2.7.6.10 A Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral LGX818 in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF mutant melanoma（CLGX818X2101 試験）（評価資料）

2.7.6.10.1 試験方法の概要

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（CLGX818X2101 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of oral LGX818 in adult patients with locally advanced or metastatic BRAF mutant melanoma
治験実施計画書番号	CLGX818X2101
治験実施医療機関	7 カ国（フランス，ノルウェー，スイス，スペイン，オーストラリア，米国及び日本）／計 13 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2011 年 9 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日） データカットオフ日：2014 年 8 月 18 日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 局所進行又は転移性の BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫の成人患者を対象に，encorafenib 経口投与時の最大耐用量（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： ・ encorafenib 経口投与時の安全性及び忍容性を明らかにする． ・ encorafenib 経口投与時の臨床抗腫瘍活性を予備的に評価する． ・ encorafenib 経口投与時の薬物動態を検討する． ・ 用量拡大フェーズにおいて，腫瘍組織における RAF/MEK/MAPK 及び PI3K/AKT シグナル伝達に関連する分子のベースライン時の状況を明らかにする．
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，成人患者を対象とした多施設共同，非盲検，第 I 相試験であり，用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズで構成した．用量漸増フェーズでは，局所進行又は転移性の悪性黒色腫の患者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず）を対象として，MTD/RP2D を決定した．用量拡大フェーズでは，局所進行又は転移性の悪性黒色腫の患者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず）又は転移性大腸がん（mCRC）を対象として，推定した MTD/RP2D の安全性評価及び抗腫瘍活性の予備的評価を行った． 用量漸増フェーズ： 各コホートに 1～3 名の被験者を登録し，治験薬の投与を開始した．事前に定めた基準に該当する毒性が明らかになった場合，コホートの被験者数を 3～6 名に増加し，抗腫瘍効果を示す用量及び過量投与制御の基準を満たす用量を特定した場合に，評価可能な被験者 1～6 名から成るコホートを本試験に追加できることとした．MTD の決定まで又は治験依頼者及び実施医療機関の医師で用量を増量してもそれ以上のベネフィットが得られないと見解が一致するまで，用量漸増を継続した．利用可能なデータをすべて用いて評価した結果に基づき，RP2D を推定することとした．推定した RP2D 又は MTD は，用量拡大フェーズにて安全性の観点から更に検討し，最終的な RP2D 又は MTD を確定した． 用量拡大フェーズ： MTD/RP2D 投与を行う用量拡大フェーズでは，被験者約 72 名を，選択的 BRAF 阻害剤未治療及び既治療（各 15 名以上）の悪性黒色腫の被験者（A 群：約 40 名），mCRC の被験者（B 群：約 22 名）及び 2 段階投与により開始用量 300 mg から最大用量 450 mg まで投与量を増量する選択的 BRAF 阻害剤未治療又は既治療の悪性黒色腫の被験者（C 群：約 10 名）の 3 グループに登録した．拡大フェーズに登録した被験者のうち，進行（PD）を除く理由で投与を中止し

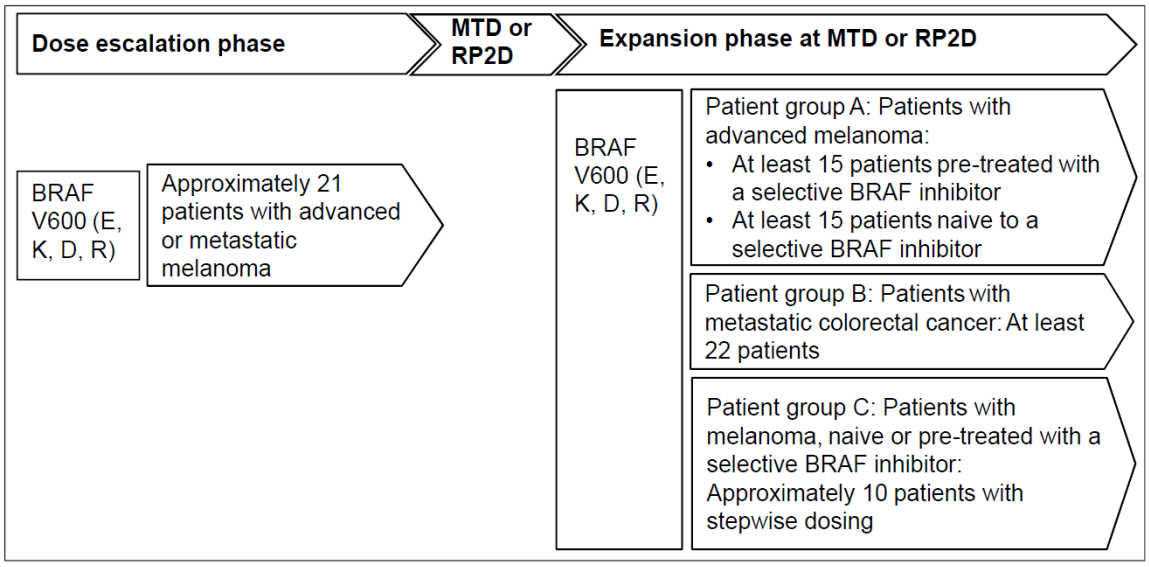
	た被験者には，PD 又は他の抗がん剤の治療開始まで，月 1 回の電話と 2 カ月に 1 回の画像評価により追跡調査を行った．試験を中止した被験者には，3 カ月ごとに生存追跡調査を行った． 治験デザインを図 2.7.6.10-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示した．
被験者数	計画時：約 120 名 登録時：107 名（用量漸増フェーズ：54 名，用量拡大フェーズ：53 名） 解析時： ・ Full Analysis Set（FAS）：107 名（用量漸増フェーズ：54 名，用量拡大フェーズ：53 名）
対象	BRAF V600E 遺伝子変異を有する又は BRAF 遺伝子のコドン V600 にその他のアミノ酸置換を生じる変異（V600K，V600D，V600R 等）を有する 18 歳以上の患者
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. 用量漸増フェーズ：局所進行又は転移性の悪性黒色腫［American Joint Committee on Cancer（AJCC）分類に基づくステージⅢB/Ⅳの切除不能の悪性黒色腫］の組織学的に確定診断を受けた患者 用量拡大フェーズ：a）局所進行又は転移性の悪性黒色腫（AJCC 分類に基づくステージⅢB/Ⅳの切除不能の悪性黒色腫）の組織学的に確定診断を受けた患者，又は b）ほかに有効な標準治療が存在しない切除不能進行期転移性大腸がん（mCRC）の確定診断を受けた患者 3. BRAF V600E 遺伝子変異陽性又はその他の BRAF V600 遺伝子変異を有するとの診断記録がある患者 4. 測定可能な病変の有無：用量漸増フェーズへの登録時に，少なくとも 1 次元で正確に測定でき，従来の手法により≧20 mm 又はスパイラルコンピュータ断層撮影（CT）により≧10 mm と測定された病変を 1 つ以上有する患者．皮膚病変は辺縁明瞭であり，短径若しくは長径のいずれか又は両方が≧5 mm であること．用量拡大フェーズでは，固形がんの治療効果判定基準（RECIST）ガイドライン 1.1 版に準じた測定可能な病変を 1 つ以上有する患者． 5. 世界保健機関（WHO）Performance status が 2 以下である患者 6. 妊娠する可能性がある女性は，治験薬投与開始前 72 時間以内に実施した血清妊娠検査が陰性であること 7. 妊娠可能な男性及び女性は，試験期間中及び投与完了後少なくとも 90 日間は，医師が承認した二重バリア法による避妊法を用いる又は性交渉を行わないこと 8. 同意文書及び説明文書の内容を理解することができ，自らの自由意思により同意文書への署名が可能であり，かつ本試験の来院スケジュール及び治験計画書に定めるその他の要件を遵守することができる患者 9. 用量拡大フェーズに登録する場合は，可能であれば，ベースライン時に新規の腫瘍組織の提供が可能である患者．各実施医療機関における分子スクリーニングの際に新たに十分量の腫瘍組織を採取しており，本試験のスクリーニング時に Novartis 社が指定した検査機関へ提供することが可能な場合，又は抗がん剤治療の最終施行日以降の試験登録前 2 カ月以内に腫瘍組織を採取していた場合は，腫瘍生検時に保存した組織を用いてもよいこととした．
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. MEK 阻害薬による治療歴を有する患者 2. 症候性又は未治療の軟髄膜疾患を有する患者 3. 症候性又は未治療の脳転移を有する患者．脳転移に対する治療歴を有し，ステロイド剤未使用下で無症候性である場合は，画像診断により安定が確認可能であることを条件として登録可能とした．酵素誘導する抗てんかん薬の使用は禁じた． 4. 急性膵炎又は慢性膵炎を有する患者 5. 以下に記載する臨床的に重要な心疾患を有する患者 ・ 治療を必要とするうっ血性心不全（CHF）（NYH グレード≧2），マルチゲートスキャン又は心エコー検査により判定される左室駆出率＜45%，若しくはコントロール不良の高血圧（WHO-ISH ガイドライ

	ン参照） ・ 臨床的に重大な悪性心室性不整脈又は心房細動 ・ 臨床的に重大な安静時徐脈 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内の不安定狭心症 ・ 治験薬投与開始前 3 カ月以内の急性心筋梗塞 ・ スクリーニング時の心電図検査で QTcF＞480 ms 6. スクリーニング時の臨床検査値が以下の基準のいずれかに該当した患者 ・ 好中球数：＜1500/mm^3（1.5×10^9/L） ・ 血小板数：＜100000/mm^3（100×10^9/L） ・ ヘモグロビン量：＜9.0 g/dL ・ 血清クレアチニン：＞1.5×基準値上限 ・ 血清総ビリルビン：＞1.5×基準値上限 ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／SGOT 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ／SGPT：＞2.5×基準値上限（肝転移を有する場合は＞5×基準値上限） 7. encorafenib 経口投与時の吸収を著しく変化させる可能性がある胃腸機能障害又は胃腸疾患（例：潰瘍性疾患，コントロール不良の悪心，嘔吐，吸収不良症候群，小腸切除術の既往） 8. 悪性腫瘍の既往歴又は合併症．ただし，適切に治療された基底細胞がん又は皮膚扁平上皮細胞がん，治験薬投与 3 年以上前に根治治療を行い，再発の徴候が認められない子宮頸上皮内がん又はその他の固形がんを除く． 9. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠は hCG 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． 10. 過去 6 カ月間における，一過性脳虚血発作，脳血管障害，深部静脈血栓症又は肺塞栓症などの血栓塞栓性又は脳血管事象の既往歴 11. 治験薬投与開始前 4 週間（ニトロソウレア系薬剤，マイトマイシン C は 6 週間）以内に骨髄予備能の 30%超に影響を及ぼす放射線療法，化学療法，生物学的療法（抗体など）を受けた患者又は低分子治療薬の継続投与若しくは間欠的投与又は治験薬の投与を，当該薬物の血中消失半減期の 5 倍の期間以内（半減期が不明な場合は 4 週間以内）に受けた患者又は上記治療による副作用（脱毛を除く）から回復していない患者 12. 治験薬投与開始前 2 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 13. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染している患者 14. その他，重度の急性若しくは慢性の内科的疾患，精神疾患又は臨床検査値異常により本試験への参加や治験薬投与に付随するリスクを増大させる，若しくは試験結果の解釈に影響する可能性があり，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
被験薬 用量及びロット番号	encorafenib（m）30 mg[redacted]：1[redacted] 中に encorafenib として 30 mg を含有する[redacted]（[redacted]） ロット番号：AEUS/2011-0091 encorafenib（cps）10 mg：1 カプセル中に encorafenib として 10 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：AEUS/2011-0372 encorafenib（cps）25 mg：1 カプセル中に encorafenib として 25 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：AEUS/2011-0373，AEUS/2012-0146 encorafenib（cps）50 mg：1 カプセル中に encorafenib として 50 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：AEUS/2011-0247，AEUS/2012-0134，AEUS/2013-0032 encorafenib（cps）100 mg：1 カプセル中に encorafenib として 100 mg を含有するカプセル剤 ロット番号：AEUS/2011-0329，AEUS/2011-0248，AEUS/2012-0147，AEUS/2012-0149，AEUS/2013-0042
投与方法	用量漸増フェーズでは，encorafenib 50～700 mg QD 及び 75～150 mg BID を投与した．用量拡大フェーズでは，開始用量 300 mg QD を 14 日間投与し，300 mg 投与中に治験薬との因果関係が否定できない臨床的に重大な Grade 3 又は 4 の

	有害事象が認められなかった場合は，Day 15 に 450 mg QD に増量した．その後，減量が必要となる毒性が発現するまで，450 mg QD の用量を継続投与した．1 サイクルを 28 日間とした．
治験期間	試験継続中の被験者を対象に，進行（PD），許容できない毒性の発現又は同意撤回のいずれかが生じた時点まで encorafenib の投与を継続し，投与終了後 30 日間は毒性に関する安全性評価のため追跡調査を実施した．
併用療法	治験実施計画書改訂第 8 版（2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日以前に発行した最終改訂版）まで，治験薬投与期間中の併用禁止薬を規定していなかったが，強力な CYP3A4 阻害剤と併用した場合，encorafenib の曝露量が著しく増大すると考えられたため，改訂第 8 版以降は本試験期間中の併用を禁じた．治験実施計画書に記載した強力な CYP3A4 阻害剤の併用を禁止し，また中等度の CYP3A4 阻害剤又は強力な CYP3A4 誘導剤の併用は注意しながら慎重に投与可能とした．
評価基準	有効性： 主要評価項目：サイクル 1 における用量制限毒性（DLT）の発現率 事前に定めた基準に基づき，DLT を判定した． 副次的評価項目：臨床的抗腫瘍効果の予備的評価による全奏効率（ORR），無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS） 腫瘍病変が存在しうる部位すべてについて放射線画像を用い，用量漸増フェーズでは RECIST 1.0 版，用量拡大フェーズでは RECIST 1.1 版に従って評価した．放射線画像評価は，本試験全体を通して同一種類を用いた．完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）はすべて 4 週間後に行う 2 回目の評価により確認することとした．ベースライン時，本試験実施期間中及び投与終了後に入手した放射線画像評価はすべて各実施医療機関の放射線検査の評価に基づいた． 薬物動態： 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 encorafenib 濃度を測定した．定量限界下限値（LLOQ）の 1.00 ng/mL 未満は，0.00 ng/mL として記録した． バイオマーカー 遺伝子変異と抗腫瘍効果との関係を検討するため，中央機関にて次世代シーケンス解析を用いて特定の遺伝子変異を評価した． 安全性： 有害事象及び重篤な有害事象（重症度，治験薬との因果関係等），臨床検査値，バイタルサイン，体重，身体的所見，WHO/ECOG Performance status，心電図モニタリングによる心機能の反復評価，皮膚病学的評価（皮膚科学的評価）及び眼科検査（2013 年 11 月 27 日発効の緊急安全措置後に施行，改訂第 8 版にて正式に規定）に基づき評価した．心電図は，独立中央読影機関が評価した．
統計的手法	有効性： 過量投与制御を伴う用量漸増（EWOC）の原理に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）を用いて，encorafenib を MTD まで漸増した．用量漸増フェーズにて集積した投与開始 28 日間の DLT データ（DLT の有無）を BLRM にあてはめ，encorafenib の用量－毒性関係をモデル化した．MTD は，投与スケジュールの encorafenib 初回投与サイクルにおいて，治験薬を投与した被験者の 33%を超えて DLT が生じないと予想される最大用量であった． FAS を用い，MTD 又は RP2D を投与した被験者のすべての有効性パラメータについて，用量漸増フェーズでは用量群別に，用量拡大フェーズでは被験者別及び用量群別に，データを一覧にして要約又は解析した．用量漸増フェーズでは RECIST 第 1.0 版，用量拡大フェーズでは RECIST 第 1.1 版に基づき，実施医療機関の医師が読影し評価したコンピュータ断層撮影（CT）画像／磁気共鳴画像（MRI）の判定を用いて，抗腫瘍効果を予備的に評価した． RECIST 1.0 版及び 1.1 版に従って評価した最良総合効果（BOR）を一覧表にし要約した．ORR 及び病勢コントロール率（DCR）は，95%信頼区間（CI）とともに要約した．用量拡大フェーズの ORR については，95%CI も示し

	た．PFS 及び OS（拡大フェーズのみ）は，Kaplan-Meier 曲線及び要約統計量を用いて，各中央値並びに 1，2，4，6 及び 12 カ月時の PFS 推定値及び OS 推定値を 95%CI とともに記述的に示した．PFS 及び OS は，被験者を 10 名以上登録した用量群について用量群別に示した． 薬物動態： 薬物動態の評価可能なすべての被験者について，用量漸増フェーズではサイクル 1 の Day 1，Day 8 及び Day 15 に，用量拡大フェーズではグループ A（BRAF 阻害剤治療歴を問わず悪性黒色腫患者）及びグループ B（mCRC 患者）を対象に，Phoenix（Pharsight 社，カリフォルニア州マウンテンビュー）を用いノンコンパートメント法によって，encorafenib の薬物動態パラメータを算出した．用量拡大フェーズでは，グループ C（BRAF 阻害剤治療歴を問わず，2 段階で encorafenib 450 mg QD の最大用量を投与する悪性黒色腫患者）の薬物動態の評価可能なすべての被験者を対象に，サイクル 1 の Day 1，Day 15 及び第 2 サイクルの Day 1 に薬物動態パラメータを算出した． バイオマーカー： 次世代シーケンス解析データは，用量拡大フェーズについてのみ，変異タイプ別及び遺伝子の変異別に図に示し，一覧表にした．体細胞変異を起源とする変異及び表現型又は発がん性（既知，おそらく既知又は未知）への影響についてのみ，記述し，一覧表に示した． 安全性： 有害事象の種類及び発現頻度，並びに事前に定めた基準範囲を外れた臨床検査値の件数に基づき評価した．また，身体的所見，バイタルサイン，眼科検査及び心電図の評価も考慮した．安全性データはすべて FAS に基づき一覧表に示した．安全性の要約には Safety Set を用い，用量漸増フェーズでは用量群別に，用量拡大フェーズでは被験者別及び用量群別に記載した．DLT の要約には Dose-Determining Set（DDS）を用いた． 有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver 16.1 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.0 を用いて評価した．

図 2.7.6.10-1　治験デザイン（CLGX818X2101 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		≥ Cycle 4	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		≤14	1	2	8	15	16	22	1	15	1	1	≤ 7 days from last dose		Last	
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9/11	10/12	13…		777		778	
Obtain Informed Consent	x (If needed)	x														
Patient history																
Demography	x (If needed)	x														
Inclusion/exclusion criteria		x														
Relevant medical history/current medical conditions		x														
Diagnosis and extent of cancer		x														
Prior antineoplastic therapy		x														
Prior/concomitant medications		x	Continuous													
Antineoplastic therapies since discontinuation of study treatment														x	x	x

