2.7.6.8 A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors（CMEK162X1101 試験）（評価資料）

2.7.6.8.1 試験方法の概要

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（CMEK162X1101 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase I study of oral MEK162 in Japanese patients with advanced solid tumors
治験実施計画書番号	CMEK162X1101
治験実施医療機関	日本／計 2 施設（[redacted]及び[redacted]）
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日） データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 日本人進行性固形がん患者に対し，binimetinib を単剤として経口投与したときの最大耐用量（MTD）及び／又は第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定する． 副次目的： ・ binimetinib 経口投与時の安全性及び忍容性を明らかにする． ・ 単回投与時及び反復投与時の binimetinib 並びに代謝物 AR00426032 の薬物動態を検討する． ・ binimetinib の抗腫瘍効果を予備的に評価する． ・ 皮膚組織及び腫瘍組織の MEK シグナル伝達阻害に関する薬力学的バイオマーカーに対する薬物効果を評価する． 探索的目的： ・ ベースライン時点の変異に基づき，腫瘍組織を用いて，binimetinib の効果を予測する潜在的バイオマーカーを特定する． ・ binimetinib の薬物作用を明らかにする，及び／又は有効性，安全性若しくは薬物耐性と相関する可能性があるバイオマーカーを特定する（任意項目）．
試験デザイン	多施設共同，非盲検，用量漸増試験
治験方法	本試験は，日本人で最初の binimetinib を検討する多施設共同，非盲検，用量漸増，第 I 相試験としてデザインされた．1）進行性固形がん患者に対し binimetinib を 1 日 2 回（BID）反復経口投与したときの安全性及び忍容性に基づき，MTD/RP2D を決定する用量漸増パートに続いて，2）RAS 又は BRAF 変異陽性腫瘍を有する患者を対象として，安全性を詳細に評価し抗腫瘍効果を予備的に検討する拡大パートの 2 段階で実施する計画とした．MTD/RP2D を決定するまでは，過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原則に基づく適応的ベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）の推奨に従って，次用量段階への漸増を決定した．BLRM の推奨に加え，得られた毒性情報，薬物動態，薬力学及び有効性情報を臨床的に総合し，用量漸増を検討する会議で次のコホートの用量レベルを決定した．MTD/RP2D を決定した時点で，MTD 又は本試験及び欧米試験のデータに基づく適切な用量を用いて拡大パートを開始した． 分子スクリーニング： 拡大パートのみ，分子スクリーニングを実施した．分子スクリーニング参加への同意取得後，腫瘍の変異を評価した．腫瘍細胞に RAS 又は BRAF 遺伝子変異を有する患者のみを，本試験の拡大パートに登録した．膵臓がん患者では，RAS 又は BRAF 遺伝子変異が約 90%でみられたため，膵臓がん患者については，本試験の登録前に分子スクリーニングは不要とした．実施医療機関の原資料から腫瘍の分子情報が得られる場合は，治験薬投与前の RAS 又は BRAF 変異の確認を不要とし，BRAF 又は RAS の変異が実施医療機関で確認できない場合

	は，分子スクリーニング参加への同意取得後に，治験依頼者若しくは委託機関で保存されている腫瘍組織又は新規の腫瘍組織を提供し RAS 又は BRAF 変異の有無を確認した．結果が陽性であると確認されるまで，被験者の登録は不可とした． スクリーニング期： 本試験の同意取得後，選択基準及び除外基準に対し被験者の適格性を判断した．拡大パートでは，本試験の同意取得後，RAS 又は BRAF 変異を有すると記録されている患者を評価した．適格と判断した被験者には，コンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴映像（MRI）を除き，スクリーニング開始から 14 日以内に治験薬の初回投与を行った．CT／MRI はすべて，治験薬の初回投与前の 28 日以内に行った． 治療期： 本試験の開始用量は 30 mg BID とし，これ以降の用量レベルへの用量漸増は実施医療機関の医師と治験依頼者の協議によって決定した．決定した MTD は，BLRM を用いて事前に定めたプロセスを反復し継続的に更新した．用量漸増パートでは，1 コホートに被験者を 4 名以上登録する場合，治験依頼者と実施医療機関の医師の間で協議し決定した．1 コホート内の被験者 2 名以上に用量制限毒性（DLT）が発現した場合は，DLT データに基づいてモデルを更新したのちに，投与開始前の被験者に投与を開始する，また，当該コホートに被験者を追加登録する方針とした．用量漸増を検討する会議で投与を継続する用量レベルを決定した． また，拡大パートでは，開始前に 6 名以上の評価可能な被験者を MTD 又は RP2D に登録した．RP2D は，BLRM の推奨並びに利用可能な安全性及び忍容性の情報に基づき，最終的に確定した． 追跡調査期間： すべての被験者に対して，最終投与後 28 日間の安全性評価を実施した． 治験スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示した．
被験者数	計画時： 用量漸増パートでは MTD 又は RP2D への 6 名以上を含めて各コホートに 3 名以上を登録し，拡大パートでは MTD 又は RP2D に 6 名以上を追加登録することとした． 解析時： 用量漸増パート：14 名（30 mg BID 用量コホート：6 名，45 mg BID 用量コホート：8 名） 拡大パート：7 名（45 mg BID）
対象	切除不能の進行性固形がんを有する 18 歳以上の日本人患者．拡大パートは，KRAS，NRAS 又は BRAF 遺伝子変異を有することとした．
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす患者を登録した． 1. 18 歳以上の男女 2. 組織学的に切除不能の進行性固形がんの確定診断を受け，標準治療に不耐容である患者，若しくは標準治療施行中に進行が認められた患者又は有効な標準治療がない患者 3. スクリーニング時に新規の腫瘍組織又は保存腫瘍組織を提供できる登録患者 4. 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に基づく測定可能病変又は測定不能であるが評価可能病変を有する患者 5. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） Performance status が 0～2 の患者 6. 十分な骨髄機能を有する患者 a. 好中球数（ANC）：≧1.5×10^9/L b. ヘモグロビン：≧9 g/dL c. 初回投与前 21 日以内に輸血をしていない状態における血小板数：≧100×10^9/L 7. 十分な肝機能及び腎機能を有する患者 a. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：≦2.5×基準値上限又は肝転移を有す

