## 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）

### 2.7.6.16.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.16-1 試験方法の概要（CMEK162A2103 試験）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | 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 |
| 治験実施計画書番号 | CMEK162A2103 |
| 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（最初の被験者の初回来院日）<br>治験終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終来院日，30 日間の安全性追跡調査期間を含む） |
| 開発フェーズ | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>・ 健康成人を対象として，binimetinib 45 mg 単回経口投与時の吸収速度及び吸収量に対する高脂肪食の影響を，空腹時の binimetinib 投与と比較して検討する．<br><br>副次目的：<br>・ 健康成人を対象として，binimetinib 45 mg 単回経口投与時の吸収速度及び吸収量に対する低脂肪食の影響を，空腹時の binimetinib 投与と比較して検討する．<br>・ 健康成人を対象として，binimetinib 45 mg 単回経口投与時の吸収速度及び吸収量に対する低脂肪食と高脂肪食との影響の差異を評価する．<br>・ 健康成人に対する binimetinib 45 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する． |
| 試験デザイン | 単一施設，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 |
| 治験方法 | 本試験は，健康成人を対象として，binimetinib のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した．12 名の被験者を 6 投与順序（1 投与順序あたり 2 名）のうちの 1 つに無作為化し，各 8 日間のウォッシュアウト期間を挟んだ 3 期間（T1～T3）で実施した．12 名の評価可能な被験者による統計学的主要解析を実施するため，1 名以上の被験者が評価できなかった場合には被験者の補充登録を許可した．<br>被験者は，各期間の同時刻にクロスオーバー法により以下の投与を受けた．<br>・ T1：高脂肪食下で binimetinib 45 mg を単回経口投与（15 mg 錠×3 錠）<br>・ T2：低脂肪食下で binimetinib 45 mg を単回経口投与（15 mg 錠×3 錠）<br>・ T3：空腹時に binimetinib 45 mg を単回経口投与（15 mg 錠×3 錠）<br>被験者は，3 期間のすべてにおいて，試験の目的である薬物動態データの評価が必要であった．<br>被験者は，ベースライン来院日（Day -1）から Day 23 まで実施医療機関に入院した．ベースライン来院日に，すべてのスクリーニング評価項目の完了後に適格とみなされた被験者は，実施医療機関に入院した．投与開始日の前日の夜（Day -1），被験者は標準的な夕食を摂取した．その後，被験者は一晩（10 時間以上）絶食した．治験薬投与開始日（Day 1）の朝，薬物動態の検体を採取し，被験者は割り付けられた投与群で処置を受けた．治験薬最終投与（Day 17）から約 144 時間後の Day 23 に最終の試験評価が完了し，電子症例報告書（eCRF）を作成した．治験薬最終投与後 30 日に電話による安全性追跡調査を実施した．試験期間は，被験者 1 名あたり約 23 日間＋スクリーニング及び安全性追跡期間であった．<br>3 期間からなるクロスオーバー法の投与順序の概略を表 2.7.6.16-2 に，試験デザ |

| | |
|---|---|
| | インを図 2.7.6.16-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.16-3 に示した． |
| 被験者数 | 計画時：12 名<br>解析時：<br>・ Full Analysis Set（FAS）：12 名<br>・ Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）：12 名<br>・ Safety Set：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．<br>1. スクリーニング開始前に同意文書に署名した者<br>2. 18～65 歳の健康成人（文書による同意取得時点）．詳細な既往歴，身体的所見，バイタルサイン，臨床検査値，心機能検査及び眼科学的検査により，臨床的に重要な異常及び活動性の病状はなく，健康であると実施医療機関の医師が判断した者<br>3. 閉経後の女性又は妊娠の可能性がない女性．実施医療機関の医師は，閉経後又は妊娠の可能性がないことを以下の基準に基づき確認することとした．<br>a 12 カ月間の自然無月経かつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢，血管運動症状の既往歴など）を有する場合，6 カ月間自然無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン値が＞40 mIU/mL かつエストラジオール値が＜20 pg/mL である場合又は両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）から 6 週間以上経過している場合．両側卵巣摘出術単独の場合，女性の生殖状態が追跡調査のホルモンレベル値の評価によって確認されたときに，妊娠の可能性がないと判断する．<br>4. 性的に活動的な被験者に避妊することを義務付けた．<br>a 性的に活動的な男性については，試験期間中及び治験薬最終投与後 15 日間，性交中にコンドームを使用し，この期間中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．精管切除した男性は，精液を介した治験薬の送達を避けるために，コンドームを使用する必要がある．<br>b 性的に活動的な女性は，パートナーに治験薬が曝露することを避けるため，バリア式の避妊法を使用する必要がある．<br>5. 体重が 50～100 kg で，体格指数（BMI）が 18～29.9 kg/m$^2$ の者<br>6. 骨髄及び臓器機能が正常で，臨床検査値（好中球数を含む全血算，基本代謝パネル，マグネシウム，カリウム，肝機能検査，ビリルビン，γ－グルタミルトランスフェラーゼ，アミラーゼ，リパーゼ，コレステロールを含む脂質パネル，クレアチンキナーゼ（CK），凝固パネル，乳酸脱水素酵素，尿酸及び尿検査）が実施医療機関の基準値範囲内にある者．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者又は治験依頼者が合意した者を除く．<br>7. 5 分間の仰臥位安静後のバイタルサインが以下の範囲内にある者<br>a 収縮期血圧：≧90 mmHg 及び≦140 mmHg<br>b 拡張期血圧：≧50 mmHg 及び≦90 mmHg<br>c 脈拍数：50～90 回／分<br>d 5 分間の起立後に以下の項目に基づいて起立性低血圧を否定できる者<br>・ 収縮期血圧が＞20 mmHg 低下又は拡張期血圧が＞10 mmHg 低下<br>・ バイタルサインとは別の体位性低血圧の臨床徴候／症状（浮動性めまい，失神など）<br>e 体温：35.0℃～37.5℃<br>8. 治験実施計画書による食事制限及び水分制限に積極的に従うことのできる者<br>9. 実施医療機関の医師により，治験実施計画書を積極的に遵守する意思があると判断された者<br>10. 治験実施計画書で求めている実施医療機関に積極的に滞在できる者 |
| 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．<br>1. 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性のある重度及び／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 |

| | |
|---|---|
| | 2. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠は，ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査の結果が陽性と確認され，受胎後から妊娠終了までの状態とする．<br>3. 以下のいずれかの心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する者<br>a スクリーニング前 6 カ月未満に急性冠症候群（心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス移植，冠動脈血管形成術又は冠動脈ステント留置など）の既往歴を有する者<br>b 症候性慢性心不全を有し，スクリーニング前 6 カ月未満に臨床的に重要な心不整脈及び／又は伝導異常の症状を有する者<br>c 臨床的に重要な心電図異常と実施医療機関の医師が判断した者<br>d 補正 QT 間隔：≧480 ms<br>e マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコー図による左室駆出率＜50%の者<br>f 心室ペーシングペースメーカーを使用している者<br>4. 中心性漿液性網膜症（CSR），網膜静脈閉塞症（RVO）又はベースライン時の眼科学的検査で評価した CSR／RVO の危険因子（乳頭陥凹，視野欠損，眼圧＞21 mmHg など）とみなされる眼疾患の既往歴又は所見を有する者<br>5. 網膜変性疾患の既往歴を有する者<br>6. スクリーニング前 12 カ月未満に自律神経機能不全の既往歴を有する者<br>7. ジルベール症候群の既往歴を有する者<br>8. ヒト免疫不全ウイルス，活動性 B 型肝炎及び／又は C 型肝炎感染が血清学的検査で陽性の者，若しくはその他の臨床的に問題となるウイルスに感染している者<br>9. 外科的又は医学的介入を受けている者，又は薬物の吸収，代謝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．<br>a 炎症性腸症候群，胃炎，潰瘍，胃腸又は直腸出血の既往歴<br>b 胃切除術，胃腸吻合術，胆嚢摘出術又は腸切除術などの消化管大手術の既往歴<br>c 膵障害又は膵炎の既往歴又は臨床的徴候<br>d 肝疾患又は肝障害の臨床的徴候<br>e 吸収不良症候群<br>f 治験薬投与開始前 1 カ月以内の下痢又は嘔吐<br>g 腎機能障害の既往歴<br>h 尿路閉塞徴候又はスクリーニング時の排尿困難<br>10. 以下を除く悪性腫瘍を有する者<br>a 適切に治療された皮膚の基底細胞又は扁平上皮細胞がん（試験登録前に適切な創傷治癒を必要とした）<br>b 完全切除され，かつ完全寛解が 5 年以上にわたる原発性悪性腫瘍<br>11. CK の上昇を伴う神経筋障害（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<br>12. 治験薬投与開始前 3 週間以内に大手術を受けた者又はその処置の副作用から回復していない者<br>13. 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴を有する者<br>14. MAPK（MEK）阻害薬による治療歴を有する者<br>15. スクリーニング前 30 日以内に治験薬を使用した者<br>16. 治験薬投与開始前 30 日以内に 400 mL を超える失血又は献血をした者<br>17. 喫煙者又は治験薬投与開始前 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．喫煙者は，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量がカットオフ値を超えた者と定義した．<br>18. 治験薬投与開始前 4 週間以内にアルコール及び／又は薬物乱用の状態若しくは既往歴を有する，又はスクリーニング若しくはベースライン評価時の検査で乱用の所見が示された者．アルコールの摂取は，治験薬投与開始 1 週間前から禁止した．<br>19. 治験薬投与開始前 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 |

| | |
|---|---|
| | 20. 治験薬投与開始 7 日前から試験期間中にグレープフルーツ，グレープフルーツの交配種，ザボン，ザクロ，スターフルーツ，ダイダイ及び炭火焼き肉の摂取を控えることができない者．これらのフルーツを含有するジュース及び製品も禁止した．<br>21. 治験薬投与開始前 2 週間以内に重大な疾患に罹患した者<br>22. 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（活動性又はコントロール不良の感染症や悪性腫瘍など，ただし限定しない）を有する者<br>23. 患者向け説明文書を理解する，試験参加に同意する，治験実施計画書を遵守する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<br>24. 嚥下できない者 |
| 被験薬<br>用量及びロット番号 | binimetinib 15 mg フィルムコート錠<br>バッチ番号：X266 1012 |
| 投与方法 | 指定された日の朝に binimetinib 45 mg（15 mg 錠×3 錠）を単回経口投与した．<br>T1 及び T2：一晩（10 時間以上）絶食後，被験者は指定された朝食の摂取を開始し，25 分以内に摂取を完了した．朝食の摂取開始 30 分後に binimetinib を約 240 mL の無炭酸水とともに投与した．投与後最低 4 時間は食事の摂取を禁止した．治験薬投与の前後 1 時間を除き，被験者の要望に応じ水の摂取を許可した．<br>T3：一晩（10 時間以上）絶食後，被験者は空腹時に binimetinib を約 240 mL の無炭酸水とともに投与した．投与後最低 4 時間は食事の摂食を禁止した．治験薬投与の前後 1 時間を除き，被験者の要望に応じ水の摂取を許可した． |
| 治験期間 | スクリーニング期間：治験薬の投与開始前 21 日以内（Day -21～Day -2 ）<br>ベースライン：Day -1<br>投与開始日～最終評価日：約 23 日間（Day 1～Day 21～23）<br>（各期間の投与日：Day 1，Day 9，Day 17）<br>安全性追跡期間：治験薬最終投与後 30 日 |
| 併用療法 | 有害事象に対する必要な治療薬を除き，治験薬投与開始前 2 週間から最終評価完了まで治験薬以外の薬剤の使用を禁止した． |
| 評価基準 | 薬物動態：<br>Binimetinib 及びその代謝物（AR00426032）の血漿中濃度の測定のための血液検体を，3 期間（Day 1，Day 9 及び Day 17）のすべてにおいて投与後 144 時間まで事前に指定した時点に採取した．薬物動態パラメータは，binimetinib 及び AR00426032 の血漿中濃度から算出した．<br>主要薬物動態パラメータとして，binimetinib 及び AR00426032 の AUClast，AUCinf，AUC48h，Cmax 及び Tmax を算出した．副次薬物動態パラメータとして，binimetinib 及び AR00426032 の T1/2，CL/F（binimetinib のみ），Vz/F（binimetinib のみ）を算出した．<br>Binimetinib 及び AR00426032 の血漿中濃度は，定量下限を 1 ng/mL としてバリデーションされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法を用いて測定した．<br>安全性：<br>有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，凝固パネル及び尿検査），バイタルサイン，身体的所見，心電図，心エコー図又は MUGA スキャン及び眼科学的検査（眼科医が実施）を評価した．その他の安全性評価を実施医療機関の医師の判断で追加した． |
| 統計的手法 | 解析対象集団<br>FAS：各投与群に無作為化されたすべての被験者を対象とした．治験薬投与の有無は問わなかった．Intent-to-Treatprinciple に従って，無作為化により割り当てられた期間（T1～T3）の投与順序によって被験者を解析した．個々の被験者の表示は FAS を用いた．<br>PAS：1 期間（T1～T3）以上の評価可能な薬物動態データのあるすべての被験者を対象とした．以下の状態を評価可能被験者とした．<br>・ 割り付けられたすべての期間の投与を受けた者<br>・ 投与後 8 時間以内に嘔吐しなかった者 |