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）（続き 1）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		≥ Cycle 4	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		≤14	1	2	8	15	16	22	1	15	1	1	≤ 7 days from last dose		Last	
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9/11	10/12	13…		777		778	
Documented BRAF mutation	x															
Physical examination & Vital signs		x	x		x	x		x	x	x	x	x	x			
Performance status (WHO)		x	x		x	x			x	x	x	x	x			
Height/Weight*		x	x						x		x	x	x			
Dermatologic Evaluation		x							c3		x[1]	x[1]	x			
Ophthalmologic evaluation		x									x[13]	x[13]	x			
Laboratory assessments																
Hematology & Chemistry		x	x		x	x		x	x	x	x	x (reduced set of tests)	x			
Coagulation		x	x						x		x		x			
Urinalysis		x	x			x			x		x		x			
Pregnancy test		x							x		x	x	x			
CEA for mCRC		x							c2		x[1]	x[1]	x			
Tumor evaluation (RECIST)[1] (CT/MRI)		x[2]						x[3]	c3		x[1]	x[1]	x[4]	x[5]		
ECG		x	x	x	x	x	x	x	x		x		x			

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）（続き 2）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		≥ Cycle 4	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		≤14	1	2	8	15	16	22	1	15	1	1	≤ 7 days from last dose		Last	
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9/11	10/12	13…		777		778	
Cardiac imaging		x											x			
Adverse events[9]			Monitor Continuously													
Biomarkers																
Collection of archival paraffin blocks/slides	x[6] (If needed)	x														
Collection of fresh tumor from biopsy/resection		x					x[p]						x[r]			
Collection of fresh skin biopsy		x[7]					x[p]						x[r]			
Whole Blood Sample (tumor specific gene alterations)							x									
KA/SCC sample collection			In case of occurrence. To be collected with a paired skin biopsy													
Drug administration			Dosing according to assigned regimen													
PK sampling (only up to Cycle 10)			x	x[p]	x[10]	x	x[p]		x[p,10]		x[p]		x			
Survival information (Contact every 3 months for survival and death information)																x[8]

表 2.7.6.10-2　治験スケジュール（CLGX818X2101 試験）（続き 3）

	Molecular Screening	Screening/ Baseline	Cycle 1						Cycle 2 and Cycle 3		≥ Cycle 4	≥ Cycle 9 reduced assessments after primary CSR cut-off reached[11]	End Of Treatment[12]	DP Follow-up	Study Evaluation Completion (≥ 30-Day Follow up)	Survival Follow-up
Day of cycle		≤14	1	2	8	15	16	22	1	15	1	1	≤ 7 days from last dose		Last	
Visit Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9/11	10/12	13…		777		778	

1. Every 8 weeks (±1 week)
2. Within 21 days of Start of treatment
3. Within 3 to 4 weeks after start of Start of treatment
4. For patients who discontinued for any reason other than progression of disease
* Height only at Screening/Baseline
5. Follow-up until progression of disease (phone call every month and radiological assessment every 2 months), only applicable during the dose expansion phase.
6. For all patients if available and mandatory for all patients not providing a fresh tumor biopsy.
7. For all patients providing a fresh tumor biopsy.
8. For all patients in the expansion phase who discontinue for any reason other than death.
9. For suspected to be related HFSR/PPED syndrome ≥ grade 2, a photograph was to be taken.
10. For patients in expansion Group C: On Cycle 1 Day 8 no PK samples were to be taken. On Cycle 2 Day 1 a full PK sampling was to be performed.
11. Sites were to be informed once the primary CSR cut-off was reached.
12. After primary CSR cut-off was reached the following assessments were no longer to be done at EOT (end of treatment): ECGs, trough level PK sample, urine analysis, coagulation profile, some of the laboratory parameters including total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, TSH, free T4 and free T3.
13. C4D1 (Day 85), every 3 cycles on Day 1 (every 12 weeks) thereafter, EOT and as clinically indicated.
p: pre-dose/ c2: Cycle 2/ c3: Cycle 3 / r: at relapse if feasible

出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Table 9-5］

2.7.6.10.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者 107 名（50 mg～700 mg QD の 11 種類の用量を投与する用量漸増フェーズに 54 名，MTD/450 mg QD 又は RP2D/300 mg QD のいずれかを投与する用量拡大フェーズに 53 名）を登録した．Encorafenib を 1 回以上投与した 107 名の被験者を FAS とした．用量漸増フェーズ（54 名）の用量群及び各用量群の被験者数は，50 mg QD が 4 名，100 mg QD が 10 名，150 mg QD が 6 名，75 mg BID が 3 名，200 mg QD が 4 名，100 mg BID が 5 名，300 mg QD が 5 名，150 mg BID が 4 名，450 mg QD が 6 名，550 mg QD が 5 名，700 mg QD が 2 名であった．用量拡大フェーズ（53 名）の用量群及び各用量群の被験者数は，BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では 300 mg が 9 名，450 mg が 6 名，既治療の悪性黒色腫の被験者では 300 mg が 2 名，450 mg が 16 名，悪性黒色腫の被験者の段階的用量（step-wise）群が 2 名，mCRC 患者では 300 mg が 6 名，450 mg が 12 名であった．

DDS は，12 種類の用量レベルを投与した被験者 93 名を対象とした［用量範囲：悪性黒色腫の被験者の段階的用量（step-wise）群を含めた 50 mg QD～700 mg QD］．

用量漸増フェーズの被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に，用量拡大フェーズの被験者の内訳を表 2.7.6.10-4 に示した．

用量漸増フェーズにおいて，2011 年 9 月 [redacted] 日（最初の患者の初回来院日）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（MTD 決定日）までに，悪性黒色腫の患者 54 名を登録し，治験薬を投与した．このうち 49 名（90.7%）が投与を中止し，2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日に投与を継続していた被験者は 5 名であった．投与中止理由は，PD 41 名（75.9%），有害事象 5 名（9.3%）のほか，同意撤回 2 名（3.7%）及び死亡 1 名（1.9%）であった．

用量拡大フェーズにおいて，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（MTD 決定日）から 2014 年 8 月 18 日（データカットオフ日）までに，悪性黒色腫の患者 35 名及び mCRC の患者 18 名を登録し，治験薬を投与した．悪性黒色腫の被験者 35 名中 27 名が投与を中止し，2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日に投与を継続していた被験者は 8 名であった．投与中止理由は，PD 17 名（48.6%），有害事象 8 名（22.9%）及び同意撤回 2 名（5.7%）であった．

mCRC の被験者 18 名中 17 名が投与を中止し，2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日に投与を継続していた被験者は 1 名であった．投与中止理由は，PD 13 名（72.2%），有害事象 3 名（16.7%）及び死亡 1 名（5.6%）であった．

表 2.7.6.10-3　被験者の内訳：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition reason	50 mg qd N=4	100 mg qd N=10	150 mg qd N=6	75 mg bid N=3	200 mg qd N=4	100 mg bid N=5	300 mg qd N=5	150 mg bid N=4	450 mg qd N=6	550 mg qd N=5	700 mg qd N=2	All Mel Nai N=25	All Mel Pre N=29	Encor-afenib All patients N=54
Patients treated														
Treatment discontinued	3 (75.0)	10 (100)	5 (83.3)	3 (100)	3 (75.0)	5 (100)	4 (80.0)	3 (75.0)	6 (100)	5 (100)	2 (100)	22 (88.0)	27 (93.1)	49 (90.7)
Treatment ongoing[a]	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	2 (6.9)	5 (9.3)
Primary reason for treatment discontinuation														
Adverse Event(s)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	5 (20.0)	0	5 (9.3)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.4)	1 (1.9)
Disease progression	3 (75.0)	9 (90.0)	5 (83.3)	3 (100)	3 (75.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	16 (64.0)	25 (86.2)	41 (75.9)
Subject withdrew consent	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Primary reason for study evaluation completion														
Administrative problems	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (1.9)
Death	1 (25.0)	3 (30.0)	1 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	0	5 (20.0)	6 (20.7)	11 (20.4)
F/u phase complete as per protocol	1 (25.0)	6 (60.0)	4 (66.7)	3 (100)	2 (50.0)	2 (40.0)	0	2 (50.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	12 (48.0)	16 (55.2)	28 (51.9)
Lost to follow-up	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (6.9)	2 (3.7)
New cancer therapy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Subject withdrew consent	0	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	1 (20.0)	1 (50.0)	4 (16.0)	1 (3.4)	5 (9.3)

FAS = Full Analysis Set; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated.
a: Patients ongoing at the time of the cut-off date (18-Aug-2014).

出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Table 10-1］

表 2.7.6.10-4　被験者の内訳：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Disposition reason	Mel Nai 300 mg N=9 n (%)	Mel Nai 450 mg N=6 n (%)	Mel Pre 300 mg N=2 n (%)	Mel Pre 450 mg N=16 n (%)	Mel Step-wise group N=2 n (%)	All Mel Nai N=15 n (%)	All Mel Pre N=18 n (%)	All Mel-anoma N=35 n (%)	mCRC 300 mg N=6 n (%)	mCRC 450 mg N=12 n (%)	All mCRC N=18 n (%)
Patients treated											
Treatment discontinued	5 (55.6)	5 (83.3)	2 (100)	14 (87.5)	1 (50.0)	10 (66.7)	16 (88.9)	27 (77.1)	5 (83.3)	12 (100)	17 (94.4)
Treatment ongoing[a]	4 (44.4)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	1 (50.0)	5 (33.3)	2 (11.1)	8 (22.9)	1 (16.7)	0	1 (5.6)
Primary reason for treatment discontinuation											
Adverse Event(s)	3 (33.3)	3 (50.0)	0	2 (12.5)	0	6 (40.0)	2 (11.1)	8 (22.9)	1 (16.7)	2 (16.7)	3 (16.7)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (5.6)
Disease progression	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (100.0)	12 (75.0)	1 (50.0)	2 (13.3)	14 (77.8)	17 (48.6)	3 (50.0)	10 (83.3)	13 (72.2)
Subject withdrew consent	1 (11.1)	1 (16.7)	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (5.7)	0	0	0
Primary reason for study evaluation completion											
Death	0	1 (16.7)	0	3 (18.8)	0	1 (6.7)	3 (16.7)	4 (11.4)	3 (50.0)	3 (25.0)	6 (33.3)
Disease progression	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.9)	0	1 (8.3)	1 (5.6)
F/u phase complete as per protocol	1 (11.1)	0	1 (50.0)	7 (43.8)	1 (50.0)	1 (6.7)	8 (44.4)	10 (28.6)	2 (33.3)	4 (33.3)	6 (33.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (25.0)	3 (16.7)
New cancer therapy	1 (11.1)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	0	2 (13.3)	2 (11.1)	4 (11.4)	0	0	0
Subject withdrew consent	1 (11.1)	3 (50.0)	1 (50.0)	2 (12.5)	0	4 (26.7)	3 (16.7)	7 (20.0)	0	1 (8.3)	1 (5.6)

FAS = Full Analysis Set; F/u = follow-up; mCRC = metastatic colorectal cancer; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated.
a: Patients ongoing at the time of the cut-off date (18-Aug-2014).

出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Table 10-2］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

用量漸増フェーズの人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.10-5 に，用量拡大フェーズの人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.10-6 に示した．

用量漸増フェーズにおいて，被験者の年齢の中央値は 50.5 歳（22～78 歳）であり，42 名（77.8%）の被験者がスクリーニング時に 65 歳未満であった．また，36 名（66.7%）が男性であり，52 名（96.3%）が白人であった．WHO Performance status は，0 が 35 名（64.8%），1 が 17 名（31.5%）であった．BRAF V6000 変異については，49 名（90.7%）が V600E，4 名（7.4%）が V600K，その他が 1 名（1.9%）であった．皮膚悪性黒色腫の被験者は 52 名（96.3%）であり，46 名（85.2%）の被験者で最新の診断に基づく病期がステージⅣc であった．

用量拡大フェーズ（悪性黒色腫）において，悪性黒色腫の被験者では，年齢の中央値は 59.0 歳（26～79 歳）であり，24 名（68.6%）の被験者がスクリーニング時に 65 歳未満であった．また，15 名（42.9%）が男性，20 名（57.1%）が女性であり，30 名（85.7%）が白人であった．WHO Performance status の被験者の割合は，0 が 20 名（57.1%），1 が 15 名（42.9%）であった．BRAF V600 変異については，31 名（88.6%）が V600E，その他が 4 名（11.4%）であった．皮膚悪性黒色腫の被験者は 27 名（77.1%）であり，26 名（74.3%）の被験者で最新の診断に基づく病期がステージⅣc であった．

用量拡大フェーズ（mCRC）において，mCRC の被験者では，年齢の中央値は 62.0 歳（34～73 歳）であり，12 名（66.7%）の被験者がスクリーニング時に 65 歳未満であった．8 名（44.4%）が男性，10 名（55.6%）が女性であり，18 名すべての mCRC の被験者が白人であった．WHO Performance status は，0 が 6 名（33.3%），1 が 12 名（66.7%）であった．BRAF V600 変異については，すべての被験者が V600E であった．腫瘍の原発部位が結腸である被験者は 15 名（83.3%）であり，最新の診断に基づく病期がステージⅣb である被験者は 17 名（94.4%）であった．

表 2.7.6.10-5　人口統計学的特性の要約：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demo-graphic Variable	50 mg qd N=4	100 mg qd N=10	150 mg qd N=6	75 mg bid N=3	200 mg qd N=4	100 mg bid N=5	300 mg qd N=5	150 mg bid N=4	450 mg qd N=6	550 mg qd N=5	700 mg qd N=2	All Mel Nai N=25	All Mel Pre N=29	Encor-afenib All patients N=54
Age (Years at screening)														
n	4	10	6	3	4	5	5	4	6	5	2	25	29	54
Mean	47.0	50.8	54.8	52.7	35.5	54.4	60.6	40.5	46.8	57.6	62.0	50.1	51.8	51.0
SD	3.83	14.26	14.05	22.74	6.66	3.13	13.30	15.72	11.43	8.20	9.90	10.55	15.20	13.16
Median	48.0	47.5	58.0	46.0	37.5	56.0	66.0	40.0	46.0	57.0	62.0	51.0	50.0	50.5
Min	42	33	30	34	26	51	44	22	32	50	55	33	22	22
Max	50	70	68	78	41	57	74	60	65	71	69	70	78	78
Age category (Years at screening), n (%)														
<65	4 (100)	7 (70.0)	4 (66.7)	2 (66.7)	4 (100)	5 (100)	2 (40.0)	4 (100)	5 (83.3)	4 (80.0)	1 (50.0)	21 (84.0)	21 (72.4)	42 (77.8)
≥ 65	0	3 (30.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	0	0	3 (60.0)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	4 (16.0)	8 (27.6)	12 (22.2)
Sex, n (%)														
Female	2 (50.0)	3 (30.0)	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	1 (20.0)	2 (50.0)	4 (66.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	8 (32.0)	10 (34.5)	18 (33.3)
Male	2 (50.0)	7 (70.0)	4 (66.7)	3 (100)	2 (50.0)	5 (100)	4 (80.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	4 (80.0)	1 (50.0)	17 (68.0)	19 (65.5)	36 (66.7)
Predominant race, n (%)														
Caucasian	4 (100)	10 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (100)	4 (80.0)	5 (100)	4 (100)	6 (100)	4 (80.0)	2 (100)	24 (96.0)	28 (96.6)	52 (96.3)
Other	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Ethnicity, n (%)														
Hispanic/ Latino	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.9)
Mixed Ethnicity	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (50.0)	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
Other	4 (100)	10 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (100)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	4 (66.7)	5 (100)	1 (50.0)	23 (92.0)	28 (96.6)	51 (94.4)
WHO Performance Status[a], n (%)														
0	4 (100)	7 (70.0)	5 (83.3)	1 (33.3)	3 (75.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	2 (40.0)	1 (50.0)	19 (76.0)	16 (55.2)	35 (64.8)
1	0	2 (20.0)	1 (16.7)	2 (66.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	3 (60.0)	1 (50.0)	5 (20.0)	12 (41.4)	17 (31.5)

表 2.7.6.10-5　人口統計学的特性の要約：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）（続き）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demo-graphic Variable	50 mg qd N=4	100 mg qd N=10	150 mg qd N=6	75 mg bid N=3	200 mg qd N=4	100 mg bid N=5	300 mg qd N=5	150 mg bid N=4	450 mg qd N=6	550 mg qd N=5	700 mg qd N=2	All Mel Nai N=25	All Mel Pre N=29	Encor-afenib All patients N=54
2	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (3.4)	2 (3.7)
BRAF V600 mutation status, n (%)														
V600E	4 (100)	8 (80.0)	6 (100)	2 (66.7)	3 (75.0)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	6 (100)	4 (80.0)	2 (100)	23 (92.0)	26 (89.7)	49 (90.7)
V600K	0	2 (20.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	2 (8.0)	2 (6.9)	4 (7.4)
Other	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (1.9)
Geographic region, n (%)														
North America	0	3 (30.0)	0	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	5 (20.0)	3 (10.3)	8 (14.8)
Australia	0	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	1 (4.0)	3 (10.3)	4 (7.4)
Western Europe	4 (100)	7 (70.0)	5 (83.3)	2 (66.7)	4 (100)	4 (80.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	3 (60.0)	1 (50.0)	19 (76.0)	23 (79.3)	42 (77.8)
LDH at baseline, n (%)														
≤ Upper limit of the normal range	1 (25.0)	6 (60.0)	5 (83.3)	2 (66.7)	4 (100.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)	16 (64.0)	16 (55.2)	32 (59.3)
> Upper limit of the normal range	3 (75.0)	4(40.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (50.0)	9 (36.0)	13 (44.8)	22 (40.7)

FAS = Full Analysis Set; LDH = lactic dehydrogenase; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.
a: 0=Fully active, able to carry out all normal activity without restriction, 1=Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2=Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours, 3=Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours, 4=Completely disabled. Cannot carry out any self-care. Totally confined to bed or chair.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Table 11-3］

