2.7.6.6 A Phase I, single center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of LGX818 following a single oral dose of 100 mg [^{14}C]LGX818 in healthy male subjects（CLGX818A2101 試験）（評価資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概要

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（CLGX818A2101 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 LGX818 following a single oral dose of 100 mg [^{14}C]LGX818 in healthy male subjects
治験実施計画書番号	CLGX818A2101
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]LGX818 100 mg（90 μCi）単回投与後の尿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 LGX818（encorafenib）関連の放射能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の薬物動態を検討する． ・ 血漿中 LGX818 の薬物動態を明らかにする． 副次目的： ・ 健康成人男性を対象とし，[^{14}C]LGX818 100 mg 単回投与の安全性及び忍容性を検討する． 探索的目的： ・ ヒトにおける LGX818 の主要な生体内変換経路及びクリアランス機序を解明するために，排泄物（尿及び糞）中の LGX818 及びその代謝物を同定及び定量する． ・ 放射能測定データ［最高血漿中濃度（Cmax），最高濃度到達時間（Tmax）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］に基づき，LGX818 及びその代謝物の血漿薬物動態の特徴付けを行い，遺伝子の個々の遺伝子変異が LGX818 に対し異なる代謝及び薬物動態反応を与えるかを検討するために，薬理学的評価を行う．
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]LGX818 100 mg（90 μCi）単回経口投与後の encorafenib の吸収，分布，代謝，排泄（ADME）を検討する単一施設，非盲検試験であった．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最小限 96 時間以上の施設内観察期（Day 1～Day 5）並びに[^{14}C]LGX818 投与 30 日後の電話による安全性追跡調査期より構成された． 被験者は，一晩（10 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 LGX818 100 mg を単回投与された． Day 5 の[^{14}C]LGX818 放射能の回収率が投与量の 90%未満であった場合又は被験者が 2 回連続して投与量の 1%以上をもたらす 24 時間にわたる尿及び糞が回収された場合には，施設内観察期を 12 日（264 時間）まで延長することを可能とした．血液，血漿，糞及び尿検体を定期的に採取し，LGX818，総放射能及び代謝物を測定した．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．

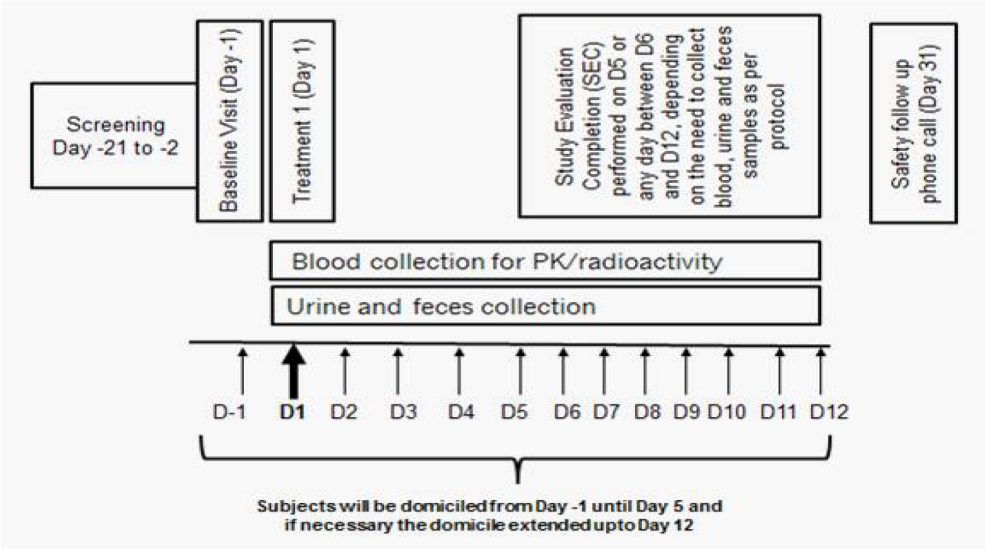
2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

	治験デザインを図 2.7.6.6-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示した.
被験者数	計画時： 主要解析には合計 4 名の評価可能な被験者が必要とされるため，本試験に 4 名の被験者を登録し，投与した．4 名の被験者すべてが試験を完了し，解析対象となった. 解析時： ・ Full Analysis Set（FAS）：4 名 ・ Safety Set：4 名 ・ Pharmacokinetic analysis set（PAS）：4 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（同意署名日）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定した者. 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．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. 4. 体重が 50～100 kg であり，体格指数（BMI）が 19～29.9 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（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，アミラーゼ値，リパーゼ値，クレアチンホスホキナーゼ，凝固パネル及び尿検査）が検査施設の基準値範囲内にある者．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た軽度の基準値範囲からの逸脱があった場合，検査値は個別的に実施医療機関の医師及び治験依頼者により審査され，承認を得ることとした. 6. バイタルサイン（被験者が仰臥位で 5 分間以上静止した後）が以下の範囲内である者： a 収縮期血圧：≧90 mmHg 及び≦140 mmHg b 拡張期血圧：≧50 mmHg 及び≦90 mmHg c 脈拍数：45～90 回／分 d 口腔体温：≧35.0°C 及び≦37.5°C e 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. ・ 収縮期血圧の 20 mmHg 超の低下又は拡張期血圧の 10 mmHg 超の低下 ・ バイタルサインを問わず，起立性低血圧の臨床的な徴候又は症状（めまい，失神など）がある ・ 脈拍数 7. 経口薬の投与が可能な者 8. 治験実施計画書で定められた実施医療機関に入院し，試験手順の要件に従うことに同意した者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した. 1. 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を遵守できなくなるような重度及び／又はコントロール不良な他の合併症（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）を有する者 2. 次のいずれかを含む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，冠動脈バイパス移植術，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 補正した QT 間隔（QTc）≧480 ms

	e　心室ペースメーカーの使用 3. 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 4. 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 5. 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，代謝又は排泄を著しく変化させる可能性がある薬理学的治療を受けていた又は試験参加によって危険にさらされる可能性がある者．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，消化管に対する大手術の既往歴 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　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　尿路閉塞の徴候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 6. すべての種類の皮膚がん，非定型母斑又は他の前がん状態の存在を含む，悪性腫瘍の既往歴又は合併症を有する者 7. 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴のある者 8. スクリーニング 30 日以内に治験薬を使用した者 9. 投与前 30 日以内に失血した者又は 400 mL を超える血液を献血した者 10. 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．喫煙者とは，過去 30 日の間にタバコ製品を使用したことが報告されている又は尿コチニン検査でコチニン量が 200 ng/mL を超える者と定義した． 11. 治験薬投与前 4 週間以内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． 12. 治験薬初回投与前 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 13. 患者向け同意説明文書を理解し，治験参加に同意し，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 14. ベースライン（Day -1）前の 12 カ月以内に，1 つ以上の放射性標識された治験薬を使用した 2 つ以上のほかの試験に参加した者．過去に参加した試験の放射性標識された治験薬の投与は本試験のベースライン（Day -1）より 6 カ月以上前でなければならず，本試験及び過去の試験の合計曝露量は，被験者を保護する米国 CFR により安全と考えられる推奨用量内（21CFR 361.1：年間全身的曝露量は 5000 mrem 未満）でなければならない． 15. ベースライン（Day -1）前 12 カ月以内に，重大な放射線への曝露（連続 X 線又はコンピュータ断層撮影スキャン，バリウムミール，放射線被ばくモニタリングが必要とされる職場で従事中など）があった者
被験薬 用量及びロット番号	[^{14}C]LGX818 100 mg：経口投与用[redacted] ロット番号：RSU6195-2014-11432-01
投与方法	被験者は Day -1 の[^{14}C]LGX818 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（10 時間以上）の絶食後，Day 1 の朝（8 時 30 分頃）に[^{14}C]LGX818 100 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 5 日間（12 日間まで延期可能）とした．
併用療法	[^{14}C]LGX818 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．
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，血漿中総放射能及び

	encorafenib 濃度，血漿中代謝物）を明らかにした．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． 25 μL のヒト血漿を用い，定量限界下限値 1.0 ng/mL として encorafenib の血漿濃度を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）より測定した．血漿，血液，尿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 encorafenib 代謝物の同定及び定量は，放射能検出器及び質量分析法（MS）に連結された液体クロマトグラフィー（LC）を用いて実施した．基本的な生体内変換プロセス及び重要なクリアランスのメカニズムを可能な限り求めた． 薬物動態パラメータ［encorafenib の血漿中濃度：Cmax，Tmax，0 時間から最終測定時点までの AUC（AUClast），0 時間から無限大時間までの AUC（AUCinf），消失半減期（T1/2），全身クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（Vz/F），AUC 外挿部分が AUCinf に占める割合（AUC%Extrap），Rsqadj，血中及び血漿中総放射能：Cmax，Tmax，T1/2，Tlast，AUClast，AUCinf）は，Phoenix® WinNonlin® ver. 6.3（Pharsight，Mountain View，CA）によるノンコンパートメント法に基づいて算出した． 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をモニタリング及び記録し，血液学的検査，血液生化学検査及び凝固検査，規定した時点における血中アルコール検査，尿中薬物スクリーニング，尿中コチニン検査，血清学検査，尿検査，バイタルサイン，理学的検査の定期的なモニタリング及び心機能評価より実施した．
統計的手法	薬物動態及び ADME： 薬物動態の解析は，特に指定がない限り，PAS を用いて実施した． 血漿中 encorafenib の薬物動態データは，要約統計量［被験者数（N），範囲（最小値及び最大値），中央値，算術平均（SD），幾何平均，変動係数（CV%）及び CV（%）の幾何平均］を用いて要約した．Tmax は中央値，最小値及び最大値を算出した．Encorafenib の血漿中濃度は，要約統計量を用いて要約した．Encorafenib 投与の最初の 24 時間及び最終測定可能な血漿濃度まで，FAS において被験者ごとに，血漿中 encorafenib 濃度（中央値）の図を，線形及び片対数スケールで示した．FAS での encorafenib の血漿濃度及び薬物動態パラメータを一覧表に示した．投与開始前後の人口統計学的及び他の基準値の特性，併用薬及び重要な非薬物療法を，FAS でデータの一覧表及び／又は要約表で示した． 安全性： 安全性の解析は，安全性解析対象集団を用いて実施した．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. 16.1 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． 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 2.7.6.6-1　治験デザイン（CLGX818A2101 試験）



D=day; PK=pharmacokinetics

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（CLGX818A2101 試験）

	Category	Refer to Section	Screening	Baseline	Treatment	Washout period				Extra Days for subject confinement (This will depend on when the protocol specified radioactivity recovery criteria is met)	Study Evaluation Completion (SEC)
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8-14**	**777**
Day			**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6-12**	**Day of discharge (can be Day 5, 6, 7, 8, 9 ,10, 11 or 12)**
Informed Consent	D	7.1.1	X								
Informed Consent for Optional Pharmacogenetic Biomarker Sample	D	7.2.5.1	X								
Demography	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	7.1.1.2	X								
Smoking history	D	7.1.1.2	X								
Hepatitis (B&C) screen	D	7.2.2.4	X								
HIV screen	D	7.2.2.4	X								
Blood alcohol screen	D	7.2.2.3	X	X							
Urine drug screen	D	7.2.2.3	X	X							
Urine cotinine screen	D	7.2.2.3	X	X							
Confinement	S	7.3		X	Ongoing until discharged						
Meal record	D	7.1.4		X	X						
[^{14}C]LGX818 administration	D	6.2.1			X						
Prior/concomitant medications	D	6.5	X	Ongoing throughout study							

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（CLGX818A2101 試験）（続き 1）

	Category	Refer to Section	Screening	Baseline	Treatment	Washout period				Extra Days for subject confinement (This will depend on when the protocol specified radioactivity recovery criteria is met)	Study Evaluation Completion (SEC)
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8-14**	**777**
Day			**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6-12**	**Day of discharge (can be Day 5, 6, 7, 8, 9 ,10, 11 or 12)**
Adverse event/Serious Adverse Event	D	8.1.1	X	Ongoing throughout study							
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	7.2.2.5.1	X	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 for [^{14}C]LGX8181	D	7.2.3.1.2			X	X	X	X	X	X	
Blood collection (radioactivity analysis & metabolite characterization)	D	7.2.3.1.2			X	X	X	X	X	X	
Urine collection (radioactivity analysis)	D	7.2.4.2		X	X	X	X	X	X	X	
Feces collection (radioactivity analysis)	D	7.2.4.2		X	X	X	X	X	X	X	
Vomitus collection (if applicable) (for radioactivity analysis)	D	7.2.4.2			X						

表 2.7.6.6-2　治験スケジュール（CLGX818A2101 試験）（続き 2）

	Category	Refer to Section	Screening	Baseline	Treatment	Washout period				Extra Days for subject confinement (This will depend on when the protocol specified radioactivity recovery criteria is met)	Study Evaluation Completion (SEC)
Visit Number			**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8-14**	**777**
Day			**-21 to -2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6-12**	**Day of discharge (can be Day 5, 6, 7, 8, 9 ,10, 11 or 12)**
Blood collection for Pharmacogenetic analysis (optional)	D	7.2.5.1			X						

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Appendix 16.1.1-Table 7-1］

2.7.6.6.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した.

4 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．4 名の被験者すべてを FAS，Safety Set 及び PAS とした.

表 2.7.6.6-3 被験者の内訳（CLGX818A2101 試験）

Analysis set	All subjects (N=4) n (%)
Full Analysis Set	4 (100)
Safety set	4 (100)
Pharmacokinetic Analysis Set	4 (100)

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.6-4 に示した

被験者の年齢の平均値は 33.8 歳（32～35 歳）であった．すべての被験者が男性であり，白人が 75.0%（3/4 名）であった.

表 2.7.6.6-4　人口統計学的特性の要約（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：FAS

Demographic variable	All subjects (N=4) n(%)
Age (years)	
n	4
Mean	33.8
SD	1.50
Median	34.0
Min - Max	32 - 35
Sex	
Male	4 (100)
Race	
Caucasian	3 (75.0)
Asian	1 (25.0)
Ethnicity	
Hispanic/Latino	1 (25.0)
Mixed ethnicity	1 (25.0)
Other	2 (50.0)
Weight (kg)	
n	4
Mean	72.65
SD	6.107
Median	73.05
Min - Max	66.5 – 78.0
Height (cm)	
n	4
Mean	169.4
SD	3.78
Median	169.9
Min - Max	165 - 173
BMI (kg/m^2)	
n	4
Mean	25.27
SD	1.183
Median	25.57
Min - Max	23.7 – 26.3
Source of subject referral	
Internet	2 (50.0)
Friend/family member	2 (50.0)

BMI = body mass index

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-2］

3）　治験薬の投与状況

すべての被験者に，100 mg の[^{14}C]LGX818 [redacted]を単回経口投与した．

2.7.6.6.3　薬物動態の結果

1）　薬物動態及び ADME の結果

血漿中 LGX818 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-5 に，[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の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 2.7.6.6-6 及び表 2.7.6.6-7 に示した．

表 2.7.6.6-5　血漿中 LGX818 の薬物動態パラメータ（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：PAS

Statistics	AUCinf (ng*hr/mL)	AUClast (ng*hr/mL)	AUC0-24 (ng*hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	CL/F (L/hr)	Vz/F (L)
n	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean (SD)	3940 (1430)	3910 (1450)	3850 (1370)	1050 (171)	N/A	6.11 (1.84)	27.9 (9.15)	235 (73.7)
CV% mean	36.4	37.0	35.6	16.3	N/A	30.0	32.8	31.4
Geo-mean	3750	3720	3680	1040	N/A	5.88	26.6	226
CV% geo-mean	36.3	37.1	35.7	17.3	N/A	34.0	36.3	32.7
Median	3610	3600	3570	1080	0.767	6.32	28.4	228
[Min-Max]	[2660-5860]	[2600-5840]	[2600-5670]	[820; 1230]	[0.500; 1.00]	[3.74; 8.09]	[17.1; 37.6]	[168; 316]

- 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.
- For Tmax only n, median and range are presented.

