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）

2.7.6.5.1 試験方法の概要

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（CMEK162A2102 試験）

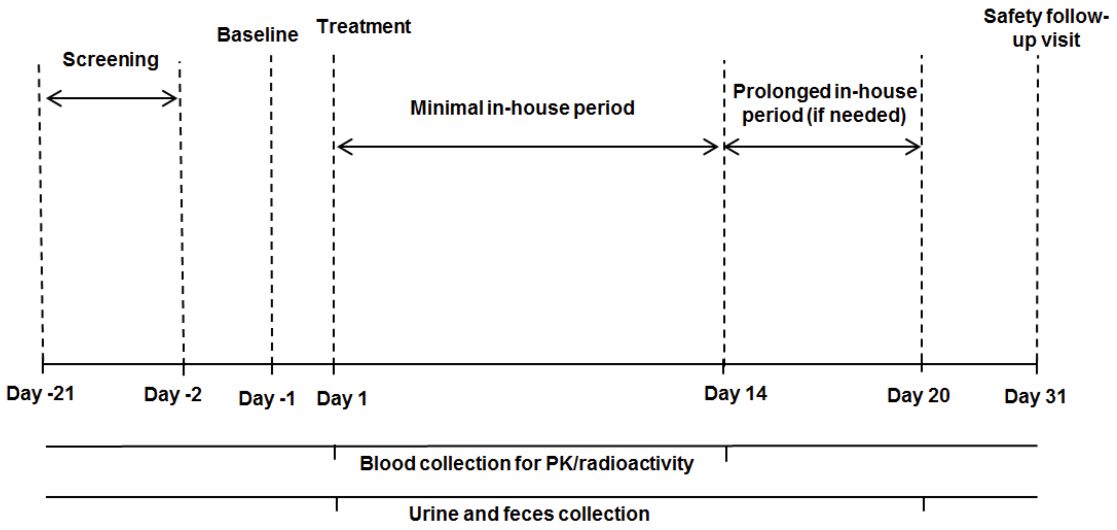
項目	内容
治験の標題	A Phase I, single center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of MEK162 following a single oral dose of 45 mg [^{14}C]MEK162 in healthy male subjects
治験実施計画書番号	CMEK162A2102
治験実施医療機関	米国／1 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]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（最後の被験者の観察終了日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： ・ 健康成人男性を対象とし，[^{14}C]binimetinib 45 mg 単回投与後の尿中及び糞中の薬物関連の総放射能のマスバランスを含めた binimetinib 及びその代謝物の排泄速度及び排泄経路を検討する． ・ 血中及び血漿中の総放射能並びに血漿中 binimetinib 及び代謝物 AR00426032（M3）の薬物動態を検討する． ・ 血漿中及び排泄物（尿及び糞）中の binimetinib の代謝物を定量し，主要な代謝経路を検討する． 副次目的： ・ 健康成人男性を対象とし，[^{14}C]binimetinib 45 mg 単回投与の安全性を検討する．
試験デザイン	単一施設，非盲検試験
治験方法	本試験は，健康成人男性を対象とし，[^{14}C]binimetinib 45 mg 単回経口投与後の binimetinib の吸収，分布，代謝，排泄（ADME）を検討する単一施設，非盲検，第 I 相試験であった． 本試験は，スクリーニング期（Day -21～Day -2），ベースライン期（Day -1），Day 1 での単回投与及び投与後 312 時間（14 日間）以上の施設内観察期（Day 1～Day 14）並びに[^{14}C]binimetinib 投与 30 日後の電話による安全性追跡評価期より構成された． 被験者は，一晩（8 時間以上）絶食した後，Day 1 の朝に[^{14}C]で放射性標識された binimetinib 45 mg を単回投与された． Day 14 の[^{14}C]binimetinib 放射能の回収率が投与量の 85%未満であった場合，又は被験者の 24 時間採取した尿中及び糞中の放射能排泄率が 2 回連続で投与量の 1%未満の場合には，施設内観察期を Day 20 まで延長することを可能とした． 血液，糞及び尿試料を Day 1～Day 14 まで定期的に採取し，血液，血漿，尿中及び糞中の総放射能，血漿，尿中及び糞中の代謝物のプロファイル並びに binimetinib 及び N-脱メチル化代謝物 AR00426032（M3）の血漿中濃度を測定した．また，試験期間を通して指定された時点で安全性及び薬物動態の評価を行った． 治験デザインを図 2.7.6.5-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示した．
被験者数	計画時： 6 名の評価可能な被験者を得るために，初回のコホートで最大 7 名の被験者を対象に投与するように計画した．本試験に合計 6 名の被験者が登録され，すべての被験者試験を完了し，解析対象となった．