表 2.7.6.10-6　人口統計学的特性の要約：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic Variable	Mel Nai 300 mg N=9	Mel Nai 450 mg N=6	Mel Pre 300 mg N=2	Mel Pre 450 mg N=16	Mel Step-wise group N=2	All Mel Nai N=15	All Mel Pre N=18	All Melanoma N=35	mCRC 300 mg N=6	mCRC 450 mg N=12	All mCRC N=18
Age (Years at screening)											
n	9	6	2	16	2	15	18	35	6	12	18
Mean	60.8	59.7	66.5	51.6	52.0	60.3	53.3	56.2	61.3	58.7	59.6
SD	5.85	14.02	2.12	15.87	15.56	9.49	15.67	13.42	7.47	11.36	10.08
Median	61.0	56.5	66.5	48.0	52.0	61.0	54.0	59.0	61.5	62.0	62.0
Min	51	43	65	26	41	43	26	26	52	34	34
Max	71	79	68	74	63	79	74	79	71	73	73
Age category (Years at screening) , n (%)											
<65	7 (77.8)	4 (66.7)	0	11 (68.8)	2 (100)	11 (73.3)	11 (61.1)	24 (68.6)	4 (66.7)	8 (66.7)	12 (66.7)
≥ 65	2 (22.2)	2 (33.3)	2 (100)	5 (31.3)	0	4 (26.7)	7 (38.9)	11 (31.4)	2 (33.3)	4 (33.3)	6 (33.3)
Sex, n (%)											
Female	4 (44.4)	1 (16.7)	1 (50.0)	13 (81.3)	1 (50.0)	5 (33.3)	14 (77.8)	20 (57.1)	3 (50.0)	7 (58.3)	10 (55.6)
Male	5 (55.6)	5 (83.3)	1 (50.0)	3 (18.8)	1 (50.0)	10 (66.7)	4 (22.2)	15 (42.9)	3 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)
Predominant race, n (%)											
Asian	3 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
Caucasian	6 (66.7)	5 (83.3)	1 (50.0)	16 (100)	2 (100)	11 (73.3)	17 (94.4)	30 (85.7)	6 (100)	12 (100)	18 (100)
Native American	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0	0
Ethnicity, n (%)											
Hispanic/Latino	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (13.3)	0	2 (5.7)	0	5 (41.7)	5 (27.8)
Japanese	3 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
Other	6 (66.7)	4 (66.7)	1 (50.0)	16 (100)	2 (100)	10 (66.7)	17 (94.4)	29 (82.9)	6 (100)	7 (58.3)	13 (72.2)
WHO Performance Status[a], n (%)											
0	8 (88.9)	4 (66.7)	0	8 (50.0)	0	12 (80.0)	8 (44.4)	20 (57.1)	2 (33.3)	4 (33.3)	6 (33.3)
1	1 (11.1)	2 (33.3)	2 (100)	8 (50.0)	2 (100)	3 (20.0)	10 (55.6)	15 (42.9)	4 (66.7)	8 (66.7)	12 (66.7)
Geographic region, n (%)											

表 2.7.6.10-6　人口統計学的特性の要約：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）（続き）

解析対象集団：Full Analysis Set

Demographic Variable	Mel Nai 300 mg N=9	Mel Nai 450 mg N=6	Mel Pre 300 mg N=2	Mel Pre 450 mg N=16	Mel Step-wise group N=2	All Mel Nai N=15	All Mel Pre N=18	All Melanoma N=35	mCRC 300 mg N=6	mCRC 450 mg N=12	All mCRC N=18
North America	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (5.6)	1 (2.9)	0	0	0
Australia	2 (22.2)	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
Western Europe	4 (44.4)	5 (83.3)	0	15 (93.8)	2 (100)	9 (60.0)	15 (83.3)	26 (74.3)	6 (100)	12 (100)	18 (100)
Other	3 (33.3)	0	1 (50.0)	0	0	3 (20.0)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
BRAF V600 mutation status, n (%)											
V600E	8 (88.9)	5 (83.3)	1 (50.0)	16 (100)	1 (50.0)	13 (86.7)	17 (94.4)	31 (88.6)	6 (100)	12 (100)	18 (100)
Other	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (13.3)	1 (5.6)	4 (11.4)	0	0	0
LDH at baseline, n (%)											
≤ Upper limit of the normal range	5 (55.6)	5 (83.3)	0 (0.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	10 (66.7)	4 (22.2)	14 (40.0)	3 (50.0)	7 (58.3)	10 (55.6)
> Upper limit of the normal range	4 (44.4)	1 (16.7)	2 (100.0)	12 (75.0)	2 (100.0)	5 (33.3)	14 (77.8)	21 (60.0)	3 (50.0)	5 (41.7)	8 (44.4)

FAS = Full Analysis Set; LDH = lactic dehydrogenase; mCRC = metastatic colorectal cancer; Mel = melanoma; nai = naive; pre = pretreated; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization..
a: 0=Fully active, able to carry out all normal activity without restriction, 1=Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2=Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours, 3=Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours, 4=Completely disabled. Cannot carry out any self-care. Totally confined to bed or chair.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Table 11-4］

3） 治験薬の投与状況

用量漸増フェーズのすべての被験者において，曝露期間の中央値は，15.1 週（0.7～142 週）であり，MTD 群では 24.6 週（8～85.7 週）及び RP2D 群では 6.1 週（4.1～116.9 週）であった．用量漸増フェーズの被験者 26 名（48.1%）が 16 週以上にかけて encorafenib の投与を受けた．

用量拡大フェーズのすべての悪性黒色腫の被験者において，曝露期間の中央値は，12.1 週（0.1～90.7 週）であった．BRAF 阻害剤既治療の悪性黒色腫の被験者の曝露期間の中央値は，MTD 群では 8.9 週（0.4～90.7 週），RP2D 群では 5.6 週（0.4～10.9 週）であった．BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者の曝露期間の中央値は，MTD 群では 6.3 週（0.1～71.7 週），RP2D 群では 38.6 週（0.4～53.9 週）であった．

用量拡大フェーズのすべての mCRC の被験者において，曝露期間の中央値は，17.7 週（0.9～60.3 週）であり，MTD 群では 15.0 週（3.1～60.3 週），RP2D 群では 23.6 週（0.9～41.7 週）であった．悪性黒色腫の被験者 17 名（48.6%）及び mCRC の被験者 9 名（50%）が 16 週以上にかけて encorafenib の投与を受けた．

概して，RP2D 群は MTD 群と比較して，また BRAF 阻害剤未治療の被験者は選択的 BRAF 阻害剤既治療の被験者と比較して，投与期間が長くなる傾向にあった．

2.7.6.10.3 有効性の結果

用量漸増フェーズの悪性黒色腫の被験者（全用量レベルを併合）において，ORR は選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者では 60.0%［95%CI（38.7，78.9）］であり，既治療の被験者の 10.3%［95%CI（2.2，27.4）］と比較して高値であった．

DCR についても，未治療の被験者では 80.0%［95%CI（59.3，93.2）］であり，既治療の被験者の 44.8%［95%CI（26.4，64.3）］と比較して高値であった．

用量拡大フェーズの悪性黒色腫の被験者（段階的用量群を除いた 300 mg 投与群及び 450 mg 投与群を併合）において，ORR は用量漸増フェーズの結果と整合性が認められ，選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者では 60.0%［95%CI（32.3，83.7）］であり，既治療の被験者の 22.2%［95%CI（6.4，47.6）］と比較して高値であった．

DCR についても，未治療の被験者では 66.7%［95%CI（38.4，88.2）］であり，既治療の被験者の 33.3%［95%CI（13.3，59.0）］と比較して高値であった．

すべての悪性黒色腫の被験者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず，全用量レベルを併合）の ORR は 40.0%［95%CI（23.9，57.9）］であり，DCR は 51.4%［95%CI（34.0，68.6）］であった．全体として，選択的 BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では，450 mg 投与と比較して 300 mg 投与で ORR 及び DCR が高値になる傾向がみられた．

PFS の中央値は選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者では 12.4 カ月［95%CI（7.4，評価不能）］，既治療の被験者では 1.9 カ月［95%CI（0.9，3.7）］であった．6 カ月時の PFS 率は，未治療の被験者では 91.7%［95%CI（76.0，100）］，既治療の被験者では 11.8%［95%CI（0.0，27.1）］であった．

悪性黒色腫の被験者では，選択的 BRAF 阻害剤未治療の被験者の OS の中央値は未到達であり，既治療の被験者では 9.07 カ月［95%CI（3.68，10.84）］であった．

用量拡大フェーズの encorafenib を投与した mCRC の被験者（300 mg 投与及び 450 mg 投与を併合）において，ORR の中央値は 5.6%［95%CI（0.1，27.3）］であった．Encorafenib 300 mg を投与した mCRC の被験者 1 名で部分奏効（PR）が得られたことから，300 mg 投与の ORR は 450 mg 投与と比較して高値となった．

Encorafenib 300 mg 又は 450 mg を投与した mCRC の被験者及びすべての mCRC の被験者の DCR は 66.7%［95%CI：300 mg 群（22.3，95.7），450 mg 群（34.9，90.1），すべての mCRC の被験者（41.0，86.7）］であった．

mCRC の被験者の OS の中央値は 7.23 カ月［95%CI（4.73，9.10）］，PFS の中央値は 4.0 カ月［95%CI（2.3，5.5）］であった．また，6 カ月時の PFS 率は 13.5%［95%CI（0.0，30.8）］であった．

2.7.6.10.4　　薬物動態の結果

Encorafenib を経口投与したとき，encorafenib は速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間の平均値は 2 時間であった．また，血漿中 encorafenib 濃度は速やかに消失し，消失半減期は 2～4 時間であった．見かけの血漿クリアランス（CL/F）の平均値は，サイクル 1 の Day 1 では 9～20 L/h，Day 15 では 19～40 L/h であった．見かけの分布容積（Vz/F）の平均値は，サイクル 1 の Day 1 では 51～92 L/h であり，Day 15 では 103～221 L/h であった．Encorafenib を 1 日 1 回反復投与したとき，血漿中 encorafenib 濃度は Day 15 までに定常状態に到達し，血漿中曝露量は Day 1 と比較して Day 15 で低値を示し，時間依存型の薬物動態を示すことが示唆された．Encorafenib の曝露量（AUCinf 及び Cmax）は，投与量に比例した増加が認められた．

2.7.6.10.5　　バイオマーカーの結果

解析の結果，すべての標的病変の長径和におけるベースラインからの最大増減率と次世代特定の遺伝子変異（シーケンス解析を用いた中央評価に基づく）には，明らかな関連性は認められなかった．

2.7.6.10.6 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．有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.0 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

本試験期間中に，用量漸増フェーズにおいてすべての被験者（54 名）が 1 件以上の有害事象を発現した．Grade 3 又は 4 の有害事象は 70.4%（38/54 名）に認められ，このうち 11.1%（6/54 名）に Grade 4 の有害事象が認められた．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，用量漸増フェーズの被験者では 96.3%（52/54 名）に発現した．用量拡大フェーズでは，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は，悪性黒色腫の被験者では 97.1%（34/35 名）に，mCRC の被験者では 94.4%（17/18 名）であった．

（2） 有害事象の分析

用量漸増フェーズの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.10.9-1 及び表 2.7.6.10.9-3 に，用量拡大フェーズの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.10.9-2 及び表 2.7.6.10.9-4 に示した．

用量漸増フェーズにおいて，30%以上の被験者に発現した有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 51.9%（28/54 名），過角化 50.0%（27/54 名），関節痛及び悪心が各 44.4%（24/54 名），そう痒症 40.7%（22/54 名），毛孔性角化症 38.9%（21/54 名），脱毛症 37.0%（20/54 名），食欲減退及び疲労が各 35.2%（19/54 名），無力症 33.3%（18/54 名），皮膚乾燥及び頭痛が各 31.5%（17/54 名）であった．

用量拡大フェーズにおいて，30%以上の被験者に発現した有害事象は，用量漸増フェーズで認められた有害事象と同様であった．

手掌・足底発赤知覚不全症候群は，用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズのいずれでも比較的高い頻度で発現し，悪性黒色腫の被験者では約 50%に，mCRC の被験者では約 65%に認められた．また，本事象は重症度が Grade 3 であることが多く，用量漸増フェーズでは発現頻度が最も高い投与中止に至った有害事象であった．用量拡大フェーズ（段階的用量群を除く）では，がん腫を問わず，450 mg QD（MTD）投与の被験者では手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現頻度が 61.8%（21/34 名）であり，300 mg QD（RP2D）投与の被験者の

47.1%（8/17 名）と比較して高値であった．450 mg QD で発現した手掌・足底発赤知覚不全症候群はすべて Grade 3 であり，Grade 4 は認められなかった．

概して，有害事象の多くは重症度が Grade 3 以下であった．用量漸増フェーズでは，Grade 3 又は 4 の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 70.4%（38/54 名）であった．このうち，被験者 11.1%（6/54 名）が Grade 4 であった．用量拡大フェーズでは，因果関係を問わない Grade 3 の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は，悪性黒色腫の被験者では 80.0%（28/35 名），mCRC の被験者では 72.2%（13/18 名）であった．Grade 4 の有害事象は認められなかった．

用量拡大フェーズにおいて，選択的 BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では，450 mg QD（MTD）投与は 300 mg QD（RP2D）投与と比較して Grade 3 の有害事象の発現頻度が高値となる傾向が認められた．mCRC の被験者でも，同様の傾向が認められた．

用量拡大フェーズ（段階的用量群を除く）では，がん腫を問わず Grade 3 の有害事象の発現頻度は，450 mg QD（MTD）投与の被験者では 85.3%（29/34 名）であり，300 mg QD（RP2D）投与の被験者の 58.8%（10/17 名）と比較して高値であった．Grade 4 の有害事象は認められなかった．

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

本試験で死亡した被験者は 17 名であった［用量漸増フェーズ：20.4%（11/54 名），用量拡大フェーズ：33.3%（6/18 名）］．このうち 16 名は PD による死亡（用量漸増フェーズ：10 名，用量拡大フェーズ：6 名）であり，1 名（用量漸増フェーズ）は全身健康状態低下による死亡であった．全身健康状態低下により死亡した被験者 1 名は，実施医療機関の医師により治験薬との因果関係が否定できないと評価されたが，入手したデータから，原疾患から生じた PD の影響も妥当な理由と考えられる．

（2） その他の重篤な有害事象

用量漸増フェーズにおいて，重篤な有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 57.4%（31/54 名）であった．発現頻度が高かった重篤な有害事象（Grade を問わず，すべての被験者の 5%以上に発現）は，全身健康状態低下 9.3%（5/54 名），錯乱状態 5.6%（3/54 名）及び頭痛 5.6%（3/54 名）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として，錯乱状態が 3.7%（2/54 名）に発現した．

用量拡大フェーズにおいて，重篤な有害事象が発現した被験者の割合は，悪性黒色腫では 51.4%（18/35 名），mCRC では 44.4%（8/18 名）であった．BRAF 阻害剤既治療の悪性黒

色腫の被験者では 61.1%（11/18 名）に，BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では 33.3%（5/15 名）に重篤な有害事象が発現した点には注目すべきである．段階的用量群を除く用量拡大フェーズでは，がん腫を問わず 450 mg QD（MTD）投与の被験者での Grade を問わない重篤な有害事象の発現頻度が 55.9%（19/34 名）であり，300 mg QD（RP2D）投与の被験者での 29.4%（5/17 名）と比較して高値であった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

用量漸増フェーズにおいて，投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は 9.3%（5/54 名）であり，5.6%（3/54 名）が Grade 3 であった．Grade 4 の事象は認められなかった．

用量拡大フェーズにおいて，投与中止に至った有害事象が発現した被験者の割合は，悪性黒色腫の被験者では 22.9%（8/35 名），mCRC の被験者では 16.7%（3/18 名）であり，発現頻度が高かった有害事象は関節痛（悪性黒色腫：5.7%，2/35 名，mCRC：5.6%，1/18 名）であった．用量拡大フェーズ（段階的用量群を除く）において，がん腫を問わず投与中止に至った有害事象の発現頻度は，450 mg QD（MTD）投与では 20.6%（7/34 名），300 mg QD（RP2D）投与では 23.5%（4/17 名）と同程度であったが，Grade 3 の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，450 mg QD（MTD）では 17.6%（6/34 名）であり，300 mg QD（RP2D）の 11.8%（2/17 名）と比較して若干高値であった．Grade 4 は認められなかった．

b） 注目すべき有害事象

用量漸増フェーズにおいて，発現頻度が高かった分類別の注目すべき有害事象は，発疹を除く皮膚関連事象 81.5%（44/54 名），胃腸関連事象 70.4%（38/54 名），筋骨格障害／疼痛 50.0%（27/54 名）及び皮膚関連事象の発疹 48.1%（26/54 名）であった．その他の分類（発現頻度 5%以上）では，頭痛 31.5%（17/54 名），肝関連事象 20.4%（11/54 名），他の眼の関連事象 9.3%（5/54 名），二次性新生物 7.4%（4/54 名），心拍数増加 7.4%（4/54 名），顔面不全麻痺（顔面不全麻痺及び第 7 脳神経麻痺など）5.6%（3/54 名）及び急性腎不全 5.6%（3/54 名）であった．

発現頻度が高かった発疹を除く皮膚関連事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 51.9%（28/54 名），過角化 50.0%（27/54 名），そう痒症 40.7%（22/54 名），毛孔性角化症 38.9%（21/54 名）及び脱毛症 37.0%（20/54 名）であった．

発現頻度が高かった胃腸関連事象は，悪心 44.4%（24/54 名），嘔吐 24.1%（13/54 名）及び便秘 22.2%（12/54 名）であった．

二次性新生物の関連事象は，ケラトアカントーマ及び扁平上皮癌が各 3.7%（2/54 名），基底細胞癌及び悪性黒色腫が各 1.9%（1/54 名）であった．扁平上皮癌，基底細胞癌及び悪性黒色腫が，RP2D を投与した被験者 1 名に発現した点には注目すべきである．

顔面不全麻痺の関連事象は，顔面不全麻痺 3.7%（12/54 名）及び第 7 脳神経麻痺 1.9%（2/54 名）であった．

被験者の 9.3%に発現した他の眼の関連事象は，羞明 3.7%（2/54 名），虹彩毛様体炎，流涙増加，ぶどう膜炎及び視力障害が各 1.9%（2/54 名）であった．

用量拡大フェーズの悪性黒色腫の被験者において，発現頻度が高かった分類別の有害事象は，胃腸関連事象 85.7%（30/35 名），皮疹を除く皮膚関連事象 74.3%（26/35 名），皮膚関連事象（発疹）45.7%（16/35 名），頭痛 37.1%（13/35 名）及び筋骨格障害／疼痛 34.3%（12/35 名）であった．

発現頻度が高かった胃腸関連事象は，悪心 65.7%（23/35 名），嘔吐 48.6%（17/35 名）及び便秘 31.4%（11/35 名）であった．

発現頻度が高かった発疹を除く皮膚関連事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 54.3%（19/35 名），脱毛症 42.9%（15/35 名）及び皮膚乾燥 42.9%（15/35 名）であった．

悪性黒色腫の被験者では，二次性新生物の関連事象は，全体で 5.7%（2/35 名）［基底細胞癌 2.9%（1/35 名），頭頚部扁平上皮癌 2.9%（1/35 名）］に発現した．

顔面不全麻痺の関連事象 11.4%（4/35 名）は，第 7 脳神経麻痺 11.4%（4/35 名）のみであった．

他の眼の関連事象は，悪性黒色腫の被験者の 11.4%（4/35 名）に発現したが，mCRC の被験者では認められなかった．

用量拡大フェーズの mCRC の被験者において，発現頻度が高かった分類別の有害事象は，発疹を除く皮膚関連事象 88.9%（16/18 名），胃腸関連事象 77.8%（14/18 名），皮膚関連事象（発疹）44.4%（8/18 名），筋骨格障害／疼痛 38.9%（7/18 名）及び肝関連事象 33.3%（6/18 名）であった．