AUC0-24 = AUC24h

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-3］

表 2.7.6.6-6　[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の血中総放射能の薬物動態パラメータ（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：PAS

Subject	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq*h/mL)	AUCinf (ngEq*h/mL)
h-002*	1270	1.5	5.5	24	10600	11100
h-003*	1460	1.0	4.5	24	9370	9680
h-004*	1230	1.0	4.5	24	7670	7920
h-001*	1370	1.0	4.7	24	8140	8360
Mean	1330		4.8		8950	9270
Median	1320	1.0	4.6	24	8760	9020
SD	103		0.48		1310	1450
CV%	7.80		9.9		14.7	

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-4］

表 2.7.6.6-7 [^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の血漿中総放射能の薬物動態パラメータ（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：PAS

Subject	Cmax (ngEq/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Tlast (h)	AUClast (ngEq*h/mL)	AUCinf (ngEq*h/mL)
h-002*	2150	1.5	7.1	48	21200	21400
h-003*	2260	1.5	4.4	24	14900	15300
h-004*	2020	1.0	4.3	24	12800	13200
h-001*	2330	1.0	4.6	24	13700	14000
Mean	2170		5.1		15600	16000
Median	2190	1.3	4.5	24	14300	14700
SD	109		1.30		3780	3730
CV%	5.0		26.3		24.1	23.3

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-5］

総放射能の血漿中濃度に対する血中濃度の比の平均値（投与後 1～24 時間における平均値）は，0.59（0.02）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]LGX818 100 mg 単回経口投与後の血漿中 0 時間から投与後 24 時間までの AUC（AUC24h）（%）及びその代謝物を表 2.7.6.6-8 に示した．

血漿中に約 20 種類の代謝物及び encorafenib が検出された．最も多い血漿中薬物関連物質は encorafenib であり，血漿中放射能（AUC24h）の 27.5%（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，encorafenib が N-脱アルキル化及び加水分解を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（M12.8）が 23.0%，encorafenib の脱アルキル化体（M42.5A，LHY746）が 15.5%，encorafenib の脱アルキル化体（M32.7）のグルクロン酸抱合体（M17.3）が 6.2%，encorafenib の加水分解後，脱アミノ反応及び還元反応により生成する代謝物（M44）が 5.09%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 4%以下であった．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.6-8 [^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の血漿中 AUC24h（%）及びその代謝物（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：PAS

	Subject number					
Peaks	**h-002***	**h-003***	**h-004***	**h-001***	**Mean**	**SD**
M2	0.53	0.8	1.15	0.54	0.76	0.29
M12.8/M13.2*	16	21.4	29.3	25.1	23.0	5.65
M14	0.81	1.30	2.46	1.39	1.49	0.70
M15.7	0.80	1.21	2.43	1.83	1.57	0.71
M17.3	5.34	6.65	7.05	5.84	6.22	0.77
M20.3B	0.87	1.11	1.07	1.60	1.16	0.31
M23.8	2.53	3.79	5.15	4.51	4.00	1.12
M25.5	0.34	0.31	0.50	0.46	0.40	0.09
M28	0.95	1.46	1.45	0.87	1.18	0.32
M28.3	1.21	2.37	2.37	1.63	1.90	0.58
M30	nd	0.15	0.29	nd	0.11	0.14
M32.7 (LII306)	nd	0.22	0.20	0.14	0.14	0.10
M33.8	0.39	0.20	0.44	0.15	0.30	0.14
M35.5B	0.18	0.34	0.25	0.11	0.22	0.10
M38	2.73	1.05	2.63	1.71	2.03	0.80
M42.5A (LHY746)	16.9	17.4	13.4	14.3	15.5	1.95
M44	6.36	4.96	4.02	5.00	5.09	0.96
M46.3	0.35	0.10	nd	0.17	0.16	0.15
M50.5A	2.81	2.93	2.30	2.91	2.74	0.30
LGX818	36.4	28.6	17.9	27.2	27.5	7.58
M58.5	2.83	2.34	1.25	2.04	2.12	0.66

* M13.2 was deemed to be a metabonate (not a true biotransformation product), resulting from a condensation
reaction between M12.8 and the alcohol used in the sample preparation/ reconstitution steps.
M12.8 and M13.2 accounted for 19.3% and 3.68% of the total radioactivity AUC, respectively.

nd not detected. Considered zero for calculation of mean and SD

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-9］

（2） 糞及び尿

[^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の糞及び尿中の LGX818 及びその代謝物の量（%投与量）を，それぞれ表 2.7.6.6-9 及び表 2.7.6.6-10 に示した．

糞中に投与放射能量の 47.2%が排泄され，encorafenib は投与放射能量の 5.0%であった．糞中の主な代謝物及び投与放射能量に対する割合は，M32.7 のグルコース抱合体（M19.6）が 5.4%，encorafenib の N-脱アルキル化，加水分解，酸化的脱アミノ化及び還元を受けた代謝物（M25.5）が 4.3%，M32.7 が 10.3%，M44 が 3.0%，encorafenib の水酸化体（M46.3）が 5.5%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 1.8%以下であった．

＊新薬承認情報提供時に置換

尿中に投与放射能量の 47.2%が排泄され，encorafenib は投与放射能量の 1.8%であった．尿中の主な代謝物及び投与放射能量に対する割合は，M12.8 が 13.8%，encorafenib の N-脱アルキル化体（M23.8）が 12.8%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．

尿中に排泄された放射能量及び糞中に代謝物として排泄された放射能量を考慮すると，投与量の少なくとも約 86%は吸収されたと考えられた．

表 2.7.6.6-9 [^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の糞中 LGX818 及びその代謝物の量（%投与量）（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：PAS

Subject/Metabolite	h-002*	h-003*	h-004*	h-001*	Average	SD
M12.8	0.3	0	0.2	0	0.1	0.2
M14	0.4	0.3	0.8	1.0	0.6	0.3
M15.7	0.3	0.3	0.4	0.5	0.4	0.1
M18.5	0.2	0.3	0.5	0.7	0.4	0.2
M19.3	0.2	0.3	0	0.3	0.2	0.1
M19.6	3.2	4.0	7.1	7.2	5.4	2.1
M20.3A	0.5	0.6	0.9	0.9	0.7	0.2
M22.5A	0.2	0.3	0.4	0.4	0.3	0.1
M23.8	1.5	2.5	1.5	1.7	1.8	0.5
M25.5	3.0	4.5	5.2	4.6	4.3	0.9
M28.3	0.4	0.7	0.6	0.5	0.5	0.1
M29.3	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.0
M30	0.8	0.9	1.0	1.0	1.0	0.1
M31.8	0.3	0.4	0.5	0.4	0.4	0.1
M32.7 (LII306)	8.0	11.9	10.9	10.6	10.3	1.6
M35.5B	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	0.0
M36.5	1.0	1.1	1.2	0.9	1.0	0.1
M38A	0.2	0.1	0.3	0.3	0.2	0.1
M42.5A	1.1	1.2	1.0	1.1	1.1	0.1
M44	3.3	2.8	3.1	2.6	3.0	0.3
M46.3	6.9	6.1	3.4	5.7	5.5	1.5
M58.5	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1
LGX818	6.1	5.3	4.2	4.5	5.0	0.9

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-11］

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.6-10 [^{14}C]LGX818 100 mg 単回経口投与後の尿中 LGX818 及びその代謝物の量（%投与量）（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：PAS

Subject/Metabolite	h-002*	h-003*	h-004*	h-001*	Average	SD
M12.8	14.1	12.1	14.1	14.9	13.8	1.2
M14	1.2	0.9	0.9	1.2	1.0	0.2
M15.7	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.0
M17.3	1.8	1.7	1.5	1.3	1.6	0.2
M19.3	0.5	0.3	0.6	0.7	0.5	0.1
M19.6[a]	2.0	2.4	1.5	2.0	2.0	0.3
M20.3B[a]	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.0
M22.5A	0.1	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1
M23.8	11.2	13.8	13.1	13.3	12.8	1.1
M25.5	1.4	1.4	1.2	1.6	1.4	0.2
M28	0.5	0.7	0.3	0.2	0.4	0.2
M28.3	3.1	3.3	3.2	3.1	3.2	0.1
M30	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.1
M31A/M31C[b]	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.1
M33.8	0.4	0.3	0.1	0.2	0.3	0.1
M35.5B	0.5	0.2	0.1	0.2	0.3	0.2
M37.9	0.8	0.9	1.0	0.6	0.8	0.1
M38	0.3	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
M40.7	0.5	0.1	0.2	0.4	0.3	0.2
M42.5A (LHY746)	1.7	1.4	1.2	0.9	1.3	0.3
M44	1.5	0.7	0.8	0.8	1.0	0.4
M46.3	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1
M50.5A	0.9	1.0	1.0	0.4	0.8	0.3
LGX818	2.5	2.1	1.6	0.9	1.8	0.7

[a]M19.6 and M20.3B coeluted, the amounts of each metabolite were estimated based on their MS responses.
[b] M31A and M31C coeluted.

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-10］

（3） ヒトにおける代謝経路

ヒトの尿，糞及び血漿中で同定された代謝物に基づき，ヒトにおける LGX818 の代謝経路を図 2.7.6.6-2 に示した．

ヒト CYP 発現系ミクロソームを用いた検討において，encorafenib の代謝には主に CYP2D6，CYP2C19 及び CYP3A4 が関与し，ヒト肝ミクロソームにおける encorafenib の酸化代謝への寄与率は CYP3A4 が 83.3%，CYP2C19 が 16.0%，CYP2D6 が 0.71%であることが明らかとなっている．ヒトにおける encorafenib の主代謝経路は CYP3A4 による水酸化及び N-脱アルキル化，並びに N-脱アルキル化後のグルクロン酸抱合であり，CYP2C19 及び CYP2D6 も一部関与すると考えられた．

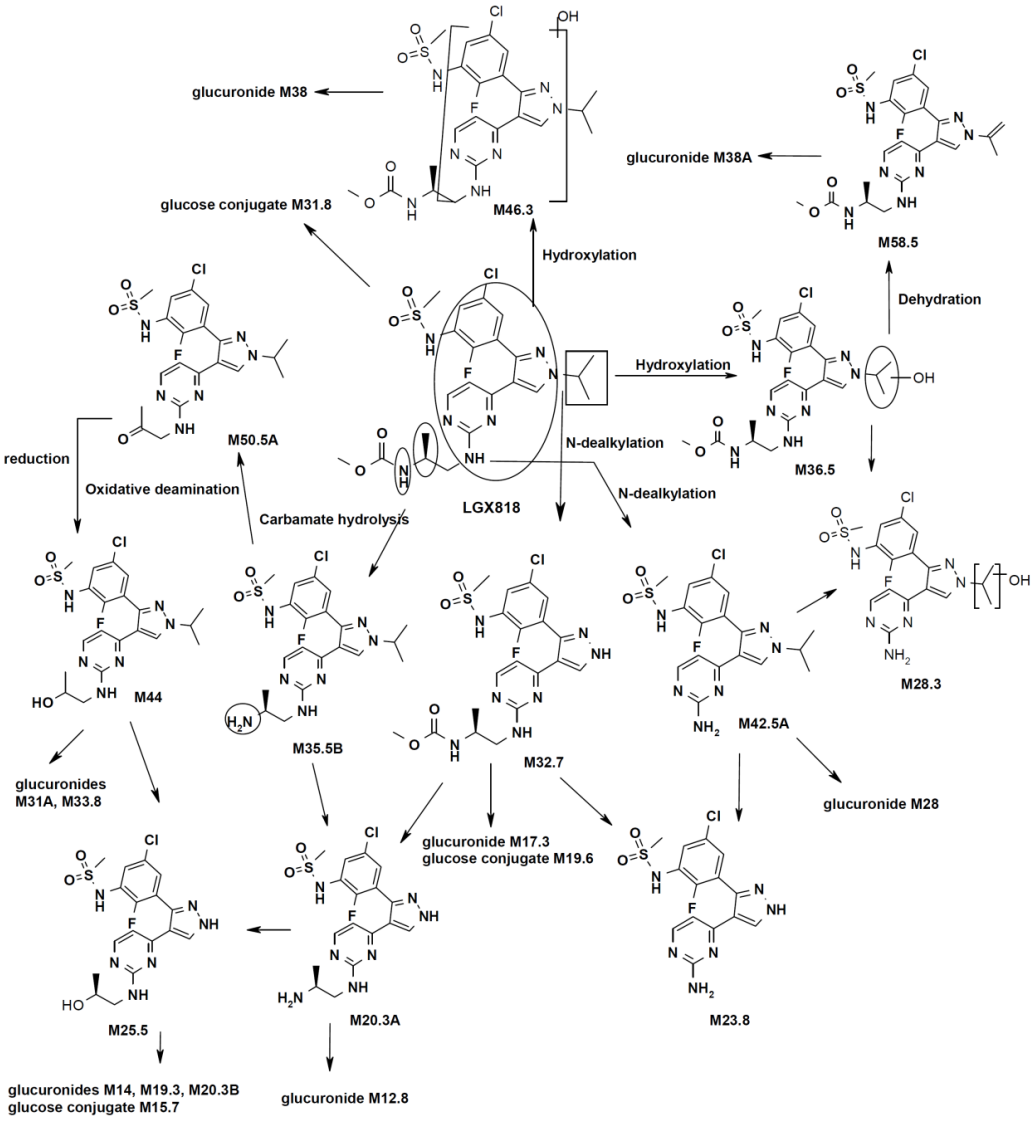
尿及び糞中の encorafenib の N-脱アルキル化体（M32.7，M42.5A 及び M23.8）の総和が投与放射能量に占める割合は約 27%であった．尿及び糞中の M32.7 及び M32.7 がさらに加水

＊新薬承認情報提供時に置換

分解，グルクロン酸抱合又はグルコース抱合を受けて生成した代謝物（M12.8，M17.3，M19.6，M20.3A 及び M23.8）の総和が投与放射能量に占める割合は約 49%であった．

Encorafenib の水酸化体（M36.5 及び M46.3）は，尿及び糞中に排泄された投与放射能量の約 7%を占めた．その他，encorafenib は加水分解，脱アミノ化，還元及び不飽和化を受けると考えられた．

図 2.7.6.6-2　ヒトにおける LGX818 の代謝経路（CLGX818A2101 試験）



*Additional metabolites formed by combinations of those described in above figure were also observed but not included in the scheme.

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Figure 11-14］

3）　尿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及び糞中の放射能の排泄を表 2.7.6.6-11 に示した．

Day 6（投与後 144 時間）の終わりまでに 4 名の被験者すべてで良好なマスバランス（投与量の 94.5±0.63%）が得られた．尿及び糞中の放射能の回収率は，いずれも投与量の 47.2%であった．

表 2.7.6.6-11　健康成人男性における尿及び糞中の放射能の排泄（CLGX818A2101 試験）

Subject	h-002*	h-003*	h-004*	h-001*	(mean ± SD)
Urine (0-144 h)	49.1	47.3	46.3	46.3	47.2 ± 1.32
Feces (0-144 h)	44.9	46.6	48.4	49.0	47.2 ± 1.83
Dose recovery (%)	94.0	93.9	94.7	95.2	94.5 ± 0.629

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 11-14］

2.7.6.6.4　　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，米国国立がん研究所（NCI）-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1）　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.6-12 に示した．

本試験期間中，75.0%（3/4 名）の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた．すべての有害事象は重症度が Grade 1 であった．実施医療機関の医師より，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は 50.0%（2/4 名）の被験者に認められ，その内訳は，潮紅，顔面浮腫，紅斑，末梢性浮腫，手掌紅斑，毛孔性角化症及び紅斑性皮疹であった．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.6.6-12　有害事象の要約（CLGX818A2101 試験）

解析対象集団：Safety Set

Primary System Organ Class Preferred Term	All Subjects (N=4) n (%)
Any primary system organ class	**3 (75.0)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (25.0)**
顔面浮腫	1 (25.0)
末梢性浮腫	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (25.0)**
裂傷	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	**2 (50.0)**
紅斑	1 (25.0)
毛孔性角化症	1 (25.0)
手掌紅斑	1 (25.0)
紅斑性皮疹	1 (25.0)
血管障害	**2 (50.0)**
潮紅	2 (50.0)

Primary system organ classes are presented alphabetically; Preferred terms are sorted within primary system organ class by descending order of frequencies.
A subject with multiple occurrences of an adverse event (AE) is counted only once in the AE category.
A subject with multiple AEs within a primary system organ class is counted only once in the total row.
All AEs are reported and coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 16.1

出典［総括報告書 5.3.3.1-4（CLGX818A2101 試験）Table 12-1］

（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器官別大分類（SOC），基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.6.6-1 及び表 2.7.6.6.6-2 に示した．

2）　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1）　死亡

試験期間中に死亡の報告はなかった．

（2）　その他の重篤な有害事象

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった．

（3）　他の重要な有害事象

a）　投与中止に至った有害事象

試験期間中に投与中止に至った有害事象は認められなかった．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