	る場合は≦5.0×基準値上限 b. 血清ビリルビン：≦2×基準値上限 c. クレアチニンクリアランス（CrCL）算出値（Cockcroft–Gault 計算式）又は測定値≧基準値下限の 50% 8. tCa×Pi≦45 mg^2/dL^2（治験実施計画書改訂第 1 版で削除） 現在実施中の binimetinib の臨床研究から得られたデータからは，リン酸カルシウムの代謝を阻害する作用は示されなかったため，tCa×Pi≦45 mg^2/dL^2 の要件を選択基準から除外したが，本試験を通して，リン酸カルシウム生成物はモニター対象とし，DLT の基準も変更しなかった. 9. 十分な心血管機能を有する患者 a. マルチゲート（MUGA）スキャン又は経胸壁心エコー（TTE）により判定した左室駆出率（LVEF）低下：≧50% b. NYHA 分類：≦Ⅱ度 c. 補正 QT（QTc）間隔：≦480 ms 10. 前治療の抗がん療法による回復可能な有害事象がすべて有害事象共通用語規準（CTCAE） Grade 1 まで回復している患者（脱毛症を除く） 11. 閉経前の女性又は自然無月経が 12 カ月未満の女性は，治験薬投与開始前 7 日以内に実施した血清妊娠検査が陰性［子宮摘出術，（男性パートナーの）精管切除，不可逆的性腺摘除術の手術歴を有する場合は検査不要］. また，スクリーニング期で治験薬投与開始 8 日以上前に血清妊娠検査を実施した場合は，治験薬投与開始前 3 日以内に尿妊娠検査を実施. 12. スクリーニング手順開始前に，文書による同意が得られた患者 拡大パート： 13. 腫瘍の KRAS，NRAS 又は BRAF 遺伝子に活性型体細胞突然変異が確認された患者（膵臓がん患者は分子スクリーニングを実施せず登録可能とした） 腫瘍の変異に関して，許容可能な診断記録は以下とした. ・ 分子スクリーニングのため提供した前処理済み新規の腫瘍組織又は保存された腫瘍組織を用いて治験依頼者又は委託機関が実施した変異分析の結果 ・ 試験前に得られた（実施医療機関で取得）変異分析の結果
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する患者は除外した. 1. 中枢神経系（CNS）に原発腫瘍又は浸潤腫瘍を有する患者．ただし，治療（放射線及び／又は外科的手術）完了後 4 週間を経過し，本試験登録時に CNS 腫瘍が臨床的に安定した状態であり，ステロイド療法施行中又は漸減中でなく，かつ脳転移に対する抗痙攣剤を服用していない場合は，CNS への腫瘍の転移は登録可とした. 2. 以下の期間に全身抗がん治療歴を有する患者 ・ 治験薬投与開始前，その薬物の投与サイクル未満の期間（例：ニトロソウレア，マイトマイシン C では 6 週間）に周期的化学療法を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前，血中消失半減期の 5 倍の期間又は 4 週間のいずれか短い期間以内に生物学的製剤（例：抗体）の投与を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前，血中消失半減期の 5 倍の期間又は 4 週間のいずれか短い期間以内に低分子治療薬の継続投与又は間欠的投与を受けた患者 ・ 治験薬投与開始前，その薬物の投与サイクル未満の期間又は 4 週間のいずれか短い期間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 ・ 骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法を投与開始前 4 週間以内に受けた患者 3. 治験薬投与開始前 4 週間以内に大手術を受けた患者又はその処置の副作用から回復していない患者 4. 網膜疾患［例：中心性漿液性網膜症（CSR），網膜静脈閉塞症（RVO），網膜剥離，黄斑変性症］の既往若しくは合併又はその疑いがある症状［例：視神経の乳頭陥凹，視野欠損，眼圧＞21 mmHg］を有する患者. 5. 以下のいずれかの心機能／血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する患者

	・ 治験薬投与開始前 6 カ月以内に急性冠症候群［心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス移植（CABG），冠動脈血管形成術，冠動脈ステント留置術など］の既往／徴候が認められる ・ 治験薬投与開始前 6 カ月以内の血栓塞栓性事象［深部静脈血栓症（DVT），脳血管障害（CVA），肺塞栓症（PE）］ ・ 症候性うっ血性心不全（CHF），臨床的に重要な心不整脈及び／又は心伝導異常の既往又は合併 ・ 連続 3 回測定の平均値で，収縮期血圧（SBP）＞140 mmHg 及び／又は拡張期血圧（DBP）＞100 mmHg のコントロール不良の動脈性高血圧 6. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の血清学的検査が陽性である患者（HIV 検査は必須ではない）．B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs Ag）陽性又は C 型肝炎ウイルス抗体（HCV Ab）陽性である患者 7. その他，感染症／炎症，腸閉塞，治療薬の嚥下不能，社会的／心理学的問題など，安全性の問題又は治験手順遵守の観点から，本試験への参加が不適切であると実施医療機関の医師が判断した患者 8. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠はヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性で確認され，受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする． 9. 妊娠する又は妊娠させることを避けるため，スクリーニングから追跡期間まで，効果の高い避妊法を用いることに同意する意思がない生殖能力を有する男性及び女性． ・ 女性は，12 カ月の自然無月経でかつ適切な臨床プロファイル（適正な年齢，血管運動症状の既往歴など）を有する場合，6 週間以上前に両側卵巣摘出術を受けた（子宮摘出の有無を問わず）場合又は卵管結紮した場合，閉経後若しくは妊娠する可能性がないと判断する．卵巣摘出単独の場合，女性の生殖状態が追跡調査のホルモンレベル評価によって確認されたときのみ妊娠する可能性はないと判断する． ・ 妊娠する可能性のある女性については，効果の高い適切な予防措置を講じ，妊娠を回避することとした．このような避妊方法を被験者に伝え，被験者の理解が得られたことを確認した． ・ 男性については，試験期間中及び消失半減期の 5 倍の期間（約 2 日間）はコンドームを用いることとした． 10. 患者向け説明文書を理解する，同意文書を提出する，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
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib：1 錠中に binimetinib を 15 mg 含有するカプセル型フィルムコート錠 ロット番号：X066 0111 及び X142 0513
投与方法	用量漸増パートでは，第 1 サイクルの Day 1 に 1 日 1 回（QD）投与し，その後第 1 サイクルの Day 2 からは 1 日 2 回（BID），第 2 サイクル以降は各サイクルの Day 1 から BID 投与した．規定用量の binimetinib を，食事にかかわらず 12±2 時間間隔で水とともに経口投与した．被験者には，薬物動態用血液サンプル採取日を除き毎日同一の時間に binimetinib を服用するよう指導し，血液サンプル採取日は実施医療機関で投与することとした．MTD 又は RP2D を決定するまで用量漸増を継続した．また，用量は体重又は体表面積によらず一律とした． 拡大パートでは，第 1 サイクルの Day 1 に 15 mg QD を，その後は 45 mg BID（すなわち MTD）を投与した．
治験期間	1 サイクルを 28 日間とし，更なる治療が困難と判断される忍容できない毒性の発現，進行（PD），及び／又は実施医療機関の医師の判断又は被験者の同意の撤回による投与中止まで投与を継続した．
併用療法	試験期間中は，以下の併用使用を禁止した． ・ 他の治験薬 ・ binimetinib 以外の抗腫瘍治療（化学療法，生物学的療法，放射線療法，外科的手術など） ・ 治療用量のクマリン系抗凝血剤（例：ワルファリンナトリウム，ワルファリンカリウム） ・ QT 延長を生じる可能性のあるあらゆる治療薬．ただし，実施医療機関の