発現頻度が高かった発疹を除く皮膚関連事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群 66.7%（12/18 名），そう痒症 44.4%（8/18 名），皮膚乾燥及び過角化が各 38.9%（7/18 名）であった．

発現頻度が高かった胃腸関連事象は，嘔吐 44.4%（8/18 名），便秘 22.2%（4/18 名）及び腹痛 22.2%（4/18 名）であった．

mCRC の被験者では，二次性新生物の関連事象は全体で 11.1%（2/18 名）であった．特に注目すべき有害事象の内訳は，ケラトアカントーマ及び扁平上皮癌が各 5.6%（1/18 名）であった．顔面不全麻痺の関連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

死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.10.9.1 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

用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズともに，血液学的検査値及び血液生化学検査値に重大な異常は認められなかった．

（2） 尿検査

用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズともに，尿検査値に変化は認められなかった．

（3） 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

a） バイタルサイン

用量漸増フェーズでは，低体重が 16.0%（8/50 名）の被験者に認められたが，重大なバイタルサインの変動は認められなかった．用量漸増フェーズでは，血圧上昇及び心拍数増加が認められ，一部の被験者では血圧低下も認められた．

用量拡大フェーズでは，悪性黒色腫の被験者の 27.3%（9/33 名）［未治療 50.0%（7/14 名），既治療 11.8%（2/17 名）］，mCRC の被験者の 35.7%（5/14 名）体重減少が認められた．また，mCRC の被験者では，収縮期血圧の低下が 23.5%（4/17 名）に，拡張期血圧の低下が 11.8%（2/17 名）に認められた．mCRC の被験者では，体温低下も 29.4%（5/17 名）に認められた．

b） 心電図

QTcF が新たに 480 ms を超えた被験者は 1.9%（2 名）であり［用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズで各 1.9%（1 名）］，QTcF が 500 ms を超えた被験者の報告はなかった．

2.7.6.10.7 用量制限毒性／第Ⅱ相試験の推奨用量の決定

Encorafenib の MTD は，用量漸増フェーズの DDS の被験者 49 名（11 種類の用量レベルの合計）におけるサイクル 1 の DLT に基づき，ベイズモデルを用いて推定した．過度の毒性が発現するリスクを 16.6%と推定し 450 mg QD の用量を MTD とした．しかし，用量拡大フェーズの MTD 投与に登録した最初の被験者 34 名の安全性及び忍容性を評価した結果，450 mg の用量レベルで生じた忍容性の問題から，MTD は実行可能な RP2D とみなされな

かった．実際，被験者 34 名中 10 名がサイクル 1 の間に DLT を発現したと判断され，このうち 7 名は 300 mg への減量が必要であった．以上より，300 mg の用量レベルで忍容性が改善すると考えられたため，300 mg QD を RP2D と決定した．この時点で過度の毒性が発現するリスクは，MTD では 37.9%であり，EWOC 基準を満たさなかったが，300 mg 投与では 0.6%であった．2014 年 8 月 18 日のデータカットオフ日の DLT 発現率の概算平均値は，MTD では 28.2%，RP2D では 16.2%であった．MTD 及び RP2D はいずれも EWOC 基準を満たし，過度の毒性が発現するリスクは，それぞれ 21.6%及び 0.1%であった．

用量漸増フェーズ及び用量拡大フェーズで発現した DLT をそれぞれ表 2.7.6.10-7 及び表 2.7.6.10-8 に示した．

全体として，治験薬投与開始後 28 日以内に 1 件以上の DLT を発現した被験者は，用量漸増フェーズでは 14.3%（7/49 名），用量拡大フェーズの悪性黒色腫では 33.3%（9/27 名），用量拡大フェーズの mCRC の被験者では 17.6%（3/17 名）であった．用量拡大フェーズにおいて，MTD を投与した悪性黒色腫の被験者の 5%以上に発現した DLT は，筋肉痛 33.3%，関節痛 26.7%，疲労 20.0%，無力症 13.3%，第 7 脳神経麻痺及び不眠症が各 6.7%であった．用量拡大フェーズにおいて，MTD を投与した mCRC の被験者の 5%以上に発現した DLT は，筋肉痛 16.7%，関節痛，骨痛，嘔吐及び不眠症が各 8.3%であった．

表 2.7.6.10-7　投与開始 28 日間に発現した用量制限毒性：用量漸増フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Dose-Determining Set

Primary system organ class Preferred term	100 mg qd N=9 n (%)	100 mg bid N=4 n (%)	300 mg qd N=5 n (%)	150 mg bid N=3 n (%)	550 mg qd N=4 n (%)	700 mg qd N=2 n (%)	Encor-afenib All patients N=49 n (%)
Any primary system organ class	**1 (11.1)**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**1 (33.3)**	**1 (25.0)**	**2 (100.0)**	**7 (14.3)**
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**1 (2.0)**
下痢	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (50.0)**	**2 (4.1)**
無力症	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
疲労	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
筋骨格痛	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (2.0)
頚部痛	0	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (2.0)
神経系障害	**0**	**1 (25.0)**	**1 (20.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (50.0)**	**4 (8.2)**
神経痛	0	0	1 (20.0)	1 (33.3)	0	0	2 (4.1)
顔面不全麻痺	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.0)
頭痛	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
精神障害	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**2 (4.1)**
錯乱状態	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (2.0)
不眠症	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (50.0)**	**2 (4.1)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (2.0)
発疹	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (2.0)

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the “All patients” column.

A patient with multiple occurrences of a DLTs under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.

A subject with multiple DLTs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Table 12-5］

表 2.7.6.10-8　投与開始 28 日間に発現した用量制限毒性：用量拡大フェーズ（CLGX818X2101 試験）

解析対象集団：Dose-Determining Set

Demographic Variable	Mel Nai 300 mg N=9 n (%)	Mel Nai 450 mg N=2 n (%)	Mel Pre 450 mg N=13 n (%)	Mel Step-wise group N=2 n (%)	All Mel Nai N=11 n (%)	All Mel Pre N=14 n (%)	All Melanoma N=27 n (%)	mCRC 450 mg N=12 n (%)	All mCRC N=17 n (%)
Any primary system organ class	**2 (22.2)**	**2 (100.0)**	**4 (30.8)**	**1 (50.0)**	**4 (36.4)**	**4 (28.6)**	**9 (33.3)**	**3 (25.0)**	**3 (17.6)**
胃腸障害	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (3.7)**	**1 (8.3)**	**1 (5.9)**
急性膵炎	1 (11.1)	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.7)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**2 (100.0)**	**3 (23.1)**	**0**	**2 (18.2)**	**3 (21.4)**	**5 (18.5)**	**0**	**0**
疲労	0	2 (100.0)	1 (7.7)	0	2 (18.2)	1 (7.1)	3 (11.1)	0	0
無力症	0	0	2 (15.4)	0	0	2 (14.3)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**2 (100.0)**	**3 (23.1)**	**1 (50.0)**	**2 (18.2)**	**3 (21.4)**	**6 (22.2)**	**3 (25.0)**	**3 (17.6)**
関節痛	0	2 (100.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	2 (18.2)	2 (14.3)	5 (18.5)	1 (8.3)	1 (5.9)
筋肉痛	0	2 (100.0)	3 (23.1)	0	2 (18.2)	3 (21.4)	5 (18.5)	2 (16.7)	2 (11.8)
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (5.9)
神経系障害	**0**	**1 (50.0)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**0**
第７脳神経麻痺	0	1 (50.0)	0	0	1 (9.1)	0	1 (3.7)	0	0
精神障害	**1 (11.1)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**1 (9.1)**	**1 (7.1)**	**2 (7.4)**	**1 (8.3)**	**1 (5.9)**
不眠症	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (7.1)	2 (7.4)	1 (8.3)	1 (5.9)

Primary system organ classes are presented alphabetically; preferred terms are sorted within primary system organ class in descending frequency, as reported in the “All Melanoma” column.
A patient with multiple occurrences of a DLTs under one treatment is counted only once in the AE category for that treatment.
A subject with multiple DLTs within a primary system organ class is counted only once in the total row.

出典［総括報告書 5.3.3.2-4（CLGX818X2101 試験）Table 12-6］

2.7.6.10.8　結論

- 本試験において，encorafenib の MTD を 450 mg QD と定義したが，DLT，Grade 3 の有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度が高かったこと，また有害事象のため減量が必要であったことなど，450 mg QD 投与時の全般的な安全性プロファイルが良好ではなかったことから，その後，用量拡大フェーズで 300 mg QD を RP2D と決定した．
- 発現頻度が高かった encorafenib の DLT は，関節痛 18.5%，筋肉痛 18.5%，疲労 11.1%，無力症 7.4%，不眠症 7.4%，嘔吐 5.9%，骨痛 5.9%，神経痛 4.1%，急性膵炎 3.7%及び第７脳神経麻痺 3.7%であった．
- 臨床効果が得られた多くの被験者，特に BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者で，予備的評価に基づく抗腫瘍効果のエビデンスが認められた．用量漸増フェーズでは，未治療の悪性黒色腫の被験者の ORR は 60.0%［95%CI（38.7，78.9）］であり，選択的 BRAF 阻害剤既治療の被験者の 10.3%［95%CI（2.2，27.4）］と比較して高値であった．同様に，DCR は未治療の被験者では 80.0%［95%CI（59.3，93.2）］であり，既治療の被験者の 44.8%［95%CI（26.4，64.3）］と比較して高値であった．用量拡大

フェーズでは，すべての悪性黒色腫の被験者（BRAF 阻害剤による治療歴を問わず全用量レベルを併合）の ORR は 40.0%［95%CI（23.9，57.9）］であり，DCR は 51.4%［95%CI（34.0，68.6）］であった．全体として，選択的 BRAF 阻害剤未治療の悪性黒色腫の被験者では，450 mg 投与と比較して 300 mg 投与で ORR 及び DCR が高値になる傾向が認められた．用量拡大フェーズの mCRC の被験者の抗腫瘍効果は限定的であり，encorafenib 300 mg 又は 450 mg を投与した mCRC の被験者及びすべての mCRC の被験者の DCR は 66.7%［95%CI：300 mg 群（22.3，95.7），450 mg 群（34.9，90.1），mCRC のすべての被験者（41.0，86.7）］であった．mCRC の被験者では，450 mg 投与と比較して 300 mg で ORR が高値であった．

- encorafenib を QD 投与したとき，速やかに吸収されたのち速やかに排泄され，サイクル 1 の Day 15 に定常状態に到達すると考えられた．
- 全体として，encorafenib 450 mg QD の MTD は忍容性が低く，減量及び休薬の頻度が高かったが，encorafenib 300 mg QD の RP2D の忍容性は良好であった．
- 高用量の encorafenib 450 mg QD 単剤投与は，300 mg 投与と比較して，有効性の結果に明らかな優位性は認められなかった．これは，忍容性に問題があり，高用量では減量が必要になるためと考えられる．MEK 阻害剤との併用により，高用量の encorafenib の忍容性が改善し，有効性が向上する可能性が考えられる．

2.7.6.11 A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Binimetinib in Healthy Subjects with Normal Renal Function and Subjects with Impaired Renal Function（ARRAY-162-106 試験）（評価資料）

2.7.6.11.1 試験方法の概要

表 2.7.6.11-1 試験方法の概要（ARRAY-162-106 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Binimetinib in Healthy Subjects with Normal Renal Function and Subjects with Impaired Renal Function
治験実施計画書番号	ARRAY-162-106
治験実施医療機関	米国／計 3 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（最後の被験者の最終来院日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に，binimetinib（MEK162 又は ARRY-438162）45 mg を単回経口投与したときの binimetinib の薬物動態を検討する． 副次目的： ・ 腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に，代謝物 AR00426032 の薬物動態を評価する． ・ 腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に，binimetinib 45 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する． ・ 腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に，binimetinib の血漿蛋白結合率及び非結合型 binimetinib の薬物動態を評価する．
試験デザイン	非盲検，多施設共同，単回投与，適応型，2 パート試験
治験方法	本試験は，binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 の薬物動態及び安全性に腎機能障害が及ぼす影響を評価する非盲検，単回投与，適応型，2 パート，第 I 相試験であった．Part 1 では，重度腎機能障害患者（A 群，以下，重度腎機能障害患者）並びに性別，年齢及び体格指数（BMI）を対応させた腎機能正常者［B 群，以下，腎機能正常者（B 群）］を登録した．Part 1 の薬物動態データを評価し，Part 2 実施の必要性を判断した． Part 2 では，中等度腎機能障害患者（C 群，以下，中等度腎機能障害患者）及び軽度腎機能障害患者（D 群，以下，軽度腎機能障害患者）並びに性別，年齢及び BMI を対応させた腎機能正常者［E 群，以下，腎機能正常者（E 群）］を登録する計画とした．重度腎機能障害患者と対応する腎機能正常者（B 群）の間で，薬物動態に意味のある差（AUC の 50%以上の増加）がみられなかった場合，Part 2 の登録は実施しないこととした． Part 1 では，ベースライン時の血清クレアチニン値から Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いて算出した推算糸球体濾過量（eGFR）が以下に該当する 12 名［重度腎機能障害患者 6 名及び腎機能正常者（B 群）6 名］を登録した． ・ 重度腎機能障害患者：eGFR≦29 mL/min/1.73 m^2 ・ 腎機能正常者（B 群）：eGFR≧80 mL/min/1.73 m^2 腎機能正常者（B 群）の 24 時間採尿は，Day -1 より前の実施を許容した．スクリーニング時に MDRD 式を用いて算出した eGFR が被験者の実際の腎機能を反映していないと実施医療機関の医師が判断した場合，Day -1 より前に 24 時間採尿を実施し，腎機能正常者（B 群）の基準に適合することを確認した．24 時間採尿は，他のすべての結果が得られ，本試験への登録が適格であることが確認された後に実施した．この評価では，糸球体濾過量（GFR）の代替としてクレ

	アチニンクリアランスを算出した． 腎機能正常者（B 群）の性別，年齢（±10 歳）及び BMI（±20%）は，可能な限り重度腎機能障害患者と対応させた．重度腎機能障害患者の登録後，対応する腎機能正常者を登録した． 実施医療機関への入院前 20 日以内に被験者のスクリーニングを実施し，Day -1（binimetinib 投与前 12 時間以上）にベースライン評価のため，実施医療機関に入院させた．Day -1 の夜には標準的な夕食を摂取させ，その後は，10 時間の絶食に抵触しない範囲で，軽食を摂取可能とした．糖尿病患者のうち，低血糖予防のために軽食の追加摂取が必要な者については，軽食を摂取可能とした（治験薬投与前約 4 時間まで）．Day 1 の朝に，binimetinib 45 mg を水 240 mL とともに単回投与させた．実施医療機関での入院期間中，腎機能正常者には標準食を摂取させ，腎機能障害患者には腎機能障害用の標準食を摂取させた． Binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態解析のため，血液検体を投与前（0 時間）に採取後，投与後 96 時間まで採取した．血漿中非結合型 binimetinib 濃度を評価するため，投与後 1.5 時間［binimetinib の最高血漿中濃度到達時間（Tmax）］に採血を行った．尿検体は，投与（0 時間）前 24 時間以内に採取後，投与後 96 時間まで採取した． 被験者は，薬物動態用検体の採取及び安全性評価がすべて完了した後，Day 5（又は中止時）の退院時まで実施医療機関に入院した． 治験スケジュールを表 2.7.6.11-2 に示した．
被験者数	計画時： ・ 12 名［重度腎機能障害患者 6 名及び腎機能正常者（B 群）6 名，Part 1 のみ］以上，36 名［重度腎機能障害患者，腎機能正常者（B 群），中等度腎機能障害患者及び軽度腎機能障害患者に各 6 名，腎機能正常者（E 群）に 12 名，Part 1＋Part 2］以下 解析時： ・ Part 1 で，12 名に binimetinib を単回投与した［重度腎機能障害患者 6 名，腎機能正常者（B 群）6 名］．全 12 名（100%）で評価可能な薬物動態データが得られた．この 12 名を PK Population とした．
対象	腎機能障害患者及び腎機能正常者
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． <u>全被験者共通</u> 1. 治験関連手順の開始前に文書による同意取得が得られた者 2. 18～79 歳の男女で，閉経後又は妊娠不能な女性 実施医療機関の医師は，女性が閉経後又は妊娠不能で，妊娠する可能性がないことを，以下の基準に基づき確認する． 適切な臨床プロファイル（妥当な年齢，血管運動神経症状の既往など）を有し 12 カ月間連続して自然（自発的）無月経である場合又は 6 カ月間連続して自発的無月経であり血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL 超かつエストラジオール値が 20 pg/mL 未満である場合，若しくは両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）から 6 週間以上経過している場合．ただし，基準に該当するのが卵巣摘出術のみの場合，女性の生殖状態を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考えられる． 3. スクリーニング時の BMI が 18～40 kg/m^2 及び体重が 50～120 kg である者 4. 採血に適した静脈アクセスを確保できる者 5. 非喫煙者，若しくはタバコ製品又はニコチン含有製品を過去 2 週間以内に使用しておらず，尿中コチニン値が＜200 ng/mL である者 6. 性的に活動的な男性については，試験期間中及び治験薬投与後 90 日間は性交中にコンドームを使用し，同期間中に妊娠させないこと及び精子を提供しないことに同意した者．精液を介した治験薬の送達を避けるため，精管切除を受けた男性についても，コンドームの使用を必要とする． 7. スクリーニング時のバイタルサイン測定値（5 分間の仰臥位安静後）が以下の範囲内である者 ・ 口腔内体温：35.0℃～37.5℃ ・ 脈拍数：50～100 回／分 8. 全試験期間への参加に同意した者