該当なし．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

血液学的検査項目では，臨床的に重大な変化は認められなかった．

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問題となる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） 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，尿蛋白及び尿潜血）の結果は，被験者 h-001* を除きすべての被験者で陰性であった．被験者 h-001* はベースライン時の尿ケトン体が 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．

2.7.6.6.5 結論

- [^{14}C]LGX818 は経口投与後 144 時間以内に排泄物中に回収され，各被験者での尿及び糞中の放射能の回収率は 93.9%以上であった．投与後 144 時間までの放射能の回収率は 94.5±0.63%であり良好であった．尿及び糞中に投与放射能量のそれぞれ 47.2%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 1.8 及び 5.0%であった．
- 尿中に排泄された放射能量及び糞中に代謝物として排泄された放射能量を考慮すると，投与量の少なくとも 86%は吸収されたと考えられた．
- encorafenib は速やかに吸収され，投与後 0.77 時間（中央値）に Cmax に達した．
- encorafenib の腎クリアランス（CLr）は総 CL/F（27.9 L/h）の 1.8%に相当する 0.5 L/h であると推定され，encorafenib の CLr は極めて小さいことが示された．

＊新薬承認情報提供時に置換

- 放射能及び血漿中 encorafenib の曝露量のばらつき（CV%）は，Cmax でそれぞれ 5%及び 16%であり，AUC でそれぞれ 23%及び 36%であった．
- encorafenib の主な代謝経路は N-脱アルキル化及びそれに続くグルクロン酸抱合であった．その他，encorafenib は加水分解，脱アミノ化，還元及び不飽和化を受けると考えられた．
- 最も多い血漿中薬物関連物質は LGX818 であり，AUC24h 値に基づいた血漿中放射能の平均値は 27.5%（17.9～36.4%）であった．血漿中の主な代謝物は，M12.8 が 23.0%，M42.5A が 15.5%，M17.3 が 6.2%及び M44 が 5.09%であった．
- 本試験で安全性に関する懸念は確認されなかった．観察された安全性のプロファイルは，encorafenib の既知の安全性プロファイルと一致していた．健康成人男性を対象とした[^{14}C]LGX818 100 mg の単回投与は安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.7 A Phase I dose-escalation study of oral ARRY-438162 in patients with advanced solid tumors followed by expansion cohorts in patients with advanced or metastatic biliary cancer or metastatic colorectal cancer（ARRAY-162-111 試験）（評価資料）

2.7.6.7.1 試験方法の概要

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（ARRAY-162-111 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase I dose-escalation study of oral ARRY-438162 in patients with advanced solid tumors followed by expansion cohorts in patients with advanced or metastatic biliary cancer or metastatic colorectal cancer
治験実施計画書番号	ARRAY-162-111
治験実施医療機関	米国／計 9 施設（用量漸増フェーズ：2 施設，用量拡大フェーズ：9 施設）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2009 年 8 月 [redacted] 日（最初の被験者の登録日） データカットオフ日：2013 年 1 月 [redacted] 日（最終の被験者の評価日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	用量漸増フェーズ 標準治療がない又は標準治療に同意が得られない，標準治療に難治性の進行性又は転移性固形がん患者を対象とした． 主要目的： ・ binimetinib の安全性プロファイルを検討する． ・ サイクル 1 のすべてのデータのレビュー及び用量制限毒性（DLT）の評価により，最大耐用量（MTD）を決定する． ・ 血漿中 binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態を検討する． 副次目的： ・ binimetinib の有効性の予備的に評価する． ・ binimetinib の臨床効果として体重及び除脂肪体重の変化を評価する． ・ 投与前及び投与後の適切な血清，皮膚及び毛包検体により，binimetinib の薬力学的効果を評価する． ・ 過去に採取した又は投与前に新たに採取した適切な腫瘍組織において，メッセンジャーRNA（mRNA）及び蛋白質の発現状況並びに変異状況を評価する． ・ 薬物動態／薬力学又は薬物動態／有効性と安全性の相関性を評価する． ・ 血漿中 AR00426032 のプロファイルを検討する． 用量拡大フェーズ－胆道がんコホート 進行性又は転移性胆道がん（肝内胆管がん，肝外胆管細胞がん又は胆嚢がんを含む）患者を対象とした． 主要目的： ・ binimetinib の安全性プロファイルを更に検討する． ・ 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態を更に検討する． 副次目的： ・ binimetinib の有効性の予備的に評価する． ・ binimetinib の臨床効果として体重及び除脂肪体重の変化を評価する． ・ 投与前及び投与後の血清検体を用いて，binimetinib の薬力学的効果を評価する． ・ 過去に採取した又は新たに採取した腫瘍組織及び血液検体を用いて，mRNA 及び蛋白質の発現状況並びに変異状況を評価する． ・ 薬物動態／薬力学又は薬物動態／有効性と安全性の相関性を評価する． ・ 血漿中 AR00426032 のプロファイルを検討する． 用量拡大フェーズ－結腸直腸がん（CRC）コホート

	V-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（KRAS）変異の転移性 CRC 患者（KRAS 変異 CRC コホート）又は V-raf マウス肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ B1（BRAF）変異の転移性 CRC 患者（BRAF 変異 CRC コホート）を対象とした． 主要目的： ・ binimetinib の安全性プロファイルを更に検討する． ・ 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態を更に検討する． 副次目的： ・ binimetinib の有効性の予備的評価を行う． ・ binimetinib の臨床効果として体重及び除脂肪体重の変化を評価する． ・ 投与前及び投与後の血液，腫瘍組織，皮膚及び毛包検体を用いて，binimetinib の薬力学的効果を評価する． ・ 過去に採取した又は新たに採取した腫瘍組織及び血液検体を用いて，mRNA 及び蛋白質の発現状況並びに変異状況を評価する． ・ 薬物動態／薬力学又は薬物動態／有効性と安全性の相関性を評価する． ・ 血漿中 AR00426032 プロファイルを検討する．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，用量漸増，用量拡大試験
治験方法	本試験は，多施設共同，非盲検，第 I 相試験であり，用量漸増フェーズ及びその後の用量拡大フェーズで構成した．用量拡大フェーズは，胆道がんコホート（進行性又は転移性胆道がん患者を最大約 25 名），KRAS 変異 CRC コホート（KRAS 変異 CRC 患者を最大約 25 名）及び BRAF 変異 CRC コホート（BRAF 変異 CRC 患者を最大約 15 名）の 3 コホートで構成した． 用量漸増フェーズでは，進行性固形がん患者を対象に，binimetinib を 21 日間のサイクルで 1 日 2 回（BID）連続経口投与したときの MTD を決定し，安全性プロファイルを評価した．薬物動態，予備的な有効性及び薬力学も評価した．評価可能被験者約 30 名に治験薬を投与する計画とした．本試験では，modified 3＋3 用量漸増デザインを用いて，漸増する用量レベルで 3 名以上の評価可能被験者（すなわち，最初の 21 日間のサイクルに，割り当てられた 80%以上を投与された被験者又は投与回数は問わず，サイクル 1 で，binimetinib との因果関係が否定できない有害事象により投与量減量，投与中断又は投与中止に至った被験者）を各コホートに登録することとした．本 modified デザインでは，各コホートに 3 又は 4 名が登録され，DLT 発現時には評価可能被験者を最大 6 名まで拡大可能とした． 各コホートの登録及びサイクル 1 の完了後，実施医療機関の医師及び治験依頼者は安全性データをレビューし，更に用量漸増を行うかを決定した．1 つ以上のコホートで被験者を追加可能とした．臨床上必要で実施医療機関の医師及び治験依頼者が合意した場合には，中間の用量を設定し，漸増することも可能とした．非耐用量の確認後，直前の用量への登録を開始し，評価可能被験者が 6 名となるまで投与した．MTD は，33%以上の被験者に DLT が認められた用量未満の用量と定義し，60 mg BID と決定された． 用量漸増フェーズの完了後，用量拡大フェーズを開始した．用量拡大フェーズ（3 コホートの合計で最大約 65 名）の目的は，binimetinib の安全性プロファイルを更に検討すること，DLT の発現率が 33%未満であることを確認すること，その後の第Ⅱ／Ⅲ相試験のデザインに役立たせるために有効性の予備的評価を行うこと，並びに binimetinib の薬物動態及び薬力学を更に検討することであった．各用量拡大コホートの開始用量は，用量漸増フェーズで決定された MTD とした． 治験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した．
被験者数	計画時： 用量漸増フェーズ：評価可能な被験者約 30 名．登録被験者数は，MTD 決定までの用量レベルの数次第であった． 用量拡大フェーズ：評価可能な被験者最大約 65 名（胆道がんコホート：25 名，KRAS 変異 CRC コホート：25 名，BRAF 変異 CRC コホート 15 名） 登録時：93 名 用量漸増フェーズ：19 名 用量拡大フェーズ：74 名（胆道がんコホート：28 名，KRAS 変異 CRC コホー

	ト：31 名，BRAF 変異 CRC コホート 15 名） 解析時： ・ Safety Population：93 名（100%） ・ Efficacy Evaluable Population：91 名（98%） ・ Pharmacokinetic Population：89 名（96%） ・ Tumor Tissue Pharmacodynamic Population：85 名（91%） ・ Serum Pharmacodynamic Population：78 名（84%） ・ Skin/Hair Pharmacodynamic Population：33 名（35%）
対象	用量漸増フェーズ：標準治療がない又は標準治療に同意が得られない，標準治療に難治性の進行性又は転移性固形がん患者 用量拡大フェーズー胆道がんコホート：進行性又は転移性胆道がん（肝内胆管がん，肝外胆管細胞がん又は胆嚢がんを含む）患者 用量拡大フェーズーCRC コホート：KRAS 変異又は BRAF 変異 CRC 患者
選択基準	用量漸増フェーズ 以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した. 1. 標準治療がなく又は標準治療に同意が得られない，標準治療に難治性の進行性固形がんであると組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 2. 測定可能又は測定不能だが評価可能な病変を有する患者 3. 同意書署名時に 18 歳以上の男女 4. ECOG Performance status が 0 又は 1 5. ヘモグロビン：＞9.0 g/dL，好中球数（ANC）：＞1500/μL 及び血小板数：＞100000/μL 6. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／血清グルタミン酸-オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）≦2.5×基準値上限，肝転移を有する患者では≦5×基準値上限 7. ビリルビン：≦1.5×基準値上限 8. 血清クレアチニンが基準範囲内．異常値の場合は，クレアチニン・クリアランス計算値（Cockcroft Gault 式）≧50 mL/min 9. 以前の化学療法，放射線療法又は免疫療法による臨床的に重要な毒性（不妊症，脱毛症又は Grade 1 のニューロパチーを除く）から回復した患者 10. 心エコー又はマルチゲート（MUGA）スキャンによる測定で，心臓駆出分が実施医療機関の基準値下限以上の患者 11. 経口薬の投与及び投与継続が可能な患者 12. 実施医療機関の医師により，治験実施計画書（治療及び追跡調査）を積極的に遵守する意思があり，地理的に規定の来院が可能な近隣地に居住していると判断される患者 13. 妊娠する可能性のある女性は，治験薬投与開始前に実施した血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）検査で陰性であること 14. 実施医療機関の標準である効果的な避妊法を用いることに同意した男女 15. スクリーニング時又はサイクル 1 の Day 1 の投与前及び Day 15±7 日に皮膚パンチ生検を行うことに同意した患者 16. 治験関連手順開始前に同意説明文書に署名した患者 用量拡大フェーズー胆道がんコホート 以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した. 1. 切除不能，局所進行又は転移性の肝内胆管がん，肝外胆管細胞がん又は胆嚢がんであると組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 2. 全身抗がん治療歴（補助療法を含む）が 1 回のみの患者 ・当該 1 回の前治療には化学放射線療法又は化学塞栓を含むが，進行（PD）が記録され，すべての毒性から回復し，登録前 4 週間以内に治療を完了していなければならない. ・標的病変が以前の放射線照射領域に含まれていても良いが，当該病変の PD が明確に記録されていなければならない. 3. 測定可能又は測定不能だが評価可能な病変を有する患者 4. 適切な胆道ドレナージ

	5. 同意書署名時に 18 歳以上の男女 6. ECOG Performance status が 0 又は 1 7. ヘモグロビン：≧9.0 g/dL，ANC：≧1500/μL 及び血小板数：≧100000/μL 8. AST 又は ALT≦2.5×基準値上限，肝転移を有する患者では≦5×基準値上限 9. ビリルビン：≦2×基準値上限 10. 血清クレアチニンが基準範囲内．異常値の場合は，クレアチニン・クリアランス計算値（Cockcroft Gault 式）≧50 mL/min 11. 以前の化学療法，放射線療法又は免疫療法による臨床的に重要な毒性（不妊症，脱毛症又は Grade 1 のニューロパチーを除く）から回復した患者 12. 心エコー又は MUGA スキャンによる測定で，心臓駆出分が実施医療機関の基準値下限以上の患者 13. 経口薬の投与及び投与継続が可能な患者 14. 実施医療機関の医師により，治験実施計画書（治療及び追跡調査）を積極的に遵守する意思があり，地理的に規定の来院が可能な近隣地に居住していると判断される患者 15. 妊娠する可能性のある女性は，治験薬投与開始前に実施した血清 β-hCG 検査で陰性であること 16. 実施医療機関の標準である効果的な避妊法を用いることに同意した男女 17. 薬力学的解析用に，過去に採取した腫瘍組織（コア生検又はより広範囲の生検）を提出するか，新たに腫瘍組織生検を行うことに同意した患者 18. 治験関連手順開始前に同意説明文書に署名した患者 <u>用量拡大フェーズーCRC コホート（KRAS 及び BRAF 変異）</u> 以下のすべての選択基準（治験実施計画書改訂第 5 版で追加）を満たす患者を登録した． 1. 転移性結腸直腸腺がんであると組織学的又は細胞学的に確定診断された患者 2. 腫瘍に KRAS 又は BRAF 変異が確認されている患者 3. 5-フルオロウラシル（5-FU），オキサリプラチン，イリノテカン及びベバシズマブ（使用可能な場合）の治療歴を有する又は適応対象とならない患者 4. 測定可能な病変を有する患者 5. 同意書署名時に 18 歳以上の男女 6. ECOG Performance status が 0，1 又は 2 7. ヘモグロビン：≧9.0 g/dL，ANC：≧1500/μL 及び血小板数：≧100000/μL 8. AST 及び／又は ALT≦1.5×基準値上限，肝転移を有する患者では≦3×基準値上限（治験実施計画書改訂第 8 版で追加） 9. ビリルビンが基準範囲内．肝転移を有する患者では≦1.5×基準値上限（治験実施計画書改訂第 8 版で追加） 10. 血清クレアチニンが基準範囲内．異常値の場合は，クレアチニン・クリアランス計算値（Cockcroft Gault 式）≧50 mL/min 11. 以前の化学療法，放射線療法又は免疫療法による臨床的に重要な毒性（不妊症，脱毛症又は Grade 1 のニューロパチーを除く）から回復した患者 12. 心エコー又は MUGA スキャンによる測定で，心臓駆出分が実施医療機関の基準値下限以上 13. 経口薬の投与及び投与継続が可能な患者 14. 実施医療機関の医師により，治験実施計画書（治療及び追跡調査）を積極的に遵守する意思があり，地理的に規定の来院が可能な近隣地に居住していると判断される患者 15. 妊娠する可能性のある女性は，治験薬投与開始前に実施した血清 β-hCG 検査で陰性であること 16. 実施医療機関の標準である効果的な避妊法を用いることに同意した男女 17. 薬力学的解析用に，過去に採取した腫瘍組織（コア生検又はより広範囲の生検）を提出するか，新たに腫瘍組織生検を行うことに同意した患者 18. スクリーニング時又はサイクル 1 の Day 1 の投与前及び Day 15±7 日に皮膚パンチ生検を行うことに同意した患者 19. 治験関連手順開始前に同意説明文書に署名した患者