	医師の判断により，制吐剤の使用は可能とした． チトクローム P450（CYP）アイソザイム（特に CYP1A2 及び CYP2C19）の強力な阻害剤又は誘導剤の併用は可能としたが，注意喚起し慎重に投与することとした．ステロイド剤の使用は，CSR の原因因子である可能性が指摘されているが，必要に応じて，binimetinib により発現した皮疹の管理に用いた．
評価基準	有効性： 主要評価項目： 用量漸増パートの DLT 発現率を主要評価項目とし，Dose-Determining Set（DDS）を用いて評価した．DLT とは，binimetinib 初回投与後 28 日以内（第 1 サイクル）に発現した臨床的に重要な有害事象又は臨床検査値異常値と定義した．事前に定めた基準に基づき，DLT を判定した． DDS を対象として推定した第 1 サイクルでの DLT 発現率に基づき，用量漸増パートで MTD を推定した． 副次的評価項目： 抗腫瘍効果の予備的評価は，Full Analysis Set（FAS）を用い，実施医療機関の医師判定に基づいて行った．CT 若しくは MRI 又は適切な場合には視触診（例：皮膚小結節，触知可能なリンパ節腫大）に基づき，RECIST 1.1 版の基準を用いて判定した腫瘍縮小効果により評価した． 最良総合効果（BOR），全奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）を要約した．ORR 及び DCR の Clopper-Pearson 正確信頼区間を示した． 奏効（CR 又は PR）までの期間，奏効期間（CR 又は PR）及び病勢安定期間（CR，PR 又は SD）は，FAS の被験者のうち BOR が CR，PR 又は SD と判定された被験者を対象に算出した．本試験では，生存時間解析（例：Kaplan-Meier 推定値）は行わなかった． 腫瘍縮小効果の waterfall plots は，実施医療機関の医師判定による腫瘍評価を用いて作成した．すべての標的病変の径和について，ベースラインからの最大変化率を被験者ごとに示した．KRAS/NRAS/BRAF の変異の状況も図に示した． 薬物動態： 薬物動態主要評価項目を血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（Cmax）とし，PK Analysis Set（PAS）を用いて評価した． バリデーション済みの高速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，血漿中 binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 濃度を測定した．Binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態パラメータの測定には，ノンコンパートメント法を用いた． 45 mg BID（すなわち MTD）用量コホートに割り付けたにもかかわらず第 1 サイクルの Day 1 に 15 mg QD，その後は 45 mg BID を投与した一部の被験者については，第 1 サイクルの Day 1 のデータを用いた薬物動態解析の際は 15 mg 投与群として解析し，この他の解析はすべて（第 1 サイクルの Day 15 の薬物動態解析，安全性及び有効性），割付時の用量レベル（すなわち 45 mg）として解析した． バイオマーカー： Binimetinib の作用機序に関連する複数のバイオマーカーを，標的遺伝子変異に基づいて被験者を層別するために採用した．FAS を対象とし，臨床転帰及び薬剤耐性と関連した標的に対する binimetinib の影響を評価した． 分子スクリーニング及び潜在的予測バイオマーカー特定のため，腫瘍サンプルを用いて KRAS/NRAS/BRAF 変異の状況を検証した．薬力学的バイオマーカーについては，皮膚サンプル及び／又は腫瘍組織を用い，リン酸化した細胞外シグナル調節キナーゼ（pERK）を評価した．薬理遺伝学的バイオマーカーについては，血液検体を用いて UGT1A1 遺伝子型（UGT1A1*28 及び UGT1A1*6）を評価した． 安全性： 安全性は，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値の評価（血液学的検査，血液生化学検査，凝固検査，尿検査），身体的所見，バイタルサイン，身長，体重，ECOG Performance status，胸部 X 線検査，心機能評価（12 誘導心電図，心臓イメージング，心筋逸脱酵素），眼科的検査及び妊娠検査に基づ

	き評価した. DLT とは，binimetinib の初回投与後 28 日以内（第 1 サイクル）に発現し，原疾患（基礎疾患となる腫瘍），原疾患の増悪，併発疾患又は併用薬との関連がなく，かつ治験実施計画書に規定した基準のいずれかに該当し，binimetinib の曝露と少なくとも関連する可能性がある有害事象又は臨床検査値異常と定義した. 上記項目はすべて，Safety Set を用いて評価した.
統計的手法	主要目的は，日本人進行性固形がん患者に対し，binimetinib を単剤として経口投与したときの MTD（及び／又は RP2D）を決定することであった．目的に対応する主要解析は，EWOC の原則に基づき適応的 BLRM を用いて実施した. 本試験に参加した各実施医療機関のデータを併合し，解析対象とする被験者数を適正化した．各実施医療機関の登録被験者数が少数であったため，施設効果は評価しなかった．すべての被験者で 6 サイクル以上の投与の完了が見込まれるまで又は試験中止に至るまで，用量漸増パート及び拡大パートのデータに基づき，報告と解析を行った．本解析では，用量漸増パートで MTD/RP2D を投与した被験者と拡大パートで同一スケジュール・同一用量を投与した被験者を併合した．また，用量漸増パートで同一スケジュール・同一用量の binimetinib を投与した被験者を単一の用量群として併合した. 人口統計学的特性及び他のベースライン特性，安全性，有効性，薬物動態並びにバイオマーカーの測定に関するデータ解析には記述的要約を用いた．定性的データ（カテゴリカルデータ）は，度数及び割合を用いて要約した．定量的データ（連続データ）は，サンプル数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値などの適切な要約統計を用いて要約した. 治験薬投与を割り付け，binimetinib を 1 回以上投与したすべての被験者を FAS とした．Binimetinib を 1 回以上投与し，ベースライン後の安全性評価を 1 回以上有するすべての被験者を Safety Set とした．Safety Set のうち，最低曝露量基準を満たし，十分な安全性評価を有する又は第 1 サイクル中に DLT が認められたすべての被験者を DDS とした．評価可能な薬物動態データが得られた血漿サンプルを 1 つ以上有するすべての被験者を PAS とした. 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 分類及び臨床検査値の変動は，CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した. 初回の治験総括報告書（CSR）のデータカットオフ時点以降も binimetinib 投与を継続した被験者の追加データは，すべての被験者が本試験を中止した時点で作成する CSR の付録として報告することとした.