	健康成人を対象とする追加選択基準［腎機能正常者（B 群）及び腎機能正常者（E 群）］ 9. 実施医療機関の医師が，既往歴，スクリーニング時の理学的検査所見，バイタルサイン測定値，12 誘導心電図所見及び臨床検査値により健康状態良好と判断する者 10.スクリーニング時の血圧（5 分間の仰臥位安静後）が以下の範囲内である者 ・ 収縮期血圧：90～150 mmHg ・ 拡張期血圧：50～100 mmHg 重度，中等度及び軽度腎機能障害患者を対象とする追加選択基準（重度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者及び軽度腎機能障害患者） 11.実施医療機関の医師が治療目的と判断した薬剤を使用している場合，治験薬投与の 7 日以上前から用量が安定している者 12.腎機能障害を有することを除いて健康状態が良好と判定され，既往歴やスクリーニング時の理学的検査所見に基づき，治験参加によりリスクが生じ得る又は治験の評価項目に干渉し得る臨床的に重要な異常（腎機能障害及び腎機能障害に関連して認められるその他の安定した病態を除く）を有さないと，実施医療機関の医師又は治験依頼者が判断する者．このような臨床的に重要な異常としては，心疾患，腎疾患，神経疾患，胃腸疾患，呼吸器疾患，血液疾患若しくは免疫疾患の既往歴又は現症があげられるが，この限りではない． 13.スクリーニング時の血圧（5 分間の仰臥位安静後）が以下の範囲内である者 ・ 収縮期血圧：90～165 mmHg ・ 拡張期血圧：50～100 mmHg
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． 全被験者共通 1. スクリーニング時又はベースライン時に臨床的に重要な臨床検査値異常を有する者．ただし，軽度若しくは重度の腎機能障害又は腎不全の主因に随伴することが多い異常［空腹時血糖，ヘモグロビン A1c（HbA1c），血清クレアチニン，血中尿素窒素，尿中蛋白，尿中クレアチニン，血清アルブミン，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血清フェリチン，副甲状腺ホルモン，カルシウム，リン，カリウム，総コレステロール，高比重リポ蛋白，低比重リポ蛋白，トリグリセリドなど］を除く． 2. 妊娠不能ではなく，妊娠する可能性がある女性，若しくは妊娠中又は授乳中の女性．妊娠はヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性で確認する．妊娠は，受胎から妊娠期間を終了するまでの女性の状態とする． 3. 以下のいずれかの心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する者 ・ スクリーニング前 6 カ月未満に，急性冠症候群の既往歴（心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス移植，冠動脈形成術又はステント留置など）を有する者 ・ 症候性慢性心不全：スクリーニング前 6 カ月未満に臨床的に重要な心不整脈及び伝導異常の症状のある者 ・ スクリーニング時又はベースライン時の 12 誘導心電図の結果に臨床的に重要な異常がみられると，実施医療機関の医師により判断される者 ・ スクリーニング時又はベースライン時の Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）の平均値：≧480 ms ・ 左室駆出率：≦50％［マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーによる測定］ 心室ペーシングペースメーカーを使用する者 ・ 適切な治療実施にもかかわらず，コントロール不良の動脈性高血圧を有する者 4. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は所見がある若しくは RVO の危険因子を有する者（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症，過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など）又は網膜変性疾患の既往歴を有する者 5. スクリーニング時に，B 型肝炎表面抗原，C 型肝炎ウイルス抗体，若しくはヒト免疫不全ウイルス 1 型又は 2 型抗体の検査陽性の者

	6. 薬物の吸収又は代謝を著しく変化させる可能性のある，若しくは治験参加により被験者にリスクが生じる可能性のある外科的又は内科的疾患（腎機能障害及び合併症を除く）を有するか薬物療法（腎機能障害及び合併症に対する薬物療法を除く）を受けている者．実施医療機関の医師は以下のいずれかの有無に基づいて判断する． ・ 活動性の炎症性腸症候群の既往歴 ・ 過去 3 カ月以内の活動性胃炎，潰瘍，胃腸出血又は直腸出血の既往歴 ・ 消化管の大手術歴（胃切除術，胃腸吻合術など）又は大規模な腸切除歴（胆嚢摘出術歴のある者は登録可能とする） ・ 吸収不良症候群 ・ 治験薬投与前 1 カ月以内の著しい下痢又は嘔吐 ・ スクリーニング時の尿路閉塞又は排尿困難の所見 7. 悪性腫瘍を有する者．ただし，適切に治療された基底細胞がん又は皮膚扁平上皮がんの既往歴，子宮頚部上皮内がん及び非浸潤性乳管がんの既往歴又は適切に治療されたその他の非浸潤性がんの既往歴を除く（治験登録前に十分な創傷治癒が必要）． 8. クレアチニンキナーゼの上昇を伴う神経筋障害（炎症性筋障害，筋ジストロフィー，筋萎縮性側索硬化症，脊髄性筋萎縮症など）を有する者 9. 治験薬投与前 3 週間以内に大手術を受けた者又は過去の手術から完全に回復していない者 10. 重症度にかかわらず以下に示す肝胆機能障害を有する者 ・ 肝硬変，慢性活動性 B 型肝炎，慢性活動性 C 型肝炎などの肝疾患の既往歴を有する者 ・ 活動性胆嚢疾患，胆道疾患，若しくは急性又は慢性膵炎が確認されている者 ・ ベースライン時のアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：＞基準値上限 ・ ベースライン時の総ビリルビン：＞1.5×基準値上限 ・ ジルベール症候群の既往歴 11. 透析患者又は治験参加中に透析が必要になると予想される者 12. binimetinib と化学的分類が類似する薬物又は代謝物に対する過敏症の既往歴を有する者 13. MEK 阻害薬による治療歴を有する者 14. 他の治験薬を，治験薬投与前 30 日以内又は他の治験薬の半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内に使用した者 15. スクリーニング時又は実施医療機関入院時に，薬物及びアルコールの尿スクリーニング検査陽性である者．重度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者及び軽度腎機能障害患者については，処方薬使用に関連して薬物スクリーニング検査陽性となった場合，実施医療機関の医師による評価及び承認，並びに処方の証拠があれば登録可能とした．また，重度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者及び軽度腎機能障害患者については，スクリーニング時の薬物スクリーニング検査でテトラヒドロカンナビノール陽性であることは除外基準としないが，実施医療機関入院時までに陰性化していなければならないこととした． 16. 治験薬投与前 6 カ月以内に薬物又はアルコール乱用の既往歴を有する者又はスクリーニング時又はベースライン時に，これらの乱用があることが，臨床検査結果によって示された者 17. 治験薬投与前 2 週間以内に重大な疾患に罹患した者 18. 治験薬投与前 8 週間以内に 400 mL 以上の献血をした又は失血があった者．ただし，貧血の既往歴を有する場合には，その者の健康を損なうと考えられる量の献血をした又は失血があった者． 19. 腎機能障害以外の重度又はコントロール不良の併存疾患（活動性又はコントロール不良の感染症，がんなど）のため，容認できない安全性リスクが生じる若しくは治験実施計画書の遵守が困難と考えられる者 20. 内科疾患，精神疾患，認知疾患又はその他の疾患を有し，患者向け説明文書の理解，治験参加への同意，治験実施計画書の遵守，又は治験完了が難しい

	と実施医療機関の医師が判断する者 21. 嚥下不能の者 健康成人を対象とする追加除外基準［腎機能正常者（B 群）及び腎機能正常者（E 群）］ 22. 治験薬投与 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．ただし，アセトアミノフェン，イブプロフェン及び安定用量のアスピリン（81 mg）の予防的使用は可とする． 23. 腎機能障害を有することが，eGFR＜80 mL/min/1.73m^2 により示された者 重度，中等度及び軽度の腎機能障害患者を対象とする追加除外基準（重度腎機能障害患者，中等度腎機能障害患者及び軽度腎機能障害患者） 治験薬投与前 7 日以内又は試験期間中に，UDP-グルクロン酸転移酵素 1 アイソザイム A1（UGT1A1）又はトランスポーターである P-糖蛋白質（p-gp）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）に影響を及ぼすことが知られている処方薬及び非処方薬を使用した者．これには，（強力／中程度／弱い）阻害剤，誘導剤のいずれの使用も該当する．ただし，腎疾患とその併存疾患（糖尿病，動脈性高血圧など）の現症の治療に必要な薬剤の使用は除外基準としない．UGT1A1 又はトランスポーター（p-gp 及び BCRP）の弱い阻害剤及び誘導剤の使用の可否については，治験依頼者又は被指名者による評価後に個別に判定する．
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib 15 mg：黄色～暗黄色カプセル型の経口用フィルムコーティング錠剤 ロット番号：DP-ARR15-103-A
投与方法	Day 1 の朝に，水 240 mL とともに binimetinib 45 mg を単回投与した．
治験期間	各被験者の試験期間は全体で約 3.5 週間とした．治験のスケジュールは以下のとおりとした． ・ スクリーニング期間：Day -21～Day -2（3 週間） ・ ベースライン評価：Day -1 ・ binimetinib の単回投与：Day 1 ・ 薬物動態及び安全性評価：4 日間 ・ 試験終了時評価：Day 5
併用療法	他の治験薬を，治験薬投与前 30 日以内又は他の治験薬の半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内に使用することを禁止した． 重度腎機能障害患者の前治療薬及び併用薬については，以下のガイドラインを定めた： ・ 実施医療機関の医師が治療目的と判断した薬剤は使用可としたが，治験薬投与の 7 日以上前から用量が安定していなければならないこととした．このような薬剤は，治験薬投与の前後 2 時間以上あけて投与した． ・ 処方薬使用に関連して薬物スクリーニング検査が陽性となった場合，実施医療機関の医師による評価及び承認，並びに処方の証拠があれば当該薬剤を使用可とした． ・ スクリーニング時の薬物スクリーニング検査でテトラヒドロカンナビノール陽性であることは除外基準としなかったが，実施医療機関入院時までに陰性化していなければならないこととした． ・ UGT1A1 又はトランスポーター（p-gp 及び BCRP）に影響を及ぼすことが知られているすべての薬剤（処方薬又は一般用医薬品）については，（強い／中程度／弱い）阻害剤と誘導剤の双方とも，治験薬投与前 7 日以内又は試験期間中の使用を禁止した．ただし，被験者の腎疾患とそれに伴う併存疾患（糖尿病，動脈性高血圧）の現症の治療に必要な薬剤の使用は禁止しなかった．UGT1A1 又は P-gp 及び BCRP の弱い阻害剤及び誘導剤の使用の可否については，治験依頼者又は被指名者による評価後に個別に判定した． 健康成人（B 群）では，有害事象の治療に必要な場合を除き，試験期間中のいかなる薬剤の併用を禁止した． 前治療薬／前治療及び併用薬／併用療法の使用状況は，当該被験者の eCRF に記録した．eCRF への記録対象は，すべての処方薬，漢方薬，ビタミン剤，ミネラル剤，一般用医薬品などとした．併用薬を変更した場合にも，当該被験者の eCRF に記録した．

	試験期間中，被験者の保護のために必要と考えられる併用薬は，実施医療機関の医師の判断で投与可とした．ただし，その場合，併用薬について eCRF に詳細に記録することを実施医療機関の医師に義務付けた．
評価基準	薬物動態： 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の以下の薬物動態パラメータを，ノンコンパートメント法を用いて算出した． ・ Cmax：最高血漿中濃度 ・ AUCinf：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC） ・ AUC8h：0 時間から投与後 8 時間までの AUC ・ AUC12h：0 時間から投与後 12 時間までの AUC ・ AUClast：0 時間から定量可能な最終時点までの AUC ・ Tmax：最高血漿中濃度到達時間 ・ Lambda_z：終末相における見かけの消失速度定数 ・ T1/2：終末相における消失半減期 ・ CL/F：血漿からの全身クリアランス（binimetinib のみ） ・ Vd/F：終末相における見かけの分布容積（binimetinib のみ） ・ CLu/F：非結合型の血漿からの全身クリアランス（binimetinib のみ） ・ Fu：血漿中非結合型分率（binimetinib のみ） ・ Cmax,u：非結合型の最高血漿中濃度（binimetinib のみ） ・ AUCinf,u：非結合型の 0 時間から無限大時間まで外挿した AUC（binimetinib のみ） ・ AUC8h,u：非結合型の 0 時間から投与後 8 時間までの AUC（binimetinib のみ） ・ AUC12h,u：非結合型の 0 時間から投与後 12 時間までの AUC（binimetinib のみ） ・ AUClast,u：非結合型の 0 時間から定量可能な最終時点までの AUC（binimetinib のみ） Binimetinib の以下の尿中薬物動態パラメータを算出した． ・ Aex-y：所定の採尿期間内に尿中排泄された未変化体量（x 及び y は採尿期間の開始時点及び終了時点を表す） ・ Ae：全採尿時間にわたり尿中排泄された未変化体量 ・ CLr：腎クリアランス 薬物動態の主要パラメータは，binimetinib の Cmax，AUCinf，AUC8h，AUC12h，AUClast，CL/F，Cmax,u，AUCinf,u，AUC8h,u，AUC12h,u，AUClast,u 及び CLu/F とした．Binimetinib のその他の薬物動態パラメータ及び AR00426032 のすべての薬物動態パラメータは，薬物動態の副次パラメータとみなした． 安全性： 安全性及び忍容性は，有害事象のモニタリング及び記録，臨床検査値（血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学検査及び尿検査），バイタルサイン（口腔内体温，脈拍数，血圧及び呼吸数），12 誘導心電図，心臓イメージング（心エコー）所見，理学的検査所見及び眼科学的検査所見（眼科医による検査）に基づき評価した．
統計的手法	薬物動態： 血漿： 血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib 濃度について，以下の要約統計量を用いて，腎機能別に要約した：非欠測値が得られた被験者数，非ゼロ値の数，平均値，標準偏差（SD），幾何平均値，変動係数（CV），幾何 CV，中央値，最小値及び最大値．Binimetinib の非結合型分率（%）も腎機能群別に要約した．血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib 濃度の被験者別の値を，一覧表に示した．血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib 濃度－時間プロファイルの平均値及び被験者別の値を，腎機能群別に線形スケール及び片対数スケールで図示した． 血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラ

	メータについて，以下の要約統計量を用いて，腎機能別に要約した：被験者数，平均値，SD，幾何平均値，CV，幾何 CV，中央値，最小値及び最大値． 血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの被験者別の値を，一覧表に示した． Binimetinib に対する腎機能障害の影響を評価するため，binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf，AUC8h，AUC12h，AUClast，CL/F 及び CLr など）を対数変換し，ベースライン時の腎機能群（正常／重度）を固定効果として組み込んだ分散分析により解析した． 腎機能障害患者群と対照群における薬物動態パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間（CI）を算出した．幾何平均値の比及び 90%CI は，対数変換値の差及び 90%CI の推定値を指数変換することにより算出した．感度分析は，追加因子として年齢，BMI，性別などを組み込んだ分散分析モデルを用いて実施した． Tmax については，ノンパラメトリック解析（Hodges-Lehmann）を実施し，中央値の差とその両側 90%CI の推定値を算出した． 非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ（Cmax,u，AUCinf,u，AUC8h,u，AUC12h,u，AUClast,u 及び CLu/F）は，binimetinib の薬物動態パラメータ及び各被験者における投与後 1.5 時間の非結合型分率の実測値から推定した． 薬物動態パラメータ［Cmax，AUCinf，AUC8h，AUC12h，AUClast，CL/F（総濃度及び非結合濃度の両方で表示）及び CLr］と腎機能パラメータ eGFR（MDRD により推定）との関係は，グラフ（散布図及び薬物動態パラメータの対数変換値と腎機能パラメータの対数変換値の間の回帰分析による）を用いて検討した．薬物動態パラメータ及び腎機能パラメータとの関係を表す回帰係数（R^2）は，90%CI とともにモデルから推定した．さらに，ベースライン時の年齢及び体重を共変量として回帰モデルに組み込むことにより，これらの共変量の影響を検討した． 尿： 尿中 binimetinib の薬物動態パラメータについて，以下の要約統計量を用いて，腎機能別に要約した：被験者数，平均値，SD，幾何平均値，CV，幾何 CV，中央値，最小値及び最大値．被験者別の採尿量及び binimetinib 濃度，並びに尿中 binimetinib の薬物動態パラメータを，一覧表に示した． 安全性： 有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 19.1 を用いて読み替えた．すべての要約表は，治験薬投与期間中に発現した有害事象（以下，有害事象）に基づき作成した．すべての有害事象（有害事象，治験薬との因果関係が否定できない有害事象，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を 1 件以上発現した被験者数及び被験者の割合など）を，腎機能群別及び被験者全体で要約した．さらに，有害事象は治験薬との因果関係別及び重症度別［米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.03 の Grade 分類に基づく］にも，腎機能群別及び被験者全体で要約した． 各来院時における臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の定量的パラメータの実測値及びベースラインからの変化は，腎機能群別に要約した．血液学的検査値，血液凝固検査値，血液生化学検査値及び尿検査値について，ベースライン値からベースライン後の最悪値へのシフトを，カテゴリカルデータのための統計量を用いて要約した． すべての有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図所見，心臓イメージング所見，理学的検査所見及び眼科学的検査所見を，一覧表に示した．

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ARRAY-162-106 試験）

Procedure	Screening	Baseline/ Check-in[a]	Treatment Period				
Study Day(s)	–21 to 2	–1	1	2	3	4	5/EOS[b]
Informed consent	X						
Inclusion/exclusion criteria	X	X[c]					
Demographics	X						
Alcohol, smoking, medical, and medication history	X	X[c]					
Serology screening[d]	X						
Drug screen, cotinine screen, and alcohol test[e]	X	X					
Serum pregnancy test and FSH/E2[f]	X						
Urine pregnancy test		X[g]					X
Physical examination	X	X					X
Height	X						
Weight	X	X					X
Vital sign measurements[h]	X	X	X	X	X	X	X
Full ophthalmic exam	X						X[i]
MUGA scan/echocardiogram	X						X
Twelve-lead electrocardiogram[j]	X	X	X				X
Clinical laboratory tests (hematology, coagulation, clinical chemistry, urinalysis)	X	X		X			X
Urine collection (24 hour)[k]	X	X					
Confinement		X					
Adverse event monitoring	X						
Prior and concomitant medications	X						
Cardiac enzymes	Performed only when CPK ≥3 × ULN, unscheduled						
Meal record		X	X				
Study drug administration[l]			X				
Blood PK sampling[m]			X	X	X	X	X
Plasma protein binding sampling[n]			X				
Urine PK sampling[o]			X	X	X	X	X

Abbreviations: CPK, creatine phosphokinase; E2, estradiol; EOS, end of study; FSH, follicle-stimulating hormone; MUGA, multiple gated acquisition; PK, pharmacokinetic; ULN, upper limit of normal.

[a] Subjects entered the clinical site the day before dosing (Day –1) and remained confined to the clinical site until discharge in the morning on Day 5 after all scheduled PK and safety assessments were completed.

[b] A follow-up telephone call would have been made for subjects with an ongoing adverse event that the Investigator believed to be not related to study drug administration. A follow-up visit to the clinical site could have occurred for subjects with an ongoing adverse event that the Investigator believed to be possibly related to study drug administration.

[c] Assessment was verified at baseline.

[d] Serology screening included hepatitis B surface antigen, and antibodies to hepatitis C and human immunodeficiency virus types 1 and 2.

表 2.7.6.11-2　治験スケジュール（ARRAY-162-106 試験）（続き）

[e] Urine tests for alcohol, cotinine, and drugs of abuse (amphetamines, barbiturates, benzodiazepines, cannabinoids, cocaine, methadone, methamphetamines, opiates, phencyclidine, and tricyclic antidepressants) were performed at screening and baseline (Day –1) unless the screening visit was within 72 hours of baseline.

[f] For all female subjects, a serum pregnancy test and endocrine testing for FSH and E2 was performed at screening.

[g] A urine pregnancy test was performed at baseline (Day –1) only if the serum pregnancy test was performed more than 72 hours before dosing.

[h] Vital signs (oral body temperature, pulse, blood pressure, and respiratory rate) were measured at screening, baseline (Day –1), before dosing in the morning on Day 1, and before PK sampling on the mornings of Days 2 through 5.

[i] A window of ± 2 days from EOS was allowed for the EOS ophthalmic examination.