除外基準	用量漸増フェーズ 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した. 1. コントロール不良又は症候性の脳転移を有する患者（脳転移を有し，ステロイド剤の投与がある場合は，ステロイド剤投与が 30 日以上安定していなければならない） 2. 直近 24 週間以内に，急性冠症候群（不安定狭心症，冠動脈血管形成術又はステント留置を含む）の既往歴を有する患者 3. ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラスⅡ，Ⅲ又はⅣの心不全を有する患者（うっ血性心不全患者のみ） 4. 登録時に悪性疾患を有する患者又は悪性疾患の既往歴を有する場合は無病期間が 2 年未満の患者．適切に切除した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん，子宮頸上皮内がん又はステージ A の低グレードの前立腺がんは，診断時期を問わず登録可能とした. 5. 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患者 6. 実施医療機関の医師により試験参加が不適格と判断される，重度の併存症又は状態（活動性の全身感染症及び心室性不整脈を含む）を有する患者 7. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎及び／又は活動性 C 型肝炎の血清学的検査陽性 8. 実施医療機関の医師により治験薬の適切な吸収を妨げると判断される，活動性で難治性の悪心及び嘔吐，慢性胃腸疾患（炎症性腸疾患等）又は広範囲な腸切除（ホイップル手術の治療歴は許容した．） 9. 経口薬投与ができない活動性の胃腸疾患（消化性潰瘍性疾患を含む）又は手術の既往歴を有する患者 10. 静脈での栄養摂取を必要とする患者 11. 妊娠中又は授乳中の女性患者 12. 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法又は抗腫瘍免疫療法を受けた患者 13. 治験薬投与開始前 21 日以内にモノクローナル抗体又はその他の蛋白質若しくはペプチド療法を受けた患者 14. 治験薬投与開始前 14 日以内に低分子標的療法又は抗腫瘍ホルモン療法を受けた患者 15. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法を受けた患者．ただし，照射ポータルが骨髄予備能への影響が 10%以下であれば，放射線療法の終了日を問わず登録可能とした. 16. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術又は治験薬投与開始前 7 日以内に小手術を受けた患者 用量拡大フェーズ－胆道がんコホート 以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した. 1. コントロール不良又は症候性の脳転移を有する患者（脳転移を有し，ステロイド剤の投与がある場合は，ステロイド剤の投与量が 30 日以上安定していなければならない） 2. 直近 24 週間以内に，急性冠症候群（不安定狭心症，冠動脈血管形成術又はステント留置術を含む）の既往歴を有する患者 3. NYHA 心機能分類でクラスⅡ，Ⅲ又はⅣの心不全を有する患者（うっ血性心不全患者のみ） 4. 中枢性漿液性網膜症（CSR）（治験実施計画書改訂第 4 版で追加），CSR の危険因子と考えられるベースラインとして明白な網膜症（治験実施計画書改訂第 4 版で追加）又は網膜静脈閉塞症（RVO）（治験実施計画書改訂第 5 版で追加）の既往を有する患者 5. 登録時に悪性疾患を有する患者，又は悪性疾患の既往歴を有する場合は無病期間が 2 年未満の患者．適切に切除した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん，子宮頸上皮内がん又はステージ A の低グレードの前立腺がんは，診断時期を問わず登録可能とした. 6. 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患者

	7. 実施医療機関の医師により試験参加が不適格と判断される，重度の併存症又は状態（活動性の全身感染症及び心室性不整脈を含む）を有する患者 8. 実施医療機関の医師により治験薬の適切な吸収を妨げると判断される，活動性で難治性の悪心及び嘔吐，慢性胃腸疾患（炎症性腸疾患等）又は広範囲な腸切除（ホイップル手術の治療歴は許容した．） 9. 経口薬投与ができない活動性の胃腸疾患（消化性潰瘍性疾患を含む）又は手術の既往歴を有する患者 10. 静脈での栄養摂取を必要とする患者 11. HIV，B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎の血清学的検査陽性 12. 妊娠中又は授乳中の女性患者 13. 分子促進因子活性化蛋白キナーゼ（MEK）阻害薬による治療歴を有する患者（治験実施計画書改訂第 4 版で追加） 14. 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法又は抗腫瘍免疫療法を受けた患者 15. 治験薬投与開始前 21 日以内にモノクローナル抗体又はその他の蛋白質若しくはペプチド療法を受けた患者 16. 治験薬投与開始前 14 日以内に低分子標的療法又は抗腫瘍ホルモン療法を受けた患者 17. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法を受けた患者．ただし，照射ポータルが骨髄予備能への影響が 10%以下であれば，放射線療法の終了日を問わず登録可能とした． 18. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術又は治験薬投与開始前 7 日以内に小手術を受けた患者 <u>用量拡大フェーズーCRC コホート（KRAS 及び BRAF 変異）</u> 以下のいずれかの基準（治験実施計画書改訂第 5 版で追加）に該当する患者は除外した． 1. コントロール不良又は症侯性の脳転移を有する患者（脳転移を有し，ステロイド剤の投与がある場合は，ステロイド剤の投与量が 30 日以上安定していなければならない） 2. 直近 24 週間以内に，急性冠症候群（不安定狭心症，冠動脈血管形成術又はステント留置を含む）の既往歴を有する患者 3. NYHA 心機能分類でクラスⅡ，Ⅲ又はⅣの心不全を有する患者（うっ血性心不全患者のみ） 4. ベースライン時点で CSR，CSR の危険因子と考えられる明白な網膜症又は RVO の既往を有する患者 5. 登録時に悪性疾患を有する患者，又は悪性疾患の既往歴を有する場合は無病期間が 2 年未満の患者．適切に切除した皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がん，子宮頸上皮内がん又はステージ A の低グレードの前立腺がんは，診断時期を問わず登録可能とした． 6. 患者向け説明文書の内容を理解する，治験参加に同意する，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患者 7. 実施医療機関の医師により試験参加が不適格と判断される，重度の併存症又は状態（活動性の全身感染症及び心室性不整脈を含む）を有する患者 8. 実施医療機関の医師により適切な吸収を妨げると判断される，活動性で難治性の悪心及び嘔吐，慢性胃腸疾患（炎症性腸疾患等）又は広範囲な腸切除（ホイップル手術の治療歴は許容した．） 9. 経口薬投与ができない活動性の胃腸疾患（消化性潰瘍性疾患を含む）又は手術の既往歴を有する患者 10. 静脈での栄養摂取を必要とする患者 11. HIV，B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎の血清学的検査陽性 12. 妊娠中又は授乳中の女性患者 13. MEK 阻害薬による治療歴を有する患者 14. 治験薬投与開始前 21 日以内に化学療法又は抗腫瘍免疫療法を受けた患者 15. 治験薬投与開始前 21 日以内にモノクローナル抗体又はその他の蛋白質若しくはペプチド療法を受けた患者 16. 治験薬投与開始前 14 日以内に低分子標的療法又は抗腫瘍ホルモン療法を受けた患者

	17. 治験薬投与開始前 28 日以内に放射線療法を受けた患者．ただし，照射ポータルが骨髄予備能への影響が 10%以下であれば，放射線療法の終了日を問わず登録可能とした． 18. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術又は治験薬投与開始前 7 日以内に小手術を受けた患者
被験薬 用量及びロット番号	Binimetinib：円形及びカプセル型経口用錠剤．両剤型の錠剤とも，binimetinib，[redacted]を含有する．円形錠剤は，黄色，凸状で，5 mg，10 mg 及び 20 mg の含量がある．カプセル型錠剤は，褐色，凸状，カプセル型で，10 mg，15 mg 及び 20 mg の含量がある． ロット番号： · binimetinib 円形錠剤 5 mg（DP-ARR07-130-C，DP-ARR07-130-D） · binimetinib 円形錠剤 10 mg（DP-ARR08-107-B，DP-ARR08-154-A） · binimetinib 円形錠剤 20 mg （DP-ARR07-170-B，DP-ARR08-156-A） · binimetinib カプセル型錠剤 10 mg（DP-ARR09-136-A） · binimetinib カプセル型錠剤 15 mg（DP-ARR09-137-A，DP-ARR09-137-B，DP-ARR10-139-A，DP-ARR10-139-B） · binimetinib カプセル型錠剤 20 mg（DP-ARR09-138-A，DP-ARR10-122-A）
投与方法	Binimetinib は，食事の有無は問わず，被験者自身で水とともに経口投与した．Binimetinib は 12±2 時間の間隔を空けて BID 投与した． 用量漸増フェーズ：用量レベル 1（30 mg BID）から開始し，21 日間サイクルで以下のとおり投与した． · サイクル 1：Day 1 に binimetinib を単回投与後，Day 2 から Day 21 まで BID 連日投与 · その後のサイクル：binimetinib を 21 日間，BID 連日投与 その後のコホートでは評価可能被験者 3 名以上を登録し，用量レベルを漸増（45 mg BID，60 mg BID，80 mg BID）し，MTD が決定されるまで継続した． 用量拡大フェーズ：サイクル 1 の Day 1 から binimetinib を用量漸増フェーズで決定された MTD で BID 連日投与することとした．各サイクルの期間は 21 日間とした．用量拡大フェーズの binimetinib の用量は，必要に応じて，所定の減量レベル（45 mg BID，30 mg BID，20 mg BID）に減量可能とした．
治験期間	投与中止基準に 1 つ以上該当するまで binimetinib の投与を継続した．
併用療法	全般的に，binimetinib は臨床関連薬物との薬物相互作用の可能性は低いと考えられている．投与期間中，併用薬は，標準的医療行為に従って実施医療機関の医師の判断で投与することとした．ただし，実施医療機関の医師は，併用薬は慎重に処方することとし，処方すべきかが確信できない場合には，治験依頼者に確認することとした． Binimetinib では，制吐薬の定期的な前投与は不要であった． ビスホスホネートは，サイクル 1 の Day 1 以前に開始され，投与が 30 日以上安定していれば許容した． 治験期間中は以下の薬剤の使用を禁止した． · 生物反応調節剤若しくは免疫反応調節剤又はがんに対する細胞毒性療法 · 治験薬及び治験医療機器 · 放射線療法（病巣の緩和放射線療法を含む） · 疾患治療のためのコルチコステロイド療法
評価基準	有効性： 腫瘍評価［測定可能病変を有する被験者における，固形がんの治療効果判定規準（RECIST）第 1.1 版を用いた，放射線及び／又は臨床的測定（該当する場合）による腫瘍反応及び進行の判定，血清腫瘍マーカーの測定及び陽電子放射断層撮影法（PET）スキャンによる腫瘍反応の評価（用量拡大フェーズ－胆道がんコホートのみ）］，生存データの収集（用量拡大フェーズのみ），並びに体重及び除脂肪体重データの収集を評価した．

	薬物動態： 静脈血を採取し，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合したバリデーション済みの定量的な液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて，血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度を測定した．各被験者の血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度データは，実際の投与及び採血時間を用いて，ノンコンパートメント解析により解析した（Phoenix WinNonlin®，Version 6.3）．すべての薬物動態評価日において，最高血漿中濃度（Cmax）及び投与量で補正した Cmax（Cmax/D），最初の最高血漿中濃度到達時間（Tmax），薬物投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC8h）及び投与量で補正した AUC8h（AUC8h/D），並びに AUC8h の binimetinib に対する AR00426032 の比（Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme：胆道がんコホートの指定外のサイト及び CRC コホートの全サイトの検体採取スケジュール）又は投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUCtau）の binimetinib に対する AR00426032 の比（MRAUC）（Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme：用量漸増フェーズの全サイト及び胆道がんコホートの指定サイトの検体採取スケジュール）及び Cmax の binimetinib に対する AR00426032 の比（MRCmax）を算出した．Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme のサイクル 1 の Day 15 のみに，AUC8h の蓄積比（RAUC）及び Cmax の蓄積比（RCmax）を算出した． 利用可能な血漿検体において，binimetinib の AR00426032 プロファイルも検討した． 薬力学： 静脈血を採取し，循環血中のサイトカイン，成長因子，シェディングした受容体及びその他の分析物のレベルを測定し，また遺伝子変異の検出に血液が腫瘍組織の代替として利用できるかどうかを血液から抽出したデオキシリボ核酸（DNA）を用いて関連する成長因子経路遺伝子の変異を判定した．皮膚パンチ生検検体（用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズ-CRC コホートのみ）を採取し，増殖マーカー，アポトーシスマーカー及び関連する成長因子経路蛋白質の発現又はリン酸化状態の変化量，並びに細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）活性により制御される mRNA レベルを測定した．過去又は投与前に新たに採取した腫瘍組織（用量漸増フェーズではオプション，用量拡大フェーズでは必須）により，適宜，関連する成長因子経路遺伝子の変異，MEK 経路蛋白質，その他の成長因子経路及びサイトカイン蛋白質，並びに関連する mRNA の発現又はリン酸化状態を評価した．投与後の腫瘍生検（KRAS 変異 CRC コホートでは≧5 名が必須，BRAF 変異 CRC コホートではオプション）により，増殖マーカー，アポトーシスマーカー及び関連する成長因子経路蛋白質の発現又はリン酸化状態の変化量，並びに ERK 活性により制御される mRNA レベルを測定した． 安全性： 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学検査及び尿検査），ECOG PS，理学的検査，バイタルサイン，眼科学的検査，心電図及び心エコー（ECHO）又は MUGA スキャンを実施した．オプションとしての骨格筋生検も，血漿中クレアチンキナーゼ（CK）が増加した被験者 5 名を上限に必須とすることとした．治験依頼者及び実施医療機関の医師のレビュー用の記録として提供するための発疹及び眼などを含む写真撮影を許容した．
統計的手法	解析対象集団： Safety Population には，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者を含めた． Efficacy Evaluable Population には，Safety Population の中でベースライン時に 1 つ以上の測定可能な病変があり，かつベースライン後に 1 回以上の疾患評価を受けたすべての被験者を含めた．死亡，臨床的若しくは放射線学的進行性疾患又は有害事象のため，ベースライン後の最初の疾患評価前に治験薬の投与を中止した被験者も Efficacy Evaluable Population に含めた． Pharmacokinetic Population には，Safety Population の中で治験薬投与後に薬物動態解析用採血を 1 回以上行い，かつ関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた． Serum Pharmacodynamic Population には，Safety Population の中で治験薬投与後に

	薬力学的解析用血清検体を 1 つ以上採取し，かつ関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた． Skin/Hair Pharmacodynamic Population には，Safety Population の中で治験薬投与後に薬力学的解析用の皮膚又は毛髪の検体を 1 つ以上採取し，関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた． Tumor Tissue Pharmacodynamic Population には，Safety Population の中で薬力学的解析用の腫瘍検体を 1 つ以上採取し，かつ関連する分析結果が得られたすべての被験者を含めた． 有効性： 奏効及び奏効期間（DOR）の解析は，Efficacy Evaluable Population を用いて行った．無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS），安定期間，並びに体重及び除脂肪体重の変化の解析は，Safety Population を用いて行った．測定可能病変を有する被験者における腫瘍反応は，固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版を用いて，実施医療機関の医師が評価した．DOR は，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した被験者において，CR/PR が最初に確認された日から死亡日（理由は問わない）又は PD が記録された日までの期間と定義した．PFS 及び OS は，用量拡大フェーズの被験者で算出した．PFS は，binimetinib の投与開始日から死亡日（理由は問わない）又は放射線及び／又は臨床／症状で PD が記録された日までの期間と定義した．OS は，binimetinib の投与開始日から死亡日（理由は問わない）までの期間と定義した．腫瘍マーカーのレベルは一覧表とし，適宜，総合効果の評価に含めた．有効性解析は，適宜，投与群別に示したが，投与群間の正式な比較は行わなかった．胆道がんコホートの被験者における 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose（[^{18}F]-FDG）PET 又は PET コンピュータ断層撮影（CT）スキャンの結果を一覧表に示した．体重，並びに体重のベースラインからの変化量及び変化率を一覧表に示した．体重のベースラインからの変化率の最大値を要約統計により要約した［被験者数，平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値及び最大値］．除脂肪体重は，腫瘍評価で取得した腹部 CT スキャンを用いて，独立の臨床医が評価し，絶対値で示した．ベースラインからの変化量及び変化率を一覧表に示した．ベースラインからの変化率の最大値を要約統計により要約した（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値）． 薬物動態： 薬物動態の解析は，Pharmacokinetic Population のすべての被験者を用いて行った．血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度は，投与群別に，投与前（トラフ）濃度も含め，すべての予定測定時点で，要約統計［被験者数，算術平均値，SD，変動係数（CV），幾何平均値，幾何 SD，幾何 CV，最小値，中央値及び最大値］により要約した．薬物動態パラメータは，評価対象，投与群，サイクル及び試験日別に，要約統計（被験者数，算術平均値，SD，CV，幾何平均値，幾何 SD，幾何 CV，最小値，中央値及び最大値）により要約した．Binimetinib の用量比例性を評価するため，すべての用量レベルにおける各被験者の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び Cmax を用いて回帰分析を行った．サイクル 1 の Day 15 の試験フェーズ及び被験者集団間の binimetinib 及び AR00426032 の曝露量の比較は，混合効果モデルを用いた分散分析（ANOVA）により解析した．被験者は，用量拡大フェーズ－胆道がんコホート，KRAS 変異 CRC コホート及び BRAF 変異 CRC コホートのそれぞれで併合した．投与量で補正した AUC（AUC/D）及び Cmax の幾何平均値比の 90%信頼区間（CI）を算出した．薬物動態評価用検体を用いて，binimetinib の AR00426032 の薬物動態を評価した．薬物動態パラメータと薬力学，有効性又は安全性データとの相関性については評価しなかった． 薬力学： 血清中バイオマーカー： 血清の薬力学解析は，Serum Pharmacodynamic Population を用いて行った．腫瘍壊死因子アルファ（TNFα），C-反応性蛋白（CRP），インターフェロン（IFN），インターロイキン（IL）-10，IL-12p70，IL-1β，IL-6 及び IL-8 の血清中濃度を評価した．循環血中 DNA の変異の評価は行わなかった．各評価時点