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（CMEK162X1101 試験）

Visit Name	Category	Molecular screening	Screening	Cycle 1							Cycle 2				Subsequent cycles		End of treatment	End of Post-treatment evaluation
Visit number		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10.5	11	11.5	12	13		
Day of cycle		Prior to screening	−14 to −1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	1	15	Last	
Obtain informed consent	D	X[a)]	X							X[b)]								
Inclusion/exclusion criteria	D		X															
Demography/relevant medical history/current medical conditions	D		X															
Diagnosis and extent of cancer/confirmation of mutation status (from archived/fresh tumor biopsy)[c)]	D	X	X															
Prior antineoplastic therapy	D		X															
Pregnancy test[d)]	D		X															
Height	D		X															
Weight	D		X	X			X				X		X		X		X	
Vital signs	D		X	X		X	X		X		X		X		X	X	X	
Physical examination	D		X	X		X	X		X		X		X		X	X	X	
ECOG performance status	D		X	X			X				X				X		X	
Chest X-ray	D		X															

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（CMEK162X1101 試験）（続き 1）

Visit Name	Category	Molecular screening	Screening	Cycle 1							Cycle 2				Subsequent cycles		End of treatment	End of Post-treatment evaluation
Visit number		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10.5	11	11.5	12	13		
Day of cycle		Prior to screening	−14 to −1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	1	15	Last	
Hematology	D		X	X[e)]		X	X		X		X		X		X	X	X	
Coagulation	D		X	X[e)]			X				X				X		X	
Biochemistry	D		X	X[e)]		X	X		X		X		X		X	X	X	
Liver function test	D											X		X				
Urinalysis and 24-hour urine collection (if clinically indicated)	D		X	X[e)]							X				X		X	
12-lead ECG	D		X	X		X	X		X		X		X		X		X	
Cardiac imaging	D		X								X				X[f)]		X	
Cardiac enzymes	D					Follow-up for elevations in total creatine kinase (CK) included weekly assessment of isoenzymes, and myoglobin in blood and urine.													
Ophthalmic examination	D		X			X			X		X		X		X		X	
Prior/concomitant medications	D		X			CONTINUOUS X												
Adverse events	D		X			CONTINUOUS X												
Tumor evaluation (CT or MRI)	D		X												X[g)]		X	
Blood for PK	D			X	X	X	X	X			X				X[h)]			
Blood for pharmacogenetic biomarker assessments	D			X														

表 2.7.6.8-2　治験スケジュール（CMEK162X1101 試験）（続き 2）

Visit Name	Category	Molecular screening	Screening	Cycle 1							Cycle 2				Subsequent cycles		End of treatment	End of Post-treatment evaluation
Visit number		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10.5	11	11.5	12	13		
Day of cycle		Prior to screening	−14 to −1	1	2	8	15	16	22	28	1	8	15	22	1	15	Last	
Archival tumor sample for biomarker assessments	D		X															
Fresh tumor sample for biomarker assessments (if feasible)	D		X				X										X[i)]	
Fresh (on study) skin biopsy for biomarker assessments	D		X				X											
Blood for tumor markers (as relevant for the cancer)	D			X											X[g)]			
Anti-neoplastic therapies since discontinuation of study drug	D																	X

ECG = electrocardiogram

a) In the expansion part only.

b) Even if a patient experienced DLT during Cycle 1, he/she was allowed to re-treat with reduced dose of study drug if the investigator considered that continuing study drug was beneficial to the patient and he/she gave written informed consent. In case patient had not experienced DLT, the investigator obtained written informed consent from the patient before starting Cycle 2.

c) Subjects with unknown tumor mutation status were pre-screened for assessment of eligible BRAF/RAS mutation in expansion part with the exception of patients with pancreatic cancer.

d) Serum pregnancy tests required for women of childbearing potential only. It had to be performed within 7 days before first dose. Had to be negative. If the serum pregnancy test was performed > 7 days in the screening period, urine pregnancy test was done within 3 days before starting the study treatment.

e) If tests were performed within 72 hours pre-dose, they did not need to be repeated.

f) Day 1 of every third cycle until Cycle 11 (i.e. Day 1 of Cycle 5, 8, and 11) and Day 1 of every fourth cycle thereafter (i.e. Day 1 of Cycle 15, 19 etc.).

g) Only odd cycles

h) Cycle 3

i) Within 3 days from the last MEK162 dose; Optional at tumor progression

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Table 9-4］

2.7.6.8.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-3 に示した．

患者 49 名（用量漸増パート：17 名，拡大パート：32 名）をスクリーニングし，スクリーニングでの脱落が 28 名，本試験に登録した被験者は 21 名であった．このうち，用量漸増パートには 30 mg BID 用量コホートに 6 名，45 mg BID 用量コホートに 8 名の合計 14 名，拡大パートには 45 mg BID 用量コホートに 7 名を登録した．Binimetinib の 45 mg BID 投与を行ったのは，合計 15 名であった．本試験に登録したすべての被験者を FAS，Safety Set 及び PAS とした．用量漸増パートに登録した被験者 14 名（66.7%）を DDS とした．

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で，被験者 21 名のうち 18 名（85.7%）が投与を中止していた．投与中止理由は，PD が 11 名（52.4%），有害事象が 6 名（28.6%），被験者／代諾者の判断が 1 名（4.8%）であった．また，被験者 1 名が PD のため追跡調査期間中（binimetinib 最終投与後 37 日目）に死亡した．

表 2.7.6.8-3 被験者の内訳（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition Reason	30 mg N=6 n (%)	45 mg N=15 n (%)	All patients N=21 n (%)
Patients treated			
Treatment discontinued	6 (100)	12 (80.0)	18 (85.7)
Treatment ongoing[a)]	0	3 (20.0)	3 (14.3)
Primary reason for end of treatment			
Adverse event	1 (16.7)	5 (33.3)	6 (28.6)
Progressive disease	5 (83.3)	6 (40.0)	11 (52.4)
Subject/guardian decision	0	1 (6.7)	1 (4.8)
Study evaluation after completion of treatment			
Patients no longer being followed for study evaluation completion	6 (100)	12 (80.0)	18 (85.7)
Patients continuing to be followed for study evaluation completion[a)]	0	0	0
Primary reason for study evaluation completion[b)]			
Completed	5 (83.3)	11 (73.3)	16 (76.2)
Lost to follow-up	0	1 (6.7)	1 (4.8)
Death[c)]	1 (16.7)	0	1 (4.8)

a) Patients ongoing at the time of the cut-off 10-Feb-2014.

b) Study evaluation completion corresponding to the evaluation performed 28-day following treatment discontinuation.

c) One patient (patient number j-001*) died 37 days after the last administration of MEK162 due to disease progression.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Table 10-1］

＊新薬承認情報提供時に置換

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 2.7.6.8-4 に示した.

