2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.4 付録 23

表

表 2.7.1.1-1 生物薬剤学的試験で使用した治験薬（binimetinib） 5
表 2.7.1.1.1.1-1 臨床試験用製剤及び市販予定製剤の基本処方（encorafenib） 6
表 2.7.1.1.1.2-1 生物薬剤学的試験で使用した製剤処方のまとめ（binimetinib） 8
表 2.7.1.1.2.1-1 血漿中 encorafenib 濃度分析法 9
表 2.7.1.1.2.2-1 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法 11
表 2.7.1.1.2.2-2 透析液中 binimetinib 濃度分析法 13
表 2.7.1.1.2.2-3 尿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法 14
表 2.7.1.2.1-1 encorafenib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人） 15
表 2.7.1.2.1-2 健康成人に encorafenib 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ 16
表 2.7.1.2.2-1 binimetinib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人） 17
表 2.7.1.2.2-2 健康成人に binimetinib 40 mg の[redacted]又は錠剤投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ 18
表 2.7.1.2.2-3 健康成人に binimetinib 45 mg の NCSF 又は ACSF 投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ 19
表 2.7.1.2.2-4 健康成人に binimetinib 45 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ 21

図

図 2.7.1.2.1-1 健康成人に encorafenib 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移（算術平均値） 16
図 2.7.1.2.2-1 健康成人に binimetinib 45 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 binimetinib 濃度推移（算術及び幾何平均値） 20

用語及び略号一覧

用語及び略号	内容あるいは名称（英語）	内容あるいは名称（日本語）
ACSF	Array clinical service formulation	Array 社の臨床試験用製剤
AUCinf	Area under the curve from time 0 hours to infinity	投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUClast	Area under the curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	投与 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
Binimetinib	Binimetinib	ビニメチニブ
BRAF	V-raf murine sarcoma viral B-Raf proto-oncogene	B-Raf がん原遺伝子
Cmax	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CL/F	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
Encorafenib	Encorafenib	エンコラフェニブ
EPT	Early prototype tablet	-
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
NCSF	Novartis clinical service formulation	Novartis 社の臨床試験用製剤
P3-MI	Phase 3 - market image	-
[redacted]	[redacted]	-
QS-CSF	[redacted]formulation	[redacted]の臨床試験用製剤
T1/2	Terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	Time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

Encorafenib

本品の初期製剤は，原薬の溶解性を向上し，経口吸収性を増大することを目的とした[redacted]である．[redacted]は第 I 相試験（CLGX818A2101 試験）で，単一施設，非盲検試験により，健康成人男性を対象に原薬 100 mg の薬物動態を評価する目的で投与した．さらに，同様の目的で，多施設，非盲検，用量漸増試験（CLGX818X2101 試験）により，局所進行性又は転移性の BRAF 変異悪性黒色腫患者を対象に 50 又は 100 mg を投与した．[redacted]は，製剤の安定性，患者のコンプライアンス，製造面のスケールアップ性及び市場性に懸念があったため，検討を中止した．

次に，[redacted]を検討した．これは，[redacted]中に[redacted]が安定化されたものであり，溶解性を向上し，経口吸収性を改善することが目的である．[redacted]法により[redacted]を製造して顆粒外添加剤と混合し，含量毎に適切なサイズの硬ゼラチンカプセルに充てんした．

カプセルに充てんする粉末の[redacted]であり，臨床試験に供した全カプセル含量で使用した．これには，第Ⅲ相試験用製剤及び市販予定製剤を含む．臨床試験では主に 50 mg と 100 mg のカプセルを使用し，市販予定製剤として 50 mg カプセルを選択した．

Binimetinib

本品の初期製剤は[redacted]（[redacted]）であり，健康成人を対象とした単回漸増試験（ARRY-162-0601 試験）で使用した．次に，[redacted]（[redacted]）を開発し，反復投与試験に用いた．その後，プロトタイプ製剤として円形錠処方（QS-CSF）を初期の臨床試験で用いた．第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）で [redacted] と錠剤のバイオアベイラビリティは同等であった．次に，QS-CSF と素錠部分が同一の処方で[redacted]及び錠剤形状が異なる EPT を開発した．

開発製剤（ACSF）として 15 mg 錠を選択し，[redacted]及び[redacted]の量について軽微な変更を行った．次いで，ACSF と同一処方の錠剤（NCSF）を製造プロセスの異なる原薬を用いて製造した．相対的バイオアベイラビリティ試験（CMEK162A2101J 試験）を実施し，原薬製造プロセス変更に伴う原薬の[redacted]の違いによる影響を評価した．その結果，ACSF と NCSF の間で血漿中曝露量に差は認められなかった．