	解析時： ・ Full Analysis Set（FAS）：6 名 ・ Safety set：6 名
対象	健康成人男性
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. スクリーニング前に，文書による同意取得が得られた者 2. 18～55 歳（同意取得日）の健康成人男性．詳細な既往歴，身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び臨床検査により，臨床的に重要な異常はなく，健康であると実施医療機関の医師が判断した者 3. 性的に活動的な男性は，試験期間中及び治験薬投与後 30 日間，性交中にコンドームを使用し，この期間に妊娠させない又は精子を提供しないことに同意した者 4. 体重が 50～100 kg であり，体格指数（BMI）が 18～29.9 kg/m^2 である者 5. 骨髄及び臓器機能が正常で臨床検査値（絶対好中球数を含む完全な血球数，基本代謝パネル，マグネシウム，リン，肝機能検査値，γ－グルタミルトランスフェラーゼ，アミラーゼ及びリパーゼ，クレアチンホスホキナーゼ，凝固パネル並びに尿検査）が，実施医療機関の医師により臨床的に重要ではないと判断されるか，治験依頼者による承認を得られない場合を除き，実施医療機関の基準値範囲内にある者 6. バイタルサイン（被験者が 3 分以上静止した後）が以下の範囲内である者： a 収縮期血圧：≧90 mmHg 及び≦140 mmHg（起立性低血圧を除外するために座位及び立位で計測） b 拡張期血圧：≧50 mmHg 及び≦90 mmHg c 脈拍数：50～90 回／分 d 体温：35.0℃～37.5℃ 7. 治験薬投与前 4 週以内に献血又は 400 mL 以上の失血がない者 8. 経口薬の投与が可能な者 9. 食事及び水分の制限を遵守する者 10. 治験実施計画書（投与及び追跡）を遵守する意思があると実施医療機関の医師により判断された者 11. 治験実施計画書で定められた実施医療機関に入院することができる者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する被験者は除外した. 1. 許容できない安全性のリスクを引き起こす又は治験実施計画書の遵守が困難となる重度及び／又はコントロール不良な合併症（コントロール不良な糖尿病，活動性又はコントロール不能な感染症など）を引き起こす可能性がある者 2. 次のいずれかの心血管機能の障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する者 a スクリーニング前 6 カ月以内の急性冠症候群（心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス術，冠動脈形成術又はステント留置など）の既往歴 b スクリーニング前 6 カ月以内の臨床的に重要な心不整脈及び／又は伝導異常の所見による症候性慢性心不全である c 実施医療機関の医師に臨床的に重要と判定された心電図異常 d QTc≧480 ms e マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコー図に基づく左心室駆出率＜50% f 心室ペースメーカーの使用 3. 中心枢性漿液性網膜症（CSR），網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は合併症を有する者，若しくはベースラインの眼科学的検査で，CSR 又は RVO の危険因子（視神経乳頭陥凹，視野欠損，眼圧＞21 mmHg など）と評価された眼疾患の既往歴又は合併症を有する者 4. 網膜変性疾患の既往歴を有する者 5. スクリーニング前 12 カ月以内に自律神経機能不全の既往歴を有する者 6. ギルバート症候群の既往歴を有する者 7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），活動性 B 型肝炎及び／又は活動性 C 型肝