[j] At screening and baseline (Day –1), a standard 12-lead electrocardiogram was performed in triplicate after the subject had been supine for at least 10 minutes. Electrocardiograms were also performed before dosing and 1 hour after dosing on Day 1 and on Day 5. Electrocardiograms were performed before vital sign measurements and PK sampling.

[k] For subjects enrolled in Group B, if in the opinion of the Investigator, the result of the estimated glomerular filtration rate calculated using the Modification of Diet in Renal Disease formula did not reflect the subject's true renal function, the subject underwent a 24-hour urine collection prior to Day –1 to confirm their status as a healthy subject. The 24-hour urine collection was conducted once all other results were available confirming the subject's eligibility to enter the study. For this assessment, creatinine clearance (CL_{cr}), as a surrogate for glomerular filtration rate, was calculated as follows: CL_{cr} (mL/min) = (urine creatinine [U_{cr}; mg/dL] × urine volume [U_{Vol}; mL]) / serum creatinine [S_{cr}; mg/dL] × time in minutes). The CL_{cr} was corrected for body size as follows: Corrected CL_{cr} (mL/min/1.73 m^2) = CL_{cr} (mL/min) × 1.73 / body surface area (m^2; Body surface area = [weight (kg)$^{0.425}$ × height (cm)$^{0.725}$] × 0.007184).

[l] Subjects received a single dose of 45 mg binimetinib in the morning on Day 1 following an overnight fast of at least 10 hours.

[m] Blood samples for plasma PK analysis were collected before dosing (0 hour) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 72, and 96 hours after dosing.

[n] For all subjects, an additional 6-mL blood sample was collected at 1.5 hours after dosing. These samples were processed for the determination of protein binding and thus unbound plasma concentration of binimetinib.

[o] Urine samples for PK analysis were collected within 24 hours before dosing (0 hour) and after dosing over the following intervals: 0 to 4, 4 to 8, 8 to 12, 12 to 24, 24 to 48, 48 to 72, and 72 to 96 hours.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 9-1］

2.7.6.11.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示した．

18 名の被験者がスクリーニングを受け，同意文書及び説明文書に署名した．このうち，12 名の被験者［重度腎機能障害患者（A 群，以下，重度腎機能障害患者）6 名，腎機能正常者（B 群，以下，腎機能正常者）6 名］が治験薬の投与を受け，本試験を完了した．本試験に登録した 12 名すべての被験者を Safety Population 及び PK Population とした．その他の 6 名の被験者はスクリーニング時に，臨床検査値基準外（1 名），既往歴による除外（1 名）及びその他の理由（4 名）により脱落となった．

表 2.7.6.11-3　被験者の内訳（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：All Subjects

	Group A Subjects With Severe Renal Impairment	Group B Healthy Subjects With Normal Renal Function	Overall
Total number of subjects, n (%)			
Enrolled			18
Treated	6	6	12
Completed	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Discontinued	0	0	0
Analysis set			
Safety	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Pharmacokinetic	6 (100)	6 (100)	12 (100)

Notes: Percentages were based on the number of subjects in the safety population within each group and overall. The safety population included all subjects who received study drug. The pharmacokinetic population included all subjects who received study drug and had evaluable pharmacokinetic data.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 10-1］

2）　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.11-4 に示した．

全体的に，人口統計学的及び他の基準値の特性は，各群で概ね類似していた．全体の 66.7%（8/12 名）が白人であった．年齢の平均値は 57.7 歳（41～70 歳），BMI の平均値は 32.61 kg/m^2（27.0～38.2 kg/m^2）であり，喫煙者はいなかった．重度腎機能障害患者のベースライン時の eGFR の平均値は 18.28 mL/min/1.73 m^2（15.0～24.6 mL/min/1.73 m^2）であり，腎機能正常者（B 群）では 84.02 mL/min/1.73 m^2（75.2～101.0 mL/min/1.73 m^2）であった．

表 2.7.6.11-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：Safety Population

	Group A Subjects With Severe Renal Impairment (N=6)	Group B Healthy Subjects With Normal Renal Function (N=6)	Overall (N=12)
Age (years)			
Mean (SD)	58.5 (7.56)	56.8 (10.61)	57.7 (8.82)
Minimum, maximum	49, 68	41, 70	41, 70
Sex, n (%)			
Female	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
Male	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
Race, n (%)			
White	5 (83.3)	3 (50.0)	8 (66.7)
Black or African American	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Tobacco history, n (%)			
Current smoker	0	0	0
Not current smoker	6 (100)	6 (100)	12 (100)
Height (cm)			
Mean (SD)	165.42 (7.328)	168.23 (11.218)	166.83 (9.153)
Minimum, maximum	155.5, 173.0	151.4, 183.5	151.4, 183.5
Weight (kg)			
Mean (SD)	94.37 (10.589)	87.72 (13.786)	91.04 (12.223)
Minimum, maximum	81.1, 104.8	64.7, 101.7	64.7, 104.8
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	34.45 (3.000)	30.77 (4.103)	32.61 (3.930)
Minimum, maximum	29.1, 38.0	27.0, 38.2	27.0, 38.2

Note: Percentages were based on the number of subjects in the safety population within each group and overall.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 11-1］

3）　治験薬の投与状況

12 名の被験者（重度腎機能障害患者 6 名及び腎機能正常者 6 名）が binimetinib 45 mg の単回経口投与を受けた．

2.7.6.11.3　薬物動態の結果

1）　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib 濃度

腎機能群別の血漿中 binimetinib 及び AR00426032 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）を図 2.7.6.11-1 及び図 2.7.6.11-2 にそれぞれ示した．また，腎機能群別の血漿中非結合型 binimetinib の 1.5 時間濃度の幾何平均値（線形スケール）を図 2.7.6.11-3 に示した．

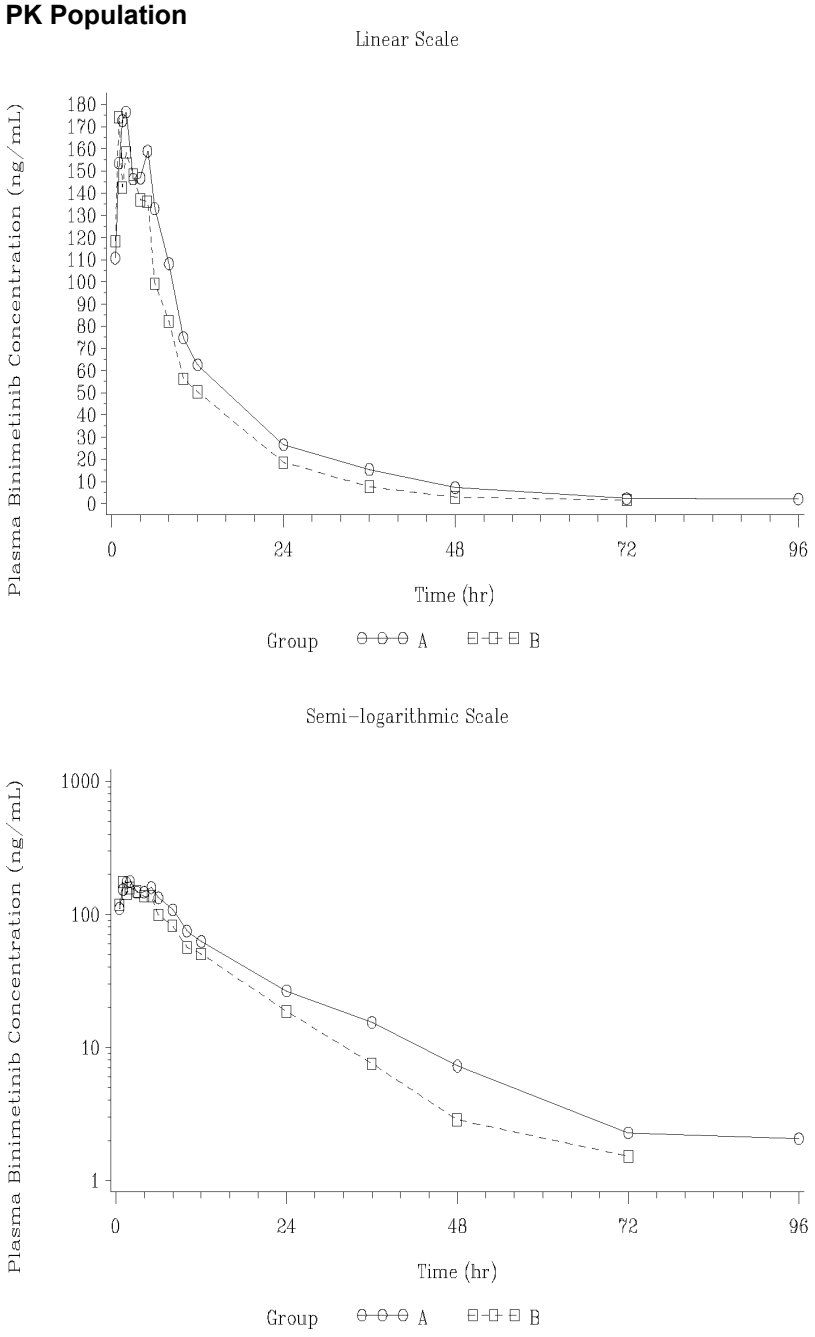
Binimetinib の単回経口投与後，血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値は，腎機能正常者（B 群）と比較して，重度腎機能障害患者で高く推移した．Binimetinib は，投与後 3 時間以内に Cmax に達し，その後消失した．

Binimetinib の代謝物である血漿中 AR00426032 濃度の幾何平均値は，腎機能正常者（B 群）と比較して，重度腎機能障害患者で高く推移した．AR00426032 は，投与後 3 時間以内に Cmax に達し，その後消失した．

投与後 1.5 時間の血漿中非結合型 binimetinib 濃度の幾何平均値は，腎機能正常者（B 群）と比較して重度腎機能障害患者で高値であった．

図 2.7.6.11-1　腎機能群別の血漿中 binimetinib 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population

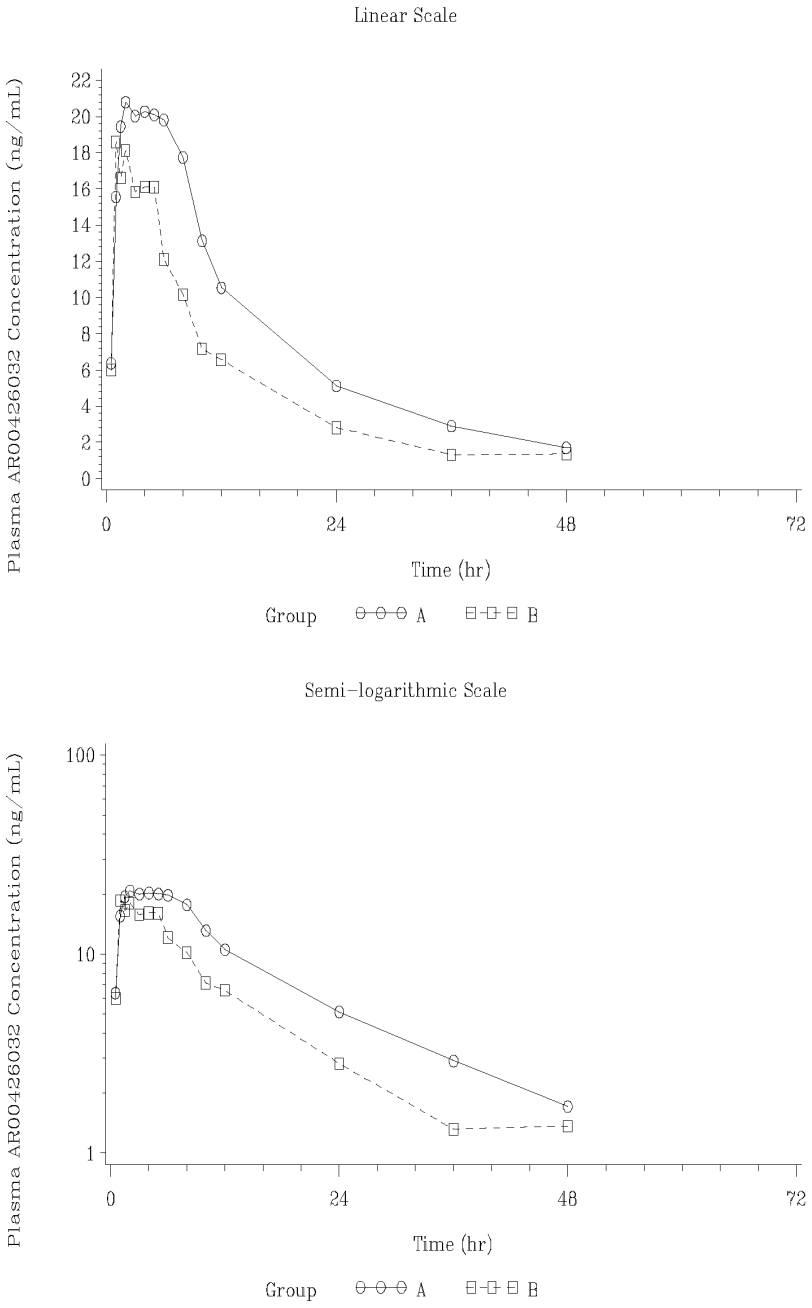


Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Figure 11-1］

図 2.7.6.11-2　腎機能群別の血漿中 AR00426032 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population

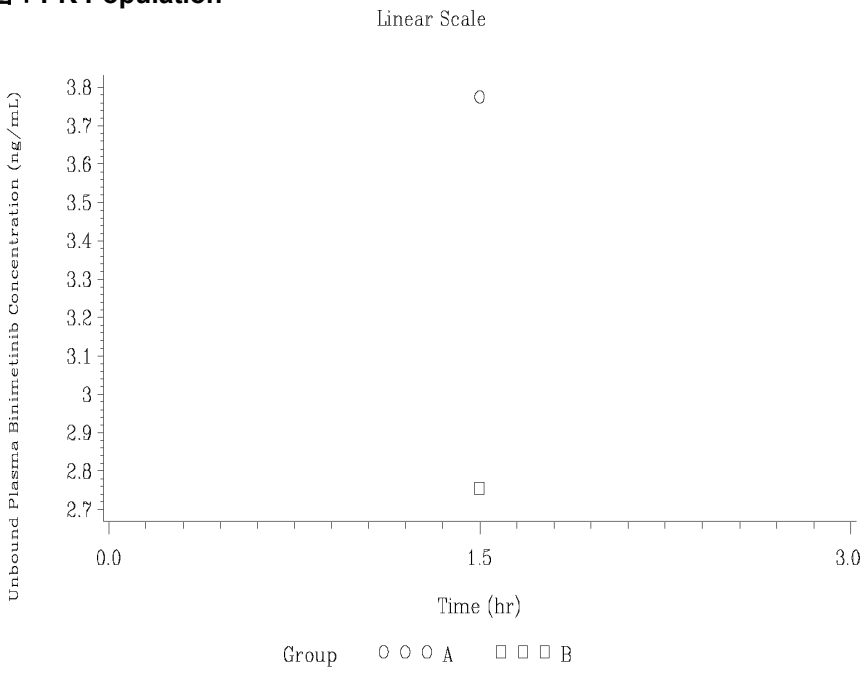


Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Figure 11-2］

図 2.7.6.11-3　腎機能群別の血漿中非結合型 binimetinib の 1.5 時間濃度の幾何平均値（線形スケール）（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population



Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.
出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Figure 11-3］

2）　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ

血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV）を表 2.7.6.11-5 に示した．

腎機能正常者（B 群）及び重度腎機能障害患者において，binimetinib を単回経口投与したとき，binimetinib は投与 2～3 時間後（Tmax の中央値）に Cmax に到達した．その後，血漿中 binimetinib 濃度は低下し，T1/2 の幾何平均値は腎機能正常者（B 群）で 8.78 時間，重度腎機能障害患者で 10.8 時間であった．血漿中 binimetinib の曝露量の個体間変動について，Cmax 及び AUC の幾何 CV は重度腎機能障害患者では 26%～40%であり，腎機能正常者（B 群）では 43%～66%であった．

腎機能正常者（B 群）及び重度腎機能障害患者において，binimetinib を単回経口投与したとき，AR00426032 は投与後 3.5 時間（Tmax の中央値）に Cmax に到達した．その後，血漿中 AR00426032 濃度は低下し，T1/2 の幾何平均値は腎機能正常者（B 群）で 8.47 時間，重度腎機能障害患者で 13.7 時間であった．血漿中 AR00426032 の曝露量の個体間変動について，Cmax 及び AUC の幾何 CV は重度腎機能障害患者及び腎機能正常者（B 群）において 29%～98%であった．

Fu の幾何平均値は，重度腎機能障害患者で 4.93%，腎機能正常者（B 群）で 4.15%であり，両群間で同程度であった.

表 2.7.6.11-5　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何変動係数）（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population

Analyte Renal Function Group[a]	AUC_{inf} (h•ng/mL)	AUC_{last} (h•ng/mL)	AUC_{0-8h} (h•ng/mL)	AUC_{0-12h} (h•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)[b]	Lambda_z (/h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_d/F (L)	Fu (%)
Binimetinib											
Group A (N=6)	2670	2610	1190	1510	268	2.00	0.0639	10.8	16.9	264	4.93
	(26.0)	(26.4)	(38.0)	(38.1)	(39.6)	(1.00; 5.00)	(26.7)	(26.7)	(26.0)	(47.3)	(18.1)
Group B (N=6)	2070	2030	1040	1300	223	3.00	0.0789	8.78	21.7	275	4.15
	(43.3)	(45.2)	(66.4)	(65.5)	(56.3)	(0.500; 8.00)	(32.2)	(32.2)	(43.3)	(74.5)	(18.7)
AR00426032											
Group A (N=6)	436	386	153	209	32.6	3.50	0.0508	13.7	N/A	N/A	N/A
	(53.7)	(72.5)	(84.0)	(86.8)	(97.6)	(1.00; 8.00)	(48.7)	(48.7)			
Group B (N=6)	301	227	116	149	24.8	3.50	0.0818	8.47	N/A	N/A	N/A
	(28.5)[c]	(66.4)	(72.5)	(72.3)	(61.7)	(1.00; 8.00)	(39.4)[c]	(39.4)[c]			
Unbound Binimetinib											
Group A (N=6)	132	129	58.5	74.6	13.2	N/A	N/A	N/A	342	N/A	N/A
	(20.4)	(21.0)	(23.4)	(24.4)	(21.4)				(20.4)		
Group B (N=6)	86.1	84.4	43.2	54.1	9.24	N/A	N/A	N/A	522	N/A	N/A
	(53.2)	(54.9)	(79.7)	(77.2)	(68.5)				(53.2)		

Abbreviation: N/A, not applicable.

[a] Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.

[b] Median (minimum, maximum) values are presented for T_{max}.

[c] n=5.