NCSF の[redacted]について軽微な減量を行い，第Ⅲ相試験で使用した．この処方を市販予定製剤とした（P3-MI）．製剤の開発期間を通して，原薬の曝露は処方間で類似していた．

以上の処方検討の経緯を表 2.7.1.1-1 にまとめた．

表 2.7.1.1-1　生物薬剤学的試験で使用した治験薬（binimetinib）

略号	含量	処方	生物薬剤学的試験
―	―	[redacted]	ARRY-162-0601 ARRY-162-0602
[redacted]	5 mg		ARRAY-162-104 ARRY-162-0602
QS-CSF	5 mg		ARRAY-162-104
EPT	15 mg		
ACSF	15 mg		CMEK162A2101J
NCSF	15 mg		CMEK162A2101J
P3-MI	15 mg		CMEK162A2103 ARRAY-162-105

2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観

2.7.1.1.1.1　encorafenib

市販予定製剤は経口投与用即放性カプセルで，encorafenib 含量は 50 mg である．臨床試験に供した製剤及び市販予定製剤の処方を表 2.7.1.1.1.1-1 に示す．添加剤は，原薬との配合変化試験の結果及び製剤の製造性を考慮して選択した．

表 2.7.1.1.1.1-1　臨床試験用製剤及び市販予定製剤の基本処方（encorafenib）

成分	規格	配合目的	[redacted]	配合量（mg／カプセル）			
				10 mg	25 mg	50 mg	100 mg
				第Ⅰ相試験	第Ⅰ相試験	第Ⅲ相試験 市販	第Ⅲ相試験
カプセル内容物							
Encorafenib	別紙規格	有効成分	15	10.0	25.0	50.0	100.0
コポリビドン	薬添規	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	日局	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コハク酸	薬添規	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポリオキシエチレン（160） ポリオキシプロピレン（30） グリコール	薬添規	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスポビドン	日局	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
軽質無水ケイ酸	日局	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	日局	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計（カプセル内容量）			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
空カプセル							
硬ゼラチンカプセル				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
全カプセル重量				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.7.1.1.1.2 binimetinib

市販予定製剤は経口投与用即放性フィルムコーティング錠で，binimetinib 含量は 15 mg である．開発段階を含めた本品の処方（組成比）を表 2.7.1.1.1.2-1 に示す．添加剤は，原薬との配合変化試験の結果及び製剤の製造性を考慮して選択した．

表 2.7.1.1.1.2-1　生物薬剤学的試験で使用した製剤処方のまとめ（binimetinib）

成分	規格	配合目的	組成比（% w/w）					
			[redacted]	[redacted]	QS-CSF 錠	EPT 錠	ACSF 錠[*2] NCSF 錠[*2]	P3-MI 錠
粉末／素錠								
Binimetinib	別紙規格	有効成分	100.0	100.0	6.25	6.25	6.25	6.25
乳糖水和物	日局	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	日局							
軽質無水ケイ酸	日局							
クロスカルメロースナトリウム	日局	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	日局	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング								
[redacted]	別紙規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	別紙規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
精製水	USP	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製剤を使用した生物薬剤学的試験			ARRY-162-0601 ARRY-162-0602	ARRY-162-0602 ARRAY-162-104	ARRAY-162-104	--	CMEK162 A2101J	CMEK162 A2103 ARRAY-162-105

1：原薬を[redacted]
2：原薬の[redacted]が異なる 2 製剤
3：[redacted]工程中に除去される

2.7.1.1.2 分析法の概観

2.7.1.1.2.1 encorafenib

血漿中 encorafenib 濃度分析にはバリデートされた 2 つの分析法を用いた．血漿中 encorafenib 濃度分析法はいずれも LC/MS/MS 法であり，前処理には除タンパク法を用いた．いずれの分析法も定量下限は 1.00 ng/mL であり，検量線範囲は 1.00～5000 ng/mL であった．

分析法のバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2.1-1 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．Encorafenib は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

表 2.7.1.1.2.1-1 血漿中 encorafenib 濃度分析法

バリデーション報告書番号	[redacted]	[redacted]
試料	血漿	血漿
試料の使用量（μL）	25	25
分析対象物質	encorafenib	encorafenib
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	除タンパク法	除タンパク法
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL
検量線範囲	1.00～5000 ng/mL	1.00～5000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	-8.2～7.8%	-11.5～4.5%
分析単位内精度 b)	1.6～6.7%	1.6～10.7%
分析単位間真度 a)	-5.7～3.0%	-6.8～3.0%
分析単位間精度 b)	3.1～6.7%	2.8～8.1%
凍結融解安定性	3 回（≦-60℃）	5 回（≦-15℃及び≦-70℃）
短期保存安定性	24 時間（室温）	未実施
長期保存安定性	60 日（≦-60℃）	363 日 （≦-15℃及び≦-70℃）
前処理後試料安定性	6 日（10℃）	15 日（10℃）
実施施設	[redacted]	[redacted]
分析法を用いた臨床試験	CLGX818A2101 CLGX818X2101 CMEK162X2110	ARRAY-162-105 ARRAY-818-102 ARRAY-818-105 ARRAY-818-101 CLGX818X2109 CMEK162B2301