	炎感染による血清検査陽性の者，若しくは臨床的に問題となるその他のウイルスに感染している者 8. 外科的又は医学的介入を受けている者又は薬物の吸収，分布，代謝，排泄を著しく変化させる可能性がある若しくは試験参加によって自身を危険にさらす可能性がある薬理学的治療を受けていた者．実施医療機関の医師は以下のいずれかの所見によって判断することとした． a 炎症性腸症候群，胃炎，潰瘍，消化管又は直腸出血の既往歴 b 胃切除術，胃腸吻合術，胆嚢摘出術又は腸切除術などの主要な消化管手術の既往歴 c 膵障害又は膵炎の既往歴若しくは臨床的所見 d 肝疾患又は肝障害の臨床的所見 e 吸収不良症候群 f 治験薬投与前 1 カ月以内の下痢又は嘔吐 g 腎機能障害の既往歴 h 尿路閉塞の所見又はスクリーニング時の排尿困難 i 定期的な排便パターンの欠如：1 日 1 回未満の被験者 9. 以下を例外とした悪性腫瘍を有する者 a 十分に治療された皮膚の基底細胞又は扁平上皮細胞がんの者（試験の登録前に十分な創傷治癒が必須） b 原発性悪性腫瘍は完全切除され，かつ 5 年以上完全寛解を維持している者 10. クレアチニンキナーゼ（CK）上昇に伴う神経筋障害（炎症性筋障害，筋ジストロフィー，筋萎縮性側索硬化症，脊髄性筋萎縮症など）を有する者 11. 治験薬投与前 3 週間以内に大手術を受けた者又はその手術の副作用から回復しなかった者 12. 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴を有する者 13. MEK 阻害薬による治療歴を有する者 14. スクリーニング前 30 日以内に治験薬を使用した者 15. 喫煙者又は治験薬投与前 4 週間以内にタバコ製品又はニコチン含有製品を使用した者 16. 治験薬投与 4 週間前に飲酒の既往歴又は飲酒中及び／又は薬物乱用があった者，若しくはスクリーニング，ベースライン評価の検査で乱用の所見を有する者．アルコール摂取は治験薬投与 1 週間前から禁止した． 17. 治験薬投与前 2 週間以内に，処方薬，一般用医薬品，ビタミン剤又は漢方薬を使用した者 18. 治験薬投与 7 日前から試験期間を通して，グレープフルーツ，ザクロ，スターフルーツ及びダイダイを控えることができない者 19. 治験薬投与前 2 週間以内に，重大な疾患に罹患した者 20. 許容できない安全性のリスクを引き起こす又は治験実施計画書の遵守が困難となる重度及び／又はコントロール不良な他の合併症（活動性又はコントロール不能な感染症，がんなど）を有する者 21. 患者向け説明文書を理解し，試験参加に同意し，治験実施計画書を遵守又は試験を完了することができない可能性のある医学的，精神的，認知的又はその他の状態の者 22. スクリーニング前 12 カ月以内に，放射性標識された物質を投与された者
被験薬 用量及びロット番号	[^{14}C]binimetinib 45 mg：経口用[redacted]錠 ロット番号：X1340313
投与方法	被験者は Day -1 の[^{14}C]binimetinib 投与から少なくとも 12 時間前にベースライン評価のために入院した．一晩（8 時間以上）の絶食後，Day 1 の朝（午前 8 時 30 分頃）に放射性標識された[^{14}C]binimetinib 45 mg を単回投与した．投与後少なくとも 4 時間は絶食した．
治験期間	単回投与後，施設内観察期間を 14 日間（20 日間まで延期可能）とした．
併用療法	[^{14}C]binimetinib 以外の処方薬，一般用医薬品又は治験薬の使用は，有害事象の処置及び実施医療機関の医師と治験依頼者で合意された薬剤を除き，入院期間中は禁止した．試験中に最大 3 回の用量（650 mg／回）のアセトアミノフェンの投与を許容した．アセトアミノフェンを 2 日連続で投与された被験者は登録されなかった．[^{14}C] binimetinib 投与から 24 時間以内に排便がなかった場合，試

	料採取の段階では軟便化剤及び下剤の使用を許容した.
評価基準	薬物動態及び ADME 評価： 規定時点で採血し，薬物動態［血中総放射能，血漿中総放射能並びに binimetinib 及び代謝物 AR00426032（M3）の血漿中濃度］を評価した．尿，糞及び吐瀉物（該当する場合）の検体を入院期間にわたり採取した． 1.0 ng/mL を定量下限とし，binimetinib 及びその代謝物 AR00426032（M3）の血漿中濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法より測定した． 血漿，血液，尿中及び糞中の総放射能は，液体シンチレーション計数法を用いて分析した．選択されたヒト血漿及び排泄物検体における binimetinib 代謝物の同定及び定量は，放射能検出器及び質量分析計に連結された液体クロマトグラフィーを用いて実施した． 薬物動態パラメータ［血液，血漿及び総放射能並びに血漿中 AR00426032（M3）における最高血漿中濃度（Cmax），最高濃度到達時間（Tmax）及び 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（AUClast），血漿中 binimetinib における Cmax，Tmax，T1/2，AUClast，0 時間から無限大時間までの AUC（AUCinf），見かけの分布容積（Vz/F）及び全身クリアランス（CL/F）］をノンコンパートメントモデル解析（Phoenix WinNonlin 6.3, Pharsight, Mountain View, CA）により算出した． 安全性： 安全性の評価は，すべての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング並びに記録，血液学的検査，血液生化学検査及び凝固検査の定期的なモニタリング，規定した時点における尿検査，バイタルサイン，理学的検査，心機能及び眼科学的検査により実施した．
統計的手法	薬物動態及び ADME： 薬物動態パラメータは要約統計量を用いて要約した．人口統計学的及びベースライン特性，薬物動態及び安全性の観察及び測定に関するデータを一覧表又は要約表で示した． 安全性： 安全性の解析は，Safety set を用いて実施した．被験者ごとの一覧表には，FAS を用いた．有害事象は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 16.0 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.03 を用いて評価した． すべての臨床検査値は SI 単位に変換した．臨床検査値は，CTCAE ver. 4.03 を用いて分類した（CTCAE で分類できない場合は，臨床検査値の基準範囲に基づき，低値／正常値／高値に分類した）．Grade 5 は使用しないこととした．

図 2.7.6.5-1　治験デザイン（CMEK162A2102 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（CMEK162A2102 試験）