AUC0-8h = AUC8h，AUC0-12h = AUC12h

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 11-2］

3） 尿中 binimetinib の薬物動態パラメータ

尿中 binimetinib の薬物動態パラメータの幾何平均値を表 2.7.6.11-6 に示した．

尿中 binimetinib の測定は，バリデーション済みの分析法を用いて行ったが，取得した安定性の再現サンプルは解析することができなかった．したがって，結果は参照のみとした．

重度腎機能障害患者及び腎機能正常者（B 群）において，binimetinib を単回経口投与したとき，尿中 binimetinib 濃度は投与後 96 時間まで定量可能であった．尿中に排泄された binimetinib の全排泄量（Ae）は，腎機能正常者（B 群）（幾何平均値：2.11 mg）と比較して，重度腎機能障害患者（幾何平均値：0.391 mg）と低値であった．これらの投与量に対する Ae の割合は，重度腎機能障害患者で 0.9%，腎機能正常者で 4.7%であった．

表 2.7.6.11-6　尿中 binimetinib の薬物動態パラメータの幾何平均値（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population

Renal Function Group[a]	Ae_{0-4h} (mg)	Ae_{4-8h} (mg)	Ae_{8-12h} (mg)	Ae_{12-24h} (mg)	Ae_{24-48h} (mg)	Ae_{48-72h} (mg)	Ae_{72-96h} (mg)	Ae (mg)	CL_r (L/h)
Group A (N=6)	0.0766	0.0713	0.0555	0.0872	0.0641	0.0149	0.00441	0.391	0.146
	(58.9)	(39.9)	(20.8)	(37.5)	(73.4)	(85.3)	(48.1)	(34.1)	(36.6)
Group B (N=6)	0.533	0.517	0.292	0.341	0.263	0.0385	0.00942	2.11	1.02
	(68.2)	(38.1)	(44.9)	(46.6)	(67.6)	(121.3)	(107.3)	(38.0)	(44.8)

[a] Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 11-3］

2.7.6.11.4 血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの統計学的解析

血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の幾何平均値の比及び 90%CI の要約を表 2.7.6.11-7，表 2.7.6.11-8 及び表 2.7.6.11-9 にそれぞれ示した．

Binimetinib の単回経口投与後，血漿中 binimetinib の曝露量は，腎機能正常者（B 群）と比較して，重度腎機能障害患者では 14%～29%高値であった．幾何平均値の比及びその 90% CI は，AUCinf が 1.29（0.898，1.85），AUC8h が 1.14（0.675，1.92），AUC12h が 1.16（0.691，1.95），AUClast が 1.29（0.887，1.87），Cmax が 1.21（0.746，1.95）であった．重度腎機能障害患者の CL/F は約 22%低下し，幾何平均値の比の点推定値（90%CI）は 0.777（0.542，1.11）であり，CLr は約 86%低下し，幾何平均値の比（90%CI）は 0.144（0.0953，0.217）であった．

血漿中 AR00426032 の曝露量は，腎機能正常者（B 群）と比較して重度腎機能障害患者では 31%～70%高値であった．幾何平均値の比及びその 90%CI は，AUCinf が 1.45（0.909，2.31），AUC8h が 1.31（0.635，2.70），AUC12h が 1.40（0.671，2.91），AUClast が 1.70（0.882，3.28）及び Cmax が 1.32（0.630，2.75）であった．

血漿中非結合型 binimetinib の曝露量は，腎機能正常者（B 群）と比較して重度腎機能障害患者では 35%～53%高値であった．幾何平均値の比及び 90%CI は，AUCinf,u が 1.53（1.03，2.28），AUC8h,u が 1.35（0.785，2.34），AUC12h,u が 1.38（0.807，2.36），AUClast,u が 1.53（1.01，2.30），Cmax,u が 1.43（0.882, 2.33）であった．重度腎機能障害患者の CLu/F は約 35%低下し，幾何平均値の比及びその 90%CI は 0.654（0.439，0.974）であった．

Tmax は，binimetinib 及び AR00426032 のいずれも，腎機能正常者（B 群）と重度腎機能障害患者との間に統計的な有意差は認められず，中央値の差の 90%CI は 0 を含んでいた．

表 2.7.6.11-7　血漿中 binimetinib の幾何平均値の比及び 90%CI の要約（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population

Parameter (unit)	Renal Function Group[a]	n	Adjusted Geo-mean	Comparison	Group Comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	Group A	6	268				
	Group B	6	223	Group A/Group B	1.21	0.746	1.95
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	Group A	6	2670				
	Group B	6	2070	Group A/Group B	1.29	0.898	1.85
$AUC_{0\text{-}8h}$ (h•ng/mL)	Group A	6	1190				
	Group B	6	1040	Group A/Group B	1.14	0.675	1.92
$AUC_{0\text{-}12h}$ (h•ng/mL)	Group A	6	1510				
	Group B	6	1300	Group A/Group B	1.16	0.691	1.95
AUC_{last} (h•ng/mL)	Group A	6	2610				
	Group B	6	2030	Group A/Group B	1.29	0.887	1.87
CL/F (L/h)	Group A	6	16.9				
	Group B	6	21.7	Group A/Group B	0.777	0.542	1.11
CL_r (L/h)	Group A	6	0.146				
	Group B	6	1.02	Group A/Group B	0.144	0.0953	0.217

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.

Notes: Model was an analysis of variance model of the log-transformed pharmacokinetic parameters. Included in the model was renal function group (normal/severe) as fixed effect. The analysis was conducted on log-transformed pharmacokinetic parameters. The results were then back transformed to get adjusted geometric (geo)-mean, geo-mean ratio, and 90% CI.

[a] Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.

AUC0-inf = AUCinf,　AUC0-8h = AUC8h,　AUC0-12h = AUC12h

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 11-4］

表 2.7.6.11-8　血漿中 AR00426032 の幾何平均値の比及び 90%CI の要約（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population

Parameter (unit)	Renal Function Group[a]	n	Adjusted Geo-mean	Comparison	Group Comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
C_{max} (ng/mL)	Group A	6	32.6				
	Group B	6	24.8	Group A/Group B	1.32	0.630	2.75
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	Group A	6	436				
	Group B	5	301	Group A/Group B	1.45	0.909	2.31
$AUC_{0\text{-}8h}$ (h•ng/mL)	Group A	6	153				
	Group B	6	116	Group A/Group B	1.31	0.635	2.70
$AUC_{0\text{-}12h}$ (h•ng/mL)	Group A	6	209				
	Group B	6	149	Group A/Group B	1.40	0.671	2.91
AUC_{last} (h•ng/mL)	Group A	6	386				
	Group B	6	227	Group A/Group B	1.70	0.882	3.28

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.

Notes: Model was an analysis of variance model of the log-transformed pharmacokinetic parameters. Included in the model was renal function group (normal/severe) as fixed effect. The analysis was conducted on log-transformed pharmacokinetic parameters. The results were then back transformed to get adjusted geometric (geo)-mean, geo-mean ratio, and 90% CI.

[a] Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.

AUC0-inf = AUCinf, AUC0-8h = AUC8h, AUC0-12h = AUC12h

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 11-5］

表 2.7.6.11-9　血漿中非結合型 binimetinib の幾何平均値の比及び 90％CI の要約（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：PK Population

Parameter (unit)	Renal Function Group[a]	n	Adjusted Geo-mean	Comparison	Group Comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
C_{max},u (ng/mL)	Group A	6	13.2				
	Group B	6	9.24	Group A/Group B	1.43	0.882	2.33
$AUC_{0\text{-}inf}$,u (h•ng/mL)	Group A	6	132				
	Group B	6	86.1	Group A/Group B	1.53	1.03	2.28
$AUC_{0\text{-}8h}$,u (h•ng/mL)	Group A	6	58.5				
	Group B	6	43.2	Group A/Group B	1.35	0.785	2.34
$AUC_{0\text{-}12h}$,u (h•ng/mL)	Group A	6	74.6				
	Group B	6	54.1	Group A/Group B	1.38	0.807	2.36
AUC_{last},u (h•ng/mL)	Group A	6	129				
	Group B	6	84.4	Group A/Group B	1.53	1.01	2.30
CLu/F (L/h)	Group A	6	342				
	Group B	6	522	Group A/Group B	0.654	0.439	0.974

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.

Notes: Model was an analysis of variance model of the log-transformed pharmacokinetic parameters. Included in the model was renal function group (normal/severe) as fixed effect The analysis was conducted on log-transformed pharmacokinetic parameters. The results were then back transformed to get adjusted geometric (geo)-mean, geo-mean ratio, and 90% CI.

[a] Group A: Subjects with severe renal impairment; Group B: Healthy subjects with normal renal function.

AUC0-inf,u = AUCinf,u，AUC0-8h,u = AUC8h,u，AUC0-12h,u = AUC12h,u

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 試験）Table 11-6］

2.7.6.11.5　　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 19.1 を用いて読み替えた．有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1）　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.11-10 に示した．

重度腎機能障害患者及び腎機能正常者において，binimetinib の 45 mg 単回経口投与は，概して安全であり，忍容性も良好であった．重度腎機能障害患者の 16.7％（2/12 名）に，binimetinib 45 mg 単回投与後に有害事象 2 件（頭痛及び筋肉痛）が発現したが，いずれも Grade 1（軽度）であり，試験終了時までに治療を受けることなく回復した．本試験期間中に死亡の報告はなく，重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象も認められなかった．

臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，心臓イメージング所見又は身体的検査所見のうち，実施医療機関の医師によって臨床的に重要であると判断された又は有害事象とし

て報告されたものはなかった．眼科学的検査所見については，個々の視力及び眼内圧の結果がスクリーニング時及び試験終了時において同程度であった．眼底検査（検眼鏡検査），スリットランプ検査又は眼科学的検査（視野検査）により，試験終了時に新たな臨床的に重要な異常は認められず，有害事象として報告されたものもなかった．

表 2.7.6.11-10　有害事象の要約（ARRAY-162-106 試験）

解析対象集団：Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Group A Subjects With Severe Renal Impairment (N=6) n (%)	Group B Healthy Subjects With Normal Renal Function (N=6) n (%)	Overall (N=12) n (%)
Any TEAE	2 (33.3)	0	2 (16.7)
Any study drug-related TEAE	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Any serious adverse event	0	0	0
Any TEAE leading to early discontinuation	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (8.3)
筋肉痛	1 (16.7)	0	1 (8.3)
神経系障害	1 (16.7)	0	1 (8.3)
頭痛	1 (16.7)	0	1 (8.3)

Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.

Notes: The n represents the number of subjects at each level of summarization. Percentages were based on the number of subjects in the safety population within each group and overall. Adverse events were coded using the Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

出典［総括報告書 5.3.3.3-1（ARRAY-162-106 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）別発現頻度を表 2.7.6.11.7-1 及び表 2.7.6.11.7-2 に示した．

16.7%（2/12 名）の被験者に，binimetinib 45 mg 単回投与後に有害事象が 2 件発現した．重度腎機能障害患者の 33.3%（2/6 名）に有害事象が認められ，内訳は，頭痛（Grade 1，治験薬との因果関係が否定できない）及び筋肉痛（Grade 1，治験薬との因果関係はなし）が各 16.7%（1/6 名）であった．いずれの事象も試験終了時までに治療を受けることなく回復した．腎機能正常者では有害事象は認められなかった．

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

被験者別の血液学的検査，凝固検査及び血液生化学検査の結果に，実施医療機関の医師によって臨床的に重大であると判断された又は有害事象として報告された異常所見はなかった.

（2） 尿検査

被験者別の尿検査の結果に，実施医療機関の医師によって臨床的に重大であると判断された又は有害事象として報告された異常所見はなかった.

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

全体的に，バイタルサインの平均値及びベースライン時からの変化は，各群で同程度であり，明らかな傾向は認められなかった．実施医療機関の医師によって臨床的に重大であると判断された又は有害事象として報告された異常所見はなかった.

（2） 心電図

全体的に，心電図の平均値及びベースライン時からの変化は，各群で同程度であり，明らかな傾向は認められなかった．実施医療機関の医師によって臨床的に重大であると判断された又は有害事象として報告された異常所見はなかった.

（3） 眼科学的検査所見

眼科学的検査の結果から，被験者別の視力検査及び眼内圧の検査結果は，スクリーニング時及び試験終了時において同程度であった．スクリーニング時の眼底検査（検眼鏡検査），

スリットランプ検査及び視野検査異常は，病歴所見に含めた．眼圧検査（検眼鏡検査），スリットランプ検査又は眼科学的検査（視野検査）により，試験終了時に新たな臨床的に重大な異常は認められず，有害事象として報告された異常所見はなかった．

2.7.6.11.6 結論

- 重度腎機能障害患者（A 群）での binimetinib の曝露量（AUC）の増加は，腎機能正常者（B 群）と比較した結果，治験実施計画書に定めた 50%増加を下回っていた．
- 血漿中 binimetinib の曝露量について，重度腎機能障害患者における Cmax 及び AUC（AUCinf，AUC8h，AUC12h 及び AUClast）は，腎機能正常者（B 群）と比較して，14%～29%高値を示した．
- 代謝物（AR00426032）：血漿中 AR00426032 の曝露量について，重度腎機能障害患者における Cmax 及び AUC は，腎機能正常者（B 群）と比較して，31%～70%高値を示した．
- Fu の幾何平均値は，重度腎機能障害患者で 4.93%，腎機能正常者（B 群）で 4.15%であり，両群間で同程度であった．
- Ae の幾何平均値は，重度腎機能障害患者で投与量の 0.9%，腎機能正常者（B 群）で投与量の 4.7%と推定された．重度腎機能障害患者では，腎機能正常者（B 群）と比較して CLr が低下し，binimetinib の CLr と eGFR との間に正の相関が認められた（R2＝0.8236）．
- 重度腎機能障害患者及び腎機能正常者（B 群）において，binimetinib の 45 mg 経口投与は，概して安全であり，忍容性は良好であった．

2.7.6.12 A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of MEK162 in Subjects with Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment（CMEK162A2104 試験）（評価資料）

2.7.6.12.1 試験方法の概要

表 2.7.6.12-1 試験方法の概要（CMEK162A2104 試験）

項目	内容
治験の標題	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Single-Dose Study to Assess the Pharmacokinetics of MEK162 in Subjects with Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment
治験実施計画書番号	CMEK162A2104
治験実施医療機関	米国／計 6 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：2014 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者のスクリーニング日） 治験終了日：2016 年 8 月 1 日（最後の被験者の最終来院日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： 肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象に，binimetinib を単回経口投与したときの binimetinib の薬物動態を評価する． 副次目的： ・ 肝機能障害と薬物動態との関連性を探索する． ・ 肝機能障害の重症度が異なる被験者を対象に，binimetinib 単回経口投与時の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	非盲検，多施設共同，単回投与試験
治験方法	本試験は非盲検，多施設共同，単回投与，肝機能障害重症度による段階的用量調整，第 I 相試験であった．24 名以上を登録する計画とした（4 群×6 名）．スクリーニング時の総ビリルビン値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値に基づく NCI 肝機能分類基準に従って，被験者を割り付けた．計画した試験群を以下に示す．

Subject Population

Hepatic Function Group	Description	Number of Subjects
1 - Normal/Control	Total bilirubin levels ≤ ULN AND AST ≤ ULN	6[a]
2 - Mild[b]	Total bilirubin levels >1.0 and ≤1.5 × ULN AND AST: any value OR Total bilirubin ≤ ULN AND AST > ULN	6
3 - Moderate	Total bilirubin levels >1.5 and ≤3.0 × ULN AND AST: any	6
4 - Severe	Total bilirubin levels >3.0 × ULN AND AST: any	6

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal.
[a] The number of subjects in Group 1 could have been increased to match demography in Groups 2, 3, and 4.
[b] For mild hepatic impairment, subjects must have met 1 of the 2 criteria.

軽度，中等度及び重度肝機能障害患者を登録し，年齢（±10 歳），性別及び体重（±20%）を対応させた肝機能正常者を登録した．肝機能正常者の登録は，各重症度（軽度，中等度及び重度）の肝機能障害患者の登録が完了し，対応する肝機能正常者が各重症度の肝機能障害患者との比較に十分な数（肝機能正常者の評価可能な被験者数 6 名以上）に達するまで継続した（すなわち，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者の人口統計学的特性に対応させた肝機能正常者が 6 名以上求められた）．肝機能正常者は，同一の重症度の肝機能障害患者 2 名以上に対応させることは許可されなかったが，異なる重症度の肝機能障害患者であれば複数名と対応させることが可能であった．後日になって肝機能障害患者に対応しなくなる可能性のある者の登録を避けるために，肝機能障害患者の試験評価完了日の来院前に，各重症度の肝機能障害患者に対応させた肝機能正常者の登録を開始しなかった．
肝機能障害患者への投与は，肝機能障害の重症度別に調整して投与した．最初

	に，肝機能正常者 6 名及び軽度肝機能障害患者 6 名を対象として，Day 1 に binimetinib 45 mg を単回経口投与した．肝機能正常者には，登録された時点にかかわらず，同用量を投与した．binimetinib（及びその代謝物である AR00426032）の濃度測定のための一連の血液検体を，治験薬投与前及び投与後 120 時間まで採取した．血漿蛋白結合解析による血漿中非結合型 binimetinib 濃度を検討するために，追加の血液検体を投与後 1 時間に採取した．肝機能正常者の 2 つの群における binimetinib 及び AR00426032 の濃度及び予備的な薬物動態パラメータを解析し，中等度肝機能障害患者への投与量の調節の必要性を検討した．軽度肝機能障害患者における薬物動態データ及び安全性評価のレビューに基づいて，治験依頼者及び実施医療機関の医師は中等度肝機能障害患者に対して 45 mg で投与を開始することが安全かつ妥当かどうかを決定した．中等度肝機能障害患者の登録を決定するうえで，必要に応じて評価可能な対応させた肝機能正常者を追加した． 中等度肝機能障害患者は，Day 1 に 1 回，推奨された投与量の binimetinib（15，30 又は 45 mg）の投与を受けた．binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の解析のために，肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者と同時点における一連の血液検体を採取した．中等度肝機能障害患者における binimetinib 及び AR00426032 の濃度及び予備的な薬物動態パラメータを解析し，重度肝機能障害患者への投与量の調節の必要性に関して検討した．中等度肝機能障害患者における薬物動態データ及び安全性評価のレビューに基づいて，治験依頼者及び実施医療機関の医師は重度肝機能障害患者に対して同じ投与量で開始することが安全かつ妥当かどうか，又はより低用量が求められるかについて決定した．重度肝機能障害患者の登録を決定するうえで，必要に応じて評価可能な対応させた肝機能正常者を追加した． 重度肝機能障害患者は，Day 1 に 1 回，推奨された投与量（15，30 又は 45 mg）の投与を受けた．binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の解析のために，肝機能正常者，軽度及び中等度肝機能障害患者と同時点における一連の血液検体を採取した． 治験デザインを図 2.7.6.12-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示した．
被験者数	計画時： 24 名以上［肝機能障害の重症度により 4 群（正常／軽度／中等度／重度）に各 6 名］ 登録時：27 名 解析時： 肝機能正常者：10 名 軽度肝機能障害患者：6 名 中等度肝機能障害患者：6 名 重度肝機能障害患者：5 名 合計：27 名（すべての被験者が試験を完了した） Full Analysis Set（FAS）：27 名 Pharmacokinetic Analysis Set（PAS）：27 名 Safety Analysis Set：27 名
対象	肝機能正常者及び肝機能障害患者
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． <u>全被験者共通：</u> 1. スクリーニング手順の開始前に文書による同意取得が得られた者 2. 18～75 歳の者（文書による同意を取得した日） 3. 閉経後又は妊娠不能な女性．実施医療機関の医師は，女性が閉経後又は妊娠不能であることを，以下の基準に基づき確認する． 適切な臨床プロファイル（妥当な年齢，血管運動神経症状の既往など）を有し 12 カ月間連続して自然（自発的）無月経である場合又は 6 カ月間連続して自発的無月経であり血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL 超かつエストラジオール値が 20 pg/mL 未満である場合，若しくは両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無は問わない）から 6 週間以上経過している場合．ただし，基準に該当するのが卵巣摘出術のみの場合，女性の生殖状態を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考えられる．

