加，60 mg QD投与群：18.50 U/L増加）．ただし，これらの平均測定値はすべて基準範囲内であった.

血液凝固パラメータを含むその他の血液学的検査及び血液生化学検査は，いずれも基準範囲内で推移した．以上より臨床検査における臨床的に重要な用量関連性の傾向はみられなかった．また，個々の被験者における臨床検査値のベースラインからの変動も臨床的に重大な傾向はみられなかった.

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） バイタルサイン及び体重

Binimetinib群における平均収縮期血圧の低下が20 mg QD投与群（Day 10，-22.00 mmHg）及び10 mg QD投与群（Day 12，-22.33 mmHg）に，平均拡張期血圧の低下が10 mg QD投与群（Day 12，-11.00 mmHg）に，平均脈拍数のベースラインからの低下が40 mg QD投与群（Day 12及びDay 14，-22.00回／分）に一過性に認められた．平均体温及び体重は基準範囲内で推移した.

概してバイタルサイン検査項目における治験薬投与又は用量依存性の傾向はみられなかった.

（2） 心電図

治験薬投与後の各評価時点における平均心拍数，QRS 幅又は PR 間隔に治験薬投与に関連する傾向はみられなかった．

概して治験薬投与後の各測定時点の平均の Bazett の補正式により補正した QT 間隔（QTcB 間隔）は，すべての投与群においてベースラインからの短縮又は最小限の延長がみられた．明らかな binimetinib 投与量に関連する傾向はみられなかった．

平均の Fridericia の補正式により補正した QT 間隔（QTcF 間隔）のベースラインからの最大の延長は，60 mg QD 投与群の Day 1（8.3 ms 延長）及び Day 8（13.4 ms 延長）に認められた．しかし，それらの測定時点の平均 QTcF 間隔の実測値は，それぞれ 396.8 ms 及び 392.8 ms であった．80 mg 単回投与群では Day 1 にベースラインから 12.3 ms の延長（397.7 ms）がみられた．

各被験者における QT，QTcB，QTcF 間隔のベースラインからの最大変化に，明らかな治験薬投与又は用量依存性の傾向はみられなかった．以上より，心電図パラメータにおける治験薬投与又は用量依存性の傾向はみられなかった．

（3） 身体的所見

身体的所見の変化の大部分はざ瘡及び発疹によるものであった．臨床的に重大と判断された新たな所見は有害事象として記録された．

（4） 視力検査

各投与群に関して，視力検査に関連する著明な変化はみられなかった．視力に関連する有害事象が 1 名に認められた．本被験者（48 歳女性，40 mg QD 投与群）では，Day 20 の視力検査において左眼の視力が 20/15 から 20/50 及び両眼の視力が 20/13 から 20/30 となり，ベースラインからの変化がみられた．その他のすべてのベースラインからの変化は臨床的に重大ではないと判断された．

2.7.6.4.6 結論

薬物動態の結果

- 検討された用量範囲において，Day 1（単回投与後）及び Day 14（定常状態）の両日においては binimetinib の曝露量は，投与量の増加に伴い上昇した．
- AR00426032 の曝露量は，投与量の増加に伴い上昇した．
- 定常状態における binimetinib に対する AR00426032 の曝露量比の平均は，5.65%であった．

- 定常状態において，binimetinib の Tmax の中央値及び T1/2 の幾何平均値はそれぞれ 5.22～12.2 時間であった.
- 定常状態における binimetinib 又は AR00426032 の尿中排泄率は, 投与量の 5%未満であった.

薬力学の結果

- 全体として, *ex vivo* にて TPA で誘導したサイトカイン産生に対する binimetinib 投与の影響は，低用量投与群で投与量との相関がみられ，投与前値に関連したより弱いサイトカイン産生阻害及び／又は薬力学マーカーに対する影響時間の短縮が示された.
- 概して 40～60 mg QD 投与群では, 投与後 1～4 時間にわたってすべての *ex vivo* でのサイトカインバイオマーカーがほぼ完全な抑制を示し，IL-1 β の阻害は 24 時間を超えて持続した.
- 40～60 mg QD 投与群では, Day 1 の投与前値に比べて Day 14 の投与前値がより低く, IL-1 β 及び IL-6 の産生に対する蓄積的な薬力学効果が示された.

安全性の結果

- 本試験において binimetinib 群で 30%以上の被験者に発現した有害事象は，下痢［50%（19/38 名），プラセボ群：33%（4/12 名）］，頭痛［45%（17/38 名），プラセボ群：33%（4/12 名）］，発疹［32%（12/38 名），プラセボ群 : 0%（0/12 名）］及びざ瘡［32%（12/38 名），プラセボ群：25%（3/12 名）］であった.
- 下痢及び頭痛には用量関連性はみられず，これらの事象による治験薬の投与中止例はみられなかった.
- SOC「皮膚および皮下組織障害」における有害事象は，binimetinib 群の 20 mg BID 投与群，40 mg QD 投与群，及び 60 mg QD 投与群で発現頻度が高かった.
- バイタルサイン又は心電図所見には明らかな変化はみられなかった.
- 高頻度で発現した有害事象（下痢及び皮膚反応）と binimetinib の因果関係について，今後は標的集団に対して更に探索する予定である.