	Category	Refer to Section	Screening	Baseline	Treatment	Washout period													Extra Days (if subject is not released on D14) Day 15 through Day 20 (subject can be released on any of these days once they reach ≥85% recovery rate)	Study Evaluation Completion (SEC)	Safety Follow-up
Visit Number			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	778	501
Day			-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-20	Day of discharge	
Informed Consent	D	7.1.1.	X																		
Demography	D	7.1.1.	X																		
Inclusion/exclusion criteria	D	5.2, 5.3.	X																		
Relevant medical history	D	7.1.1.2.	X																		
Alcohol history	D	7.2.2.3.	X																		
Smoking history	D	7.2.2.3.	X																		
Hepatitis (B&C) screen	D	7.2.2.4.	X																		
HIV screen	D	7.2.2.4.	X																		
Alcohol screen	D	7.2.2.3.	X	X																	
Drug screen	D	7.2.2.3.	X	X																	
Cotinine screen	D	7.2.2.3.	X	X																	
Confinement	S	7.1.3.		X	Ongoing until discharged																
[^{14}C]MEK162 administration	D	6.2.			X																
Prior/concomitant medications	D	7.1.1.2.	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
SAE/AE	D	8.1, 8.2.	X	Ongoing throughout study																	

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（CMEK162A2102 試験）（続き 1）

	Category	Refer to Section	Screening	Baseline	Treatment	Washout period													Extra Days (if subject is not released on D14) Day 15 through Day 20 (subject can be released on any of these days once they reach ≥85% recovery rate)	Study Evaluation Completion (SEC)	Safety Follow-up
Visit Number			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	778	501
Day			-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-20	Day of discharge	
Physical exam	S	7.2.2.1.	X	X																X	
Height	D	7.2.2.2.	X																		
Weight	D	7.2.2.2.	X	X																X	
Vital signs	D	7.2.2.2.	X	X	X	X														X	
ECG	D	7.2.2.6.1.	X	X	X															X	
Echo/MUGA	D	7.2.2.7.	X																	X	
Ophthalmic exam	D	7.2.2.5.	X	X																X	
Hematology	D	7.2.2.3.1.	X	X		X														X	
Chemistry	D	7.2.2.3.2.	X	X		X														X	
Urinalysis	D	7.2.2.3.3.	X	X		X														X	
Coagulation	D	7.2.2.3.4.	X	X		X														X	
PK collection	D	7.2.3.1.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Blood collection (radioactivity analysis & metabolite characterization)	D	7.2.3.1.2.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Urine collection (radioactivity analysis)	D	7.2.3.2, 7.2.3.2.1.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Feces collection (radioactivity analysis)	D	7.2.3.2, 7.2.3.2.2.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

表 2.7.6.5-2　治験スケジュール（CMEK162A2102 試験）（続き 2）

	Category	Refer to Section	Screening	Baseline	Treatment	Washout period													Extra Days (if subject is not released on D14) Day 15 through Day 20 (subject can be released on any of these days once they reach ≥85% recovery rate)	Study Evaluation Completion (SEC)	Safety Follow-up
Visit Number			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	778	501
Day			-21 to -2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-20	Day of discharge	
Vomitus collection (if applicable) (for radioactivity analysis)	D	7.2.3.2, 7.2.3.2.3.			X																
30 day safety follow-up	D	7.1.5.																			X

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Appendix 16.1.1 Table 7-1］

2.7.6.5.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した．

6 名の被験者が本試験に登録され，すべての被験者が治験実施計画書どおりに試験を完了した．6 名の被験者すべてを FAS 及び Safety set とした．

表 2.7.6.5-3 被験者の内訳（CMEK162A2102 試験）

解析対象集団：FAS

Disposition	All Subjects (N =6) n (%)
Completed the study	6 (100.0)
Discontinued	0

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 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 2.7.6.5-4 に示した．

被験者の年齢の中央値は 30 歳（20～34 歳）で，すべての被験者が男性であり，人種は白人が 66.7%（4/6 名），黒人が 33.3%（2/6 名）であった．

1 名の被験者（ g-003* ）で，間欠性軽度蕁麻疹（スクリーニング及びベースライン時には認められなかった）及び硝子体浮遊物を含む臨床的に関連する合併症が認められた．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.5-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2102 試験）

解析対象集団：FAS

Demographic Variable	All Subjects (N =6)
Age (years)	
n	6
Mean	28.7
SD	5.32
Median	30.0
Minimum	20
Maximum	34
Sex, n (%)	
Male	6 (100.0)
Race, n (%)	
Caucasian	4 (66.7)
Black	2 (33.3)
Ethnicity, n (%)	
Other	6 (100.0)
Weight (kg)	
n	6
Mean	72.65
SD	9.205
Median	74.30
Minimum	56.9
Maximum	82.2
Height (cm)	
n	6
Mean	174.0
SD	6.00
Median	174.0
Minimum	164
Maximum	181
Body mass index (kg/m^2)	
n	6
Mean	23.91
SD	1.935
Median	23.73
Minimum	21.2
Maximum	26.8

- 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 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-2］