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝ 測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

2.7.1.1.2.2 binimetinib

血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析にはバリデートされた 4 つの分析法を用いた．血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法はいずれも LC/MS/MS 法であり，前処理には固相抽出法を用いた．各分析法の定量下限は 1.00 又は 5.00 ng/mL であり，検量線範囲は 1.00～1000 又は 5.00～1000 ng/mL であった．

血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法のバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2.2-1 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．Binimetinib 及び AR00426032 は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

透析液中 binimetinib 濃度分析にはバリデートされた分析法を用いた．透析液中 binimetinib 濃度分析法は LC/MS/MS 法であり，前処理には徐タンパク法を用いた．定量下限は 0.500 ng/mL であり，検量線範囲は 0.500～500 ng/mL であった．

透析液中 binimetinib 濃度分析法のバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2.2-2 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．Binimetinib は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

尿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析にはバリデートされた分析法を用いた．尿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法は LC/MS/MS 法であり，前処理には除タンパク法を用いた．定量下限は 1.00 ng/mL であり，検量線範囲は 1.00～1000 ng/mL であった．

尿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法のバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2.2-3 に示した．選択性，真度及び精度等を確認し，いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった．Binimetinib 及び AR00426032 は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった．

表 2.7.1.1.2.2-1　血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法

バリデーション報告書番号	[redacted]	[redacted]
試料	血漿	血漿
試料の使用量（μL）	100	100
分析対象物質	binimetinib 及び AR00426032	binimetinib 及び AR00426032
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	固相抽出法	固相抽出法
定量下限	5.00 ng/mL	5.00 ng/mL
検量線範囲	5.00～1000 ng/mL	5.00～1000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	ONO-7703: -8.0～9.8% AR00426032: -0.5～17.8%	ONO-7703: 0.8～4.9% AR00426032: 5.0～7.5%
分析単位内精度 b)	ONO-7703: 1.4～4.7% AR00426032: 3.5～8.0%	ONO-7703: 2.3～3.6% AR00426032: 2.4～6.1%
分析単位間真度 a)	ONO-7703: -4.7～9.0% AR00426032: 2.4～14.0%	ONO-7703: -0.1～5.2% AR00426032: 1.3～5.9%
分析単位間精度 b)	ONO-7703: 2.4～3.8% AR00426032: 5.2～7.0%	ONO-7703: 3.1～3.4% AR00426032: 3.9～6.2%
凍結融解安定性	6 回（-80℃）	5 回（-20℃） 6 回（-70℃）
短期保存安定性	23 時間（常温）	未実施
長期保存安定性	630 日（-80℃）	2065 日（-20℃） 1141 日（-70℃）
前処理後試料安定性	186 時間（5℃）	未実施
実施施設	[redacted]	[redacted]
分析法を用いた臨床試験	ARRY-162-0601 ARRY-162-0602	ARRAY-162-104 ARRAY-162-111 CMEK162X1101 CMEK162X2201 CMEK162X2110

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2.2-1　血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法（続き）

バリデーション報告書番号	[redacted], [redacted]	[redacted]
試料	血漿	血漿
試料の使用量（μL）	200	100
分析対象物質	binimetinib 及び AR00426032	binimetinib 及び AR00426032
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	固相抽出法	固相抽出法
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL
検量線範囲	1.00～1000 ng/mL	1.00～1000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	ONO-7703: -3.4～15.0% AR00426032: -9.8～11.0%	ONO-7703: -4.7～4.4% AR00426032: -17.5～5.0%
分析単位内精度 b)	ONO-7703: 1.2～8.5% AR00426032: 2.9～11.6%	ONO-7703: 1.8～8.5% AR00426032: 2.4～11.3%
分析単位間真度 a)	ONO-7703: 1.5～10.0% AR00426032: -7.5～6.0%	ONO-7703: -2.0～1.0% AR00426032: -5.2～-3.2%
分析単位間精度 b)	ONO-7703: 3.3～7.8% AR00426032: 4.7～10.8%	ONO-7703: 3.9～7.4% AR00426032: 5.8～13.0%
凍結融解安定性	5 回（-20℃及び-70℃）	5 回（≦-15℃及び≦-70℃）
短期保存安定性	21.5 時間（室温）	143 時間（室温）
長期保存安定性	141 日（-20℃及び-70℃）	246 日（≦-15℃） 1687 日（≦-70℃）
前処理後試料安定性	191 時間（4℃）	5 日（2～8℃）
実施施設	[redacted]	[redacted]
分析法を用いた臨床試験	CMEK162A2102 CMEK162A2101J	CMEK162A2103 CMEK162A2105 ARRAY-162-105 CMEK162A2104 ARRAY-162-106 CMEK162A2301 CLGX818X2109 CMEK162B2301