| | |
|---|---|
| | ・ binimetinib の主要薬物動態パラメータを算出するために十分な血漿中濃度データがある者<br>Safety Set：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者を対象とした．すべての安全性データの解析は，Safety Set を用いた．<br>人口統計学的及び他の基準値特性<br>既往歴及び合併症は ICH 国際医薬用語集（MedDRA） ver. 15.1 を用いて読み替えた．人口統計学的及びベースライン特性は要約統計量を用いて投与順序ごとに要約した．カテゴリー変数（性別，人種など）は頻度及び割合（%）で表示した．連続変数（体重，身長など）は要約統計量［平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値及び最大値］で表示した．すべての人口統計学的及びベースラインデータは，FAS に含まれるすべての被験者を対象とし，スクリーニング／ベースラインデータを用いて詳細を一覧表に示した．スクリーニングの臨床検査結果，薬物検査及びその他の関連情報は，FAS を用いて投与順序ごとに一覧表で表示した．登録，完了，中止した被験者の人数及び割合並びに中止理由を，FAS を用いて投与順序ごとに表示した．<br>薬物動態<br>薬物動態データ解析の対象集団を PAS の被験者とした．正式な統計学的仮説検定は実施しなかった．<br>主要薬物動態パラメータである binimetinib の AUClast，AUCinf，AUC48h 及び Cmax は対数変換し，投与順序，期間及び投与群（高脂肪食，低脂肪食，又は空腹時）を固定効果，投与順序にネストした被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した．両側 90%信頼区間（CI）を含む投与群間（高脂肪食又は低脂肪食と空腹時）の差及び高脂肪食と低脂肪食の差の推定量は，対数変換した薬物動態パラメータの推定値から算出し，指数変換することにより幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を算出した．<br>各主要薬物動態パラメータについて，PAS の被験者を対象に線形混合モデルより解析した．Binimetinib の主要薬物動態パラメータに関して，個々の被験者の比率（試験群／対照群）及び幾何平均値（90％CI）を図に示した．<br>Binimetinib の Tmax について，投与群間の差を算出した．AR00426032 に関しても，同じ薬物動態パラメータを用いて同様のモデルに基づき解析した．<br>Binimetinib 及び AR00426032 のすべての薬物動態パラメータについて，必要に応じて投与群ごとに要約統計量［幾何平均値，算術平均値，SD，変動係数及び幾何変動係数（CV％），最小値，中央値及び最大値］を算出した（Tmax，AUC%Extrap 及び Rsqadj を除く）．<br>安全性<br>すべての有害事象は，MedDRA ver. 15.1 を用いて読み替えた．すべての有害事象の 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. 4.03 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発現件数を，投与群及び被験者全体で器官別大分類及び基本語で要約した．<br>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量を要約表に表示した．心電図データは，心拍数，PR 間隔，QT 間隔（補正前），Bazett 法で補正した QT 間隔（QTcB），Fridericia 法で補正した QT 間隔（QTcF）及び QRS 幅により評価した． |

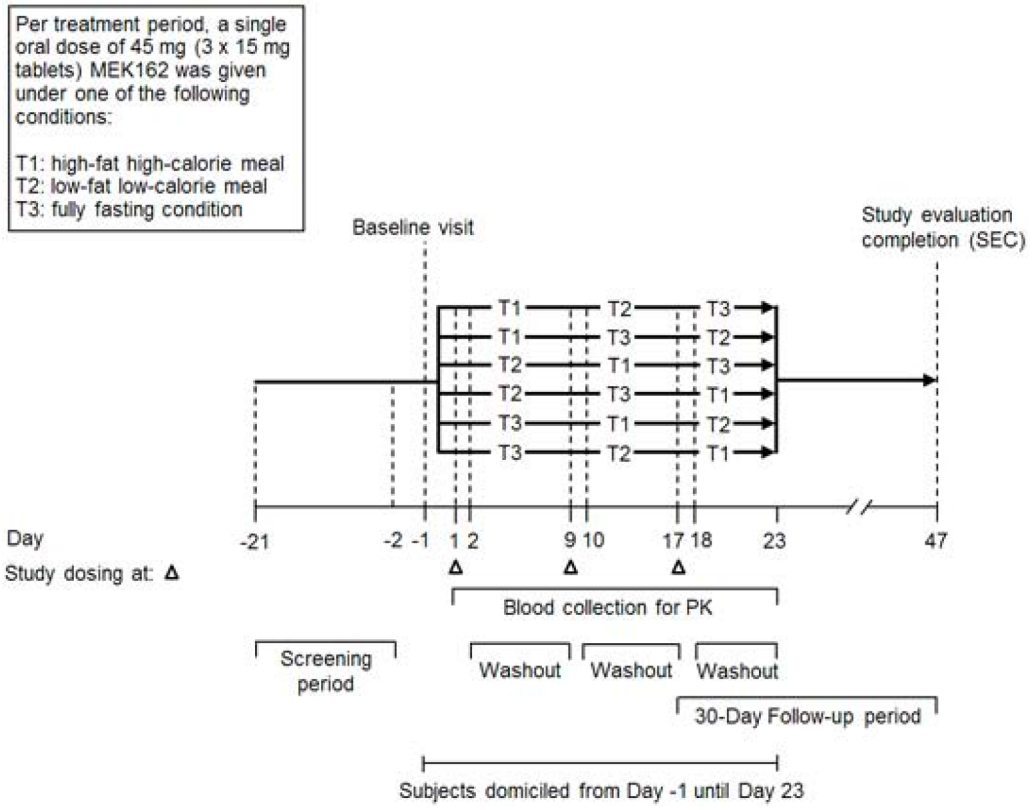
**表 2.7.6.16-2　3 期間からなるクロスオーバー法の投与順序の概略（CMEK162A2103 試験）**

| Treatment sequence | N | Period 1 (Day 1) | Washout (Day 2-7) | Period 2 (Day 9) | Washout (Day 10-15) | Period 3 (Day 17) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | T1 | | T2 | | T3 |
| 2 | 2 | T1 | | T3 | | T2 |
| 3 | 2 | T2 | | T1 | | T3 |
| 4 | 2 | T2 | | T3 | | T1 |
| 5 | 2 | T3 | | T1 | | T2 |
| 6 | 2 | T3 | | T2 | | T1 |

T1, high-fat and high-calorie treatment: following an overnight fast of at least 10 h binimetinib is given 30 minutes after the start of the high-fat high-calorie meal (which must be consumed within 25 minutes of starting the meal). No food is allowed for at least 4 h post dose.
T2, low-fat and low-calorie treatment: following an overnight fast of at least 10 h binimetinib is given 30 minutes after the start of the low-fat low-calorie meal (which must be consumed within 25 minutes of starting the meal). No food is allowed for at least 4 h post dose.
T3, fasted treatment: following an overnight fast of at least 10 h, binimetinib is given on an empty stomach. No food is allowed for at least 4 h post dose.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Table 9-1］

**図 2.7.6.16-1　試験デザイン（CMEK162A2103 試験）**




出典［総括報告書 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Figure 9-1］

**表 2.7.6.16-3　治験スケジュール（CMEK162A2103 試験）**

| | | | Period 1 | | | | | Period 2 | | | | | Period 3 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Screening | Baseline | Treatment | Washout | | | | Treatment | Washout | | | | Treatment | Washout | | | Study Evaluation Completion |
| **Visit Number** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6 to 9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14 to 17** | **18** | **19** | **20** | **21** | **22 to 25** | **777[a]** |
| **Day** | **-21 to -2** | **-1** | **1** | **2** | **3** | **4 to 7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12 to 15** | **16** | **17** | **18** | **19** | **20 to 23** | **Day of discharge** |
| Informed consent | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Demography | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/exclusion criteria | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relevant medical history | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alcohol history | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Smoking History | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hepatitis (B&C) screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV screen | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alcohol screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Drug screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Cotinine screen | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement | | X | Ongoing until discharged | | | | | | | | | | | | | | |
| SAE/AE | X | X | Ongoing throughout study | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior/concomitant medications | X | X | Ongoing throughout study | | | | | | | | | | | | | | |

**表 2.7.6.16-3　治験スケジュール（CMEK162A2103 試験）（続き 1）**

| | | | Period 1 | | | | | Period 2 | | | | | Period 3 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Screening | Baseline | Treatment | Washout | | | | Treatment | Washout | | | | Treatment | Washout | | | Study Evaluation Completion |
| **Visit Number** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6 to 9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14 to 17** | **18** | **19** | **20** | **21** | **22 to 25** | **777[a]** |
| **Day** | **-21 to -2** | **-1** | **1** | **2** | **3** | **4 to 7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12 to 15** | **16** | **17** | **18** | **19** | **20 to 23** | **Day of discharge** |
| Binimetinib administration | | | X | | | | | X | | | | | X | | | | |
| Randomization | | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Physical exam | X | X | | | | | X | | | | | X | | | | | X |
| Height | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | X | X | | | | | X | | | | | X | | | | | X |
| Vital signs | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | | X | X | X | X | | X |
| ECG | X | X | X | | | | | X | | | | | X | | | | X |
| Echo/MUGA (window of -2 days from SEC allowed) | X | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Hematology | X | X | | X | | | X | | X | | | X | | X | | | X |
| Chemistry | X | X | | X | | | X | | X | | | X | | X | | | X |
| Urinalysis | X | X | | X | | | X | | X | | | X | | X | | | X |
| Coagulation | X | X | | X | | | X | | X | | | X | | X | | | X |
| Serum pregnancy test | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine pregnancy test | | X | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Endocrine (FSH, E2) testing (females only) | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Full ophthalmic exam | X | | | | | | | | | | | | | | | | X |

**表 2.7.6.16-3　治験スケジュール（CMEK162A2103 試験）（続き 2）**

| | | | Period 1 | | | | | Period 2 | | | | | Period 3 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Screening | Baseline | Treatment | Washout | | | | Treatment | Washout | | | | Treatment | Washout | | | Study Evaluation Completion |
| **Visit Number** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6 to 9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14 to 17** | **18** | **19** | **20** | **21** | **22 to 25** | **777[a]** |
| **Day** | **-21 to -2** | **-1** | **1** | **2** | **3** | **4 to 7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12 to 15** | **16** | **17** | **18** | **19** | **20 to 23** | **Day of discharge** |
| (window of -2 days from SEC allowed) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PK collection | | | X | X | X | X | | X | X | X | X | | X | X | X | X | |
| Meal record | | X | X | | | | X | X | | | | X | X | | | | |

[a]777 is the unique code for the Study Evaluation Completion visit.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Table 9-3］

### 2.7.6.16.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

本試験には合計 12 名が登録された．すべての被験者が，いずれかの投与順序に無作為化された．試験を中止した被験者はなく，登録された被験者 12 名は，治験実施計画書に適格な被験者として試験を完了した．

登録されたすべての被験者 12 名を Safety Set 及び PAS とした．試験期間中に誤って無作為化された被験者はなく，被験者の補充もなかった．

#### 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 2.7.6.16-4 に示した．

本試験に登録された被験者の年齢の中央値は 35.0 歳（21～54 歳），BMI の中央値は 26.0 $kg/m^2$（21～29 $kg/m^2$）であった．男性が 91.7%（11/12 名），白人が 66.7%（8/12 名）であった．

**表 2.7.6.16-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2103 試験）**

**解析対象集団：FAS**

| Demographic variable | HFM /LFM/ FS N=2 | HFM/ FS/ LFM N=2 | LFM/ HFM/ FS N=2 | LFM/ FS/ HFM N=2 | FS/ HFM/ LFM N=2 | FS/ LFM/ HFM N=2 | All subjects N=12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | | | | |
| n | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 12 |
| Mean (SD) | 28.0 (7.07) | 34.5 (3.54) | 45.5 (12.02) | 37.0 (19.80) | 23.0 (2.83) | 45.5 (2.12) | 35.6 (11.45) |
| Median | 28.0 | 34.5 | 45.5 | 37.0 | 23.0 | 45.5 | 35.0 |
| Minimum | 23 | 32 | 37 | 23 | 21 | 44 | 21 |
| Maximum | 33 | 37 | 54 | 51 | 25 | 47 | 54 |
| Sex - n (%) | | | | | | | |
| Male | 2 (100.0) | 2 (100.0) | 2 (100.0) | 1 (50.0) | 2 (100.0) | 2 (100.0) | 11 (91.7) |
| Female | 0 | 0 | 0 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Race - n (%) | | | | | | | |
| Caucasian | 0 | 1 (50.0) | 2 (100.0) | 1 (50.0) | 2 (100.0) | 2 (100.0) | 8 (66.7) |
| Black | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 0 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 3 (25.0) |
| Asian | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) |
| Ethnicity - n (%) | | | | | | | |
| Hispanic/Latino | 0 | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 0 | 4 (33.3) |
| Other | 2 (100.0) | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 1 (50.0) | 2(100.0) | 8 (66.7) |
| Weight (kg) | | | | | | | |
| n | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 12 |
| Mean (SD) | 76.75 (4.455) | 89.25 (5.445) | 81.05 (4.172) | 65.80 (7.212) | 79.15 (1.344) | 72.75 (13.506) | 77.46 (9.194) |
| Median | 76.75 | 89.25 | 81.05 | 65.80 | 79.15 | 72.75 | 79.05 |
| Min, max | 73.6, 79.9 | 85.4, 93.1 | 78.1, 84.0 | 60.7, 70.9 | 78.2, 80.1 | 63.2, 82.3 | 60.7, 93.1 |
| Height (cm) | | | | | | | |
| n | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 12 |
| Mean (SD) | 181.8 (1.77) | 182.4 (3.04) | 169.6 (3.39) | 159.3 (21.57) | 177.5 (1.41) | 170.3 (3.96) | 173.5 (10.82) |
| Median | 181.8 | 182.4 | 169.6 | 159.3 | 177.5 | 170.3 | 175.5 |
| Min, max | 181, 183 | 180, 185 | 167, 172 | 144, 175 | 177, 179 | 168, 173 | 144, 185 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | | | |
| n | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 12 |
| Mean (SD) | 23.3 (1.80) | 26.8 (0.74) | 28.2 (0.32) | 26.3 (4.23) | 25.1 (0.83) | 25.2 (5.83) | 25.8 (2.78) |
| Median | 23.3 | 26.8 | 28.2 | 26.3 | 25.1 | 25.2 | 26.0 |
| Min, max | 22, 25 | 26, 27 | 28, 28 | 23, 29 | 25, 26 | 21, 29 | 21, 29 |

HFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (3 x 15 mg tablets) with a high-fat, high-calorie meal.
LFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (3 x 15 mg tablets) with a low-fat, low-calorie meal.
FS is a single oral administration of 45 mg binimetinib (3 x 15 mg tablets) in the fasted state.
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 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Table 11-2］

### 3）　治験薬の投与状況

本試験では，各期間に同用量の binimetinib［45 mg（15 mg 錠×3 錠）］が各被験者に単回経口投与された．投与量の変更は許可しなかった．治験薬の投与開始前及び投与開始後に併用薬／重要な非薬物治療を受けた被験者はいなかった．

服薬コンプライアンスは，実施医療機関の医師又は担当職員の管理下で服薬することで保証しており，血漿中 binimetinib 濃度の測定値により検証された．

### 2.7.6.16.3 薬物動態の結果

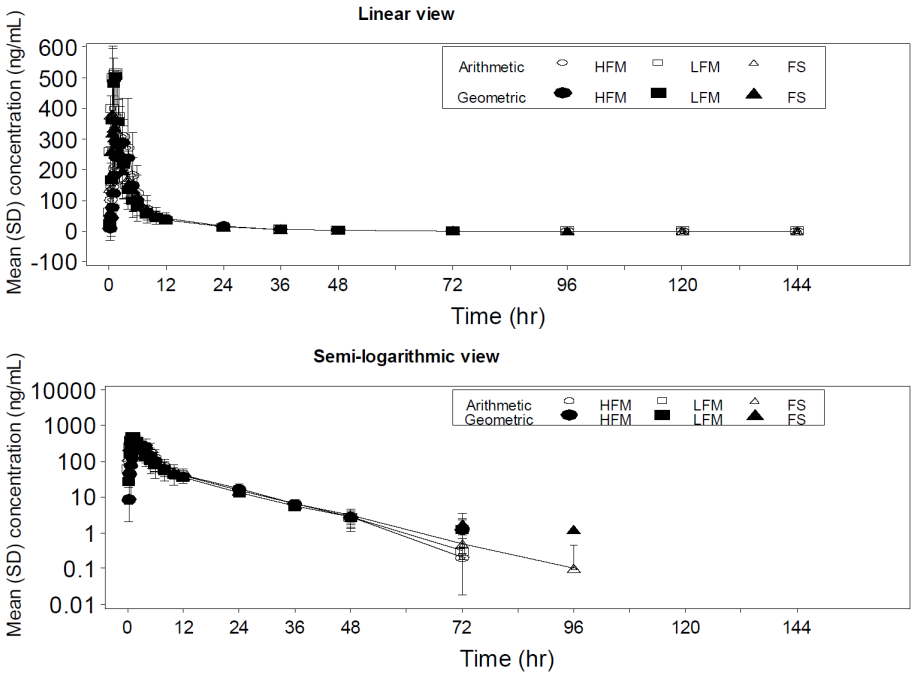
#### 1） 血漿中濃度－時間曲線

投与後 144 時間までの血漿中 binimetinib 濃度の推移を図 2.7.6.16-2 に，投与後 12 時間までの血漿中 binimetinib 濃度の推移を図 2.7.6.16-3 に示した．

空腹時に比べて高脂肪食では Tmax が遅延し，Cmax の平均値が低値を示した．低脂肪食では Tmax がわずかに遅延し，Cmax は空腹時より高値を示した．3 つの食事状態（空腹時，低脂肪食及び高脂肪食）の平均血漿中濃度は，投与後 12 時間以降，最終測定時点（投与後 72～96 時間）まで同様の濃度推移を示した．

**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）**

**解析対象集団：PAS**

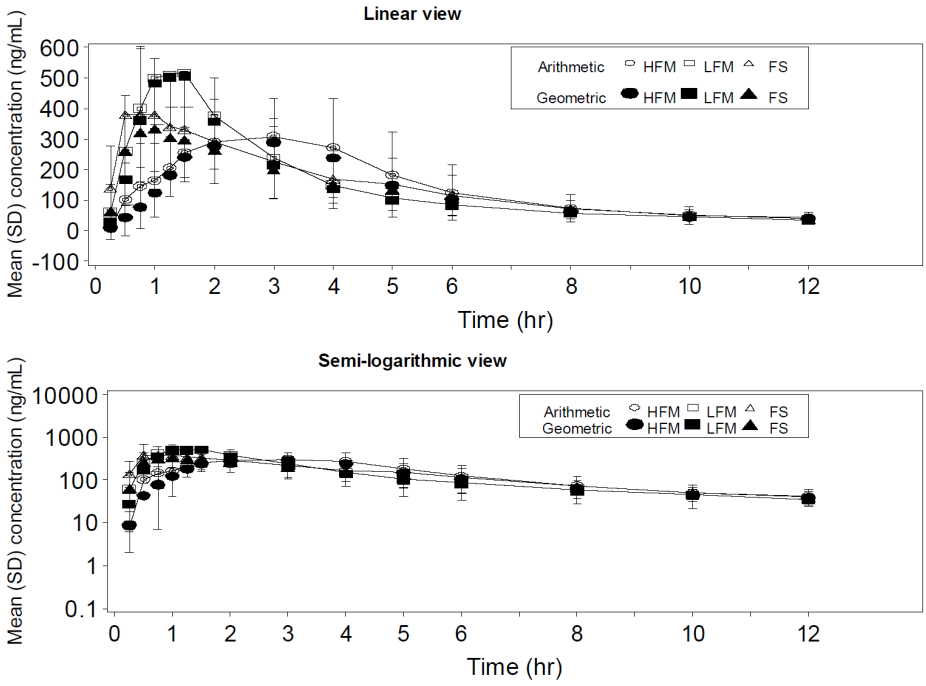



HFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) with a high-fat high-calorie meal. LFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) with a low-fat low-calorie meal. FS is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) in the fasted state.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Figure 11-1］

**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）**

**解析対象集団：PAS**




HFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) with a high-fat high-calorie meal. LFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) with a low-fat low-calorie meal. FS is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) in the fasted state.

出典［総括報告書 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Figure 11-2］

## 2）　薬物動態パラメータ

### （1）　主要薬物動態パラメータ

Binimetinib の主要薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.16-5 に，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を表 2.7.6.16-6 に示した．

すべての食事条件下の AUC（AUCinf，AUClast 及び AUC48h）の幾何平均値に大きな違いはなかった．

空腹時と比較して，binimetinib の Cmax の幾何平均値は，低脂肪食では 29%上昇し，一方で高脂肪食では 17%低下した．食事の影響の程度は，各投与条件下における Cmax のばらつき（低脂肪食後で 21%，高脂肪食後で 24%及び空腹時で 48%）の範囲内であり，臨床上大きな影響を及ぼすものではないと考えられた．

Tmax は差の中央値を用いて比較した．Tmax は空腹時と比較して，高脂肪食では 1.03 時間の遅延が，低脂肪食では 0.25 時間の遅延がみられた．また，Tmax は，低脂肪食と比較して，高脂肪食では 0.90 時間の遅延がみられた．

**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）**

**解析対象集団：PAS**

| Treatment | Statistics | AUClast (ng×hr/mL) | AUCinf (ng×hr/mL) | AUC0-48h (ng×hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FS | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Mean (SD) | 2300 (855) | 2340 (856) | 2280 (859) | 494 (213) | |
| | CV% mean | 37.2 | 36.6 | 37.7 | 43.0 | |
| | Geo-mean | 2180 | 2220 | 2150 | 452 | |
| | CV% geo-mean | 34.5 | 34.1 | 34.8 | 47.9 | |
| | Median | 2180 | 2230 | 2130 | 437 | 0.875 |
| | [Min; Max] | [1300; 4530] | [1340; 4570] | [1300; 4530] | [181; 913] | [0.500; 4.00] |
| LFM | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Mean (SD) | 2240 (555) | 2270 (563) | 2230 (565) | 596 (129) | |
| | CV% mean | 24.8 | 24.8 | 25.4 | 21.7 | |
| | Geo-mean | 2190 | 2220 | 2170 | 584 | |
| | CV% geo-mean | 22.7 | 22.7 | 23.2 | 21.1 | |
| | Median | 2090 | 2110 | 2060 | 583 | 1.25 |
| | [Min; Max] | [1690; 3490] | [1710; 3550] | [1640; 3490] | [395; 901] | [0.500; 2.00] |
| HFM | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Mean (SD) | 2280 (850) | 2310 (843) | 2270 (843) | 385 (105) | |
| | CV% mean | 37.3 | 36.5 | 37.2 | 27.4 | |
| | Geo-mean | 2170 | 2200 | 2160 | 374 | |
| | CV% geo-mean | 32.2 | 31.5 | 31.9 | 23.9 | |
| | Median | 1960 | 2010 | 1960 | 350 | 2.03 |
| | [Min; Max] | [1610; 4340] | [1660; 4370] | [1610; 4340] | [299; 670] | [0.750; 4.02] |

HFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) with a high-fat high-calorie meal. LFM is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) with a low-fat low-calorie meal. FS is a single oral administration of 45 mg binimetinib (given as 3 x 15 mg tablets) in the fasted state.
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 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Table 11-3］

**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）**

**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 |
| AUClast (ng×hr/mL) | FS | 12 | 2180 | | | | |
| | LFM | 12 | 2190 | LFM / FS | 1.00 | 0.938 | 1.08 |
| | HFM | 12 | 2170 | HFM / FS | 0.994 | 0.929 | 1.06 |
| | | | | HFM / LFM | 0.990 | 0.924 | 1.06 |
| AUCinf (ng×hr/mL) | FS | 12 | 2220 | | | | |
| | LFM | 12 | 2220 | LFM / FS | 1.000 | 0.935 | 1.07 |
| | HFM | 12 | 2200 | HFM / FS | 0.993 | 0.929 | 1.06 |
| | | | | HFM / LFM | 0.994 | 0.929 | 1.06 |
| AUC0-48h (ng×hr/mL) | FS | 12 | 2150 | | | | |
| | LFM | 12 | 2170 | LFM / FS | 1.01 | 0.943 | 1.08 |
| | HFM | 12 | 2160 | HFM / FS | 1.00 | 0.937 | 1.07 |
| | | | | HFM / LFM | 0.994 | 0.929 | 1.06 |
| Cmax (ng/mL) | FS | 12 | 452 | | | | |
| | LFM | 12 | 584 | LFM / FS | 1.29 | 1.11 | 1.50 |
| | HFM | 12 | 374 | HFM / FS | 0.828 | 0.713 | 0.962 |
| | | | | HFM / LFM | 0.641 | 0.552 | 0.745 |
| Tmax (hr) | FS | 12 | 0.875 | | | | |
| | LFM | 12 | 1.25 | LFM - FS | 0.250 | -2.50 | 1.02 |
| | HFM | 12 | 2.03 | HFM - FS | 1.03 | -3.25 | 3.52 |
| | | | | HFM - LFM | 0.900 | -0.750 | 3.00 |

HFM is a single oral administration of 45 mg (binimetinib given as 3 x 15 mg tablets) with a high-fat high-calorie meal. LFM is a single oral administration of 45 mg (binimetinib given as 3 x 15 mg tablets) with a low-fat low-calorie meal. FS is a single oral administration of 45 mg (binimetinib given as 3 x 15 mg tablets) in the fasted state.
n* = number of subjects with non-missing values in three 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.

AUC0-48h = AUC48h
出典［総括報告書 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Table 11-4］

### （2） binimetinib の副次薬物動態パラメータ

Binimetinib の副次薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.16-7 に示した.

Binimetinib の T1/2，CL/F 及び Vz/F は，すべての食事条件下で大きな違いはなかった.