3）　治験薬の投与状況

すべての被験者に，45 mg[^{14}C]binimetinib [redacted]を単回経口投与した．

2.7.6.5.3 薬物動態の結果

1） 薬物動態及び ADME の結果

薬物動態の解析は，[^{14}C]binimetinib 45 mg の投与を受けたすべての被験者を対象に実施した．血中及び血漿中の総放射能の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.5-5 及び表 2.7.6.5-6 に，血漿中の binimetinib 及び代謝物 AR00426032（M3）の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.5-7 及び表 2.7.6.5-8 に示した．

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）

Subject	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq*h/mL)
g-003*	260	3	12	1590
g-001*	318	1.5	8	1160
g-002*	274	1.5	12	1350
g-004*	202	1	8	873
g-005*	255	3	8	957
g-006*	289	4	12	1760
Mean	266			1280
Median	267	2.3	10	1260
SD	38.9			351
CV%	14.6			27.4

Insufficient non-zero concentrations sampled in terminal phase to estimate T1/2 and AUCinf values
Calculations were based on the nominal sampling times

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-3］

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）

Subject	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq*h/mL)
g-003*	405	3	24	3130
g-001*	487	1.5	24	2580
g-002*	449	1.5	24	3160
g-004*	330	1	24	2450
g-005*	447	3	48	3240
g-006*	434	4	24	3830
Mean	425			3060
Median	441	2.3	24	3150
SD	53.7			498
CV%	12.6			16.2

Insufficient non-zero concentrations sampled in terminal phase to estimate T1/2 and AUCinf values
Calculations were based on the nominal sampling times

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-4］

＊新薬承認情報提供時に置換

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）

Subject	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Tlast (h)	AUClast (ng*h/mL)	AUC0-24 (ng*h/mL)	T1/2 (h)	AUCinf (ng*h/mL)	Vz/F (L)	CL/F (L/h)
g-003*	253	3	48	1790	1650	8.5	1810	304	24.9
g-001*	316	1.5	48	1370	1290	9.2	1390	432	32.4
g-002*	282	1.5	48	1640	1480	8.1	1660	316	27.1
g-004*	199	1	216	1570	1230	13.6	1590	554	28.3
g-005*	253	3	48	1270	1160	8.9	1280	448	35.0
g-006*	240	4	48	2070	1790	8.2	2100	252	21.4
Mean	257			1620	1430		1640	384	28.2
Median	253	2.3	48	1610	1380	8.7	1630	374	27.7
SD	39.5			290	250		294	113	4.94
CV%	15.3			17.9	17.5		17.9	29.3	17.5

Subject 5010_00034 had non-zero values at 192 h (1.67 ng/mL) and 216 h (1.07 ng/mL) that were not included in calculation of T1/2 and AUCinf

Calculations were based on the nominal sampling times

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-6］

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）

Subject	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	Tlast (h)	AUClast (ng*h/mL)
g-003*	32.4	1	24	208
g-001*	41.8	1.5	24	182
g-002*	33.8	1.5	24	194
g-004*	26.4	1	24	146
g-005*	36.7	3	24	166
g-006*	37.5	4	24	285
Mean	34.8			197
Median	35.3	1.5	24	188
SD	5.24			48.3
CV%	15.1			24.6

Insufficient non-zero concentrations sampled in terminal phase to estimate T1/2 and AUCinf values

Calculations were based on the nominal sampling times

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-7］

投与後時点（1～8 時間）の範囲で平均した総放射能の血漿中濃度に対する血中濃度の比の平均値は 0.63 であった.

2） 血漿及び排泄物中の代謝物プロファイル

（1） 血漿

[^{14}C]binimetinib 45 mg 経口投与後の binimetinib 及びその代謝物の血漿中 0 時間から投与後 24 時間までの AUC（AUC24h）を表 2.7.6.5-9 に示した.