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2.2-2　透析液中 binimetinib 濃度分析法

バリデーション報告書番号	[redacted]
試料	透析液
試料の使用量（μL）	200
分析対象物質	binimetinib
分析機器及び分析法	LC/MS/MS
前処理法	除タンパク法
定量下限	0.500 ng/mL
検量線範囲	0.500～500 ng/mL
選択性	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	-13.0～5.0%
分析単位内精度 b)	1.0～7.0%
分析単位間真度 a)	-10.0～2.0%
分析単位間精度 b)	2.3～6.0%
凍結融解安定性	4 回（-20℃及び-80℃）
短期保存安定性	7 時間（室温） 6.3 時間（37℃）
前処理後試料安定性	73.5 時間（4℃）
実施施設	[redacted]
分析法を用いた臨床試験	CMEK162A2104

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

表 2.7.1.1.2.2-3　尿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度分析法

バリデーション報告書番号	[redacted]
試料	尿
試料の使用量（μL）	100
分析対象物質	binimetinib 及び AR00426032
分析機器及び分析法	LC/MS/MS
前処理法	除タンパク法
定量下限	1.00 ng/mL
検量線範囲	1.00～1000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし
分析単位内真度 a)	ONO-7703: -6.1～6.0% AR00426032: -6.7～5.7%
分析単位内精度 b)	ONO-7703: 0.8～7.9% AR00426032: 0.8～10.6%
分析単位間真度 a)	ONO-7703: -1.0～2.0% AR00426032: -3.6～2.0%
分析単位間精度 b)	ONO-7703: 2.4～7.8% AR00426032: 2.2～8.9%
凍結融解安定性	5 回（-20℃及び-80℃）
短期保存安定性	24.7 時間（室温）
長期保存安定性	473 日（-20℃及び-80℃）
前処理後試料安定性	164 時間（8℃）
実施施設	[redacted]
分析法を用いた臨床試験	ARRAY-162-106

a）真度（%）＝（測定濃度の平均値－理論値）／理論値×100
b）精度（%）＝　測定濃度の標準偏差／測定濃度の平均値×100

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 encorafenib

海外で健康成人を対象とした 2 試験において encorafenib の薬物動態を評価した．生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1.2.1-1 に示した．

海外第 I 相試験（ARRAY-818-102 試験）では，カプセル剤投与時の encorafenib の薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）では，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が encorafenib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した．

表 2.7.1.2.1-1 encorafenib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	encorafenib 用法用量
海外第 I 相試験 ARRAY-818-102	健康成人	食事の影響の評価	100 mg 単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-162-105	健康成人	プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）との相互作用	100 mg 又は 300 mg 単回経口投与

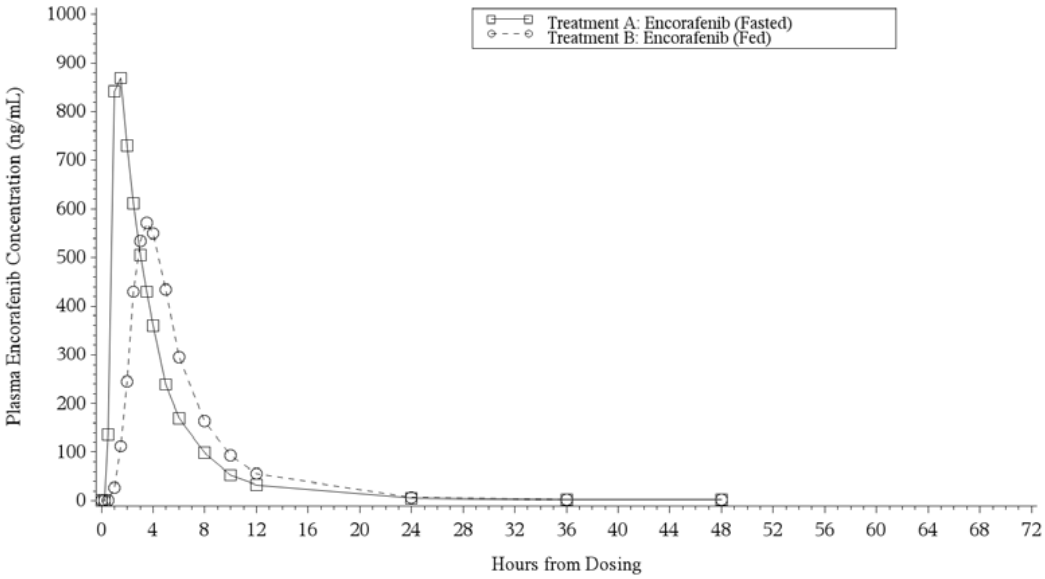
相互作用試験（ARRAY-162-105）の試験成績の詳細は［2.7.2.2.1.2］に記載する．