**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）**

**解析対象集団：PAS**

| Treatment | Statistics | T1/2 (h) | CL/F (L/h) | Vz/F (L) |
|---|---|---|---|---|
| FS | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean (SD) | 11.7 (4.46) | 21.3 (6.68) | 364 (178) |
| | CV% mean | 38.0 | 31.4 | 48.9 |
| | Geo-mean | 11.0 | 20.3 | 323 |
| | CV% geo-mean | 37.4 | 34.1 | 57.7 |
| | Median | 10.7 | 20.2 | 322 |
| | [Min; Max] | [6.03; 19.9] | [9.85; 33.6] | [114; 703] |
| LFM | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean (SD) | 10.1 (2.47) | 20.7 (4.19) | 304 (103) |
| | CV% mean | 24.4 | 20.2 | 33.8 |
| | Geo-mean | 9.88 | 20.3 | 289 |
| | CV% geo-mean | 24.2 | 22.7 | 33.7 |
| | Median | 9.49 | 21.3 | 287 |
| | [Min; Max] | [7.33; 14.2] | [12.7; 26.3] | [187; 487] |
| HFM | n | 12 | 12 | 12 |
| | Mean (SD) | 9.82 (1.69) | 21.2 (5.45) | 306 (104) |
| | CV% mean | 17.2 | 25.7 | 34.0 |
| | Geo-mean | 9.68 | 20.4 | 285 |
| | CV% geo-mean | 17.9 | 31.5 | 44.1 |
| | Median | 10.0 | 22.4 | 324 |
| | [Min; Max] | [7.29; 12.5] | [10.3; 27.1] | [108; 416] |

HFM is a single oral administration of 45 mg (binimetinib given as 3 x 15 mg tablets) with a high-fat high-calorie meal. LFM is a single oral administration of 45 mg (binimetinib given as 3 x 15 mg tablets) with a low-fat low-calorie meal. FS is a single oral administration of 45 mg (binimetinib given as 3 x 15 mg tablets) in the fasted state.
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 5.3.3.4-3（CMEK162A2103 試験）Table 11-5］

### 3）　AR00426032 の薬物動態パラメータ

AR00426032 の AUClast，AUCinf，AUC48h 及び T1/2 は，すべての食事条件下で大きな違いはなかった．しかし，AR00426032 の Cmax は未変化体でみられたように，投与群間でやや違いがみられた．AR00426032 の Cmax の幾何平均値は，空腹時の 52.8 ng/mL に対して，低脂肪食後では 65.9 ng/mL まで上昇（約 25%上昇）し，高脂肪食後では 40.9 ng/mL まで低下（約 23%低下）した．食事の影響の程度は，各投与条件下における Cmax のばらつき（低脂肪食後で 32%，高脂肪食後で 35%及び空腹時で 43%）の範囲内であった．

## 2.7.6.16.4　　安全性の結果

### 1）　有害事象

有害事象名は，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. 4.03 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に対する binimetinib 45 mg（15 mg 錠×3 錠）の単回経口投与は，全般的に安全で良好な忍容性を示した．

### （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 SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.16.6-1 及び表 2.7.6.16.6-2 に示した．

本試験に登録した 12 名において，有害事象の発現頻度は 33.3%（4/12 名）であった．10%以上の被験者に発現した有害事象は，SOC では「胃腸障害」が 25%（3/12 名）及び「眼障害」が 16.7%（2/12 名），PT では悪心が 16.7%（2/12 名）であった．その他の有害事象は，それぞれ 8.3%（1/12 名）であった（1 名の被験者に 12 件の有害事象のうち 8 件が発現した）．

実施医療機関の医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象のほとんどは軽度（Grade 1）であった．Grade 1 の爪変色の 1 件（治療なしで 31 日後に回復）を除き，すべての有害事象は治療なしで数日後に回復した．

## 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及び副作用

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

試験期間中にその他の重要な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

臨床検査値異常で Grade 3 又は 4 が認められた被験者はいなかった．最終臨床検査評価時に Grade 1 の白血球数減少を新たに発現した 1 名（被験者番号： r-001* ）を除いて，試験終了時にはすべての血液学的検査及び血液生化学検査は基準値範囲内となった．

### 4） バイタルサイン，身体的所見，心電図及び安全性に関連する他の観察項目

治験薬投与開始後の評価中に認められた Grade 3 の収縮期血圧上昇の 1 例（被験者番号： r-002* ）を除いて，試験期間中に重大なバイタルサインの変化はみられなかった．この血圧上昇は 3 期間にわたって継続した．本被験者のスクリーニング時及びベースライン時の収縮期血圧（仰臥位）は，それぞれ 129 mmHg 及び 137 mmHg であり，高血圧前症の状態であったことが示唆された．単回投与後の血圧（収縮期／拡張期）は，169/82 mmHg（Day 3），164/88 mmHg（Day 11），182/90 mmHg（Day 16）及び 164/88 mmHg（Day 19）であった．試験完了時（Day 23）の本被験者の収縮期血圧は 134 mmHg で，ベースライン時と同様であった．低脂肪食及び高脂肪食の状態における本被験者の曝露量は平均値の範囲内であったが，空腹時における Cmax 及び AUC は平均値よりも高かった．本被験者は，低脂肪食，空腹時，高脂肪食の順序で投与を受け，最も高い収縮期血圧が記録された Day 16 を含む Day 9 から Day 17 の期間の曝露量は平均値よりも高かった．

本試験ではその他の身体的所見，心電図，眼科学的検査などに臨床的に重大な変化はみられなかった．

## 2.7.6.16.5 結論

本試験の主要目的は，健康成人において，binimetinib の薬物動態に及ぼす食事の影響（高脂肪食又は低脂肪食）を評価することであった．

空腹時と比較して，低脂肪食後では binimetinib の Cmax の幾何平均値が約 29%上昇したが，高脂肪食後では約 17%低下した．なお，食事摂取による Cmax の変化は，すべての食事条件で認められた Cmax のばらつきと同程度であるか，その範囲内であった．Tmax は，空腹時に比べ食後のいずれの状態でも遅延しており，binimetinib の吸収は食事摂取により遅延する可能性が示唆された．AUC はすべての食事条件で大きな違いはなかったことから，食事の摂取の有無に関わらず，binimetinib の吸収量がすべての食事条件下で同程度であると考えられた．以上により，binimetinib の薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床上大きな影響を及ぼすものではないと考えられた．



＊新薬承認情報提供時に置換

本試験において発現した有害事象は全般的に軽度であり，有害事象により試験を中止した被験者はいなかった．下痢や嘔吐は認められず，結果の解釈を困難にする可能性のある吸収に関する問題はなかった．また，死亡の報告はなく，重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象も認められなかった．本試験に登録された健康成人に対して，binimetinib（45 mg 単回経口投与）は全般的に安全で忍容性は良好であった．

本試験で得られた結果より，以下のように結論した．

- いずれの食事状態においても，曝露量より生じる忍容性の違いは認められなかった．
- binimetinib の薬物動態に対する食事の影響は，臨床上大きな影響ではなかった．

## 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）

### 2.7.6.17.1 試験方法の概要

**表 2.7.6.17-1 試験方法の概要（CMEK162A2105 試験）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験の標題 | An open-label, single-arm, three-period, fixed-sequence, cross-over study to investigate the effect of oral MEK162 (binimetinib) on the pharmacokinetics (PK) of oral midazolam in healthy volunteers |
| 治験実施計画書番号 | CMEK162A2105 |
| 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）<br>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：<br>・ CYP3A4 基質であるミダゾラム 4 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する binimetinib 30 mg 1 日 2 回（BID）反復経口投与の影響を評価する．<br><br>副次目的：<br>・ binimetinib 30 mg BID を 15 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．<br>・ binimetinib 30 mg BID を 7 日間及び 15 日間反復経口投与する前後にミダゾラム 4 mg 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．<br>・ ミダゾラムの薬物動態に対し，binimetinib の経口投与による CYP3A4 誘導作用の導入期間を 1 週間及び 2 週間としたときの差異を評価する．<br>・ 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態及び 1-ヒドロキシミダゾラム対ミダゾラムの曝露比に対する binimetinib 30 mg BID 反復経口投与の影響を評価する． |
| 試験デザイン | 非盲検，1 群 3 期，固定順序，クロスオーバー試験 |
| 治験方法 | 本試験は，健康成人を対象にミダゾラムを経口投与したときの薬物動態に対する binimetinib の経口投与の影響を評価する，非盲検，1 群 3 期，固定順序，クロスオーバー試験であった．本試験は，スクリーニング期間（Day -21～Day -2），ベースライン期間（Day -1），それに引き続く以下に示した固定順序の 3 期で構成された．<br><br><u>期間 1（投与期間 1）</u><br>ミダゾラム 4 mg を単回経口投与した後，ミダゾラムの薬物動態を評価した（Day 1）．<br><u>休薬期間</u><br>休薬期間中も被験者は実施医療機関に入院したままとした（Day 2）．<br><u>期間 2（投与期間 2）</u><br>導入期間として binimetinib 30 mg BID を 1 週間（Day 3～Day 9）反復経口投与した後，Day 10 に binimetinib と同時にミダゾラムを単回経口投与したときのミダゾラムの薬物動態を評価した（Day 3～Day 11）．<br><u>期間 3（投与期間 3）</u><br>導入期間として binimetinib 30 mg BID を 2 週間（Day 3～Day 16）反復経口投与した後，Day 17 に binimetinib と同時にミダゾラムを単回経口投与したときのミダゾラムの薬物動態を評価した（Day 12～Day 18）．Day 17 の午後の binimetinib 投与は行わなかった．<br><br>治験実施計画書に規定した測定時点にすべての被験者から一連の血液検体を採取し，ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム，binimetinib 及びその代謝物 |

| | |
|---|---|
| | AR00426032，並びに 4β-ヒドロキシコレステロール及びコレステロールの血漿中薬物動態を評価した．なお，血漿中濃度の測定は，LC-MS/MS 法により実施した．<br>試験デザインを図 2.7.6.17-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.17-2 に示した． |
| 被験者数 | 計画時及び解析時：<br>約 12 名の評価可能な被験者を得るため，18～55 歳の健康成人 15 名を本試験に登録した．登録した 15 名すべての被験者を Full Analysis Set（FAS）及び Safety Set とした．被験者のうち 73.3%（11/15 名）が予定されたすべての binimetinib 及びミダゾラムの投与を受け，これらの被験者に対し少なくとも 1 つの投与期間にて 1 つ以上の評価可能なミダゾラムの主要薬物動態パラメータが算出された．よって，これらの被験者を Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）とした．被験者のうち 26.7%（4/15 名）が治験薬の投与を中止した（3 名が有害事象により中止，1 名が投与上の問題により中止した）．試験中に被験者の補充は行わなかった．<br>注：12 名の評価可能な被験者を得るために追加の被験者の登録は行わなかった．試験の妥当性を損なうことなく，11 名の被験者から科学的及び統計学的目的を検討するのに十分な品質のデータが得られたと結論づけた． |
| 対象 | 治験薬を 240 mL の水とともに投与することが可能な 18～55 歳の健康成人［体重：50～100 kg，体格指数（BMI）：18～29.9 kg/m$^2$］．適正な骨髄，臓器機能，バイタルサイン及び基準範囲内の臨床検査値を示し，（治験実施計画書により必要に応じて）スクリーニング時から試験終了時まで食事，水分及び日常生活の制約を遵守することが可能な者とした． |
| 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．<br>1. 試験参加前に文書による同意が得られた者<br>2. 18～55 歳の健康成人（同意文書に署名した時点）．詳細な既往歴，完全な身体的所見，バイタルサイン，臨床検査値，心機能検査及び眼科学的検査により，臨床的に重要な異常及び活動的な病状はなく，健康であると実施医療機関の医師が判断した者<br>3. 閉経後の女性又は妊娠の可能性がない女性．実施医療機関の医師は，閉経後又は妊娠の可能性がないことを以下の基準に基づき確認することとした．<br>a 12 カ月の自然無月経かつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢，血管運動症状の既往歴など）を有する場合，6 カ月間自然無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン値が＞40 mIU/mL かつエストラジオール値が＜20 pg/mL である場合，若しくは両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無を問わない）から 6 週間以上経過している場合．両側卵巣摘出術単独の場合，女性の生殖状態が追跡調査のホルモンレベル評価によって確認されたときに，妊娠の可能性がないと判断する．<br>4. 性的に活動的な男性に避妊することを義務付けた．<br>a 試験期間中及び治験薬投与終了後 30 日間，性交中にコンドームを使用し，この期間中に妊娠させないこと又は精子を提供しないことに同意した者．精管切除した男性は，精液を介した治験薬の送達を避けるため，コンドームを使用する必要がある．<br>5. 体重が 50～100 kg で，BMI が 18～29.9 kg/m$^2$ の者<br>6. 骨髄，臓器機能が正常で，臨床検査値（好中球数を含む全血球数，基本的代謝パネル，マグネシウム，リン，肝機能検査，ビリルビン，γ－グルタミルトランスフェラーゼ，アミラーゼ，リパーゼ，コレステロールを含む脂質パネル，クレアチンキナーゼ，凝固パネル，乳酸脱水素酵素，尿酸及び尿検査）が，実施医療機関の基準範囲内にある者<br>7. バイタルサイン（最低 5 分間の仰臥位安静後）が以下の範囲内である者<br>a 収縮期血圧：≧90 mmHg かつ≦140 mmHg<br>b 拡張期血圧：≧50 mmHg かつ≦90 mmHg<br>c 脈拍数：45～100 回／分<br>d 起立性低血圧は，5 分間起立した後，以下の基準に基づいて除外された：起立性低血圧の臨床症状を伴う収縮期血圧が＞20 mmHg 低下又は拡張期血圧が＞10 mmHg 低下<br>e 口腔内体温：≧35.0℃及び≦37.5℃ |