	のベースラインからの変化量及び変化率を算出した．絶対値でのレベル，並びにベースラインからの変化量及び変化率を被験者別に一覧表に示した．TNFαのみ，追加解析を行った．Serum Pharmacodynamic Population で，薬力学解析用検体の採取前に binimetinib を連続 5 日以上投与された被験者を対象に，TNFαの絶対値でのレベル，並びにベースラインからの変化量及び変化率を投与群別及び用量群別に，要約統計（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値）により要約した． 皮膚バイオマーカー： 皮膚の薬力学解析は，Skin/Hair Pharmacodynamic Population を用いて行った．毛包の解析は行わなかった．Ki67，リン酸化 ERK（pERK）及びリン酸化 MEK（pMEK）の発現は皮膚で評価した．解析結果は，被験者別に一覧表に示した．Ki67 及び pERK の追加解析を行った．Skin/Hair Pharmacodynamic Population における結果を投与群別及び用量群別に，要約統計（被験者数，平均値，SD，中央値，最小値，最大値）により要約した． 腫瘍バイオマーカー： 腫瘍組織の薬力学解析は，Tumor Tissue Pharmacodynamic Population を用いて行った．変異及びホスファターゼ・テンシン・ホモログ（PTEN）の発現を評価し，結果を一覧表に示した．関連する蛋白質及び mRNA の発現レベル及び／又はリン酸化状態の解析は行わなかった．Tumor Tissue Pharmacodynamic Population におけるベースライン時の結果を投与群別及び用量群別に，要約統計（被験者数，割合）により要約した． <u>安全性</u>： 安全性解析は，Safety Population のすべての被験者を用いて行った．有害事象名及び重篤な有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 12.0 を用いて，基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）に読み替えた．有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE）ver. 3.0 を用いて実施医療機関の医師が評価した．注目すべき有害事象は，眼の関連事象，限局性浮腫の関連事象及び発疹の関連事象の 3 つの関連事象により補足した．有害事象（DLT を含む）は，投与群別に要約統計により要約した．心電図の解析は，心電図パラメータの 3 回の平均値を予定測定時点での観測値とした．心電図パラメータの変化量及び臨床検査値の変化量を要約した．投与群別の要約表に加え，特定の安全性パラメータについて用量群別の併合した安全性データの要約も示した．

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）

（用量漸増フェーズ）

Procedure or Assessment	Pre-study	Cycle 1 Day in Cycle				Subsequent Cycles Day in Cycle	Follow-up		
		1	2	8 ± 1 day	15 ± 1 day	1	Treatment Discontinuation Visit	Safety Interview 30 days ± 3 days	Follow-up Q6W ± 1 week[14]
Informed Consent	X[1]								
Medical History	X[1,4]								
Signs and Symptoms	X[3]	X							
Confirmation of Malignancy	X[1,4]								
Prior Treatments	X[1]								
Demographics	X[1]								
Cardiac Ejection Fraction	X[1]								
Physical Examination	X[3]	X[16]				X[16]	X		
Ophthalmic Examination	X[3,24]					X[16,25,29]	X[29]		
Body Weight	X[4]	X[16]				X[16]	X		
ECOG PS	X[4]	X[16]				X[16]	X		
Hematology and Coagulation[5,7]	X[3]	X[16]		X	X	X[16]	X		
Clinical Chemistry[6]	X[3]	X[16]		X	X	X[16]	X		
Pregnancy Test[8]	X[3]	X[16]				X[9,16]	X		
Urinalysis[26]	X[3]	X[16]				X[16]			
Tumor Assessments (including Tumor Markers)[23]	X[2]					Cycle 2 Day 21 (± 7 days), Cycle 4 Day 21 (± 7 days) and every 2 cycles (± 7 days) thereafter	X[13]		X
Triplicate ECG[10]	X[3]	X		X	X	X	X		
PK Blood Sample[11]		X	X		X	X[20]			
PD Blood Sample[12]	X[3,18]	X[18]		X	X	X			
Skin Punch Biopsy	X[1]				X[17,22,28]				
Tumor Biopsy[21]	X[3]				X[22]				
Study Medication - Dispense and/or Assess Compliance		X[19]	X[7]	X	X	X			
AEs[27]		Review on an ongoing basis					X	X	X[15]
Concomitant Medications	X[4]	Review on an ongoing basis					X		

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 1）

（用量漸増フェーズ）

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ANP = atrial natriuretic peptide; aPTT = activated partial prothrombin time; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; BNP = brain natriuretic peptide; BUN = blood urea nitrogen; CK = creatine kinase; CR = complete response; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; INR = international normalized ratio; LDH = lactate dehydrogenase; OCT = optical coherence tomography; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); pH = hydrogen ion concentration; PO = oral(ly); PR = partial response; proBNP = prohormone brain natriuretic peptide; PS = performance status; Q6W = every 6 weeks; SAE = serious adverse event; WBC = white blood cell(s)

[1] Performed within 30 days of Day 1 dosing.
[2] Performed within 21 days of Day 1 dosing.
[3] Performed within 14 days of Day 1 dosing.
[4] Performed within 7 days of Day 1 dosing.
[5] Hemoglobin, hematocrit, platelets, WBC, neutrophils, lymphocytes, INR/prothrombin time, aPTT.
[6] Sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN/urea, creatinine, calculated creatinine clearance (Cockcroft and Gault) if indicated, total protein, albumin, alkaline phosphatase, AST, ALT, total bilirubin (with indirect bilirubin if total is abnormal), troponin (I or T), calcium, phosphorus, CK (with isoenzymes every 3 weeks if total is elevated), BNP (or proBNP or ANP), LDH and aldolase.
[7] Patient was to begin BID dosing and self-administer the evening PO dose of ARRY-438162 with water, irrespective of food, 12 ± 2 hours after the morning dose.
[8] For women of childbearing potential only; serum or urine test.
[9] Every other cycle only.
[10] Triplicate ECGs (3 serial, resting and supine 12-lead ECGs conducted within approximately 5 to 10 minutes total time) predose and 1 to 2 hours postdose (± 15 minutes).
[11] PK sample time points: See Table 6.
[12] All PD samples were to be taken predose.
[13] Only if was indicated to assess disease.
[14] If the patient was responding (PR or CR) when stopping protocol therapy, the patient was to be followed until disease progression was documented or until the initiation of the first subsequent anticancer therapy.
[15] Related SAEs only.
[16] Procedure did not have to be repeated if was performed within 96 hours from Day 1 of each cycle.
[17] Skin punch biopsy was to be obtained 4 to 6 hours postdose, as specified in the Laboratory Manual.
[18] Two predose PD blood samples were to be collected on separate days during Screening (within 14 days of Day 1), or 1 during Screening and 1 on Day 1.
[19] No evening PO dose of ARRY-438162 was to be administered.
[20] Cycles 2 through 8 predose PK only.
[21] Only for patients with accessible lesions who had consented to pre- and postdose tumor biopsies.
[22] Biopsy on Day 15 was to be performed only if patient had had at least 5 consecutive days of uninterrupted dosing of ARRY-438162 up to and including the morning dose on the day the biopsy was to be performed; otherwise, biopsy was to be performed when this criterion had been fulfilled.
[23] PR/CR was to be confirmed by repeat disease assessment studies performed no less than 4 weeks after the criteria for PR/CR were first met to qualify as a PR/CR.
[24] A fluorescence dye examination was to be performed with the complete ophthalmic examination (visual acuity, a vitreous examination, slit-lamp examination, lens examination, fundoscopy, tonometry and OCT).
[25] Performed on Cycle 2 Day 1, followed by every other cycle only.
[26] Myoglobin, color, appearance, specific gravity, pH, protein, glucose, ketones, blood, nitrite, urobilinogen, leukocyte esterase and microscopy.
[27] Photos, including but not limited to, of rash and eyes were permitted to be taken to provide documentation for review by the Sponsor and Investigator.
[28] Record the time of biopsy.
[29] If new retinal abnormalities (abnormalities not observed at the last assessment) were noted on the complete ophthalmic exam, a fluorescence dye examination was to be performed.

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 2）

（用量拡大フェーズ－胆道がんコホート）

Procedure or Assessment	Pre-study	Cycle 1 Day in Cycle			Subsequent Cycles Day in Cycle	Follow-up		
		1	8 ± 1 day	15 ± 1 day	1	Treatment Discontinuation Visit	Safety Interview 30 days ± 3 days	Follow-up Q6W ± 1 week[14]
Informed Consent	X[1]							
Medical History	X[1]							
Signs and Symptoms	X[3]	X						
Confirmation of Disease	X[1]							
Prior Treatments	X[1,4]							
Demographics	X[1]							
Cardiac Ejection Fraction	X[1]							
Physical Examination	X[3]	X[16]			X[16]	X		
Ophthalmic Examination	X[3,22]				X[16,25,30]	X[30]		
Body Weight	X[4]	X[16]			X[16]	X		
ECOG PS	X[4]	X[16]			X[16]	X		
Hematology and Coagulation[5]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]	X		
Clinical Chemistry[6]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]	X		
Urinalysis[24]	X[3]	X[16]			X[16]			
Pregnancy Test[8]	X[3]	X[16]			X[9,16]	X		
Tumor Assessments (including Tumor Markers)[21]	X[2]				Cycle 2 Day 21 (± 7 days), Cycle 4 Day 21 (± 7 days) and every 2 cycles (± 7 days) thereafter	X[13]		X
[^{18}F]-FDG PET or PET-CT Scans[23]	X[3]				Cycle 2 Day 21 (± 7 days)			
Triplicate ECG[10,29]	X[3]	X	X	X	X	X		
PK Blood Sample[11,29]		X[18,19]	X[19]	X[18,19]	X[20]			
PD Blood Sample[12]	X[3,17]	X[17]	X	X	X			
Tumor Biopsy[26]	X[3]			X[27]				
Study Medication - Dispense and/or Assess Compliance		X[7]	X	X	X			
AEs[28]		Review on an ongoing basis				X	X	X[15]
Concomitant Medications	X	Review on an ongoing basis				X		

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 3）

（用量拡大フェーズ－胆道がんコホート）

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ANP = atrial natriuretic peptide; aPTT = activated partial prothrombin time; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; BNP = brain natriuretic peptide; BUN = blood urea nitrogen; CK = creatine kinase; CR = complete response; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; [^{18}F]-FDG = 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose; INR = international normalized ratio; LDH = lactate dehydrogenase; OCT = optical coherence tomography; PD = pharmacodynamic(s); PET = positron emission tomography; PK = pharmacokinetic(s); pH = hydrogen ion concentration; PO = oral(ly); PR = partial response; proBNP = prohormone brain natriuretic peptide; PS = performance status; Q6W = every 6 weeks; SAE = serious adverse event; WBC = white blood cell(s)

[1] Performed within 30 days of Day 1 dosing.
[2] Performed within 21 days of Day 1 dosing.
[3] Performed within 14 days of Day 1 dosing.
[4] Performed within 7 days of Day 1 dosing.
[5] Hemoglobin, hematocrit, platelets, WBC, neutrophils, lymphocytes, INR/prothrombin time, aPTT.
[6] Sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN/urea, creatinine, calculated creatinine clearance (Cockcroft and Gault) if indicated, total protein, albumin, alkaline phosphatase, AST, ALT, total bilirubin (with indirect bilirubin if total is abnormal), troponin (I or T), calcium, phosphorus, CK (with isoenzymes every 3 weeks if total is elevated), BNP (or proBNP or ANP), LDH and aldolase.
[7] Patient was to begin BID dosing and self-administer the evening PO dose of ARRY-438162 with water, irrespective of food, 12 ± 2 hours after the morning dose.
[8] For women of childbearing potential only; serum or urine test.
[9] Every other cycle only.
[10] Triplicate ECGs (3 serial, resting and supine 12-lead ECGs conducted within approximately 5 to 10 minutes total time) predose and 1 to 2 hours postdose (± 15 minutes).
[11] PK sample time points: for selected sites that followed the Extended PK Sampling Scheme, see Table 6; for selected sites that followed the Limited PK Sampling Scheme, see Table 7.
[12] All PD samples were to be taken predose.
[13] Only if was indicated to assess disease.
[14] If the patient had not progressed when stopping protocol therapy, the patient was to be followed until disease progression was documented or until the initiation of the first subsequent anticancer therapy; follow-up was to continue to document all subsequent anticancer therapies and the date of death.
[15] Related SAEs only.
[16] Procedure did not have to be repeated if was performed within 96 hours from Day 1 of each cycle.
[17] Two predose PD blood samples were to be collected on separate days during Screening (within 14 days of Day 1), or 1 during Screening and 1 on Day 1.
[18] Selected sites that followed the Extended PK Sampling Scheme, Table 6.
[19] Selected sites that followed the Limited PK Sampling Scheme, Table 7.
[20] Cycles 2 through 8 predose PK only.
[21] PR/CR was to be confirmed by repeat disease assessment studies performed no less than 4 weeks after the criteria for PR/CR were first met to qualify as a PR/CR.
[22] A fluorescence dye examination was to be performed with the complete ophthalmic examination (visual acuity, a vitreous examination, slit-lamp examination, lens examination, fundoscopy, tonometry and OCT).
[23] Performed on Cycle 2 Day 1 followed by every other cycle only.
[24] Myoglobin, color, appearance, specific gravity, pH, protein, glucose, ketones, blood, nitrite, urobilinogen, leukocyte esterase and microscopy.
[25] The same scanning method was to be used at both timepoints.
[26] Only for patients with accessible lesions who had consented to pre- and postdose tumor biopsies.
[27] Biopsy on Day 15 was to be performed only if patient had had at least 5 consecutive days of uninterrupted dosing of ARRY-438162 up to and including the morning dose on the day the biopsy was to be performed; otherwise, biopsy was to be performed when this criterion had been fulfilled.
[28] Photos, including but not limited to, of rash and eyes were permitted to be taken to provide documentation for review by the Sponsor and Investigator.
[29] If a patient did not receive study drug on a day when PK blood samples and postdose ECG measurements were to be scheduled, PK blood samples and postdose ECG measurements were not to be collected.
[30] If new retinal abnormalities (abnormalities not observed at the last assessment) were noted on the complete ophthalmic exam, a fluorescence dye examination was to be performed.