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

健康成人を対象に，encorafenib の薬物動態に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を評価した．本治験は 2 群 2 期クロスオーバー試験にて実施し，空腹時投与期は encorafenib 100 mg を絶食下にて，食後投与期は encorafenib 100 mg を食事開始 30 分後に単回経口投与した．

空腹時及び食後投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移を図 2.7.1.2.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.1-2 に示した．空腹時に対する食後投与時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 63.97%（57.73～70.90%）及び 95.91%（91.62～100.39%）であった．なお，空腹時及び食後投与時の Cmax のばらつき（変動係数%）は，それぞれ 31.8 及び 36.4%であった．食事摂取により Cmax の低下が認められたものの，その低下の程度（約 36%低下）は食後投与時の Cmax のばらつきの範囲内であり，臨床上大きな影響を及ぼすものではないと考えられた．AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 100%を含んでおり，AUCinf に対する食事の影響は認められなかった．

図 2.7.1.2.1-1 健康成人に encorafenib 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 encorafenib 濃度推移（算術平均値）



N = 31

表 2.7.1.2.1-2 健康成人に encorafenib 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ

	空腹時	食後投与時（高脂肪食）	幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（%）
N	31	31	31/31[b]
Cmax (ng/mL)	1009 (321.29)	670.0 (243.87)	63.97 (57.73 - 70.90)
AUClast (ng·h/mL)	3387 (1433.6)	3234 (1278.2)	95.81 (91.66 - 100.14)
AUCinf (ng·h/mL)	3385[a] (1457.8)	3250 (1282.2)	95.91 (91.62 - 100.39)
Tmax (h)	1.495 (0.997 - 3.49)	3.499 (2.00 - 5.00)	-
T1/2 (h)	4.790[a] (3.7930)	5.612 (3.6862)	-
CL/F (L/h)	34.64[a] (14.209)	35.13 (12.535)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
幾何平均値の比：食後投与時／空腹時
AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
[a]：N = 30, [b]：AUCinf の場合は 31（食後投与時）/30（空腹時）

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

海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）の詳細な結果は，［2.7.2.2.1.2］に示した.

2.7.1.2.2 binimetinib

海外で健康成人を対象とした 4 試験において binimetinib の薬物動態を評価した．生物薬剤学試験の概要を表 2.7.1.2.2-1 に示した．

海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）では，[redacted]（[redacted]）又は錠剤（QS-CSF）を投与したときの binimetinib の薬物動態を評価し，[redacted]に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに，錠剤における食事（高脂肪食）の影響を評価した．海外第 I 相試験（CMEK162A2101J 試験）では，錠剤（NCSF 又は ACSF）を投与したときの binimetinib の薬物動態を評価し，両剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した．海外第 I 相試験（CMEK162A2103 試験）では，市販予定製剤を投与したときの binimetinib の薬物動態を評価するとともに，食事（低脂肪食及び高脂肪食）の影響を評価した．海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）では，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が binimetinib の消化管吸収及び薬物動態に及ぼす影響を評価した．

表 2.7.1.2.2-1 binimetinib の薬物動態を評価した臨床試験の概要（健康成人）

試験の種類 試験番号	対象	薬物動態評価	binimetinib 用法用量
海外第 I 相試験 ARRAY-162-104	健康成人	相対的バイオアベイラビリティの評価 錠剤における食事の影響の評価	[redacted]（[redacted]）又は錠剤（QS-CSF）の 40 mg 単回経口投与
海外第 I 相試験 CMEK162A2101J	健康成人	相対的バイオアベイラビリティの評価	錠剤（NCSF 又は ACSF）の 45 mg 単回経口投与
海外第 I 相試験 CMEK162A2103	健康成人	市販予定製剤における食事の影響の評価	市販予定製剤の 45 mg 単回経口投与
海外第 I 相試験 ARRAY-162-105	健康成人	プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）との相互作用	市販予定製剤の 45 mg 単回経口投与

相互作用試験（ARRAY-162-105）の試験成績の詳細は［2.7.2.2.2.2］に記載する．

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

健康成人を対象に，binimetinib の[redacted]（[redacted]）及び錠剤（QS-CSF）の相対的バイオアベイラビリティを評価し，加えて錠剤の薬物動態に及ぼす食事の影響（高脂肪食）を評価した．本治験は 6 群 3 期クロスオーバー試験にて実施し，空腹時投与期は binimetinib 40 mg の[redacted]又は錠剤を絶食下にて，食後投与期は食事開始 30 分後に binimetinib 40 mg の錠剤を単回経口投与した．FDA ガイダンス [1)]に従い，高脂肪食は総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合が約 50%の内容とした．