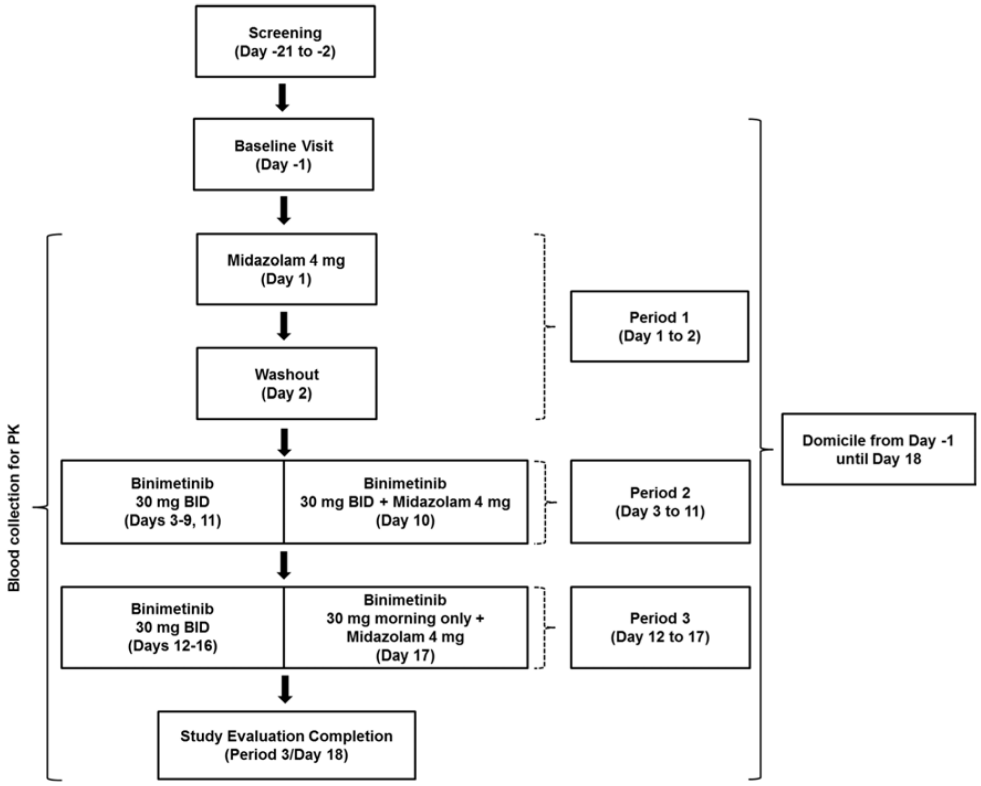
| | |
|---|---|
| | 8. 実施医療機関の医師との意思疎通が可能な者．臨床研究施設での遵守事項を含む治験実施計画書の要件を遵守することを義務付けた．<br>9. マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーによる測定で左室駆出率が≧50%の者<br>10. スクリーニング時の心電図検査を Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）又は Bazett 式で補正した QT 間隔（QTcB）が≦450 ms（男性）及び≦470 ms（女性）である者<br>11. 治験薬の投与が可能な者 |
| 除外基準 | 以下のいずれかの基準に該当する者は除外した．<br>1. 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性のあるその他の重度及び／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<br>2. 喘息，慢性閉塞性肺疾患，気管支炎，肺炎，上気道又は下気道感染などの呼吸器疾患を有する者．ミダゾラムは呼吸抑制を引き起こし，これらの疾患を悪化させる可能性がある．<br>3. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠は，ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性で確認することとし，受胎後から妊娠終了までの女性の状態とする．<br>4. 以下のいずれかの心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する者<br>a 心室ペースメーカーの使用<br>b 先天性 QT 延長症候群又は予期しない心臓突然死の家族歴<br>c 狭心症，安静時徐脈，左脚ブロック，心室性頻脈性不整脈，不安定な心房細動，ブロック又はヘミブロック，急性心筋梗塞，その他心疾患のような心臓ペースメーカー又は植込み型除細動器を必要とする臨床的に重要な心疾患<br>5. 中心性漿液性網膜症（CSR），網膜静脈閉塞症（RVO），RVO 又は CSR の要因（コントロール不良の緑内障若しくは高眼圧症，コントロール不良の糖尿病又は過粘稠度症候群若しくは凝固亢進症候群の既往歴など）又はスクリーニング時の眼科的検査で CSR/RVO の危険因子と判断された眼症（視神経乳頭陥没，視野欠損，眼圧＞21 mmHg など）の既往歴若しくは所見を有する者<br>6. 網膜変性疾患の既往歴を有する者<br>7. スクリーニング前の 12 カ月未満に自律神経機能障害の既往歴を有する者<br>8. ギルバート症候群の既往歴を有する者<br>9. ヒト免疫不全ウイルス，活動性 B 型肝炎及び／又は活動性 C 型肝炎感染に対する血清学的検査が陽性の者．治験薬の吸収を著しく変化させる可能性がある胃腸機能障害又は胃腸疾患（潰瘍性疾患，コントロール不良の悪心，嘔吐，下痢，吸収不良症候群，小腸切除術など）を有する者<br>10. 腎機能障害の既往歴を有する者<br>11. スクリーニング時に尿路閉塞又は排尿困難の所見を有する者<br>12. 適切に治療された皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がん（試験への登録前に適切な創傷治癒が必要）を除く悪性腫瘍を有する者<br>13. クレアチニンキナーゼ（CK）の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<br>14. 血漿中 CK 値を著しく増加させる可能性のある激しい筋肉運動を行う者<br>15. 治験薬投与開始前 3 週間以内に大手術を受けた者又はその処置の副作用から回復していない者<br>16. 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴を有する者<br>17. スクリーニング前 30 日以内に治験薬の投与を受けた者<br>18. 治験薬投与開始前 30 日以内に 400 mL を超える失血をした又は献血をした者<br>19. 喫煙者又は治験薬投与開始前 4 週間以内にタバコ製品若しくはニコチン含有製品の使用歴がある者．喫煙者は直近の 30 日間にタバコ製品の使用歴がある又は治験薬投与開始前の尿中ニコチン値が＞500 ng/mL である者とした．<br>20. 治験薬投与開始前 4 週間以内に飲酒の既往歴若しくは飲酒中及び／又は薬物乱用があった者又はスクリーニング時若しくはベースライン評価の検査 |

| | |
|---|---|
| | でこれらの乱用の所見を有する者．アルコール摂取は治験薬投与の 1 週間前から禁止した．<br>21. 治験薬投与開始前 2 週間以内に医療用医薬品，一般用医薬品，ビタミン類又は漢方薬を使用した者<br>22. 治験薬投与開始 7 日前から試験期間中にグレープフルーツ，グレープフルーツを含む製品，ザボン，クランベリー，ザクロ，スターフルーツ，ダイダイ，リンゴ，カラシナ科の野菜（ケール，ブロッコリー，クレソン，カラードグリーン，コールラビ，芽キャベツ，カラシナなど）及び炭火焼き肉の摂取を控えることができない者．治験薬投与開始 24 時間前から試験期間中に，キサンチンを含む飲食物の摂取を控えることができない者<br>23. 潜在的に信頼性に欠ける又は社会的弱者（拘留中など）及び実施医療機関の医師により本試験への登録に適格でないと判断された者 |
| 被験薬<br>用量及びロット番号 | 代謝酵素誘導薬：binimetinib 30 mg BID（15 mg 錠×2 錠経口投与）<br>ロット番号（バッチ番号）：X143 0513 |
| 投与方法 | 以下に示すように，binimetinib は実施医療機関の職員が BID（Day 3～Day 16）及び 1 日 1 回（QD）（Day 17）投与した．<br>・ binimetinib を噛まずにそのまま飲み込むよう被験者に指示した．<br>・ 一晩（7 時間以上）絶食した後，午前の binimetinib 用量を約 240 mL の無炭酸水とともに投与した．Day 10 及び Day 17 では，ミダゾラム投与 1 時間前に binimetinib を投与した．<br>・ 午前の投与から 12 時間の間隔を置いた後，午後の binimetinib 用量を空腹時に投与した（午後の binimetinib 投与前に 2 時間以上の絶食を行った）．<br>・ binimetinib 投与前後 1 時間は，binimetinib 服用時に提供される 240 mL の無炭酸水以外の水分の摂取を禁止した．<br>・ binimetinib 投与後最低 1 時間は食事を禁止した．ただし，Day 10 及び Day 17 の午前の binimetinib 投与後は，ミダゾラム投与後に食事を禁止した最低 4 時間と合わせて，最低 5 時間は食事を禁止した．<br><br>各投与期間において被験者がミダゾラム投与又は binimetinib 投与後 4 時間以内に嘔吐した場合，当該被験者に対する試験を中止し，被験者の補充を行うこととした．嘔吐した時点を CRF に記録した．同一の被験者に対して再投与を不可とした．<br><br>以下に示すように，ミダゾラム（他の液体と混合せずに 2 mg/mL のシロップ剤 2 mL 投与）は実施医療機関の職員が合計 3 回（Day 1，Day 10 及び Day 17）投与した．<br>・ 一晩（8 時間以上）絶食した後，Day 1 の朝にミダゾラム 4 mg を単回経口投与した．<br>・ Day 10 及び Day 17 の朝，binimetinib 投与 1 時間後にミダゾラム 4 mg を単回経口投与した．ミダゾラムは一晩（8 時間以上）の絶食後に投与した．<br>・ ミダゾラム投与後に最低 4 時間は食事を禁止した．投与前後 1 時間を除き，飲水は可能とした．<br>・ ミダゾラム投与前日（Day -1，Day 9 及び Day 16）の夕食及び軽食の開始時間，終了時間及び摂取割合（%）について症例報告書（CRF）に記録した．また，ミダゾラム投与日（Day 1，Day 10 及び Day 17）の昼食，夕食及び軽食の開始時間，終了時間及び摂取割合（%）についても CRF に記録した． |
| 治験期間 | 各被験者の総試験期間は，試験期間（ベースライン時から試験終了時まで）の 19 日間にスクリーニング期間及び安全性の追跡調査期間を加えたものであった．投与をすべて終了した各被験者は，Day 3 から 14 日間の binimetinib 30 mg BID 投与を受けた．Day 2 はミダゾラムの休薬期間（1 日）とした．Day 17 は午前のみ binimetinib を投与した．ミダゾラム 4 mg は Day 1，Day 10 及び Day 17 に投与した．Day 18 に試験終了時の評価を実施した．Binimetinib 最終投与から 30 日後（Day 47）に電話による安全性の追跡調査を行った． |
| 併用療法 | 有害事象の治療に必要とする薬剤を除き，治験薬の投与開始 2 週間前からすべての試験終了時の評価が完了するまでの間，併用薬を禁止した．<br>併用薬の投与により被験者の治験薬投与を中止しなければならない場合もある |

| | |
|---|---|
| | ため，実施医療機関は使用したすべての併用薬を治験依頼者に報告することとした．適宜，治験依頼者と相談の上，併用薬の処置が必要な被験者に対する治験薬投与中止の判断を行った．<br>被験者は治験薬の投与開始後に新たに摂取した薬剤すべてについて実施医療機関に連絡するように指示された．治験薬の投与開始前 1 カ月以内に摂取したすべての一般用医薬品及び市販薬（漢方薬及びハーブ系サプリメントを含む），並びに治験薬の投与開始前 2 週間以内に摂取したすべての栄養補助食品及びビタミン剤を CRF の「併用薬／重要な非薬物療法」に記録した．治験薬の投与開始 2 週間前から試験終了時の全評価が完了するまでに実施されたすべての重大な非薬物療法（理学療法及び輸血を含む）を CRF の「併用薬／重要な非薬物療法」に一覧表に示した．<br>試験期間中に 80%（12/15 名）の被験者に共通して使用された併用薬は，そう痒症の治療を目的としたジフェンヒドラミンであった．その他に使用された併用薬は，アロエベラ，neutrogena 石鹸，クリンダマイシンリン酸エステル，パラセタモール，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤（Bactrim），ヒドロコルチゾン，塩酸ヒドロキシジン，kenalog med salicylsyre，スルファセタミドナトリウム，サリチル酸ビスマス及びドキシサイクリンヒクラートなどであった． |
| 評価基準 | 薬物動態：<br>ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度時間プロファイル（単剤投与時及び併用投与時）より以下に示す薬物動態パラメータを算出した．<br>・ 主要薬物動態パラメータ：AUC24h，AUCinf，AUClast，Cmax 及び Tmax<br>・ 副次薬物動態パラメータ：T1/2，CL/F，Vz/F 及び MR（代謝物と親化合物間の Cmax 及び AUC の比率）<br>Binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 については，薬物動態パラメータの算出は行わず，投与前の薬物濃度のみ記述した．<br>CYP3A4 誘導の内因性マーカーとして血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度及びコレステロール濃度に換算した 4β-ヒドロキシコレステロール値を用いた．<br>安全性：<br>安全性評価では，重症度及び治験薬との関連性と併せてすべての有害事象及び重篤な有害事象，並びに妊娠について情報収集した．また，特定の測定時点で血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固能検査，尿検査，心電図，心エコー又は MUGA スキャン及び眼科医による眼科学的検査を実施，並びにバイタルサイン及び身体的状態を定期的に評価することにより，安全性を確認した． |
| 統計的手法 | 薬物動態：<br>主要解析では線形混合効果モデルを用いて治験薬（1 週間及び 2 週間の導入期間後のミダゾラム＋binimetinib 併用投与）及び対照薬（ミダゾラム単剤投与）間の AUC24h，AUClast，AUCinf 及び Cmax を比較した．また，ノンパラメトリック法を用いて各投与期間の Tmax を比較した．<br>主要薬物動態解析：<br>Phoenix WinNonlin（Pharsight Corporation）を用いてノンコンパートメントモデル解析により，上記の薬物動態パラメータを算出した．<br>ミダゾラムの薬物動態パラメータ（AUC24h，AUCinf，AUClast 及び Cmax）を対数変換した後，投与期間を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いてそれぞれ解析した．期間 2 対期間 1，期間 3 対期間 1 及び期間 3 対期間 2 の投与に対して，薬物動態パラメータの最小二乗平均値の差及び対応する両側 90%信頼区間（CI）を算出した．この値を再度変換して元のスケールで表した幾何平均値の比の点推定値及び 90%CI を算出した．<br>また，ノンパラメトリック法を用いてミダゾラムの Tmax の中央値の差及びその差の範囲を算出した．<br>上記の薬物動態解析すべてに PAS を用いた．<br>副次薬物動態解析：<br>ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの濃度及び薬物動態パラメータである被験者数（n），算術平均値，幾何平均値，中央値，標準偏差（SD），変動係数（CV%），幾何 CV（%），最小値及び最大値（Tmax に対しては n, |