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 4）

［用量拡大フェーズ－結腸直腸がんコホート（KRAS 及び BRAF 変異）］

Procedure or Assessment	Pre-study	Cycle 1 Day in Cycle			Subsequent Cycles Day in Cycle			Follow-up		
		1	8 ± 1 day	15 ± 1 day	1	8 ± 1 day	15 ± 1 day	Treatment Discontinuation Visit	Safety Interview 30 days ± 3 days	Follow-up Q6W ± 1 week[14]
Informed Consent	X[1]									
Medical History	X[1]									
Signs and Symptoms	X[3]	X								
Confirmation of Disease	X[1]									
Prior Treatments	X[1,4]									
Demographics	X[1]									
Cardiac Ejection Fraction[30]	X[1]				X[16,31]			X		
Physical Examination	X[3]	X[16]			X[16]			X		
Ophthalmic Examination	X[5,20]				X[16,21,29]			X[29]		
Body Weight	X[4]	X[16]			X[16]			X		
ECOG PS	X[4]	X[16]			X[16]			X		
Hematology and Coagulation[7]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]			X		
Clinical Chemistry[6]	X[3]	X[16]	X	X	X[16]	X[32]	X[33]	X		
Urinalysis[22]	X[3]	X[16]			X[16]					
Pregnancy Test[8]	X[3]	X[16]			X[9,16]			X		
Tumor Assessments (including CEA Tumor Marker)[19]	X[2]				Cycle 2 Day 21 (± 7 days), Cycle 4 Day 21 (± 7 days) and every 2 cycles (± 7 days) thereafter			X[13]		X
Triplicate ECG[10,26]	X[3]	X	X	X	X			X		
PK Blood Sample[11,26]		X	X	X	X[18]					
PD Blood Sample[12]	X[3,17]	X[17]	X	X[27]	X					
Skin Punch Biopsy[28]	X[3]			X[24,28]						
Tumor Biopsy[23]	X[3]			X[24]						
Study Medication - Dispense and/or Assess Compliance		X[7]	X	X	X					
AEs[25]		Review on an ongoing basis						X	X	X[15]
Concomitant Medications	X	Review on an ongoing basis						X		

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（ARRAY-162-111 試験）（続き 5）

［用量拡大フェーズ－結腸直腸がんコホート（KRAS 及び BRAF 変異）］

Abbreviations: AE = adverse event; ALT = alanine aminotransferase; ANP = atrial natriuretic peptide; aPTT = activated partial prothrombin time; AST = aspartate aminotransferase; BID = twice daily; BNP = brain natriuretic peptide; BUN = blood urea nitrogen; CEA = carcinoembryonic antigen; CHF = congestive heart failure; CK = creatine kinase; CR = complete response; ECG = electrocardiogram; ECHO = echocardiogram; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; INR = international normalized ratio; LDH = lactate dehydrogenase; LVEF = left ventricular ejection fraction; MUGA = multi-gated acquisition; OCT = optical coherence tomography; PD = pharmacodynamic(s); PK = pharmacokinetic(s); pH = hydrogen ion concentration; PO = oral(ly); PR = partial response; proBNP = prohormone brain natriuretic peptide; PS = performance status; Q6W = every 6 weeks; SAE = serious adverse event; WBC = white blood cell(s)

[1] Performed within 30 days of Day 1 dosing.
[2] Performed within 21 days of Day 1 dosing.
[3] Performed within 14 days of Day 1 dosing.
[4] Performed within 7 days of Day 1 dosing.
[5] Hemoglobin, hematocrit, platelets, WBC, neutrophils, lymphocytes, INR/prothrombin time, aPTT.
[6] Sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN/urea, creatinine, calculated creatinine clearance (Cockcroft and Gault) if indicated, total protein, albumin, alkaline phosphatase, AST, ALT, total bilirubin (with indirect bilirubin if total is abnormal), troponin (I or T), calcium, phosphorus, CK (with isoenzymes every 3 weeks if total is elevated), BNP (or proBNP or ANP), LDH and aldolase.
[7] Patient was to begin BID dosing and self-administer the evening PO dose of ARRY-438162 with water, irrespective of food, 12 ± 2 hours after the morning dose.
[8] For women of childbearing potential only; serum or urine test.
[9] Every other cycle only.
[10] Triplicate ECGs (3 serial, resting and supine 12-lead ECGs conducted within approximately 5 to 10 minutes total time) predose and 1 to 2 hours postdose (± 15 minutes).
[11] PK sample time points: See Limited PK Sampling Scheme. See Table 6.
[12] PD samples were to be taken predose.
[13] Only if was indicated to assess disease.
[14] If the patient had not progressed when stopping protocol therapy, the patient was to be followed until disease progression was documented or until the initiation of the first subsequent anticancer therapy; follow-up was to continue to document all subsequent anticancer therapies and the date of death.
[15] Related SAEs only.
[16] Procedure did not have to be repeated if was performed within 96 hours from Day 1 of each cycle.
[17] Two predose PD blood samples were to be collected on separate days during Screening (within 14 days of Day 1), or 1 during Screening and 1 on Day 1.
[18] Cycles 2 through 8 predose PK only, except Day 1 of Cycle 3. See Table 7.
[19] PR/CR was to be confirmed by repeat disease assessment studies performed no less than 4 weeks after the criteria for PR/CR were first met to qualify as a PR/CR.
[20] A fluorescence dye examination was to be performed with the complete ophthalmic examination (visual acuity, a vitreous examination, slit-lamp examination, lens examination, fundoscopy, tonometry and OCT).
[21] Performed on Cycle 2 Day 1 followed by every other cycle only.
[22] Myoglobin, color, appearance, specific gravity, pH, protein, glucose, ketones, blood, nitrite, urobilinogen, leukocyte esterase and microscopy.
[23] Only for patients with accessible lesions who had consented to pre- and postdose tumor biopsies.
[24] Biopsy on Day 15 was to be performed only if patient had had at least 5 consecutive days of uninterrupted dosing of ARRY-438162 up to and including the morning dose on the day the biopsy was to be performed; otherwise, biopsy was to be performed when this criterion had been fulfilled.
[25] Photos, including but not limited to, of rash and eyes were permitted to be taken to provide documentation for review by the Sponsor and Investigator.
[26] If a patient did not receive study drug on a day when PK blood samples and postdose ECG measurements were to be scheduled, PK blood samples and postdose ECG measurements were not to be collected.
[27] Two samples were to be taken: 1 predose and 1 at 2 to 4 hours postdose (± 30 minutes).
[28] Biopsy was to be obtained 2 to 4 hours postdose as specified in the Laboratory Manual, including recording the time of biopsy.
[29] If new retinal abnormalities (abnormalities not observed at the last assessment) were noted on the complete ophthalmic exam, a fluorescence dye examination was to be performed.
[30] Patients who developed signs/symptoms of CHF at any point during the study were required to have an evaluation of LVEF measurements by ECHO or MUGA.
[31] Was to be performed in Cycle 2; then every 3 cycles through Cycle 11 (i.e., Cycles 5, 8 and 11); and every 4 cycles thereafter (i.e., Cycles 15, 19, etc.).
[32] Liver function monitoring (i.e., ALT, AST, total bilirubin) was to be performed in Cycles 2 through 4 only, or more frequently if clinically indicated.
[33] Liver function monitoring (i.e., ALT, AST, total bilirubin) was to be performed in Cycle 2 only, or more frequently if clinically indicated.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Table 1，Table 2，Table 3］

2.7.6.7.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-3 に示した.

評価可能な被験者最大 95 名を登録する計画とした［用量漸増フェーズ：30 名，用量拡大フェーズ：最大約 65 名（胆道がんコホート：25 名，KRAS 変異 CRC コホート：25 名，BRAF 変異 CRC コホート：15 名）］.

合計 93 名を以下のフェーズに登録した.

- 用量漸増フェーズ：19 名（30 mg BID コホート，45 mg BID コホート及び 80 mg BID コホート：各 4 名，60 mg BID コホート：7 名）
- 用量拡大フェーズ：74 名
  - 胆道がんコホート：28 名（60 mg BID コホート）
  - KRAS 変異 CRC コホート：31 名（60 mg BID コホート：6 名，45 mg BID コホート：25 名）
  - BRAF 変異 CRC コホート：15 名（45 mg BID コホート）

登録した 93 名のすべての被験者に binimetinib が投与され，Safety Population の対象とした. Efficacy Evaluable Population に 91 名（98%），Pharmacokinetic Population に 89 名（96%），Tumor Tissue Pharmacodynamic Population に 85 名（91％），Serum Pharmacodynamic Population に 78 名（84%）及び Skin/Hair Pharmacodynamic Population に 33 名（35%）を対象とした.

93 名のうち 77 名（83%）が PD により binimetinib の投与中止となり，その内訳は 58 名（62%）が放射線学的に，19 名（20%）は臨床／症状により PD とされた．その他の被験者の治験薬の中止理由は，忍容できない有害事象又は binimetinib の忍容性不良が 12 名（13%），実施医療機関の医師の判断が 3 名（3%）（治療のベネフィットなし 1 名，コンプライアンス違反 1 名及び登録基準違反 1 名）及び 21 日以上の投与中断が 1 名（1%）であった.

表 2.7.6.7-3　被験者の内訳（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：All Enrolled Patients

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
Safety Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	28 (100)	6 (100)	25 (100)	15 (100)	93 (100)
Efficacy Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	28 (100)	6 (100)	23 (92)	15 (100)	91 (98)
PK Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	27 (96)	6 (100)	23 (92)	14 (93)	89 (96)
Serum PD Population	4 (100)	4 (100)	7 (100)	1 (25)	21 (75)	6 (100)	22 (88)	13 (87)	78 (84)
Skin/Hair PD Population	4 (100)	3 (75)	7 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16 (64)	3 (20)	33 (35)
Tumor Tissue PD Population	3 (75)	3 (75)	5 (71)	3 (75)	25 (89)	6 (100)	25 (100)	15 (100)	85 (91)
Off Treatment	4 (100)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	28 (100)	6 (100)	25 (100)	15 (100)	93 (100)
Disease Progression (Radiological)	2 (50)	1 (25)	6 (86)	2 (50)	15 (54)	4 (67)	18 (72)	10 (67)	58 (62)
Disease Progression (Clinical or Symptomatic)	2 (50)	2 (50)	1 (14)	1 (25)	7 (25)	1 (17)	2 (8)	3 (20)	19 (20)
Nontolerated AEs or Failure to Tolerate ARRY-438162	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	5 (18)	1 (17)	3 (12)	2 (13)	12 (13)
Investigator Decision	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	3 (3)
Delay of 21+ Days to Start of Any Subsequent Treatment Cycle	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; PD = pharmacodynamics(s); PK = pharmacokinetic(s)

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Table 9］

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 2.7.6.7-4 に示した．

93 名のすべての被験者のうち，36 名（39%）は女性，57 名（61%）は男性であり，用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズーCRC コホートでは男性の割合が高かったが，用量拡大フェーズー胆道がんコホートでは女性の割合が高かった．登録した女性のうち 30 名（83%）は，妊娠の可能性はないと判断された．被験者のうち 80 名（86%）が白人であった．被験者全体の年齢の中央値は 58 歳（30～86 歳）であった．年齢の中央値は，他のコホート（55～59 歳）と比較して，用量漸増フェーズの 30 mg BID コホートではわずかに低く（47 歳），用量拡大フェーズー胆道がんコホートではわずかに高かった（64 歳）．被験者全体の体重の中央値は 75.6 kg（45.3～158.8 kg）であった．体重の中央値は，他のコホート（74.6～84.6 kg）と比較して，用量漸増フェーズの 45 mg BID コホート及び用量拡大フェーズー胆道がんコホートではわずかに低かった（それぞれ 65.9 kg 及び 68.9 kg）．

表 2.7.6.7-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Safety Population

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Characteristics Statistic	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
Gender									
Female	1 (25)	0 (0)	1 (14)	2 (50)	16 (57)	3 (50)	8 (32)	5 (33)	36 (39)
Male	3 (75)	4 (100)	6 (86)	2 (50)	12 (43)	3 (50)	17 (68)	10 (67)	57 (61)
Race									
Asian	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Black/African American	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	2 (8)	2 (13)	7 (8)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	3 (3)
White	4 (100)	4 (100)	5 (71)	4 (100)	22 (79)	6 (100)	23 (92)	12 (80)	80 (86)
Ethnicity									
Hispanic Or Latino	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)	0 (0)	2 (8)	1 (7)	8 (9)
Not Hispanic Or Latino	3 (75)	4 (100)	7 (100)	4 (100)	23 (82)	6 (100)	22 (88)	14 (93)	83 (89)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	2 (2)
Child-bearing Potential									
Surgically Sterile	1 (25)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	3 (11)	2 (33)	2 (8)	1 (7)	10 (11)
Post Menopausal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	9 (32)	1 (17)	4 (16)	4 (27)	20 (22)
Of Child-Bearing Potential	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (14)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	6 (6)
Not Applicable	3 (75)	4 (100)	6 (86)	2 (50)	12 (43)	3 (50)	17 (68)	10 (67)	57 (61)

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Characteristics Statistic	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
Age (Years)									
n	4	4	7	4	28	6	25	15	93
Mean	47.0	55.3	59.3	57.3	61.8	55.8	57.2	58.9	58.4
SD	10.95	18.91	6.16	3.10	13.36	7.57	10.67	12.41	11.73
Median	47	55	59	58	64	54	58	57	58
Min, Max	35, 59	33, 79	51, 67	53, 60	30, 86	49, 70	32, 77	37, 79	30, 86
Weight (kg)									
n	4	4	7	4	27	6	25	15	92
Mean	81.5	70.1	84.9	80.2	74.2	86.6	88.4	84.6	81.7
SD	21.56	9.10	19.40	28.40	19.55	26.07	24.77	14.60	21.19
Median	82.8	65.9	84.0	81.3	68.9	74.6	84.6	83.9	75.6
Min, Max	54.4, 106.0	64.9, 83.7	57.8, 114.0	48.0, 110.0	49.7, 127.9	65.1, 134.9	45.3, 158.8	64.5, 114.0	45.3, 158.8
Height (cm)									
n	4	4	7	4	28	6	25	15	93
Mean	173.3	178.1	172.8	170.3	166.5	171.9	174.5	171.3	171.2
SD	10.71	3.30	11.48	16.25	9.73	7.84	8.46	9.89	9.91
Median	171.2	177.8	175.3	169.4	165.8	172.8	174.0	170.1	172.7
Min, Max	162.6, 188.0	175.3, 181.6	152.4, 183.1	154.4, 188.0	149.8, 183.0	160.0, 182.9	156.0, 188.0	154.0, 188.0	149.8, 188.0

Abbreviations: BID = twice daily; cm = centimeter(s); kg = kilogram(s;) Max = maximum; mg = milligram(s;) Min = minimum; N or n = number; SD = standard deviation

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Table 10］

3） 治験薬の投与状況

被験者全体の binimetinib の投与期間の中央値は，49 日（5～610 日）であり，用量漸増フェーズ 60 mg BID コホート［98 日（33～421 日）］及び用量拡大フェーズーKRAS 変異 CRC 60 mg BID コホート［74 日（42～168 日）］を除き，各投与群で同様であった．

被験者全体の用量強度の中央値は，40.8 mg/回であり，すべての投与群で同様であった（29.5～43.8 mg/回）．相対用量強度（すなわち，サイクル 1 の Day 1 から投与終了までの間の予定された総投与量に対する実際の総投与量の割合）の中央値は，Safety Population で 78.5%であった．

相対用量強度は，低用量群（30 mg BID 及び 45 mg BID）で 80%超，中等度用量群（60 mg BID）で 65%超及び高用量群（80 mg BID）で 37.1%であった．

2.7.6.7.3 最大耐用量（MTD）の決定

Binimetinib の MTD は，用量漸増フェーズで 60 mg BID と決定した．しかし，用量拡大フェーズの開始後，眼の有害事象の発現頻度が想定よりも高く，MTD での投与継続が困難となったため，用量拡大フェーズのコホートに新規に登録される残りの被験者では，投与量を 45 mg BID に減量した．

2.7.6.7.4 有効性の結果

2.7.6.7.4.1 最良総合効果（BOR），奏効期間（DOR），安定期間

最良総合効果（BOR）の結果を表 2.7.6.7-5 に，安定期間の結果を表 2.7.6.7-6 に示した．

Binimetinib 投与により，奏効が 3 名に認められた［CR：1 名（1%，DOR：11.3 カ月），PR：2 名（2%，それぞれの DOR：10.2 カ月及び 17.9 カ月）］．奏効が認められた 3 名は，いずれも胆道がん患者であった（肝外胆管細胞がん 2 名，肝内胆管がん 1 名）．

Efficacy Evaluable Population で，BOR の安定（SD）は 33 名（36%）に認められた．BOR の SD は，45 mg BID 以下の投与群で 12/46 名（26%），60 mg BID 以上の投与群で 21/45 名（47%）に認められた．用量拡大フェーズでは，BOR の SD は，胆道がん 60 mg BID コホートで 12/28 名（43%），KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホートで 3/6 名（50%），KRAS 変異 CRC 45 mg BID コホートで 6/23 名（26%）及び BRAF 変異 CRC 45 mg BID コホートで 3/15 名（20%）に認められた．Safety Population で，SD は 33 名（35%）に認められ，期間の中央値は 3.94 カ月（0.92～11.53 カ月）であった．

表 2.7.6.7-5　最良総合効果（RECIST，Version 1.1）（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Efficacy Evaluable Population

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Best Overall Response	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=23)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=91)
Complete Response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Partial Response	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Stable Disease	1 (25)	2 (50)	5 (71)	1 (25)	12 (43)	3 (50)	6 (26)	3 (20)	33 (36)
Progressive Disease	3 (75)	1 (25)	2 (29)	1 (25)	12 (43)	2 (33)	14 (61)	11 (73)	46 (51)
Not Evaluable	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)	2 (7)	1 (17)	3 (13)	1 (7)	9 (10)