[redacted]を空腹時投与並びに錠剤を空腹時及び食後投与したときの，血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.2-2 に示した．[redacted]と錠剤の相対的バイオアベイラ

ビリティについて，[redacted]に対する錠剤投与時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は，それぞれ 87.55%（72.92～105.12%）及び 91.97%（83.92～100.78%）であった．幾何平均値の比の 90%信頼区間は 100%を含んでおり，[redacted]と錠剤の血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった．

次に，錠剤投与時の食事の影響について，空腹時に対する食後投与時の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比は，それぞれ 126.49 及び 117.70%であった．なお，錠剤を空腹時及び食後投与したときの薬物動態パラメータのばらつき（変動係数%）は，Cmax でそれぞれ 26.86 及び 22.57%であり，AUCinf でそれぞれ 22.10 及び 27.43%であった．食事摂取により binimetinib の血漿中曝露量が上昇したものの，その上昇の程度（Cmax：約 26%，AUCinf：約 18%）は両投与条件下の Cmax 及び AUCinf のばらつきの範囲内であった．以上，食事摂取は binimetinib の血漿中曝露量に対して臨床上大きな影響を及ぼさないと考えられた．

表 2.7.1.2.2-2 健康成人に binimetinib 40 mg の[redacted]又は錠剤投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

	[redacted] 空腹	Tab 空腹	Tab 食後	幾何平均値の比及び その 90%信頼区間（%）	
				Tab 空腹／[redacted] 空腹	Tab 食後／Tab 空腹
N	12	12	12	12/12	12/12
Cmax (ng/mL)	351.58 (163.43)	292.53 (78.58)	368.07 (83.09)	87.55 (72.92 - 105.12)	126.49 (105.35 - 151.88)
AUClast (ng·h/mL)	1515.95 (499.32)	1352.06 (319.37)	1619.51 (466.14)	91.56 (83.52 - 100.36)	118.98 (108.54 - 130.42)
AUCinf (ng·h/mL)	1609.60 (518.97)	1443.72 (319.06)	1711.49 (469.43)	91.97 (83.92 - 100.78)	117.70 (107.40 - 128.98)
Tmax (h)	1.50 (0.66 - 2.00)	1.00 (0.66 - 2.00)	1.00 (0.66 - 4.00)	-	
T1/2 (h)	6.91 (3.00)	8.37 (2.93)	7.76 (2.50)	-	

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 36 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
[redacted] 空腹：[redacted]空腹時投与，Tab 空腹：錠剤空腹時投与，Tab 食後：錠剤食後投与

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

健康成人を対象に，binimetinib の錠剤（NCSF 及び ACSF）の相対的バイオアベイラビリティを評価した．本治験は 2 群 2 期クロスオーバー試験にて実施し，binimetinib 45 mg の錠剤（NCSF 又は ACSF）を絶食下にて単回経口投与した．

錠剤（NCSF 又は ACSF）を空腹時投与したときの，血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.2-3 に示した．ACSF に対する NCSF の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値

の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25（生物学的同等性の判定範囲）の範囲内であり，NCSF と ACSF の血漿中曝露量に差は認められなかった．また，NCSF 及び ACSF 投与時の Tmax 及び T1/2 は同程度であった.

表 2.7.1.2.2-3 健康成人に binimetinib 45 mg の NCSF 又は ACSF 投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

	錠剤（NCSF）	錠剤（ACSF）	幾何平均値の比及び その 90%信頼区間（%）
N	35	36	34/34
Cmax (ng/mL)	429.89 (144.801)	450.72 (140.259)	0.94 (0.85 - 1.05)
AUClast (ng·h/mL)	2069.84 (591.382)	2028.45 (533.533)	0.99 (0.94 - 1.05)
AUCinf (ng·h/mL)	2124.19 (589.297)	2097.66[a] (524.088)	1.00 (0.95 - 1.05)
Tmax (h)	0.75 (0.5 - 3.0)	0.75 (0.5 - 3.0)	-
T1/2 (h)	11.31 (3.437)	10.80[a] (3.053)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）
AUClast：投与後 72 時間までの血漿中濃度データを用いて算出
幾何平均値の比：錠剤（NCSF）／錠剤（ACSF）
[a]：N = 35