| | |
|---|---|
| | 中央値，最小値及び最大値のみ）の要約統計量を，PAS を用いて算出した．<br>FAS でのミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの濃度データ及び薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf，AUC24h，Cmax，Tmax，T1/2 及び MR）を一覧表に示した．<br>血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度及びコレステロール濃度に換算した 4β-ヒドロキシコレステロール値を算術平均値，SD，CV%，幾何平均値，幾何 CV（%），中央値，最小値及び最大値とともに各測定時点別に要約した．<br>Day 6，Day 10，Day 13 及び Day 17 の 4β-ヒドロキシコレステロール値のベースライン時からの変化を算出した．ベースライン時の値は Day 3 の投与前の濃度とした．Day 6（又は Day 10，Day 13 及び Day 17 のそれぞれに対し）の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度を Day 3 の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度で割った値を誘導比として同様に要約した．コレステロール濃度に換算した 4β-ヒドロキシコレステロール値の誘導比について同様に報告した．<br>対数変換した血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度について，投与日（Day 3，Day 6，Day 10，Day 13 及び Day 17）を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した．Day 6（又は Day 10，Day 13 及び Day 17）対 Day 3 の差の点推定値及び対応する 90%CI を算出した．この値を実数に再度変換して Day 6，Day 10，Day 13 及び Day 17 の 4β-ヒドロキシコレステロール誘導比の点推定値及び 90%CI を算出した．<br>上記モデルで対数変換した血漿中コレステロール濃度を共変量として同様の解析を行った．<br>各パラメータの関連性及び有効性に従って，AUClast，AUCinf 及び／又は AUC24h を用いて 1-ヒドロキシミダゾラム対ミダゾラムの代謝比（MR）を算出した．<br>Safety Set をすべての 4β-ヒドロキシコレステロール解析の対象とした．<br>安全性：<br>有害事象名は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 16.1 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．治験薬投与期間中から最終投与後 30 日までに発現した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器官別大分類（SOC）及び基本語別（PT）に要約した．治験薬の投与中止，用量調整又は投与中断に至った有害事象，重篤な有害事象，死亡についてそれぞれ一覧表に示した．<br>すべての臨床検査値は SI 単位に変換し，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．臨床検査及びバイタルサインの実測値及びベースライン値からの変動について，予定測定時点別に要約統計量（n，平均値，SD，中央値及び範囲）を算出した．心電図の実測値及びベースライン値からの変動について，予定測定時点の binimetinib 投与前後 1 時間それぞれの要約統計量（n，平均値，SD，中央値及び範囲）を算出した．また，臨床検査値及びバイタルサイン実測値のベースライン値から最も悪化した値への変動について，推移表を用いて要約した． |

**図 2.7.6.17-1　試験デザイン（CMEK162A2105 試験）**




出典［総括報告書 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験） Figure 9-1］

**表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（CMEK162A2105 試験）**

| | | | | | Period 1 | | Period 2 | | | | | | | | | Period 3 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Category | Refer to Section | Screening | Baseline | Treatment 1 | Washout | Treatment 2 | | | | | | | | | Treatment 3 | | | | | | Study Evaluation Completion (SEC) |
| **Visit Number** | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 777 |
| **Day** | | | -21 to -2 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | Period 3/ Day 18/ Day of discharge |
| Informed consent | D | 7.1.1. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Demographics (age, gender and race) | D | 7.1.1.2. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Inclusion/exclusion criteria | D | 5.2, 5.3. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relevant medical history/ current medical conditions | D | 7.1.1.2. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alcohol history | D | 7.2.2.4. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Smoking History | D | 7.1.1. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anti HCV, HBsAg screening | D | 7.2.2.7. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV screen | D | 7.2.2.7. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine alcohol screen | D | 7.2.2.4. | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine drug screen | D | 7.2.2.4. | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine cotinine screen | D | 7.2.2.4. | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confinement | S | 7.1.1.2. | | X | Ongoing until discharged | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse events / Serious Adverse Events | D | 8.1. | X | X | Ongoing throughout study | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Prior/concomitant medications | D | 6.4. | X | X | Ongoing throughout study | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Physical exam | S | 7.2.2.1. | X | X | | | | | | | | | | X | | | | | | | | X |

**表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（CMEK162A2105 試験）（続き 1）**

| | | | | | Period 1 | | Period 2 | | | | | | | | | Period 3 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Category | Refer to Section | Screening | Baseline | Treatment 1 | Washout | Treatment 2 | | | | | | | | | Treatment 3 | | | | | | Study Evaluation Completion (SEC) |
| **Visit Number** | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 777 |
| **Day** | | | -21 to -2 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | Period 3/ Day 18/ Day of discharge |
| Height | D | 7.2.2.2. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight | D | 7.2.2.2. | X | X | X | | | | | | | | | X | | | | | | | | X |
| Vital signs – (blood pressure, resting pulse, temperature, etc.) | D | 7.2.2.2. | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| ECG -- pre-dose and 1 hour post-MEK162 dose | D | 7.2.2.8.1. | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Echo/MUGA (window of +/-1 day from Day 10 and -2 days from SEC allowed) | D | 7.2.2.8.2. | X | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | X |
| Hematology | D | 7.2.2.3.1. | X | X | | X | | | | X | | | | | | | | X | | | | X |
| Chemistry | D | 7.2.2.3.2. | X | X | | X | | | | X | | | | | | | | X | | | | X |
| Urinalysis | D | 7.2.2.3.3. | X | X | | X | | | | X | | | | | | | | X | | | | X |
| Coagulation | D | 7.2.2.3.4. | X | X | | X | | | | X | | | | | | | | X | | | | X |
| Cardiac enzyme | D | 7.2.2.8.3. | Perform only when total creatine kinase (CK) ≥ 3 x ULN, unscheduled | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum pregnancy test | D | 7.2.2.5. | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Urine pregnancy test | D | 7.2.2.5. | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | X |
| Full ophthalmic exam (window of -2 days from SEC allowed) | D | 7.2.2.7. | X | | | | | | | | | | | X | | | | | | | | X |
| MEK162 administration | D | 6.6.2. | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X (no evening | |

**表 2.7.6.17-2　治験スケジュール（CMEK162A2105 試験）（続き 2）**

| | | | | | Period 1 | | Period 2 | | | | | | | | | Period 3 | | | | | | Study Evaluation Completion (SEC) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Category | Refer to Section | Screening | Baseline | Treatment 1 | Washout | Treatment 2 | | | | | | | | | Treatment 3 | | | | | | |
| **Visit Number** | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 777 |
| **Day** | | | -21 to -2 | -1 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | Period 3/ Day 18/ Day of discharge |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | dose) | |
| Midazolam administration | D | 6.6.1. | | | X | | | | | | | | | X | | | | | | | X | |
| PK collection for Midazolam | D | 7.2.3.1.1. | | | X | X | | | | | | | | X | X | | | | | | X | X |
| PK collection for pre-dose MEK162 | D | 7.2.3.1.2. | | | | | X | X | | X | | X | | X | | | X | | X | | X | |
| Collection for pre-dose 4β-hydroxycholesterol and cholesterol | D | 7.2.4. | | | | | X | | | X | | | | X | | | X | | | | X | |
| Meal record | D | 7.1.2.1. | | X | X | | | | | | | | X | X | | | | | | X | X | |

出典［総括報告書 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Appendix 16.1.1 Table 7-1］

### 2.7.6.17.2 治験対象被験者

#### 1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17-3 に示した.

本試験に登録した 15 名の被験者のうち 11 名（73.3%）の被験者が治験実施計画書に従って試験を完了し，4 名（26.7%）が試験を中止した．中止理由は，4 名の被験者のうち 3 名（20.0%）は有害事象，1 名（6.7%）は投与上の問題であった.

**表 2.7.6.17-3 被験者の内訳（CMEK162A2105 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| | All subjects (N=15) n (%) |
|---|---|
| Completed study | 11 (73.3) |
| Discontinued | 4 (26.7) |
| AE(s) | 3 (20.0) |
| Administrative problems | 1 (6.7) |

出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 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 2.7.6.17-4 に示した.

被験者の年齢の中央値は 27.0 歳（20～54 歳）であった．すべての被験者が成人男性であり，白人は 40.0%（6/15 名）及び黒人は 33.3%（5/15 名）であった．また，BMI の中央値は 26.23 $kg/m^2$（18.8～30.0 $kg/m^2$）であった.

**表 2.7.6.17-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2105 試験）**

**解析対象集団：Full Analysis Set**

| Demographic variable | All subjects (N=15) |
|---|---|
| **Age (years)** | |
| N | 15 |
| Mean | 30.9 |
| SD | 9.61 |
| Median | 27.0 |
| Min-Max | 20-54 |
| **Sex n (%)** | |
| Male | 15 (100.0) |
| **Race n (%)** | |
| Caucasian | 6 (40.0) |
| Black | 5 (33.3) |
| Native American | 2 (13.3) |
| Other | 2 (13.3) |
| **Ethnicity n (%)** | |
| Hispanic/Latino | 8 (53.3) |
| Indian | 1 (6.7) |
| Other | 6 (40.0) |
| **Weight (kg)** | |
| N | 15 |
| Mean | 77.07 |
| SD | 9.158 |
| Median | 77.70 |
| Min-Max | 58.5-92.5 |
| **Height (cm)** | |
| N | 15 |
| Mean | 172.6 |
| SD | 8.23 |
| Median | 173.0 |
| Min-Max | 155-190 |
| **BMI ($kg/m^2$)** | |
| N | 15 |
| Mean | 25.93 |
| SD | 3.027 |
| Median | 26.23 |
| Min-Max | 18.8-30.0 |

BMI=body mass index
SD=standard deviation
出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Table 11-2］

### 3）　治験薬の投与状況

本試験に登録された 15 名の被験者のうち 11 名の被験者が，治験実施計画書に規定したとおりにすべてのミダゾラム及び binimetinib を投与された．治験薬の投与を中止した 4 名の被験者の投与状況を以下に示した．

- 被験者　s-001*　：ミダゾラム 4 mg 投与 1 回（Day 1）及び binimetinib 30 mg 投与 15 回（Day 3～Day 9 に 14 回及び Day 10 に 1 回）
- 被験者　s-002*　：ミダゾラム 4 mg 投与 1 回（Day 1）及び binimetinib 30 mg 投与 11 回（Day 3～Day 8）



＊新薬承認情報提供時に置換

- 被験者　　s-004*　　：ミダゾラム 4 mg 投与 1 回（Day 1）及び binimetinib 30 mg 投与 3 回（Day 3 に 2 回及び Day 4 に 1 回）
- 被験者　　s-003*　　：ミダゾラム 4 mg 投与 2 回（Day 1 及び Day 10）及び binimetinib 30 mg 投与 25 回（Day 3～Day 15）

### 2.7.6.17.3　　薬物動態の結果

#### （1）　薬物動態の要約

Binimetinib の 1 週間の反復投与による導入期間後（期間 2）のミダゾラムの AUC24h, AUCinf 及び Cmax は，ミダゾラム単回投与時（期間 1）と比較してそれぞれ 12%，3.1%及び 26.7%低かった．これらのパラメータの減少は期間 3（binimetinib の 2 週間の反復投与による導入期間後）で回復し，期間 1 の血漿中曝露量に比べ大きな差は認められなかった．1-ヒドロキシミダゾラムに対しても同様の傾向が認められ，各投与期間で同一の曝露比（1-ヒドロキシミダゾラム／ミダゾラム）を示し，これは代謝活性の亢進は認められなかった．その他の誘導マーカーである 4β-ヒドロキシコレステロールはすべての投与期間で同様の値を示した．投与期間における血漿中曝露量の変化は，各投与期で認められた AUC 及び Cmax のばらつきの範囲内であり，これらの変動は臨床的に重要な変動ではないと考えられた．

#### （2）　血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態

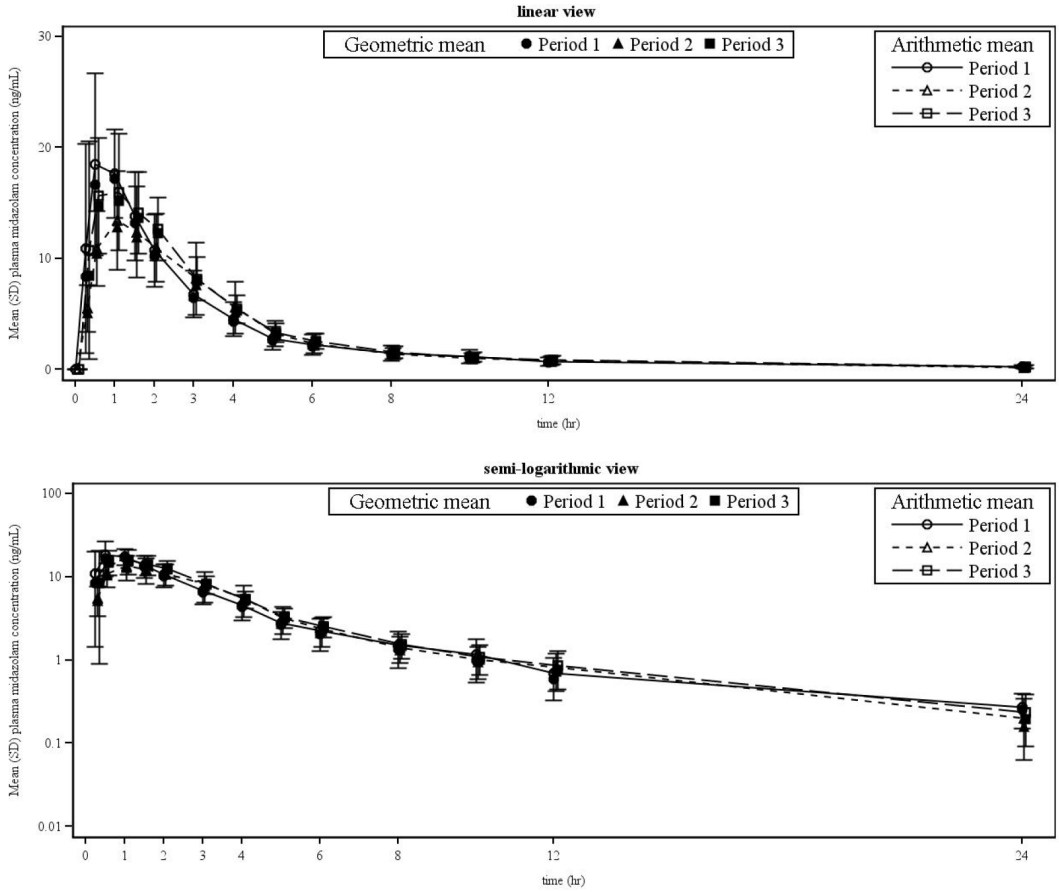
ミダゾラムの投与期別の血漿中濃度推移を図 2.7.6.17-2（0～24 時間）及び図 2.7.6.17-3（0～6 時間）に示した．