被験者の年齢の中央値は 58.0 歳（27～77 歳）であり，18 名（85.7%）が 65 歳未満であった．女性 8 名（38.1%），男性 13 名（61.9%）であり，女性よりも男性が多かった．腫瘍の原発部位で最も多かったのは，肺（45 mg BID 用量コホート 4 名）であり，次に膵臓（45 mg BID 用量コホート 3 名）及び直腸（45 mg BID 用量コホート 3 名）であった．その他の原発部位は，30 mg BID 用量コホートでは胆管がんが 2 名，肝内胆管がん，膵頭部がん及び気管・気管支がんが各 1 名，45 mg BID 用量コホートでは胸腺がん及び胃異所性膵がんが各 1 名であった．ECOG Performance status は，0 が 13 名（61.9%），1 が 8 名（38.1%）であった.

表 2.7.6.8-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic variable	30 mg N=6	45 mg N=15	All patients N=21
Age (years, at screening)			
n	6	15	21
Mean	52.8	56.6	55.5
SD	8.01	12.43	11.28
Median	54.0	60.0	58.0
Minimum	43	27	27
Maximum	63	77	77
Age category (years, at screening) (n [%])			
< 65	6 (100)	12 (80.0)	18 (85.7)
≥ 65	0	3 (20.0)	3 (14.3)
Sex (n [%])			
Female	2 (33.3)	6 (40.0)	8 (38.1)
Male	4 (66.7)	9 (60.0)	13 (61.9)
Predominant race (n [%])			
Asian	6 (100)	15 (100)	21 (100)
Ethnicity (n [%])			
Japanese	6 (100)	15 (100)	21 (100)
Weight (kg, at baseline)			
n	6	15	21
Mean	57.47	61.65	60.45
SD	9.500	9.819	9.685
Median	55.70	62.30	57.90
Minimum	46.5	45.8	45.8
Maximum	74.0	74.2	74.2
Height (cm, at screening)			
n	6	15	21
Mean	166.38	163.85	164.58
SD	4.789	9.510	8.391
Median	166.55	163.50	164.20
Minimum	160.5	141.2	141.2
Maximum	171.8	178.2	178.2
Body surface area[a)] (m^2)			
n	6	15	21
Mean	1.634	1.684	1.670
SD	0.1454	0.1699	0.1614
Median	1.632	1.695	1.667
Minimum	1.45	1.36	1.36
Maximum	1.88	1.92	1.92
Body mass index[b)] (kg/m^2)			
n	6	15	21
Mean	20.738	22.897	22.280
SD	3.1493	2.6873	2.9212
Median	19.455	22.970	21.240
Minimum	18.05	19.44	18.05
Maximum	25.94	29.21	29.21
ECOG performance status (n [%])			
0	2 (33.3)	11 (73.3)	13 (61.9)
1	4 (66.7)	4 (26.7)	8 (38.1)

a) Body surface area (BSA [Gehan and George]): BSA [m^2] = 234.94 × (height [cm]$^{0.422}$) × (weight [kg]$^{0.515}$)/10000

b) Body mass index (BMI): BMI [kg/m^2] = weight [kg]/(height [$m]^2$)

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Table 11-2］

3） 治験薬の投与状況

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で，binimetinib の曝露期間の中央値は，全体として 8.86 週（1.1～95.0 週）であった．30 mg BID 用量コホートの曝露期間の中央値は 12.0 週（4.0～51.1 週）であり，45 mg BID 用量コホートの 8.9 週（1.1～95.0 週）と比較して相対的に長期であった．

相対用量強度の中央値は，全体として 0.833（0.17～0.99）であり，30 mg BID 用量コホートでは 0.910（0.52～0.97），45 mg BID 用量コホートでは 0.813（0.17～0.99）であった．30 mg BID 用量コホートの被験者 1 名（16.7%）及び 45 mg BID 用量コホートの被験者 10 名（66.7%）が 1 回以上の減量を要した．減量の理由は，有害事象（30 mg BID 用量コホート：1 名，45 mg BID 用量コホート：9 名），投薬過誤（45 mg BID 用量コホート：1 名）及び技術的問題（45 mg BID：1 名）であった．

2.7.6.8.3 有効性の結果

1） 最良総合効果（BOR）

BOR の要約を表 2.7.6.8-5 に示した．

いずれの用量コホートでも，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が得られた被験者はいなかった．BOR として安定（SD）が得られた被験者は，全体で 14 名（66.7%）であり，内訳は 30 mg BID 用量コホートでは 5 名，45 mg BID 用量コホートでは 9 名であった．BOR が PD であった被験者は，30 mg BID 用量コホートでは 1 名，45 mg BID 用量コホートでは 4 名であった．被験者 2 名（9.5%：45 mg BID 用量コホート 2 名）の BOR は不明であった．DCR（CR，PR 又は SD）は 66.7%［95%信頼区間（CI）（43.0，85.4）］であった．

表 2.7.6.8-5　実施医療機関の医師判定による最良総合効果（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	30 mg N=6 n (%)	45 mg N=15 n (%)	All patients N=21 n (%)
Best overall response (BOR)			
Complete response (CR)	0	0	0
Partial response (PR)	0	0	0
Stable disease (SD)	5 (83.3)	9 (60.0)	14 (66.7)
Progressive disease (PD)	1 (16.7)	4 (26.7)	5 (23.8)
Unknown	0	2 (13.3)	2 (9.5)
Not assessed	0	0	0
Overall response rate (ORR) (CR or PR)	0	0	0
95% CI	(0.0 - 45.9)	(0.0 - 21.8)	(0.0 - 16.1)
Disease control rate (DCR) (CR, PR, or SD)	5 (83.3)	9 (60.0)	14 (66.7)
95% CI	(35.9 - 99.6)	(32.3 - 83.7)	(43.0 - 85.4)

- BOR is based on investigator's assessment of disease status using RECIST 1.1.
- CR and PR are confirmed by repeat assessments performed not less than 4 weeks after the criteria for response is first met.
- The 95% confidence interval (CI) is calculated using the exact (Clopper-Pearson) interval.

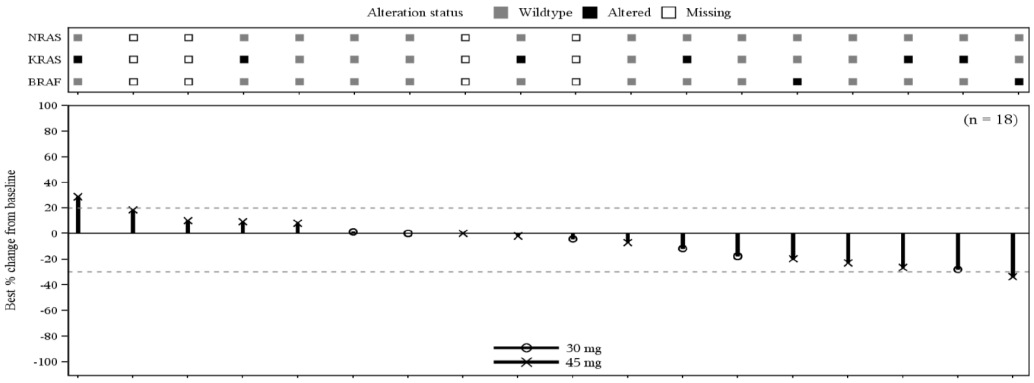
出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Table 11-5］