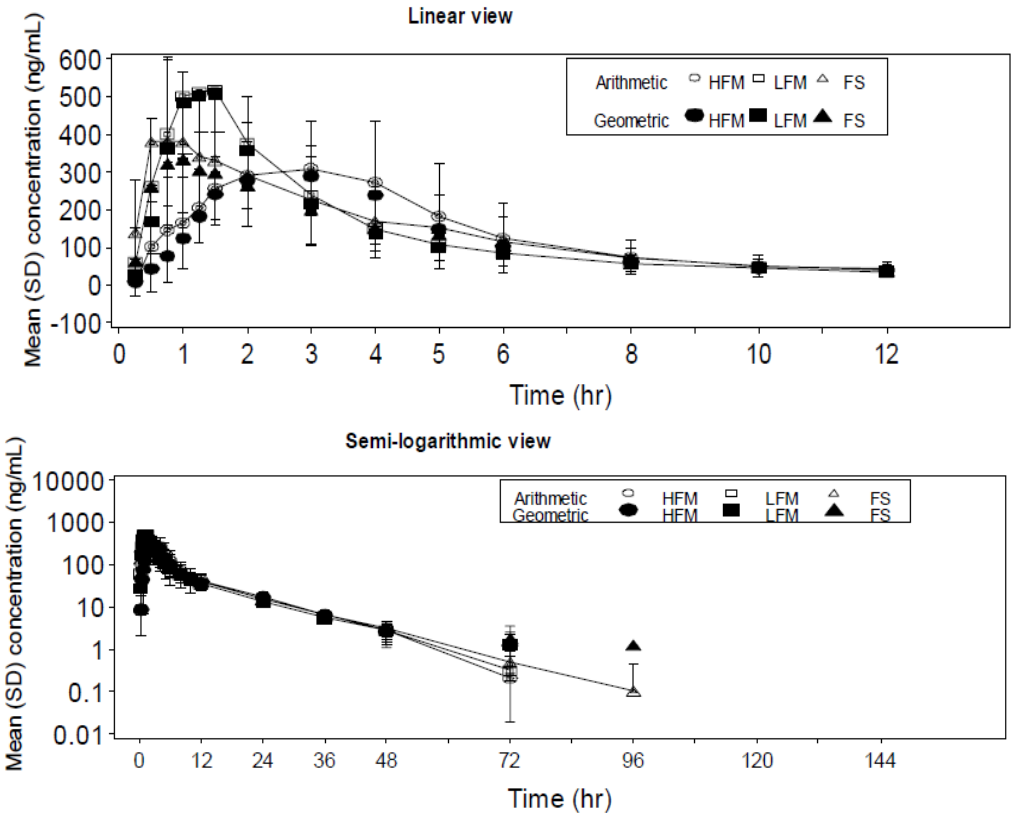
2.7.1.2.2.3 健康成人を対象に市販予定製剤を評価した海外第Ⅰ相試験（CMEK162A2103 試験）

健康成人を対象に，binimetinib の市販予定製剤の薬物動態に及ぼす高脂肪食又は低脂肪食の影響を評価した．本治験は 6 群 3 期クロスオーバー試験にて実施し，空腹時投与期は binimetinib 45 mg の錠剤を絶食下にて，食後投与期は食事開始 30 分後に binimetinib 45 mg の錠剤を単回経口投与した．FDA ガイダンス [1)]に従い，高脂肪食は総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合が 52%の内容とした．また，低脂肪食は総カロリー334 kcal とし，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合が 23%の内容とした.

市販予定製剤を空腹時及び食後投与したときの，血漿中 binimetinib 濃度推移を図 2.7.1.2.2-1 に，血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2.2-4 に示した．AUCinf について，空腹時に対する食後投与時（低脂肪食又は高脂肪食）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であり，空腹時と食後投与時（低脂肪食），空腹時と食後投与時（高脂肪食）の AUCinf に差は認められなかった．一方，空腹時に対する食後投与時（低脂肪食）の Cmax の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は 1.29（1.11～1.50）であり，空腹時に対する食後投与時（高脂肪食）の Cmax の幾何平均値の比は 0.828（0.713～0.962）で

あった．Cmax に対する食事の影響が認められたものの，その影響の程度は各投与条件下における Cmax のばらつき［変動係数，空腹時：43.0%，食後投与時（低脂肪食）：21.7%，食後投与時（高脂肪食）：27.4%］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．

図 2.7.1.2.2-1　健康成人に binimetinib 45 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 binimetinib 濃度推移（算術及び幾何平均値）



N = 12
HFM：食後投与（高脂肪食），LFM：食後投与（低脂肪食），FS：空腹時投与

表 2.7.1.2.2-4　健康成人に binimetinib 45 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