＊新薬承認情報提供時に置換

**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）**

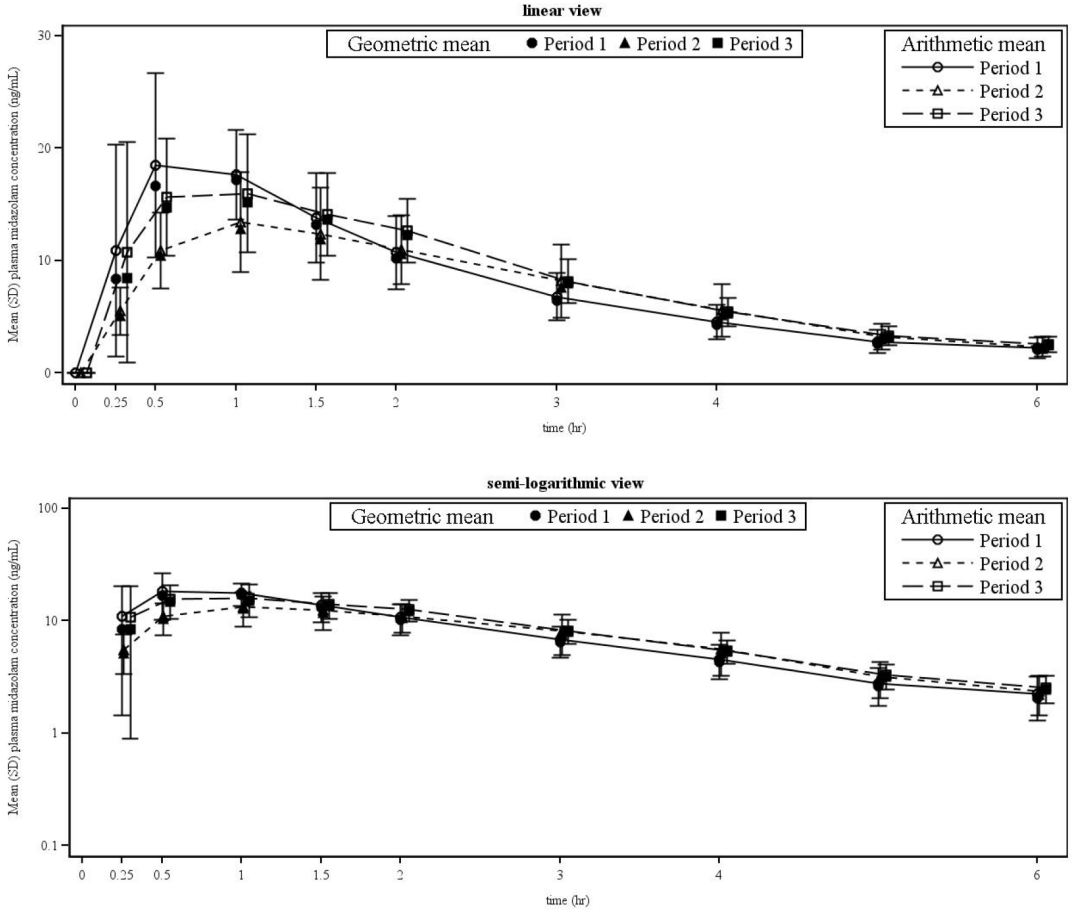
**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**




出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Figure 11-1］

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**




出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Figure 11-2］

投与期間別のミダゾラムの主要及び副次的な薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.17-5 及び表 2.7.6.17-6 に示した.

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**

| Period | Statistics | AUC0-24h (ng*hr/mL) | AUCinf (ng*hr/mL) | AUClast (ng*hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax* (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 (N=11) | n | 7 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean* | 69.7 | 60.0 | 58.3 | 20.2 | 0.500 |
| | CV% geo-mean* | 20.7 | 36.7 | 36.1 | 36.0 | [0.250; 1.50] |
| 2 (N=11) | n | 10 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean* | 59.0 | 58.2 | 56.6 | 14.8 | 1.00 |
| | CV% geo-mean* | 25.6 | 28.9 | 27.9 | 26.0 | [1.00; 3.08] |
| 3 (N=11) | n | 9 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean* | 67.0 | 66.0 | 64.1 | 18.7 | 1.00 |
| | CV% geo-mean* | 24.8 | 25.2 | 24.4 | 36.5 | [0.250; 2.00] |

n=number of subjects with non-missing PK parameter values.

*For Tmax only median, minimum and maximum are presented.

Note: The number of subjects for which AUC0-24h was evaluable was less than the total sample size (n=11) since in period 1, 4 subjects had their last evaluable concentration (above LLOQ) at 12 hours. In period 2, 1 subject had the last evaluable concentration at 12 hours and in period 3, 2 subjects had their last evaluable concentration at 12 hours. This meant that the exposure from 0-24h was not evaluable for these subjects.

AUC0-24h = AUC24h

出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Table 11-3］

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**

| Period | Statistics | T1/2 (hr) | CL/F (L/hr) | Vz/F (L) |
|---|---|---|---|---|
| 1 (N=11) | n | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean | 4.23 | 66.6 | 407 |
| | CV% geo-mean | 44.7 | 36.7 | 28.7 |
| 2 (N=11) | n | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean | 5.03 | 68.8 | 499 |
| | CV% geo-mean | 32.4 | 28.9 | 24.0 |
| 3 (N=11) | n | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean | 4.70 | 60.6 | 411 |
| | CV% geo-mean | 50.4 | 25.2 | 42.6 |

n=number of subjects with non-missing PK parameter values.

出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Table 11-4］

ミダゾラムは経口投与後，速やかに吸収され，ミダゾラム単剤投与時の Tmax の中央値は投与後 0.5 時間（0.25～1.50 時間）であった．Binimetinib 併用投与時のミダゾラムの Tmax は 0.5 時間延長した（期間 2：1.00～3.08 時間，期間 3：0.250～2.00 時間）．ミダゾラム単剤投与時又は binimetinib 併用投与時のミダゾラムの消失半減期（T1/2），クリアランス（CL/F）及び分布容積（Vz/F）に大きな違いは認められなかった．投与期間群間のミダゾラムの主要な薬物動態パラメータの幾何平均値の比及び 90%CI を表 2.7.6.17-7 に示した．

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**

| | | | | | Treatment comparison 90% CI | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK parameter (unit) | Period | n* | Adjusted geo-mean | Comparisons | Geo-mean ratio | Lower | Upper |
| AUC0-24h (ng*hr/mL) | 1 | 7 | 67.0 | | | | |
| | 2 | 10 | 59.0 | 2:1 | 0.880 | 0.785 | 0.986 |
| | 3 | 9 | 66.6 | 3:1 | 0.994 | 0.886 | 1.11 |
| | | | | 3:2 | 1.13 | 1.02 | 1.2535 |
| AUCinf (ng*hr/mL) | 1 | 11 | 60.0 | | | | |
| | 2 | 11 | 58.2 | 2:1 | 0.969 | 0.862 | 1.09 |
| | 3 | 11 | 66.0 | 3:1 | 1.10 | 0.979 | 1.24 |
| | | | | 3:2 | 1.14 | 1.01 | 1.28 |
| AUClast (ng*hr/mL) | 1 | 11 | 58.3 | | | | |
| | 2 | 11 | 56.6 | 2:1 | 0.971 | 0.864 | 1.09 |
| | 3 | 11 | 64.1 | 3:1 | 1.10 | 0.979 | 1.24 |
| | | | | 3:2 | 1.13 | 1.01 | 1.27 |
| Cmax (ng/mL) | 1 | 11 | 20.2 | | | | |
| | 2 | 11 | 14.8 | 2:1 | 0.733 | 0.596 | 0.902 |
| | 3 | 11 | 18.7 | 3:1 | 0.925 | 0.752 | 1.14 |
| | | | | 3:2 | 1.26 | 1.03 | 1.55 |
| Tmax (hr) | 1 | 11 | 0.50 | | | | |
| | 2 | 11 | 1.00 | 2:1 | 0.50 | -0.50 | 2.75 |
| | 3 | 11 | 1.00 | 3:1 | 0 | -1.00 | 1.00 |
| | | | | 3:2 | -0.50 | -2.50 | 1.00 |

n*=number of subjects with non-missing PK parameter values.

The analysis is conducted on log-transformed PK parameters. Then the results are back transformed to get adjusted geo-mean, GM ratio, and 90% CI on the GM ratio.

For Tmax, median is presented under 'Adjusted geo-mean', median difference under 'Geo-mean ratio', and minimum and maximum differences under 90% CI.

AUC0-24h = AUC24h

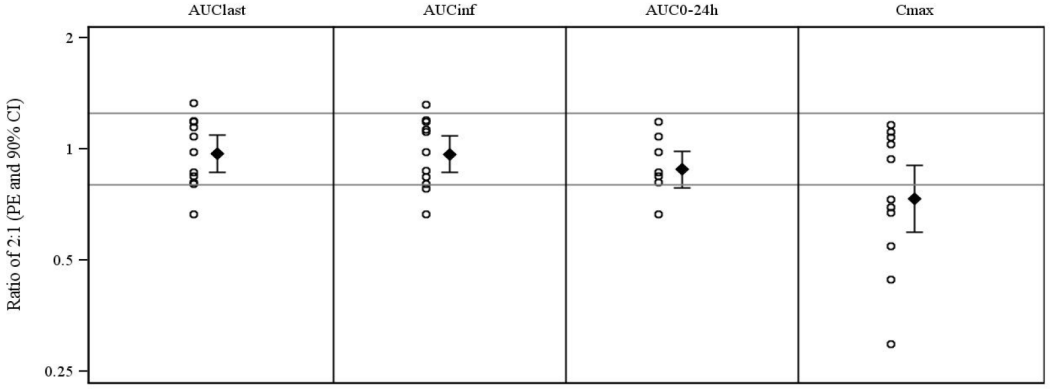
出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Table 11-5］

Binimetinib の 1 週間の反復投与による導入期間の後（期間 2），Cmax，AUC24h 及び AUCinf の値の減少に認められるように，ミダゾラム単剤投与時（期間 1）と比較して血漿中ミダゾラムの曝露量にわずかな減少が認められた．期間 1 に比べ，期間 2 において血漿中曝露量が減少したものの，その減少の程度は，各投与期間における薬物動態パラメータのばらつき［CV%：26%～37%（Cmax），21%～26%（AUC24h）及び 25%～37%（AUCinf）］の範囲内であり，臨床的に意味のある変化ではないと考えられた．

期間 1 に対する期間 2 の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の分布及び幾何平均値の比を図 2.7.6.17-4 に示した．

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**




Period 1=midazolam 4 mg single oral dose on day 1, Period 2=midazolam 4 mg single oral dose on day 10 + binimetinib 30 mg bid on days 3 to 11, Period 3=midazolam 4 mg single oral dose on day 17 + binimetinib 30 mg bid on days 12 to 16 and 30 mg qd on day 17.

Point Estimate (PE) and 90% CI come from a linear mixed effects model of the log-transformed PK parameters which was used to estimate 2:1, 3:1 and 3:2 geometric mean ratio. Included in the model were period (treatment) as a fixed effect and subject as a random factor.

Reference lines are at 0.80 and 1.25.

AUC0-24h = AUC24h

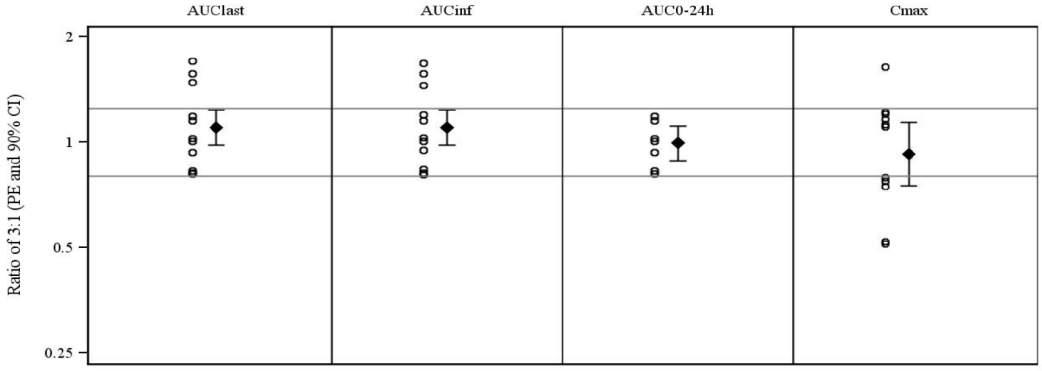
出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Figure 11-3］

2 週間の binimetinib 導入期間後（期間 3），期間 2 で減少したミダゾラムの AUC 及び Cmax の値は再び増加し，ミダゾラムを単剤投与した期間 1 の血漿中曝露量と大きな差は認められなかった．

期間 1 及び期間 3 間の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の分布及び幾何平均値の比を図 2.7.6.17-5 に示した．

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**




Period 1=midazolam 4 mg single oral dose on day 1, Period 2=midazolam 4 mg single oral dose on day 10 + binimetinib 30 mg bid on days 3 to 11, Period 3=midazolam 4 mg single oral dose on day 17 + binimetinib 30 mg bid on days 12 to 16 and 30 mg qd on day 17.