＊新薬承認情報提供時に置換

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

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）

	AUC(0-24h)ngEq*h/mL							
Metabolite\Subject	g-003*	g-001*	g-002*	g-004*	g-005*	g-006*	**Mean**	**SD**
M8.0	9.70	1.50	41.0	ND	22.8	42.9	19.7	19.1
M14.6	65.2	9.30	54.0	71.2	68.6	42.9	51.9	23.4
M15.1	79.6	19.9	13.9	7.30	7.70	34.8	27.2	27.6
M10.2	128	124	158	148	151	262	162	50.8
M15.7	28.8	33.6	21.5	15.2	22.8	29.9	25.3	6.7
M16.0	26.6	41.3	27.5	43.1	41.9	74.6	42.5	17.4
M10.5	191	193	295	141	139	230	198	58.7
M10.9	ND	16.8	14.5	15.7	23.8	47.5	19.7	15.7
M18.9	ND	10.8	14.8	0.50	11.2	32.9	11.7	12.0
M19.5	24.1	39.8	27.5	36.5	44.1	57.0	38.2	11.9
M24.1	19.4	24.5	54.0	29.1	25.0	84.2	39.4	25.1
M3 (AR00426032)	232	176	238	155	184	322	218	60.5
M15.9	172	158	283	190	199	314	219	63.9
binimetinib	2120	1630	1800	1530	1420	2050	1760	285
M17.0	14.4	39.8	35.0	29.4	63.4	117.5	49.9	36.8
M4	28.8	65.8	74.5	43.8	57.0	85.7	59.3	20.7
	% Radioactivity							
M8.0	0.30	0.10	1.30	ND	0.90	1.10	0.60	0.60
M14.6	2.10	0.40	1.70	2.90	2.80	1.10	1.80	1.00
M15.1	2.50	0.80	0.40	0.30	0.30	0.90	0.90	0.90
M10.2	4.10	4.80	5.00	6.00	6.10	6.80	5.50	1.00
M15.7	0.90	1.30	0.70	0.60	0.90	0.80	0.9	0.20
M16.0	0.90	1.60	0.90	1.80	1.70	2.00	1.50	0.50
M10.5	6.10	7.50	9.30	5.80	5.60	6.00	6.70	1.50
M10.9	ND	0.70	0.50	0.60	1.00	1.20	0.70	0.40
M18.9	ND	0.40	0.50	0.00	0.50	0.90	0.40	0.30
M19.5	0.80	1.50	0.90	1.50	1.80	1.50	1.30	0.40
M24.1	0.60	1.00	1.70	1.20	1.00	2.20	1.30	0.60
M3 (AR00426032)	7.40	6.80	7.50	6.30	7.40	8.40	7.30	0.70
M15.9	5.50	6.10	9.00	7.80	8.00	8.20	7.40	1.30
binimetinib	67.7	63.1	57.2	62.4	57.2	53.6	60.2	5.10
M17.0	0.50	1.50	1.10	1.20	2.60	3.10	1.70	1.00
M4	0.90	2.60	2.40	1.80	2.30	2.20	2.00	0.60
ND: not detected, metabolites not detected were assigned zero value during statistical calculation								

AUC(0-24h) = AUC24h
出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-8］

（2） 糞

[^{14}C]binimetinib 45 mg 経口投与後の糞中の binimetinib 及びその代謝物の量を表 2.7.6.5-10 に示した.

＊新薬承認情報提供時に置換

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

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）

Metabolite\Subject	g-003*	g-001*	g-002*	g-004*	g-005*	g-006*	Mean	SD
P22.9	1.5	1.2	1.6	2.1	1.6	2.3	1.7	0.4
M24.1	2.5	0.7	1.5	3.6	0.4	0.5	1.6	1.3
M3 (AR00426032)	5.9	2.1	4.9	1.7	0.5	0.6	2.6	2.3
M15.9	5.9	5.0	5.5	9.0	6.7	8.1	6.7	1.6
binimetinib	35.7	21.1	45.7	31.0	23.8	21.2	29.8	9.7
M17.0	1.5	5.2	0.8	3.2	3.8	1.9	2.7	1.6
M4	4.5	27.8	4.8	18.6	24.4	23.2	17.2	10.2
Note: Amounts expressed as % of dose								

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-9］

（3） 尿

[^{14}C]binimetinib 45 mg 経口投与後の尿中の binimetinib 及びその代謝産物の量を表 2.7.6.5-11 に示した．

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

＊新薬承認情報提供時に置換

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）

Metabolite\Subject	g-003*	g-001*	g-002*	g-004*	g-005*	g-006*	Mean	SD
M8.0	0.3	0.3	0.4	0.2	0.4	DM	0.3	0.1
M15.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.0
M14.6	2.3	1.4	1.4	2.5	2.2	1.6	1.9	0.5
M10.2	4.6	4.5	3.6	3.7	3.7	5.3	4.2	0.7
M16.0	1.8	2.1	1.1	1.5	1.3	3.7	1.9	1.0
M10.5	3.2	3.2	3.4	2.2	3.6	3.8	3.2	0.5
M10.9	6.1	6.7	4.7	6.1	6.0	7.7	6.2	1.0
M18.9	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.1
M19.5	0.8	1.0	1.1	1.3	1.2	1.2	1.1	0.2
M24.1	DM	ND	0.4	0.2	0.2	0.5	0.2	0.2
M3 (AR00426032)	5.4	5.2	5.5	4.4	4.5	5.6	5.1	0.5
M15.9	ND	ND	0.5	0.1	0.3	ND	0.3	0.2
binimetinib	6.2	7.0	6.5	5.3	5.6	8.1	6.5	1.0
M17.0	ND	0.2	0.1	ND	0.3	0.2	0.2	0.1
M4	ND	0.1	0.2	ND	0.0	DM	0.1	0.1

Note: Amounts expressed as % of dose.
ND: not detected, DM: detected by mass spectrometry only
出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-10］