	空腹時	食後投与時 (低脂肪食)	食後投与時 (高脂肪食)	幾何平均値の比及び その 90%信頼区間（%）	
				低脂肪食／空腹時	高脂肪食／空腹時
N	12	12	12	12/12	12/12
Cmax (ng/mL)	494 (213)	596 (129)	385 (105)	1.29 (1.11 - 1.50)	0.828 (0.713 - 0.962)
AUClast (ng·h/mL)	2300 (855)	2240 (555)	2280 (850)	1.00 (0.938 - 1.08)	0.994 (0.929 - 1.06)
AUCinf (ng·h/mL)	2340 (856)	2270 (563)	2310 (843)	1.00 (0.935 - 1.07)	0.993 (0.929 - 1.06)
Tmax (h)	0.875 (0.500 - 4.00)	1.25 (0.500 - 2.00)	2.03 (0.750 - 4.02)	-	
T1/2 (h)	11.7 (4.46)	10.1 (2.47)	9.82 (1.69)	-	

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

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

海外薬物相互作用試験（ARRAY-162-105 試験）の詳細な結果は，［2.7.2.2.2.2］に示した．

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　encorafenib

2.7.1.3.1.1　バイオアベイラビリティ

臨床試験にて encorafenib の静脈内投与は実施していないため，encorafenib の絶対的バイオアベイラビリティに関するデータは得られていない．ヒトマスバランス試験（CLGX818A2101）成績より，経口投与した encorafenib の少なくとも約 86%は吸収されたと考えられた．ヒトマスバランス試験の詳細は［2.7.2.2.1.2］に示す．

2.7.1.3.1.2　剤形間の比較

Encorafenib のカプセルに充てんする粉末の[redacted]であり，同一の粉末を臨床試験に供した全カプセル含量で使用した．

2.7.1.3.1.3　胃内 pH の影響

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）において，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が encorafenib の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，

encorafenib の薬物動態に対するラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇の影響は認められなかった.

2.7.1.3.1.4 食事の影響

海外第 I 相試験（ARRAY-818-102 試験）で，encorafenib の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した．Encorafenib 100 mg を単回投与したとき，encorafenib の AUCinf に対する食事の影響は認められなかった．また，食事摂取は encorafenib の Cmax に対して臨床上大きな影響を及ぼさないと考えられた．したがって，encorafenib の投与に際して，食事制限を設ける必要はないと考えられた.

2.7.1.3.2 binimetinib

2.7.1.3.2.1 バイオアベイラビリティ

臨床試験にて binimetinib の静脈内投与は実施していないため，binimetinib の絶対的バイオアベイラビリティに関するデータは得られていない．ヒトマスバランス試験（CMEK162A2102 試験）にて，binimetinib を投与したときの糞中への未変化体の排泄率（31.7％）及びアミド体の代謝物 M4 の排泄率（18.4％）を考慮すると，投与した binimetinib の少なくとも 50%は吸収されたと考えられた．ヒトマスバランス試験の詳細は［2.7.2.2.2.2］に示す.

2.7.1.3.2.2 剤形間の比較

Binimetinib の[redacted]は海外第 I 相単回投与試験（ARRY-162-0601 試験）及び海外反復投与試験（ARRY-162-0602 試験）にて用いた．Binimetinib の[redacted]（[redacted]）は海外第 I 相反復投与試験（ARRY-162-0602 試験）にて用いた．[redacted]（[redacted]）に対する錠剤（QS-CSF）に関する相対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）の結果，[redacted]と錠剤の血漿中曝露量に差は認められなかった．錠剤（NCSF 又は ACSF）の相対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験（CMEK162A2101J 試験）の結果，ACSF に対する NCSF の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であり，NCSF と ACSF の血漿中曝露量に差は認められなかった．この結果より，15 mg 錠×3 錠を投与したとき，binimetinib の血漿中曝露量に錠剤間の違いはないことが示された.

2.7.1.3.2.3 胃内 pH の影響

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（ARRAY-162-105 試験）において，プロトンポンプ阻害剤（ラベプラゾール）が binimetinib の薬物動態に及ぼす影響を評価した結果，binimetinib の薬物動態に対するラベプラゾール併用による胃内 pH 上昇の臨床上意味のある影響は認められなかった.

2.7.1.3.2.4 食事の影響

Binimetinib の薬物動態に及ぼす食事の影響を海外第 I 相試験（ARRAY-162-104 試験）及び市販予定製剤を用いた海外第 I 相試験（CMEK162A2103 試験）にて評価した．Binimetinib 40 mg を単回投与したとき（ARRAY-162-104 試験），食事摂取は binimetinib の血漿中曝露量に対して臨床上大きな影響を及ぼさないと考えられた．Binimetinib 45 mg を単回投与したとき（CMEK162A2103 試験），binimetinib の AUCinf に対する食事の影響は認められなかった．また，食事摂取は binimetinib の Cmax に対して臨床上大きな影響を及ぼさないと考えられた．したがって，binimetinib の投与に際して，食事制限を設ける必要はないと考えられた.

2.7.1.4 付録

なし