Point Estimate (PE) and 90% CI come from a linear mixed effects model of the log-transformed PK parameters which was used to estimate 2:1, 3:1 and 3:2 geometric mean ratio. Included in the model were period (treatment) as a fixed effect and subject as a random factor.

Reference lines are at 0.80 and 1.25.

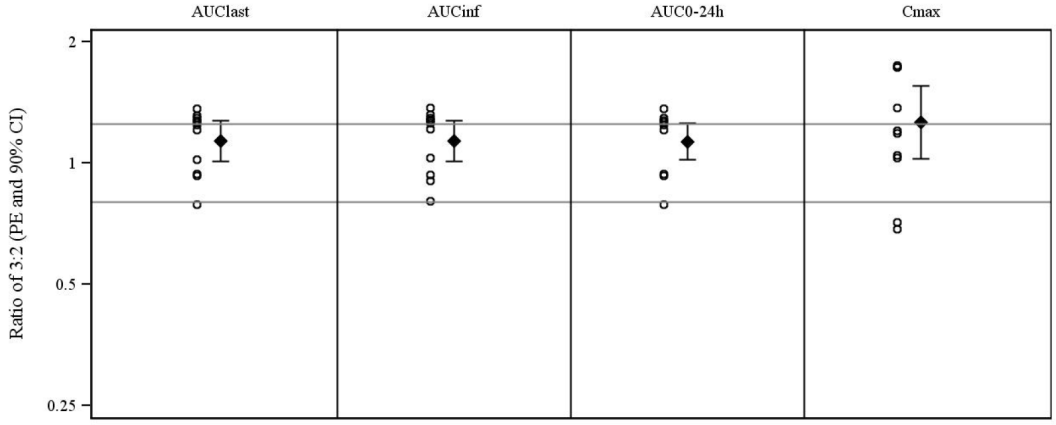
AUC0-24h = AUC24h

出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Figure 11-4］

期間 2 及び期間 3 の間の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の分布及び幾何平均値の比を図 2.7.6.17-6 に示した.

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**




Period 1=midazolam 4 mg single oral dose on day 1, Period 2=midazolam 4 mg single oral dose on day 10 + binimetinib 30 mg bid on days 3 to 11, Period 3=midazolam 4 mg single oral dose on day 17 + binimetinib 30 mg bid on days 12 to 16 and 30 mg qd on day 17.

Point Estimate (PE) and 90% CI come from a linear mixed effects model of the log-transformed PK parameters which was used to estimate 2:1, 3:1 and 3:2 geometric mean ratio. Included in the model were period (treatment) as a fixed effect and subject as a random factor.

Reference lines are at 0.80 and 1.25.

AUC0-24h = AUC24h
出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Figure 11-5］

投与期間別に要約した 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.17-8 及び表 2.7.6.17-9 に示した.

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**

| Period | Statistics | AUC0-24h (ng*hr/mL) | AUCinf (ng*hr/mL) | AUClast (ng*hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 (N=11) | n | 8 | 10 | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean | 23.2 | 19.7 | 19.2 | 6.81 | 1.00 |
| | CV% geo-mean | 34.9 | 42.5 | 45.6 | 57.3 | [0.500; 1.50] |
| 2 (N=11) | n | 10 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean | 17.7 | 17.8 | 16.9 | 4.30 | 1.50 |
| | CV% geo-mean | 26.2 | 29.6 | 28.5 | 30.3 | [1.00; 3.08] |
| 3 (N=11) | n | 10 | 10 | 11 | 11 | 11 |
| | Geo-mean | 22.9 | 21.8 | 21.5 | 6.26 | 1.00 |
| | CV% geo-mean | 41.4 | 44.6 | 45.7 | 57.0 | [0.250; 2.00] |

n=number of subjects with non-missing PK parameter values.

For Tmax only median, minimum and maximum are presented.

Note: As in Table 11-3, not all subjects had evaluable AUC0-24h due to their last concentration being above LLOQ occurring at 12 hours. Furthermore, AUCinf was not calculated for 1 subject in period 1 and 1 subject in period 3 since the exposure calculated from the last 3 assessments did not provide enough information to allow extrapolation to obtain AUCinf.

AUC0-24h = AUC24h

出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Table 11-6］

**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）**

**解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set**

| Period | Statistics | T1/2 (hr) | MR for AUC0-24h | MR for AUCinf | MR for AUClast |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 (N=11) | n | 10 | 5 | 10 | 11 |
| | Geo-mean | 6.52 | 0.267 | 0.318 | 0.314 |
| | CV% geo-mean | 36.8 | 40.3 | 60.1 | 57.4 |
| 2 (N=11) | n | 11 | 9 | 11 | 11 |
| | Geo-mean | 6.00 | 0.273 | 0.292 | 0.285 |
| | CV% geo-mean | 38.3 | 25.9 | 30.4 | 27.5 |
| 3 (N=11) | n | 10 | 8 | 10 | 11 |
| | Geo-mean | 5.93 | 0.291 | 0.310 | 0.319 |
| | CV% geo-mean | 23.2 | 45.9 | 44.7 | 45.8 |

n=number of subjects with non-missing PK parameter values.

Metabolic ratio (MR) for AUC0-24 h=AUC0-24 h of 1-hydroxymidazolam/AUC0-24 h of midazolam*(326/342)

Metabolic ratio (MR) for AUCinf=AUCinf of 1-hydroxymidazolam/AUCinf of midazolam*(326/342)

Metabolic ratio (MR) for AUClast=AUClast of 1-hydroxymidazolam/AUClast of midazolam*(326/342)

AUC0-24h = AUC24h

出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Table 11-7］

ミダゾラムで認められた傾向（期間 2 の曝露減少及び期間 3 の期間 1 レベルへの曝露回復）がその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムにも認められた．投与期間を通して代謝比（MR）は類似した値であった（0.3 付近）（表 2.7.6.17-9）．ミダゾラムに対する 1-ヒドロキシミダゾラムの代謝物比が一定であったことから，関連する代謝誘導はなかったことが示

唆された．ミダゾラムで認められたように，投与期間群間の血漿中 1-ヒドロキシミダゾラムの曝露量の変動（減少又は増加の割合）は，各投与期間における薬物動態パラメータのばらつきの範囲内であった．すなわち，期間 1 に対して期間 2 の AUC 及び Cmax の幾何平均値の比は，AUC24h，AUCinf，AUClast 及び Cmax についてそれぞれ 20%，10%，12%及び 37%減少したことが示された．これら 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの変動係数は期間 1 においてすべて 35%を超えており（Cmax の最大値：57%），期間 2 では 26%を超えていた（Cmax の最大値：30%）（表 2.7.6.17-8）．

### （3） 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態

Binimetinib の反復投与時における各投与前の血漿中 binimetinib 濃度は投与後約 10 日目に定常状態に達した．定常状態の投与前の血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値は 63.4～70.7 ng/mL であった．各投与前の血漿中 AR00426032 濃度の幾何平均値は Day 4 からほぼ一定で，すべての評価時点で 3.2～5.3 ng/mL の値を維持していた．

### （4） 血漿中コレステロール及び 4β-ヒドロキシコレステロールの薬物動態

ミダゾラム単剤投与時又は binimetinib 併用投与時の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度の平均値はほとんど一定であった．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濃度に関しても同様の傾向が認められた．

Day 6，Day 10，Day 13 及び Day 17 の 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（SD）について注目すべき差は認められなかった．Day 6 に比べ Day 17 では誘導比の平均値がわずかに減少したものの［Day 6：0.914（補正前），0.933（補正後），Day 17：0.838（補正前），0.894（補正後）］，コレステロールから 4β-ヒドロキシコレステロールへの代謝活性の亢進は認められなかった（表 2.7.6.17-10）．

**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）**

**解析対象集団：Safety Set**

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

出典［総括報告 5.3.3.4-4（CMEK162A2105 試験）Table 11-8］

### 2.7.6.17.4　　安全性の結果

#### 1）　有害事象

有害事象名は MedDRA ver. 16.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

#### （1）　有害事象の要約

試験期間中に死亡，重篤な有害事象，Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は認められなかった．試験期間中に 93.3%（14/15 名）の被験者が 1 件以上の有害事象（Grade 1 又は Grade 2）を発現し，実施医療機関の医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された．多くの被験者に認められた有害事象は，そう痒症，ざ瘡様皮膚炎，適用部位刺激感，腹痛であった．3 名の被験者が，Grade 2 の嘔吐（治験実施計画書の要件），Grade 2 の斑状丘疹状皮疹及び Grade 1 のざ瘡様皮膚炎により治験薬の投与を中止した．試験期間中に，血液学的検査，血液生化学検査，バイタルサイン及び心電図の検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった．

#### （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 SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.17.6-1 及び表 2.7.6.17.6-2 に示した．

試験期間中に 93.3%（14/15 名）の被験者が有害事象を発現した．50%以上の被験者に発現した有害事象の SOC は，「皮膚および皮下組織障害」86.7%（13/15 名），「一般・全身障害および投与部位の状態」80.0%（12/15 名）及び「胃腸障害」53.3%（8/15 名）であった．

40%以上の被験者に発現した有害事象の PT は，そう痒症 80.0%（12/15 名），ざ瘡様皮膚炎 66.7%（10/15 名），適用部位刺激感 53.3%（8/15 名）及び腹痛 40.0%（6/15 名）であった．

すべての有害事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり，発現頻度はそれぞれ 92.7%（89/96 件）及び 7.3%（7/96 件）であった．97.9%（94/96 件）の有害事象は，実施医療機関の医師に治験薬との因果関係が否定できないと判断された．Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は認められなかった．20.0%（3/15 名）の被験者に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた．58.3%（56/96 件）の有害事象は，治験薬投与に対する対応措置，並びに併用薬又は重大な非薬物療法を必要とすることなく回復した．

**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**

20.0%（3/15 名）の被験者に投与中止に至った有害事象が認められた．内訳は，Grade 2 の嘔吐（被験者識別コード s-001* ），Grade 2 の斑状丘疹状皮疹（被験者識別コード s-002* ）及び Grade 1 のざ瘡様皮膚炎（被験者識別コード s-003* ）であった．

実施医療機関の医師により，上記の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定できないが重篤ではないと判断された．これらの有害事象のうち，ざ瘡様皮膚炎のみが入手可能な最終報告書の時点まで継続していたが，残りの 2 名は回復した．

**b） 追加療法が必要となった有害事象**

試験期間中に 93.3%（14/15 名）の被験者に追加療法を必要とする有害事象が認められた．50%以上の被験者に共通して報告された追加療法を必要とする有害事象は，そう痒症 73.3%（11/15 名），ざ瘡様皮膚炎 60.0%（9/15 名）及び適用部位刺激感 53.3%（8/15 名）であった．



＊新薬承認情報提供時に置換

**（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**

血液学的検査において，試験終了時の値にベースライン時からの臨床的に重大な変動は認められなかった．Grade 3 又は 4 の血液学的検査の異常は認められなかった．

血液生化学検査において，試験終了時の値にベースライン時からの臨床的に重大な変動は認められなかった．被験者 s-002* のクレアチニン及び被験者 s-005* の CK の値がベースライン後に Grade 1 に変動した．いずれも臨床的に重大ではなかった．Grade 3 又は 4 の血液生化学的な異常は認められなかった．

**（2） 臨床学的に重大な検査値の異常**

試験期間中に臨床的に重大な臨床検査値の異常は認められなかった．

**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**

バイタルサインの試験終了時の値にベースライン時からの臨床的に重大な変動は認められなかった．13 名の被験者に収縮期及び拡張期の血圧の一時的な上昇が認められた．これらの血圧上昇はすべて，重篤ではなく可逆的であり，医療行為を必要とすることなく予定された投与を継続した．

**（2） 心電図**

心電図パラメータの試験終了時の値にベースライン時からの臨床的に重大な変動は認められなかった．

**2.7.6.17.5 結論**

Binimetinib の反復投与による CYP3A4 誘導作用の導入期間を通して，血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの曝露量に臨床上意味のある影響は認められなかったことから，binimetinib 30 mg BID 反復経口投与は，CYP3A4 誘導作用を引き起こさないと考えられた．4β-ヒドロキシコレステロール値に関しても，binimetinib 投与による影響を受けなかった．

全体として，binimetinib は許容できる安全性プロファイルを有することが示された．本試験で得られた臨床データにより，binimetinib の安全性プロファイルが他のアロステリック



＊新薬承認情報提供時に置換

MEK1/2 阻害剤で報告されている安全性プロファイルと一致することが示された．本試験で認められた有害事象は概して可逆的であり，適切な医学的支持療法により管理可能であった．