（4） ヒトにおける代謝経路

ヒトにおける代謝経路は，グルクロン酸抱合，N-脱メチル化及び加水分解であった．

（5） ヒトにおける binimetinib のクリアランス経路

ヒトにおける binimetinib の代謝経路を図 2.7.6.5-2 に示した．

Binimetinib の代謝に寄与する特定の経路の寄与率を，放射能回収率を 100%で補正し，糞及び尿中にて回収された総放射能量により以下の通り推定した．

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

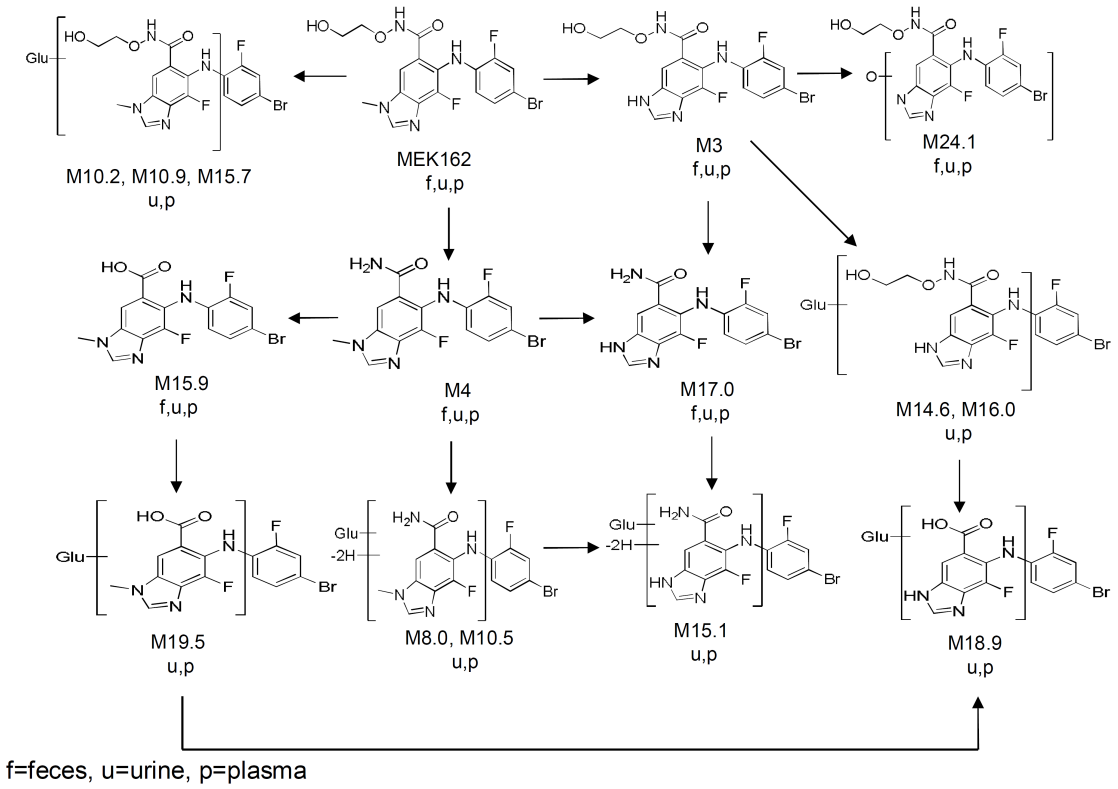
Binimetinib のグルクロン酸抱合体（M10.2 及び M10.9）の排泄量の投与放射能量に対する割合は 11.1%であった．ラットを用いた ADME 試験成績に基づくと，本試験で糞中に排泄された binimetinib（31.7%）の大部分は M10.2 又は M10.9 のいずれかとして排泄され，その後腸管内で脱抱合を受けて生成した可能性が考えられた．また， M4（18.4%）の大部分は M10.2 又は M10.9 として排泄され，その後，腸管内で脱抱合を受けて生成した未変化体がさ

＊新薬承認情報提供時に置換

らに加水分解を受けて生成した可能性も考えられた．以上より，binimetinib のグルクロン酸抱合反応の寄与率は最大で 61.2%（11.1%＋31.7%＋18.4%）と推定された．

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

図 2.7.6.5-2　ヒトにおける binimetinib の代謝経路（CMEK162A2102 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Figure 11-14］

3）　尿中及び糞中の排泄及びマスバランス

健康成人男性における尿中及び糞中の放射能の排泄を表 2.7.6.5-12 に示した．

Day 15 までに 6 名の被験者すべてで良好なマスバランス（投与量の 93.6±3.27%）が得られた．尿中及び糞中の放射能の平均回収率は，それぞれ 31.4%及び 62.3%であった．尿中及び糞中への未変化体排泄率はそれぞれ 6.5%及び 31.7%であった．回収された放射能の回収率を 100%としたときの糞中における未変化体及び M4（アミド体）の排泄率はそれぞれ 31.7%及び 18.4%であった．