45 mg BID 用量コホートの 1 名では，腫瘍径和実測値で 30%超の腫瘍縮小が認められた．BRAF 変異陽性甲状腺乳頭がんの当該被験者は，第 2 サイクルで不確定 PR と判定された．

実施医療機関の医師判定による腫瘍径のベースラインからの最大変化率を図 2.7.6.8-1 に示した．

図 2.7.6.8-1　実施医療機関の医師判定による腫瘍径のベースラインからの最大変化率（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set



- Patients with missing/unknown best percentage change from baseline are not included.
- Waterfall plot shows the cut-off limits for target lesions for PD (+20%) and PR (−30%) as dotted lines.
- Alteration status is based on the Next Generation Sequencing data. If a sample is not available or not evaluable, the status is denoted by 'Missing'.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Figure 11-1］

2.7.6.8.4　　薬物動態の結果

1）　binimetinib

Binimetinib 投与時の第 1 サイクルの Day 1 及び Day 15 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8-6 及び表 2.7.6.8-7 に示した．

Binimetinib の経口投与後，binimetinib は速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間（Tmax）の中央値は投与後 1.5～2.0 時間であった．Tmax 到達後，血漿中 binimetinib 濃度は 2 次指数関数的に減少した．15～45 mg の投与量範囲において，血漿中 binimetinib の曝露量は投与量の増加に伴い上昇した．Binimetinib を反復投与したときの累積係数 Racc（第 1 サイクルの Day 15 の AUC12h 値／第 1 サイクルの Day 1 の AUC12h 値）の平均値は，30 mg BID 投与では 1.45，45 mg BID 投与では 1.80 であった．血漿中 binimetinib のトラフ濃度の推移より，BID 投与において投与開始後約 2 週間以内に定常状態に到達したと考えられた．

表 2.7.6.8-6　binimetinib の薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 1（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：PK Analysis Set

Treatment	Statistics	AUClast (hr*ng/mL)	AUC0-12h (hr*ng/mL)	AUC0-24h (hr*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
15 mg	n	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	940 (167)	776 (159)	941 (168)	210 (60.9)	N/A
	CV% mean	17.8	20.5	17.9	28.9	N/A
	Geo-mean	928	762	929	202	N/A
	CV% geo-mean	17.8	20.5	17.9	33.8	N/A
	Median	891	730	892	221	1.5
	[Min; Max]	[734; 1150]	[585; 979]	[734; 1150]	[114; 283]	[0.5; 2]
30 mg	n	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	2310 (884)	1870 (726)	2310 (882)	498 (226)	N/A
	CV% mean	38.3	38.9	38.2	45.3	N/A
	Geo-mean	2160	1750	2170	443	N/A
	CV% geo-mean	41.1	42.2	41.0	62.9	N/A
	Median	2190	1720	2190	486	1.5
	[Min; Max]	[1270; 3580]	[992; 2830]	[1270; 3580]	[156; 795]	[0.5; 4]
45 mg	n	9	9	9	9	9
	Mean (SD)	2400 (587)	2030 (475)	2430 (572)	559 (145)	N/A
	CV% mean	24.4	23.4	23.6	25.9	N/A
	Geo-mean	2330	1970	2360	538	N/A
	CV% geo-mean	28.0	29.2	27.4	32.2	N/A
	Median	2470	2070	2470	592	1.5
	[Min; Max]	[1290; 3220]	[985; 2650]	[1290; 3220]	[259; 786]	[0.5; 4]

N/A: not applicable.

- n: number of patients with non-missing values.
- CV% = coefficient of variation (%) = SD/Mean × 100, CV% geo-mean = sqrt (exp (variance for log transformed data) − 1) × 100.

AUC0-12h = AUC12h,　AUC0-24h = AUC24h

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Table 11-6］

表 2.7.6.8-7　binimetinib の薬物動態パラメータ：第 1 サイクル Day 15（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：PK Analysis Set

Treatment	Statistics	AUClast (hr*ng/mL)	AUC0-12h (hr*ng/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	Racc[a)]	Cmin,ss (ng/mL)
30 mg	n	5	4	5	5	4	5
	Mean (SD)	2630 (846)	2550 (896)	431 (207)	N/A	1.45 (0.154)	112 (45.2)
	CV% mean	32.2	35.1	48.0	N/A	10.7	40.4
	Geo-mean	2510	2430	400	N/A	1.44	104
	CV% geo-mean	36.8	38.3	41.9	N/A	10.7	44.5
	Median	2640	2520	352	2.016	1.44	106
	[Min; Max]	[1460; 3570]	[1510; 3660]	[274; 793]	[0.5; 8]	[1.29; 1.62]	[55.2; 181]
45 mg	n	9	9	9	9	5	9
	Mean (SD)	3590 (1070)	3670 (1100)	805 (274)	N/A	1.80 (0.605)	94.6 (47.1)
	CV% mean	29.8	29.8	34.1	N/A	33.6	49.8
	Geo-mean	3470	3550	771	N/A	1.72	85.6
	CV% geo-mean	27.7	27.7	31.0	N/A	33.6	49.1
	Median	3200	3240	685	1.5	1.49	79.1
	[Min; Max]	[2500; 5460]	[2570; 5510]	[538; 1350]	[0.5; 2]	[1.19; 2.66]	[44.5; 187]

N/A: not applicable.

- n: number of patients with non-missing values.

- CV% = coefficient of variation (%) = SD/Mean × 100, CV% geo-mean = sqrt (exp (variance for log transformed data) −1) × 100.

a) Racc = (AUC0-12h on Cycle 1 Day 15)/(AUC0-12h on Cycle 1 Day 1)

AUC0-12h = AUC12h

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Table 11-7］

2）　AR00426032

Binimetinib の経口投与後，AR00426032 の Tmax（中央値）は投与後 1.5～3.0 時間であった．15～45 mg の投与量範囲において，血漿中 AR00426032 の曝露量は投与量の増加に伴い上昇した．血漿中 AR00426032 の曝露量は，血漿中 binimetinib の曝露量と比較して低値であり，第 1 サイクルの Day 1 及び Day 15 における binimetinib に対する AR00426032 の薬物動態パラメータの比は，AUClast で 0.039～0.089 であり，Cmax で 0.040～0.099 であった．Binimetinib の反復投与において，血漿中 AR00426032 濃度の著しい蓄積は認められず，Racc（第 1 サイクルの Day 15 の AUC12h 値／第 1 サイクルの Day 1 の AUC12h 値）の平均値は，30 mg BID 投与では 0.919，45 mg BID 投与では 1.08 であった．