Abbreviations: BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Table 12］

表 2.7.6.7-6　安定期間（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Safety Population

	Dose Escalation Phase				Expansion Phase				
Duration of Stable Disease (months)	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=4)	60 mg BID (N=7)	80 mg BID (N=4)	Biliary 60 mg BID (N=28)	KRAS CRC 60 mg BID (N=6)	KRAS CRC 45 mg BID (N=25)	BRAF CRC 45 mg BID (N=15)	Total (N=93)
N	1	2	5	1	12	3	6	3	33
Median	2.79	4.63	3.29	2.10	5.03	4.40	2.96	Not Reached	3.94
Range	(2.79,2.79)	(3.94,5.32)	(2.83,5.85)	(2.10,2.10)	(0.92+,7.33)	(2.66,5.52)	(1.35+,9.03)	(2.99,11.53+)	(0.92,11.53)

Abbreviations: BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number

+ indicates censored observation

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Table 13］

2.7.6.7.4.2　用量拡大フェーズ：無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）

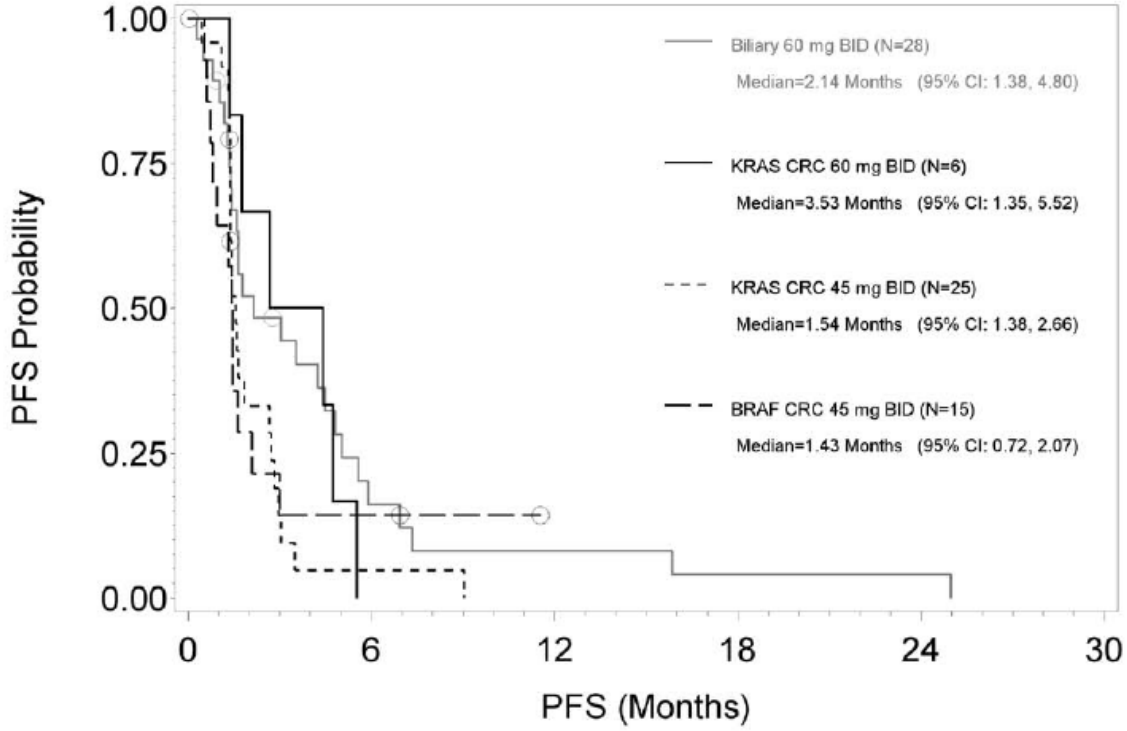
PFS の結果を図 2.7.6.7-1 に，OS の結果を図 2.7.6.7-2 に示した．

PFS 及び OS は，用量拡大フェーズの Safety Population を用いて評価した．用量拡大フェーズの投与群を通して，PFS の中央値の範囲は，1.43 カ月［95%CI（0.72，2.07），BRAF 変異 CRC 45 mg BID コホート］～3.53 カ月［95%CI（1.35，5.52），KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホート］であり，OS の中央値の範囲は，4.67 カ月［95%CI（2.83，6.83），KRAS 変異 CRC 45 mg BID コホート］～9.07 カ月［95%CI（2.37，13.67），KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホート］であった．用量拡大フェーズで，3 カ月時の PFS は，胆道がん 60 mg BID コホートで 48.4%，KRAS 変異 CRC 60 mg BID コホートで 50.0%，KRAS 変異

CRC 45 mg BID コホートで 14.2%及び BRAF 変異 CRC 45 mg BID コホートで 14.3%であった.

図 2.7.6.7-1　無増悪生存期間（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：用量拡大フェーズの Safety Population

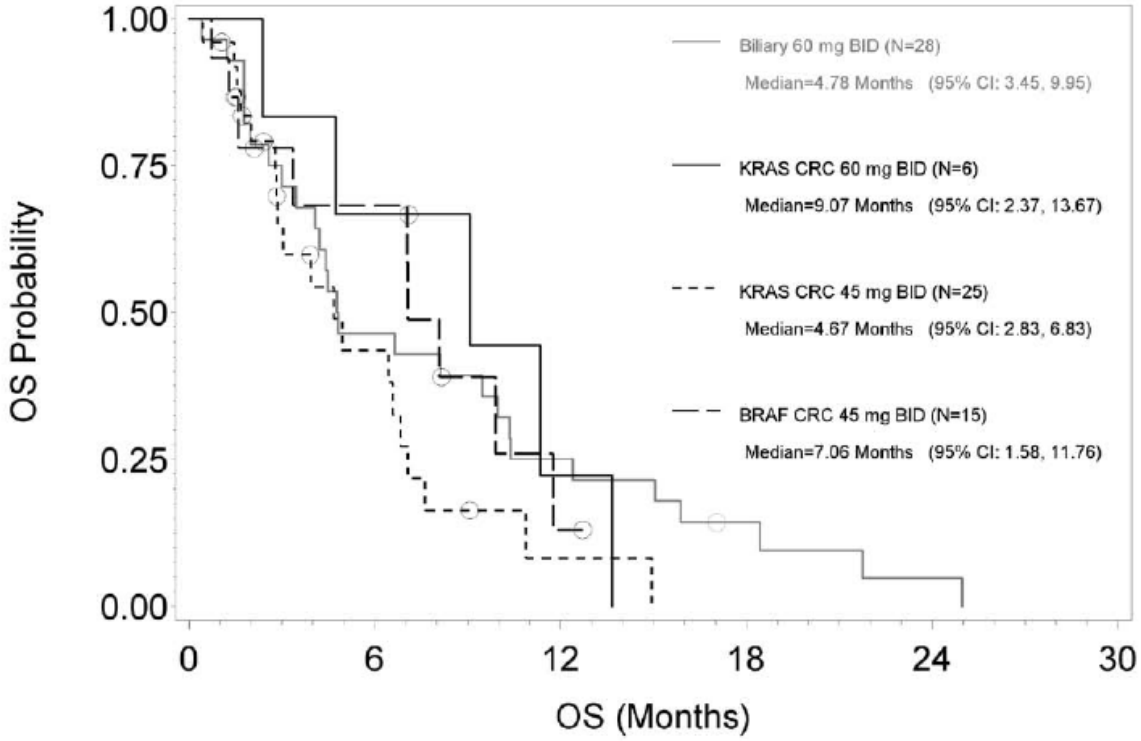


Abbreviations: BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; PFS = progression-free survival
Note: Open circles represent patients with censored time points.

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Figure 1］

図 2.7.6.7-2　全生存期間（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：用量拡大フェーズの Safety Population



Abbreviations: BID = twice daily; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; CI = confidence interval; CRC = colorectal cancer; KRAS = v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mg = milligram(s); N = number; OS = overall survival
Note: Open circles represent patients with censored time points.
出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Figure 2］

2.7.6.7.4.3　　[^{18}F]-FDG PET 又は PET-CT による腫瘍反応

[^{18}F]-FDG PET 又は PET-CT による腫瘍反応は，用量拡大フェーズー胆道がんコホートの被験者で評価した．Standardized uptake value（SUV）による定量結果が得られた 13 名のうち，partial metabolic response は 4 名（31%），stable metabolic disease は 3 名（23%）及び progressive metabolic disease は 2 名（15%）に認められた．Binimetinib 投与後に RECIST で奏効が認められた用量拡大フェーズー胆道がんコホートの 2 名は，[^{18}F]-FDG PET で stable metabolic disease であった．

2.7.6.7.4.4　　体重及び除脂肪体重

体重及び除脂肪体重の変化量は，Safety Population を用いて評価した．すべての投与群を通して，体重のベースラインからの最大変化率の中央値は，2.2%（-8.6%～41.4%）であった．除脂肪体重の変化量は，用量漸増フェーズ（16 名）及び用量拡大フェーズー胆道がんコホート（17 名）の被験者でのみ評価した．これらの投与群を通して，筋肉及び総脂肪組

織のベースラインからの最大変化率の中央値は，それぞれ 1.3%（-11.7%～11.8%）及び 2.9%（-64.3%～78.3%）であった.

2.7.6.7.5 薬物動態の結果

用量漸増フェーズにおいて，血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値は投与量の増加に伴い上昇した．用量比例性の評価の結果，限られた例数での評価結果ではあるものの，サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の両日の binimetinib の曝露量は，概ね投与量の増加に伴い上昇した．しかし，各日の被験者数が少ないこと，用量漸増フェーズ 45 mg BID コホートの Day 15 の曝露量が低かったことが，全体的な評価結果に影響している可能性がある.

Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme（用量漸増フェーズの全サイト及び胆道がんコホートの指定サイトの検体採取スケジュール）において，RAUC（AUC の累積係数）は用量漸増フェーズ 45 mg BID コホートで 1.50，用量漸増フェーズ 60 mg BID コホートで 1.17 及び用量拡大フェーズ－胆道がん 60 mg BID コホートで 2.50 であった．Extended Pharmacokinetic Sampling Scheme におけるサイクル 1 の Day 1 の投与後 12 時間の濃度（単回投与後の最小濃度）に対して，サイクル 1 の Day 15 の投与前濃度（反復投与後の最小濃度）に 3 倍以上の増加が認められた．詳細な定常状態の評価は実施していないが，Limited Pharmacokinetic Sampling Scheme（胆道がんコホートの指定外のサイト及び CRC コホートの全サイトの検体採取スケジュール）における 45 mg BID 用量群及び 60 mg BID 用量群の血漿中 binimetinib 濃度は，サイクル 3 の Day 1 の投与前とサイクル 1 の Day 15 の投与前で同程度の値を示したことから，1 日 2 回反復投与したときの血漿中 binimetinib 濃度は，投与開始後 15 日以内に定常状態に到達すると考えられた.

すべての用量及び Sampling Scheme を通して，全般的な Tmax は同様で，0.558～3.83 時間の範囲であり，MRAUC 及び MRCmax（binimetinib に対する AR00426032 の曝露量比）の幾何平均値は＜23%であった.

2.7.6.7.6 薬力学の結果

サイクル 1 の Day 8 及び Day 15 の投与前及び投与後の薬力学解析用検体において，30 mg BID～80 mg BID 用量群の全測定時点で，ベースラインからの TNFα 低下の中央値は 33%～49%の範囲であった．用量群内では，TNFα の低下はすべての測定時点で同様であった．用量依存性の傾向は認められなかった．また，TNFα 値は，サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与後 4 時間で同様であった．CRP，IFN，IL-10，IL-12p70，IL-1β，IL-6 又は IL-8 では，binimetinib 投与後にベースラインからの顕著な変化は認められなかった.

サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与後の皮膚パンチ生検において，30 mg BID～60 mg BID の用量群を通して，Ki67 のベースラインに対する割合の中央値は 31%～44%の範囲であった．これらの検体において，pERK のベースラインに対する割合の中央値は 59%～88%の範囲であった．用量依存性の傾向は認められなかった．pMEK では，binimetinib 投与後にベースラインからの顕著な変化は認められなかった．

投与前の被験者の腫瘍組織の解析で，Tumor Tissue Pharmacodynamic Population の≧5%で認められた変異（投与群又は用量群を問わない）は，KRAS（33%），BRAF（12%），KRAS＋PTEN（7%），KRAS＋PI3KCa（5%）及び PTEN（5%）であった．

2.7.6.7.7 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 12.0 を用いて読み替えた．また，すべての有害事象の Grade は，NCI-CTCAE ver. 3.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

安全性の要約を表 2.7.6.7-7 に示した．

有害事象は 93 名のすべての被験者に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 87/93 名（94%）に認められた．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は各用量群で同様であり（93%～100%），用量漸増フェーズの 19 名のすべての被験者及び用量拡大フェーズの 68/74 名（92%）に認められた．

表 2.7.6.7-7　安全性の要約（ARRAY-162-111 試験）

解析対象集団：Safety Population

	30 mg BID (N=4)	45 mg BID (N=44)	60 mg BID (N=41)	80 mg BID (N=4)	Total (N=93)
Patients with at least one AE	4 (100)	44 (100)	41 (100)	4 (100)	93 (100)
Patients with at least one treatment-related AE	4 (100)	41 (93)	38 (93)	4 (100)	87 (94)
Patients with AEs Regardless of Causality by worst severity					
Grade 1	0 (0)	2 (5)	1 (2)	0 (0)	3 (3)
Grade 2	2 (50)	22 (50)	12 (29)	2 (50)	38 (41)
Grade 3	2 (50)	18 (41)	24 (59)	2 (50)	46 (49)
Grade 4	0 (0)	2 (5)	4 (10)	0 (0)	6 (6)
Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patients with AEs Related to ARRY-438162 by worst severity					
Grade 1	0 (0)	12 (27)	5 (12)	1 (25)	18 (19)
Grade 2	4 (100)	23 (52)	26 (63)	1 (25)	54 (58)
Grade 3	0 (0)	6 (14)	5 (12)	2 (50)	13 (14)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	2 (2)
Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Patients with at least one SAE	2 (50)	9 (20)	17 (41)	0 (0)	28 (30)
Patients with at least one SAE related to ARRY-438162	0 (0)	2 (5)	4 (10)	0 (0)	6 (6)
Patients who discontinued ARRY-438162 due to AE	0 (0)	7 (16)	6 (15)	1 (25)	14 (15)
Patients who discontinued ARRY-438162 due to treatment-related AE	0 (0)	4 (9)	3 (7)	1 (25)	8 (9)
Patients who died on-study or within 30 days of last treatment	1 (25)	8 (18)	11 (27)	0 (0)	20 (22)

Abbreviations: AE = adverse event: BID = twice daily; mg = milligram(s); N = number; SAE = serious adverse event

出典［総括報告書 5.3.3.2-1（ARRAY-162-111 試験）Table 18］

（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 SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.7.9-1 及び表 2.7.6.7.9-2 に示した．

Safety Population で，20%以上の被験者に発現した有害事象は，発疹 59%（55/93 名），悪心 56%（52/93 名），嘔吐 52%（48/93 名），下痢 51%（47/93 名），末梢性浮腫 46%（43/93 名），疲労 43%（40/93 名），貧血 26%（24/93 名）及び腹痛 22%（20/93 名）であった．20%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，発疹 58%（54/93 名），下痢 42%（39/93 名），悪心 41%（38/93 名），末梢性浮腫 34%（32/93 名），嘔吐 32%（30/93 名）及び疲労 25%（23/93 名）であった．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は，60 mg BID 群で発現頻度が高かった発疹を除き，45 mg BID 及び 60 mg BID 群で同様であった．また，注目すべき有害事象のうち，発疹の関連事象の有害事象の発現頻度が最も高く，81%（75/93 名）の被験者に認められた．そのうち，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 78%（73/93 名）であった．

Grade 3 及び 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，それぞれ 14%（13/93 名）及び 2%（2/93 名）の被験者に認められ，いずれも 45 mg BID 以上の用量群であった．2 名以上の被験者に発現した Grade 3 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3%（3/93 名），ざ瘡様皮膚炎，低カリウム血症及び発疹が各 2%（2/93 名）であった．

Grade 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，2%（2/93 名）の被験者に認められ，60 mg BID 群であり，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び全身性浮腫が各 1%（1/93 名）であった．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に 22%（20/93 名）の被験者が死亡した．Binimetinib との因果関係が否定できない死亡は認められなかった．