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）

Subject	g-003*	g-001*	g-002*	g-004*	g-005*	g-006*	Mean	SD
Feces	57.6	63.1	64.8	69.1	61.2	57.8	62.3	4.41
Urine	30.9	31.9	29.4	27.9	29.7	38.3	31.4	3.67
Total	88.5	94.9	94.3	97.1	91.0	96.1	93.6	3.27

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 11-12］

2.7.6.5.4　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 16.0 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1）　有害事象の要約

本試験に登録された健康成人男性における[^{14}C]binimetinib 45 mg の単回投与は，概して安全であり，忍容性も良好であった．

（2）　有害事象の分析

有害事象の器官別大分類（SOC），基本語（PT）別発現頻度を表 2.7.6.5-13 に示した．

本試験期間中，50.0%（3/6 名）の被験者に有害事象が認められた．有害事象の重症度は Grade 2 の失神寸前の状態（治験薬との因果関係はなし）を除いてすべて Grade 1 であった．このうち，傾眠及び肛門直腸不快感（各 16.7%，1/6 名，いずれも Grade 1）は，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.5-13　有害事象の SOC，PT 別発現頻度（CMEK162A2102 試験）

解析対象集団：Safety set

Primary System Organ Class Preferred Term	All subjects (N = 6) n (%)
Any primary system organ class	
-Total	3 (50.0)
胃腸障害	
-Total	2 (33.3)
腹痛	1 (16.7)
肛門直腸不快感	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	
-Total	1 (16.7)
上気道感染	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	
-Total	1 (16.7)
節足動物咬傷	1 (16.7)
神経系障害	
-Total	2 (33.3)
失神寸前の状態	1 (16.7)
傾眠	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	
-Total	2 (33.3)
接触性皮膚炎	1 (16.7)
光線過敏性反応*	1 (16.7)
蕁麻疹	1 (16.7)

*The event 'Photosensitivity reaction' was misclassified as skin/dermatologic event when it was actually an ocular event.

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency.

A subject with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.

A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once

出典［総括報告書 5.3.3.1-3（CMEK162A2102 試験）Table 12-1］

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

血液学的検査項目では，臨床的に重大な変化は認められなかった．

プロトロンビン時間の国際標準化比及び活性化部分トロンボプラスチン時間などの凝固検査の測定値で臨床的に重大な変化は認められなかった．

（2） 血液生化学検査

血液生化学検査では，肝機能検査値，腎機能検査値及び電解質の検査値で臨床的に重大な変化は認められなかった．

（3） 尿検査

ディップスティック尿検査（ビリルビン，ケトン体，白血球，尿糖及び尿潜血）の結果は，2 名の被験者を除きすべて陰性であった．被験者　g-001*　は試験終了時の尿検査で微量の白血球を認め，被験者　g-002*　はベースライン時の尿検査でビリルビンが 1＋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

バイタルサイン検査項目で臨床的に重大な変化は認められなかった．

（2） 心電図

臨床的に重大な心電図異常は認められなかった．

（3） 心臓イメージング及び眼科学的検査

心臓イメージング及び眼科学的検査で臨床的に重大な変化は認められなかった．

＊新薬承認情報提供時に置換

2.7.6.5.5 結論

- 投与放射能量の平均 62.3%が糞中に排泄され，平均 31.4%が尿中に排泄された．
- 排泄物中の放射能の回収率は投与量の 93.6±3.27%であり，マスバランスは良好であった．
- 糞中への未変化体の排泄率（31.7%）及び M4 の排泄率（18.4%）を考慮すると，投与した[^{14}C]binimetinib の少なくとも 50%は吸収されたと考えられた．
- 投与放射能量の 6.5%が未変化体として尿中に排泄された．
- 腎クリアランス値は総 CL/F（28.2 L/h）の 6.3%に相当する 1.78 L/h であると推定された．
- 放射能及び血漿中 binimetinib の Tmax の中央値はいずれも 2.3 時間であった．
- 放射能及び血漿中 binimetinib の曝露量の個体間変動は，Cmax の変動係数（CV%）は約 12%～15%，AUC の CV%は約 16%～18%であった．
- 最も多い血漿中薬物関連物質は binimetinib であり，血漿中放射能の AUC の約 60%を占めた．
- 血漿中に計 15 種類の代謝物が認められ，血漿中放射能の AUC の平均値が 7.4%を超える代謝物はなかった．
- ヒトにおける代謝経路は，グルクロン酸抱合，N-脱メチル化及び加水分解であった．
- CYP1A2 と CYP2C19 は，N-脱メチル化反応は binimetinib のクリアランスの 17.8%を占めると推定された．グルクロン酸抱合反応は binimetinib のクリアランスの最大 61.2%寄与すると推定された．Binimetinib の尿中排泄も全体のクリアランスへの寄与率は 6.9%と推定された．
- 健康成人男性を対象とした[^{14}C]binimetinib 45 mg の単回投与は概して安全であり，忍容性も良好であった．