3）　UGT1A1 遺伝子型

薬物動態パラメータと各 UGT1A1 遺伝子多型（UGT1A1*6 及び UGT1A1*28）との間には，明らかな関連性は認められなかった．

4） 薬力学的バイオマーカー

Binimetinib 阻害の薬力学的サロゲートマーカーの可能性として，ベースライン時（投与前）及び第 1 サイクルの Day 15（投与後）について，皮膚組織の p-ERK 発現を評価した．

投与前及び投与後の皮膚サンプルを有する被験者 17 名のうち 11 名（30 mg BID 用量コホート：4/6 名，45 mg BID 用量コホート：7/11 名）では，p-ERK H スコアがベースライン時と比較して減少していた．ベースラインから第 1 サイクルの Day 15 までの変化率の中央値は-34.62%（-95.3～108.3%）であり，評価した用量のいずれにおいても標的の阻害が確認された．

2.7.6.8.5 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 分類及び臨床検査値の変動は，米国国立がん研究所（NCI）-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

全体として，発現頻度が高かった有害事象の器官別大分類（SOC）は「臨床検査」であり，次に「眼障害」であった．発現頻度が高かった有害事象の基本語（PT）は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．「臨床検査」に関連する有害事象を除くと，網膜剥離の発現率が最も高値であったが，重症度はすべて Grade 1 又は 2 であり，用量調整又は休薬によって回復可能又は管理可能と判断された．

Grade 3 又は 4 の有害事象は被験者の 81.0%（17/21 名）に発現し，そのうち Grade 4 は 23.8%（5/21 名）であった．Grade 4 の有害事象は，リンパ球減少症を除いたすべてが SOC では「臨床検査」（血中クレアチンホスホキナーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加）に分類された．

全体として，治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び発現頻度は，すべての有害事象で認められた傾向と同様であった．治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象は被験者の 57.1%（12/21 名）に発現し，そのうち Grade 4 は 9.5%（2/21 名）であった．Grade 4 の有害事象は，SOC で「臨床検査」（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びリパーゼ増加）に分類された．

（2） 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.8.8-1 及び表 2.7.6.8.8-2 に示した．

本試験期間中に，すべての被験者に治験薬との因果関係を問わない有害事象が 1 件以上発現した．

20%以上の被験者に発現した有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 81.0%（17/21 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 71.4%（15/21 名），網膜剥離 61.9%（13/21 名），下痢及びリパーゼ増加が各 57.1%（12/21 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 52.4%（11/21 名），発熱，血中アルカリホスファターゼ増加，低アルブミン血症及びざ瘡様皮膚炎が各 47.6%（10/21 名），アミラーゼ増加及び皮膚乾燥が各 42.9%（9/21 名），口内炎，爪囲炎及び発疹が各 38.1%（8/21 名），疲労，末梢性浮腫及び食欲減退が各 33.3%（7/21 名），口唇炎，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びヘモグロビン減少が各 28.6%（6/21 名），リンパ球減少症，便秘，血中クレアチニン増加，鼻出血及びそう痒症が各 23.8%（5/21 名）であった．

すべての被験者で，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1 件以上認められた．

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，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 76.2%（16/21 名），網膜剥離及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 61.9%（13/21 名），下痢 52.4%（11/21 名），ざ瘡様皮膚炎 47.6%（10/21 名），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 42.9%（9/21 名），口内炎，爪囲炎，アミラーゼ増加，リパーゼ増加及び発疹が各 38.1%（8/21 名），疲労，発熱，低アルブミン血症及び皮膚乾燥が各 33.3%（7/21 名），口唇炎，末梢性浮腫，血中アルカリホスファターゼ増加及び食欲減退が各 28.6%（6/21 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

2014 年 2 月 10 日のデータカットオフ日で，治験薬の投与期間中に死亡した被験者の報告はなかった．追跡調査期間中に死亡した被験者は 4.8%（1/21 名）であった．死亡は PD によるものであり，実施医療機関の医師により治験薬との因果関係はなしと判断された．

（2） その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.8-8 に示した．

治験薬投与期間中又は binimetinib 最終投与後 28 日以内に重篤な有害事象が発現した被験者は 47.6%（10/21 名）であった．このうち 28.6%（6/21 名）では，治験薬との因果関係が

否定できない重篤な有害事象が 1 件以上発現した．被験者 2 名以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎 9.5%（2/21 名）のみであった．治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はいずれも，1 名に 1 件発現した．重篤な有害事象の重症度は，Grade 2 が 9.5%（2/21 名），Grade 3 が 33.3%（7/21 名），Grade 4 が 4.8%（1/21 名）であった．Grade 4 の重篤な有害事象は，45 mg BID 用量コホートの被験者 4.8%（1/21 名）に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．

表 2.7.6.8-8　重篤な有害事象の発現頻度（CMEK162X1101 試験）

解析対象集団：Safety Set

Primary system organ class -Preferred term	30 mg N=6 n (%)	45 mg N=15 n (%)	All patients N=21 n (%)
-Any primary system organ class			
-Total	4 (66.7)	6 (40.0)	10 (47.6)
胃腸障害			
-Total	1 (16.7)	0	1 (4.8)
悪心	1 (16.7)	0	1 (4.8)
嘔吐	1 (16.7)	0	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態			
-Total	1 (16.7)	0	1 (4.8)
限局性浮腫	1 (16.7)	0	1 (4.8)
末梢性浮腫	1 (16.7)	0	1 (4.8)
肝胆道系障害			
-Total	1 (16.7)	1 (6.7)	2 (9.5)
胆管炎	1 (16.7)	0	1 (4.8)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (6.7)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症			
-Total	2 (33.3)	1 (6.7)	3 (14.3)
肺炎	1 (16.7)	1 (6.7)	2 (9.5)
感染	1 (16.7)	0	1 (4.8)
臨床検査			
-Total	0	1 (6.7)	1 (4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (6.7)	1 (4.8)
代謝および栄養障害			
-Total	0	1 (6.7)	1 (4.8)
高血糖	0	1 (6.7)	1 (4.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
-Total	1 (16.7)	0	1 (4.8)
癌疼痛	1 (16.7)	0	1 (4.8)
神経系障害			
-Total	0	1 (6.7)	1 (4.8)
てんかん	0	1 (6.7)	1 (4.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
-Total	1 (16.7)	2 (13.3)	3 (14.3)
鼻出血	0	1 (6.7)	1 (4.8)
低酸素症	1 (16.7)	0	1 (4.8)
気胸	0	1 (6.7)	1 (4.8)
喘鳴	0	1 (6.7)	1 (4.8)

- Primary SOCs are presented alphabetically; PTs are sorted within primary SOC in descending frequency, as reported in the 'All patients' column.
- A patient with multiple occurrences of an AE under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
- A patient with multiple AEs within a primary SOC is counted only once in the total row.
- Only AEs occurring during treatment or within 28 days of the last study medication are reported.