（2） その他の重篤な有害事象

試験期間中（治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内）に，重篤な有害事象が 30%（28/93 名），治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 6%（6/93 名）の被験者に認められ，60 mg BID 群［それぞれ 41%（17/41 名）及び 10%（4/41 名）］は，45 mg BID 群［それぞれ 20%（9/44 名）及び 5%（2/44 名）］と比較して発現頻度がいずれも約 2 倍高かった．2%以上の被験者に発現した重篤な有害事象は，貧血 4%（4/93 名），並びに菌血症，脱水，胃腸出血，小腸閉塞，肺炎及び潰瘍性出血が各 2%（2/93 名）であった．2%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない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） 用量制限毒性（DLT）

用量漸増フェーズの DLT は，Grade 3 の網脈絡膜症 1%（1/93 名）及び Grade 3 のざ瘡様皮膚炎 1%（1/93 名）であり，いずれも 80 mg BID 群であった．

b） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（15%，14/93 名）及び治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象（9%，8/93 名）は，いずれも 45 mg BID 群［それぞれ 16%（7/44

名）及び 9%（4/44 名）］及び 60 mg BID 群［それぞれ 15%（6/41 名）及び 7%（3/41 名）］で発現頻度は同様であった．

2%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎，疲労及び悪心が各 2%（2/93 名）であった．

c） 用量減量に至った有害事象

Binimetinib の用量減量に至った有害事象（32%，30/93 名）及び binimetinib との因果関係が否定できない binimetinib の用量減量に至った有害事象（29%，27/93 名）は，いずれも，60 mg BID 群［それぞれ 49%（20/41 名）及び 44%（18/41 名）］で，45 mg BID 群［それぞれ 16%（7/44 名）及び 14%（6/44 名）］と比較して発現頻度が約 3 倍高かった．2%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない用量減量に至った有害事象は，網脈絡膜症 9%（8/93 名），光視症，発疹及び網膜剥離が各 3%（3/93 名），並びに下痢，疲労，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，黄斑浮腫，飛蚊症，網膜症，視力障害及び嘔吐が各 2%（2/93 名）であった．有害事象により binimetinib の用量減量に至った被験者の最終用量レベルは 45 mg BID が最も多く，45 mg BID より高い用量で binimetinib の投与を開始した 19%（18/93 名）が最終的に本用量レベルに減量した．また，有害事象により binimetinib の用量減量に至った被験者の最終用量レベルは，30 mg BID が 10 名及び 20 mg BID が 2 名であった．

d） 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は，binimetinib の作用機序及びこれまでの臨床使用経験に基づき，発疹の関連事象，眼の関連事象及び限局性浮腫の関連事象により補足し，それぞれ複数の有害事象の PT により評価した．

その他の注目すべき有害事象は，その他の浮腫事象（限局性浮腫の関連事象に含まれない，すべての浮腫を含む PT），胃腸事象（PT：悪心，嘔吐，下痢），CK 増加（PT：血中クレアチンホスホキナーゼ増加），肝機能検査異常（ALT，AST，アルブミン，アルカリホスファターゼ，総ビリルビン）及び ECHO/MUGA スキャン検査異常（PT：駆出率減少，心エコー像異常）とした．

- 発疹及び関連する皮膚障害（発疹の関連事象の事象とは，ざ瘡様皮膚炎，ざ瘡，皮膚剥脱及びすべての発疹を含むすべての PT）は，81%（75/93 名）の被験者に認められ，そのうち 78%（73/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった．治験薬との因果関係が否定できない発疹の関連事象の発現頻度（約 80%）及び発現時期（約 9 日）は，45 mg BID 群及び 60 mg BID 群で同様であった．発疹の関連事象は，主に

Grade 1（44%，41/93 名）又は Grade 2（33%，31/93 名）であり，概して用量調節を必要とせず，多くは併用薬により処置された．3%（3/93 名）の被験者に Grade 3 の発疹の関連事象が発現し，用量調節（投与中断及び用量減量）又は投与中止に至った．

- 眼の関連事象（眼の関連事象の事象とは，網膜沈着物，網膜症，視神経乳頭浮腫，網脈絡膜症，黄斑浮腫，網膜剥離，網膜障害及びすべての網膜症を含むすべての PT）は，19%（18/93 名）に認められ，いずれも binimetinib との因果関係が否定できなかった．眼の関連事象の発現頻度は，binimetinib の用量増加に伴い上昇した［45 mg BID 群，60 mg BID 群及び 80 mg BID 群で，それぞれ 11%（5/44 名），27%（11/41 名）及び 50%（2/4 名）］．30 mg BID 群では，眼の関連事象は認められなかった．治験薬との因果関係が否定できない眼の関連事象が認められた 19%（18/93 名）において，binimetinib 投与開始後眼の関連事象発現までの期間の中央値は，17 日（2～168 日）であった．眼の関連事象は，主に Grade 1（5%，5/93 名）又は Grade 2（13%，12/93 名）であり，主に用量調節（投与中断及び用量減量）により管理された．これらの眼の関連事象は，大部分の被験者において，binimetinib の用量減量又は投与中止により可逆的であった．1%（1/93 名）で Grade 3 の眼の関連事象（PT：網脈絡膜症）が発現し，用量減量及び併用薬により管理された．眼血管事象は眼の関連事象に含まれていたが（PT：静脈うっ滞網膜症），1 件の Grade 1 の静脈うっ滞網膜症が，1%（1/93 名）に認められ，binimetinib との因果関係が否定できない有害事象であり，投与中止に至った．
- 限局性浮腫の関連事象（限局性浮腫の関連事象の事象とは，限局性浮腫及び眼窩周囲浮腫を含むすべての PT）は，14%（13/93 名）の被験者に認められ，そのうち 11%（10/93 名）に binimetinib との因果関係が否定できない限局性浮腫の関連事象が認められた．限局性浮腫の関連事象の発現頻度は，binimetinib の用量増加に伴い上昇した［45 mg BID 群，60 mg BID 群及び 80 mg BID 群で，それぞれ 11%（5/44 名），17%（7/41 名）及び 25%（1/4 名）］．30 mg BID 群では，限局性浮腫の関連事象は認められなかった．限局性浮腫の関連事象は，主に Grade 1（13%，12/93 名）であり，主に併用薬により管理された．限局性浮腫の関連事象により用量調節又は投与中止に至った被験者はなかった．
- 末梢性浮腫は，Safety Population で 46%（43/93 名）の被験者に認められ，そのうち 34%（32/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった．末梢性浮腫の発現頻度は，45 mg BID 群，60 mg BID 群及び 80 mg BID 群で同様であった［それぞれ 45%（20/44 名），51%（21/41 名）及び 50%（2/4 名）］．30 mg BID 群では，末梢性浮腫は認められなかった．末梢性浮腫の最大の重症度は Grade 1（32%，30/93 名）又は Grade 2（14%，13/93 名）であり，主に併用薬により管理された．Grade 3 又は

Grade 4 の末梢性浮腫は認められなかった．1%（1/93 名）が治験薬との因果関係が否定できない Grade 1 の末梢性浮腫 2 件により投与中止に至った．

- Safety Population で認められたその他の浮腫事象は，全身性浮腫 5%（5/93 名），顔面浮腫 3%（3/93 名），並びに眼瞼浮腫及び浮腫が各 1%（1/93 名）であり，そのうち，全身性浮腫 5%（5/93 名）及び顔面浮腫 3%（3/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった．全身性浮腫及び顔面浮腫は，主に併用薬により管理された．1%（1/93 名）が Grade 3 の全身性浮腫により用量調節（用量減量の後，投与中断）に至り，1%（1/93 名）が Grade 4 の全身性浮腫により投与中止に至った．
- 胃腸事象は，悪心 56%（52/93 名），嘔吐 52%（48/93 名）及び下痢 51%（47/93 名）であり，そのうち，悪心 41%（38/93 名），嘔吐 32%（30/93 名）及び下痢 42%（39/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった．悪心及び嘔吐の発現頻度は，45 mg BID 群及び 60 mg BID 群で同様（49%～61%）であったが，下痢の発現頻度は，60 mg BID 群（61%，25/41 名）が，45 mg BID 群（39%，17/44 名）と比較して高かった．悪心，嘔吐及び下痢の最大の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった．Grade 3 又は Grade 4 の悪心，嘔吐又は下痢は認められなかった．悪心，嘔吐又は下痢は，主に併用薬により管理されたが，用量調節に至った事象もあった．3%（3/93 名）の被験者が悪心により投与中止に至ったが，嘔吐又は下痢により投与中止に至った被験者はいなかった．
- 投与期間中に 69%（64/93 名）の被験者に CK 増加が認められ，10%（9/93 名）に臨床的に重要な CK 値（すなわち，ベースライン値からの 3 グレード以上の増加及び／又は Grade 4）が認められた．CK 値異常の有害事象として，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 13%（12/93 名）及び血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加 1%（1/93 名）が認められ，いずれも binimetinib との因果関係が否定できなかった．CK 増加の大部分は無症候性であった．4%（4/93 名）の被験者は，治験薬との因果関係が否定できない血中クレアチンホスホキナーゼ増加により用量調節（投与中断及び／又は用量減量）に至った．CK 増加により投与中止に至った被験者は認められなかった．CK 増加が認められた被験者の大部分で，CK-MM が約 90%～100%であり，CK-MB 及び CK-BB の割合は少なかった（＜10%）．
- 投与期間中に AST 増加が 70%（65/93 名）及びアルブミン減少が 68%（63/93 名）の被験者に認められ，アルカリホスファターゼ増加が 42%（39/93 名），ALT 増加が 32%（30/93 名）及びビリルビン増加が 16%（15/93 名）の被験者に認められた．大部分は，ベースライン値からの 1 又は 2 グレードの増加であった．臨床的に重要な肝機能検査値（すなわち，ベースライン値からの 3 グレード以上の増加及び／又は Grade 4）

は，主に 3 グレード増加のアルブミン減少並びに 3 及び 4 グレード増加の総ビリルビン増加で，8%（7/93 名）の被験者に認められた．肝機能検査関連の有害事象は，ALT 増加，AST 増加，血中アルカリホスファターゼ増加及び低アルブミン血症が各 8%（7/93 名），高ビリルビン血症 3%（3/93 名），血中ビリルビン増加，胆管炎及び黄疸が各 2%（2/93 名），並びに胆管閉塞及び胆汁うっ滞性黄疸が各 1%（1/93 名）であった．AST 増加 3%（3/93 名），ALT 増加 2%（2/93 名）及び血中アルカリホスファターゼ増加 1%（1/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった．本試験で Hy's Law に該当する被験者は認められなかった．

・ ECHO/MUGA スキャン検査異常として，Grade 2 の駆出率減少 2%（2/93 名）及び心エコー像異常 1%（1/93 名）が認められた．駆出率減少 1%（1/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できず，binimetinib の投与中断に至った．

（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

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.7.9.1 項に示した．

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

赤血球パラメータ 5%（5/93 名），白血球パラメータ 4%（4/93 名）又は血小板その他の凝固パラメータ 4%（4/93 名）で臨床的に重大な検査値（すなわち，ベースライン値からの 3 グレード以上の増加又は Grade 4 の重症度）が認められた被験者はほとんどなかった．

腎機能を示唆する臨床的に重大な臨床検査値（すなわち，ベースライン値からの 3 グレード以上の増加又は Grade 4 の重症度）として，主に Grade 3 のナトリウム減少又はカリウム減少 11%（10/93 名）が認められた．

（2） 尿検査

尿検査の異常に関連する有害事象は，尿路感染が 9%（8/93 名），血尿及び蛋白尿が各 2%（2/93 名），並びに着色尿が 1%（1/93 名）の被験者に認められた．尿路感染 2%（2/93 名）及び蛋白尿 1%（1/93 名）は binimetinib との因果関係が否定できなかった．

これらの有害事象の最大の重症度は，Grade 1 が 3%（3/93 名）及び Grade 2 が 8%（7/93 名）であった．Binimetinib との因果関係が否定できない有害事象の最大の重症度は，Grade 1 が 1%（1/93 名）及び Grade 2 が 2%（2/93 名）であった．

その他の臨床的に重大な尿検査の異常又は尿検査に関連する有害事象は認められなかった．

4） 心機能検査

（1） 心電図

臨床的に重要な心電図の結果［すなわち，Bazett 式に基づく補正 QT 間隔（QTcB）のベースライン値からの 2 グレード以上の増加又は QTcB の 3 回の平均値の 60 ms 超の変化］は，8%（7/93 名）の被験者に認められ，用量との関連は認められなかった．

5） 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

身体的所見の異常に関連する有害事象は，高血圧が 6%（6/93 名：Grade 1 が 1/93 名，Grade 2 が 3/93 名及び Grade 3 が 2/93 名），低血圧が 6%（6/93 名：Grade 1 が 2/93 名及び Grade 2 が 4/93 名），並びに呼吸音異常（Grade 1 が 1/93 名及び Grade 2 が 1/93 名），体重減少（Grade 1 が 2/93 名）及び体重増加（Grade 1 が 2/93 名）が各 2%（2/93 名）であった．高血圧 2%（2/93 名：いずれも Grade 2）及び体重増加 1%（1/93 名）は，binimetinib との因果関係が否定できなかった．

2.7.6.7.8 結論

本第 I 相試験では，進行又は転移性がん患者を対象に，binimetinib を BID 投与したときの MTD を確認し，安全性，薬物動態，薬力学及び有効性を評価した．Binimetinib の MTD は，用量漸増フェーズで 60 mg BID と決定した．しかし，用量拡大フェーズで認められた眼毒性により，60 mg BID での投与継続が困難となり，用量拡大フェーズのコホートに新規に登録される残りの被験者では，投与量を 45 mg BID とした．投与期間を通して，60 mg BID 群の相対用量強度の中央値は，投与中断及び減量により，約 65%であった．また，被験者全体の用量強度の中央値は 40.8 mg/回であり，すべての投与群で同様であったことにより，45 mg BID がその後の臨床試験での評価用量として支持された．

Binimetinib との因果関係が否定できない発現頻度が高い有害事象は，発疹，下痢，悪心，末梢性浮腫，嘔吐及び疲労であった．また，binimetinib との因果関係が否定できなかった眼の関連事象，CK 増加及び肝機能検査値上昇が認められた．これらの有害事象は，いずれも，その他の MEK 阻害薬で認められる有害事象と一貫している．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は，大部分の被験者の用量群（45 mg BID 及び 60 mg BID 群）で同程度であったが，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，用量とともに増加する傾向が認められ，60 mg BID 群で 45 mg BID 群と比較して発現頻度が約 2 倍高かった．また，Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，binimetinib≧45 mg BID の用量群でのみ認められた．投与中止に至った有害事象の発現頻度は比較的に低く（15%，14/93 名），45 mg BID 群及び 60 mg BID 群で同程度であった．しかし，binimetinib

の用量減量に至った有害事象（32%，30/93 名）（主に眼の関連事象）の発現頻度は，60 mg BID 群で 45 mg BID 群と比較して約 3 倍高いため，本試験での 60 mg BID の用量での評価中止に至った．

用量漸増フェーズにおいて，血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値は用量依存的に増加した．用量比例性の評価の結果，binimetinib の曝露量は，本試験で投与した用量を通して概ね用量比例性を示すことが示唆された．

Binimetinib 投与による標的阻害が示された．血清検体で投与後の TNFα レベルの低下が認められ，また，皮膚パンチ生検で投与後の Ki67 及び pERK レベルの低下が認められた．これらのバイオマーカーの変化は MEK 酵素の阻害と一貫する．

本試験で，binimetinib の抗腫瘍活性が示された．胆道がん患者 3 名（肝外胆管細胞がん 2 名，肝内胆管がん 1 名）で，binimetinib 投与による持続的な奏効が認められた［CR：1 名（DOR：11.3 カ月），PR：2 名（それぞれの DOR：10.2 カ月及び 17.9 カ月）］．このうち 1 名は，化学療法を含め，長期の全身治療歴を有していた．このうち 2 名は評価した遺伝子の変異を有せず，1 名は，神経芽細胞腫ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（NRAS）変異を有していた．したがって，本試験では，胆道がん患者での変異状況と奏効との相関性は認められなかった．

本試験では，binimetinib の管理可能な安全性及び忍容性プロファイルが示され，標的阻害及び抗腫瘍活性が認められた．また，更なる臨床評価に適した用量（45 mg BID）が確認された．