出典［総括報告書 5.3.3.2-2（CMEK162X1101 試験）Table 12-6］

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，被験者の 28.6%（6/21 名）に発現した．これらの被験者では，いずれも 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象により投与中止となった．2 名以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［45 mg BID 用量コホートで 13.3%（2/15 名）］であった．

b） 用量調節又は投与延期を必要とした有害事象

用量調節又は投与延期を必要とした有害事象は，95.2%の被験者に認められ，このうち治験薬との因果関係が否定できない用量調節又は投与延期を必要とした有害事象は 90.5%であった．2 名以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない用量調節又は投与延期を必要とする有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 28.6%（6/21 名），網膜剥離 23.8%（5/21 名），網膜色素上皮剥離及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 14.3%（3/21 名），口内炎及びリパーゼ増加が各 9.5%（2/21 名）であった．

c） 注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき有害事象は，心血管事象，薬物－薬物相互作用，疲労／無力症，胃腸障害，肝毒性事象，筋疾患，浮腫事象，その他の眼関連事象，QTc 延長，生殖毒性，網膜関連事象，皮膚及び発疹事象（発疹），皮膚及び発疹事象（皮膚），眼球血管事象とした．

全体として，すべての被験者に 1 件以上の治験薬との因果関係を問わない注目すべき有害事象が発現した．被験者 85.7%（18/21 名）に，網膜関連の有害事象が発現した．網膜関連事象はいずれも Grade 1 又は 2 と判断された．網膜関連事象のため併用薬を投与した被験者はいなかった．また，本事象により治験薬の投与中止に至った被験者は認められず，休薬は 42.9%（9/21 名），減量は 19.0%（4/21 名）であった．Grade 1 又は 2 にもかかわらず休薬又は減量を行った背景には，治験実施計画書初版では Grade 1 又は 2 の網膜関連事象が発現した場合は Grade 1 未満に回復するまで休薬し，その後 1 段階の減量を行うよう推奨されていたため，この用量調節基準に従ったことが挙げられる．

Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は被験者の 57.1%（12/21 名）に，治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は被験者の 38.1%（8/21 名）に発現した．発現頻度が最も高かった治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の注目すべき有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 28.6%（6/21 名）であった．

（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 2.7.6.8.8.1 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

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常に関連する有害事象で発現頻度が高かったのは，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった．血清クレアチンホスホキナーゼ増加が認められたが，臨床的に意味のある相関はなかった．

全体として，本試験では血液学的検査値異常はまれであった．Day 32 に，30 mg BID 用量コホートの被験者 1 名に Grade 4 のリンパ球減少（0.18×10^9/L，基準値範囲：0.93～2.9×10^9/L）が発現したが，当該被験者はベースライン時に Grade 3（0.23×10^9/L）の異常値を呈していた．臨床的に意味のある相関は認められなかった．

発現頻度が最も高かった Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった．Grade 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 45 mg BID 用量コホートの被験者 40.0%（6/15 名）に，Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は 45 mg BID 用量コホートの被験者 6.7%（1/15 名）に発現した．

この他，30 mg BID 用量コホートの被験者 16.7%（1/6 名）に Day 147 に Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1078 U/L，基準値範囲：13～33 U/L）が発現した．当該被験者のベースライン時の AST 値は正常（22 U/L）であった．被験者は当初ステージⅡの胆管腺がんと診断され，本試験登録時に肝転移があった．実施医療機関の医師により，本事象は治験薬との因果関係はなしと判断された．

45 mg BID 用量コホートの被験者 13.3%（2/15 名）に Grade 4 のトリアシルグリセロール・リパーゼの増加が発現した．いずれの被験者もベースライン時は正常値であった．1 名の被験者はベースライン時の正常値 47 U/L から Day 170 に Grade 4（251 U/L，基準値範囲：13～49 U/L）へ，もう 1 名の被験者はベースライン時の正常値 14 U/L から Day 86 に Grade 4（313 U/L，基準値範囲：13～49 U/L）への増加が認められた．

（2） 尿検査

Grade 3 又は 4 の尿検査値異常が認められた被験者はいなかった．治験薬との因果関係を問わない尿検査値異常に関連する有害事象は，血尿，蛋白尿，尿路感染及び高尿酸血症で

あった．治験薬との因果関係が否定できない尿検査値異常に関連する有害事象は，血尿及び蛋白尿であった．

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

主に DBP 及び体重に注目すべき異常値（基準値範囲よりも高値及び低値）が認められた．DBP 高値は 45 mg BID 用量コホートの被験者 13.3%（2/15 名）のみに，DBP 低値は 45 mg BID 用量コホートの被験者 6.7%（1/15 名）のみに認められた．体重増加は 30 mg BID 用量コホートの被験者 33.3%（2/6 名）及び 45 mg BID 用量コホートの被験者 20.0%（3/15 名）のみに，体重減少は 30 mg BID 用量コホートの被験者 16.7%（1/6 名）のみに認められた．

バイタルサインに関連する有害事象は，体重減少であり，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．

（2） 心電図

QTcF が 480 ms を超えた被験者は認められず，QTcF が 450 ms を超えた被験者は 2/20 名（10.0%）であった．また，QTcF がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は認められず，QTcB がベースラインから 30 ms を超えて増加した被験者は 7/21 名（33.3%）であった．QT 延長に関連する有害事象報告はなかった．

2.7.6.8.6 MTD の決定

30 mg BID を投与した被験者 6 名では DLT は認められなかった．45 mg BID を投与した被験者のうち 2 名に Grade 2 の網膜色素上皮剥離が認められ，いずれの被験者も第 1 サイクル中に投与を中断した．その後，30 mg BID に減量し投与再開したところ，いずれの有害事象も同一 Grade で再発したことから，DLT と判断した．用量漸増パートで得られた DLT データに基づき，ベイズモデルによる推定，安全性及び薬物動態プロファイルを考慮して，45 mg BID を MTD（かつ拡大パートの推奨用量）と決定した．用量漸増パート及び拡大パートで得られた DLT 情報を用いてベイズモデルにより推定した DLT 発現率によると，45 mg BID は EWOC の基準を満たすことから，耐容可能と考えられた．

さらに，安全性データ，薬物動態プロファイル及びベイズモデルによる推定から，用量漸増パート終了時に MTD と決定した 45 mg BID は，実施医療機関の医師及び治験依頼者の判断に基づき，MTD であることを再確認した．

2.7.6.8.7 結論

本第 I 相試験は，日本人に binimetinib を投与する最初の試験として，binimetinib 単剤で BID 投与したときの MTD（及び／又は RP2D）を決定し，binimetinib の安全性，有効性，薬物動態及び薬力学を評価する目的でデザインされた.

本試験の結果に基づき，日本人患者に対する binimetinib の MTD を 45 mg BID と決定した. 日本人がん患者において，binimetinib はいずれの用量でも許容可能な安全性プロファイルを示し，標的阻害及び抗腫瘍効果が認められた.