	4. 性的に活動的な男性については，試験期間中及び治験薬投与後 30 日間は性交中にコンドームを使用し，同期間中に妊娠させないこと及び精子を提供しないことに同意した者．精液を介した治験薬の送達を避けるため，精管切除を受けた男性についても，コンドームの使用を必要とする． 5. 体重が 45 kg 以上及び体格指数（BMI）が 18～35.0 kg/m^2 である者 6. 必要栄養量及び水分の制限に従うことのできる者 7. 治験実施計画書（投与中及び追跡調査）を遵守できると実施医療機関の医師が判断した者 8. バイタルサイン測定値（5 分間の仰臥位安静後）が以下の範囲内である者 1) 仰臥位における脈拍数：45～100 回／分 2) 体温：35.0℃～37.5℃ 9. 治験実施計画書で定められた実施医療機関に入院できる者 10. 採血に適した静脈アクセスを確保できる者 <u>肝機能正常者を対象とする追加選択基準</u> 11. スクリーニング時における既往歴，理学的検査所見，バイタルサイン測定値，心電図所見及び臨床検査値の評価により，臨床的に重要な異常がなく，健康状態良好と判断された者．十分な臓器機能（以下に定義）を有する者： 1) 総ビリルビン：≦基準値上限 2) アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），AST，γ－グルタミルトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ：≦基準値上限 3) 血清クレアチニン：≦基準値上限 4) 血清アミラーゼ及びリパーゼ：≦基準値上限 <u>血清総ビリルビン評価で決定した肝機能障害患者を対象とする追加選択基準</u> 12. 肝機能障害が確認された患者は，試験方法の被験者集団に示した基準に従って適格性を確認し分類した．活動性の溶血を併発する者は除外した．投与開始前の 24 時間以内に肝機能を再検査した． 13. 好中球数：＞1000 cell/mm^3 14. ヘモグロビン：＞9 mg/dL 15. スクリーニング及びベースライン時の血小板数：＞30000/mm^3 16. 血清クレアチニン：≦1.8 mg/dL 肝機能障害を有することを除いて健康状態良好と判断され，肝疾患に関連しない臨床的に重要な疾患のない者
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． <u>全被験者共通</u> 1. 妊娠する可能性のある女性 2. 妊娠中又は授乳中の女性．妊娠はヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性で確認され，受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする． 3. 以下のいずれかの心血管機能の低下又は臨床的に重要な心血管疾患を有する者 1) スクリーニング前 6 カ月未満に，急性冠症候群既往歴（心筋梗塞，不安定狭心症，冠動脈バイパス術，冠動脈血管形成術又は冠動脈ステント挿入など）を有する者 2) スクリーニング前 6 カ月未満に臨床的に重要な不整脈及び／又は伝導異常に基づく症候性慢性心不全の既往歴を有する者 3) 臨床的に重要な心電図異常がみられると，実施医療機関の医師より判断される者 4) Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）の平均値：≧480 ms 5) 左室駆出率：＜50%［マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコーによる測定］ 6) 心室ペーシングペースメーカーを使用する者 4. 治療実施にもかかわらず，コントロール不良の動脈性高血圧を有する者 5. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は所見がある若しくは RVO の危険因子を有する者（コントロール不良の緑内障又は高眼圧症，過粘稠度症候群又は凝固亢進症候群の既往歴など） 6. ジルベール症候群の既往歴を有する者

	7. 免疫障害を有する者（既知のヒト免疫不全ウイルスの既往歴／血清反応陽性の者を含む） 8. 胃腸機能障害又は胃腸疾患（潰瘍性疾患，コントロール不良の悪心，嘔吐，下痢，吸収不良症候群，小腸切除など）を有する者 9. 適切に治療された基底細胞がん又は皮膚扁平上皮細胞がん（試験に登録する前に適切な創傷治癒を求めた）を除く悪性腫瘍を有する者 10. クレアチンキナーゼの上昇を伴う神経筋疾患（炎症性ミオパチー，筋ジストロフィー，筋萎縮性側索硬化症，脊髄性筋萎縮症など）を有する者 11. 治験薬投与開始前 3 週間以内に大手術を受けた者又はその処置の副作用から回復していない者 12. 臨床的に重要な薬物アレルギーの既往歴を有する者 13. 分裂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者 14. ほかの治験薬を，スクリーニングの 30 日以内に使用した者 15. 治験薬投与開始前 7 日以内に喫煙者であった者，若しくは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，スクリーニング前 2 週間に喫煙したことを申告した者又はコチニン検査で尿中コチニンがカットオフ値を超えた者と定義した． 16. 治験薬投与の 3 日前から試験期間中に飲酒した者 17. 治験薬投与の 7 日前から試験期間中にグレープフルーツ，グレープフルーツ交配種，スターフルーツ，ザボン，ザクロ，ダイダイ及び炭火焼きの肉の摂取の禁止を進んで実施できない者．これらの果物を含有するジュース及び製品，並びにオレンジジュース及びリンゴジュースの摂取も禁止した． 18. 肝機能障害以外の重度及び／又はコントロール不良の併存疾患（活動性又はコントロール不良の感染症，がんなど）のため，容認できない安全性リスクが生じる，又は治験実施計画書の遵守が困難と考えられる者 19. 内科疾患，精神疾患，認知疾患又はその他の疾患を有し，患者向け説明文書の理解，治験参加への同意，治験実施計画書の遵守又は治験完了が難しいと実施医療機関の医師が判断する者 20. 嚥下不能の者 <u>肝機能正常者を対象とする追加除外基準</u> 21. ALT，AST，γ－グルタミルトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ又は血清ビリルビンなどの肝機能検査が異常な肝疾患又は肝機能障害の臨床的所見のある者 22. クレアチニン値の異常（クレアチニンクリアランス＜80 mL/min）及び／又は血清クレアチニン≧1.8 mg/dL で示される腎機能障害を有する者 23. B 型肝炎又は C 型肝炎の検査陽性の者 24. 治験薬投与 14 日以内に処方薬又は市販薬を使用した者．アセトアミノフェンの使用は可としたが，治験薬投与の 7 日以内に使用した場合は，電子症例報告書（eCRF）の併用薬の欄に記録した． <u>血清ビリルビン増加（＞基準値上限）を伴う被験者に対する追加除外基準</u> 25. 治験登録の 4 週間以内に脳症（Grade 2 以上）の症状又は既往歴を有する者 26. 処置が必要な重度の腹水の臨床的な所見を有する者 27. 国際標準比（INR）2.5 を超える者 28. スクリーニング前の 3 週間以内に，臨床症状の悪化（例えば，腹水，脳症）及び／又は臨床検査値異常（肝トランスアミナーゼ，アルカリホスファターゼ及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ又は血清ビリルビン，若しくはプロトロンビン時間≧50%の悪化）で示されるような進行性肝疾患の所見を有する者 29. 合併症を伴う門脈体静脈シャント形成術（例えば，肝性脳症，心不全）の既往歴を有する者 30. 治験薬投与開始前 28 日以内に静脈瘤出血を含む活動性の出血のあった者．治験薬投与開始前 28 日以内に活動性出血のない，安定した食道静脈瘤（実施医療機関の医師の判断）の者は登録可とした．
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib 15 mg：黄色～暗黄色カプセル型の経口用フィルムコート錠剤 ロット番号：13-6180CH/X142 0513 及び DP-ARR15-125-D/X069 0314

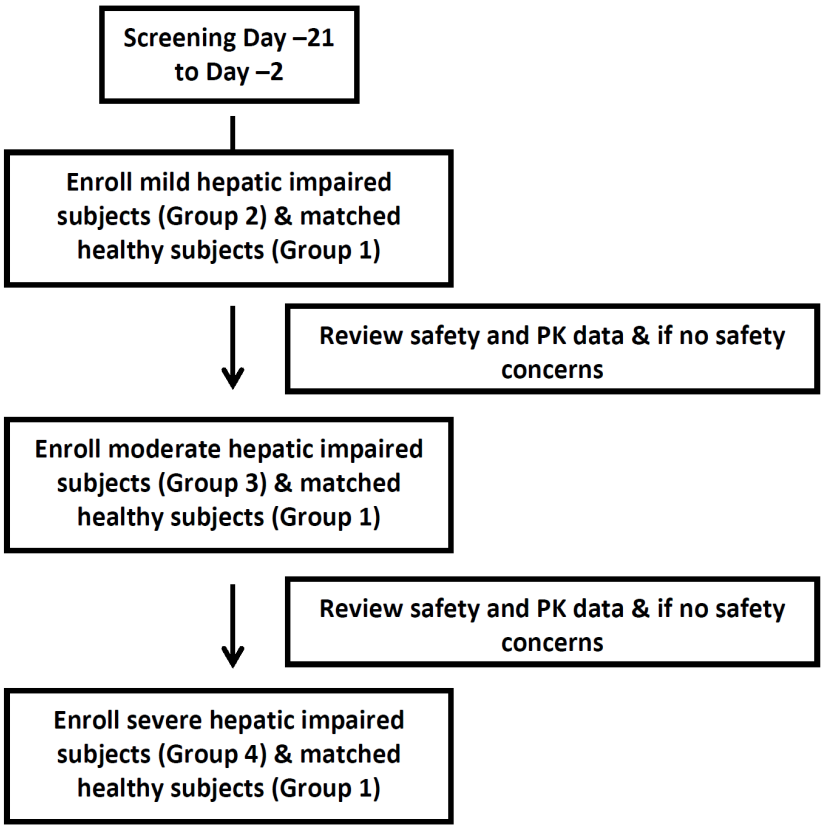
<table>
<tr><td></td><td>（211599.1）</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>一晩（10 時間以上）の絶食後，胃を空にした状態で約 240 mL の無炭酸水とともに binimetinib を単回経口投与した．少なくとも投与後 4 時間は摂食を禁止した．投与前後 1 時間を除き，要望があれば飲水を許可した．

投与スケジュール
<table><tr><th>Classification</th><th>Study Treatment</th><th>Pharmaceutical Form and Route of Administration</th><th>Dose</th><th>Frequency and/or Regimen</th></tr><tr><td>Groups 1 and 2</td><td>Binimetinib</td><td>Tablet for oral use</td><td>Single dose of 45 mg (3 × 15 mg film-coated tablets)</td><td>Once on Day 1</td></tr><tr><td>Groups 3 and 4</td><td>Binimetinib</td><td>Tablet for oral use</td><td>Single dose of 45, 30, or 15 mg film-coated tablets</td><td>Once on Day 1</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>各被験者の試験期間は全体で約 4 週間とした．治験のスケジュールは以下のとおりとした．
・ スクリーニング／ベースライン期間：Day -21～Day -1（3 週間）
・ binimetinib の単回投与：Day 1
・ 薬物動態及び安全性評価：5 日間
・ 薬物動態検体の採取期間：120 時間
・ 試験終了時評価：Day 6
・ 電話による安全性追跡調査：治験薬の最終投与後 30 日</td></tr>
<tr><td>併用療法</td><td>試験期間中及び投与終了後 30 日以内に使用したすべての治療薬（治験薬以外で，処方薬，非処方薬を含む）及び影響を及ぼす非薬物治療（理学療法，植物由来薬，自然由来薬及び輸血を含む）を eCRF に記録した．
・ 肝機能正常者：有害事象の治療に必要な場合を除き，治験薬以外の治療薬は治験薬投与開始前の 14 日から試験評価完了日まで禁止した（治験薬投与前 7 日以内のアセトアミノフェン投与は許可したが，eCRF への記録を求めた）．
・ 肝機能障害患者：治験実施計画書で禁止された場合を除き，すべての併用薬又は被験者の治療に必要な治療法を許可した．スクリーニング期間及び治験薬投与前に新たに追加された治療薬について，被験者は実施医療機関に告知した．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>薬物動態：
薬物動態評価のために以下の 18 時点で血液検体を採取した；治験薬投与前，投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，72，96，120 時間．また，血漿中非結合型 binimetinib 濃度の測定のために投与後 1 時間に追加の血液検体を採取した．
以下の薬物動態パラメータについて，血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の濃度から算出した．
AUClast： 0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）
AUCinf： 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC12h： 0 時間から投与後 12 時間までの AUC（12 時間後の血液検体の採取をできなかった場合には時間 0 から 10 時間までの AUC）
Cmax： 最高血漿中濃度
AUClast_D： 投与量で調整した AUClast
AUCinf_D： 投与量で調整した AUCinf
AUC12h_D： 投与量で調整した AUC0-12
Cmax_D： 投与量で調整した Cmax
Tmax： 最高血漿中濃度到達時間
Tlast： 測定可能な血漿中濃度の最終時点
T1/2： 終末相における消失半減期
CL/F： 見かけの血漿からの全身クリアランス（binimetinib のみ）
Vz/F： 終末相における見かけの分布容積（binimetinib のみ）
AUC%Extrap[a]： AUCinf に対する Tlast から無限大までの外挿部分の割合（%）</td></tr>
</table>

	Rsqadj[a]：　　相関係数の二乗（測定データ数による調整を含む） a：AUC%Extrap 及び Rsqadj は，上記に示したうちの主要薬物動態パラメータのみを用いて算出した． 主要な薬物動態パラメータ：binimetinib の Cmax，AUCinf，AUClast，AUC12h，Cmax_D，AUCinf_D，AUClast_D，AUC12h_D，Tmax，Tlast，AUC%Extrap 及び Rsqadj その他の薬物動態パラメータ：主要なパラメータ以外の binimetinib の薬物動態パラメータ及びすべての AR00426032 の薬物動態パラメータ 安全性： 安全性及び忍容性は，有害事象のモニタリング及び収集，理学的検査所見，バイタルサイン（体温，脈拍，呼吸数及び血圧），臨床検査値（血液学的検査，凝固検査，血液生化学検査及び尿検査），12 誘導心電図，心臓イメージング（心エコー）所見及び眼科学的検査所見（眼科医による検査）に基づき評価した．
統計的手法	薬物動態： 予定した全測定時点における血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib 濃度を，以下の要約統計量を用いて，各重症度の肝機能障害患者及び肝機能正常者別に要約した：非欠測値が得られた被験者数，非ゼロ値の値が得られた被験者数，平均値，標準偏差（SD），変動係数（CV），幾何平均値，幾何 CV，中央値及び範囲（最小値及び最大値）．binimetinib の非結合型分率（Fu）も肝機能群別に要約した．被験者別の血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の濃度を一覧表に示した．血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の濃度について，平均値及び被験者別の値を肝機能群別に推移図を作成した． Binimetinib，非結合型 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態パラメータを，以下の要約統計量を用いて，肝機能群別に要約した：非欠測値が得られた被験者数，平均値，SD，CV，幾何平均値，幾何 CV，中央値及び範囲（最小値及び最大値）．AUCinf は，すべての被験者のデータが利用可能な場合にのみ要約した．被験者別の binimetinib，非結合型 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態パラメータを一覧表に示した． すべての薬物動態解析は Pharmacokinetic Analysis Set を用いて実施した． Binimetinib の薬物動態パラメータ（Cmax_D，AUCinf_D，AUClast_D 及び CL/F）を対数変換し，ベースライン時の肝機能群（NCI 肝機能分類基準で定義した正常／軽度／中等度／重度）を固定効果とした分散分析により解析した．ベースライン時のアルブミン値，年齢，体重及び性別などの追加因子を用いて感度分析を実施した．各重症度の肝機能障害患者と肝機能正常者における薬物動態パラメータの対数変換値の平均値の差及びその 90%信頼区間（CI）を，指数変換することにより幾何平均値の比及びその 90%CI を算出した．AR00426032 の薬物動態パラメータ（Cmax_D 及び AUCinf_D 又は AUClast_D）も同様に対数変換し，分散分析により解析した． Tmax に関して，肝機能正常者と各重症度の肝機能障害患者（軽度，中等度又は重度）の差の中央値及びその正確な両側 90%CI を推定するためにノンパラメトリック解析（Hodges-Lehmann）を用いて算出した．AR00426032 に関しても，肝機能群間の Tmax の差の中央値をノンパラメトリック解析により推定した． 非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ（Cmax_D，AUCinf_D，AUClast_D 及び CL/F）は，血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ及び投与後 1 時間に測定した各被験者の Fu から推定した． ベースライン時の肝機能検査マーカー（血清アルブミン，INR，AST，ALT，総ビリルビン及び間接ビリルビン）と binimetinib，AR00426032（CL/F を除く）及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ［AUCinf_D（すべての被験者で利用可能な場合にのみ），AUClast_D，Cmax_D 及び CL/F（間接ビリルビンの CL/F は総ビリルビンの結果に応じて検討した）］との関連性について回帰分析を用いて検討した．肝機能検査マーカーと薬物動態パラメータとの関連性を示す回帰係数をその 90%CI とともに推定した．各肝機能検査マーカーに対する被験者ごとの薬物動態パラメータ（該当する場合は

	投与量で標準化）を図に示した． 肝機能群別に，UGT1A1（UDP-glucuronosyltransferase 1 isozyme A1）遺伝子と薬物動態パラメータ（Cmax_D，AUClast_D 及び AUCinf_D）との関連性を評価するために，UGT1A1 遺伝子多型が血漿中 binimetinib の曝露量に与える影響を探索的に評価した．肝機能群別の UGT1A1 遺伝子多型と薬物動態パラメータ（該当する場合は投与量で標準化）との関連性について，自然対数変換した薬物動態パラメータについて UGT1A1 遺伝子多型を固定効果とした回帰分析により検討した．FAS における肝機能群別及び被験者全体の UGT1A1 遺伝子型データを一覧表及び要約して示した． 安全性 有害事象名は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 17.0 を用いて読み替えた．要約表はすべて，治験薬投与期間中に発現した有害事象（以下，有害事象）に基づき作成した．すべての有害事象は，肝機能群別及び被験者全体で要約した．さらに有害事象を器官別大分類（SOC）及び器官別大分類内での基本語（PT），治験薬との因果関係及び重症度［米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.03 に基づく］について要約した．なお，各事象の重症度は，CTCAE スケールによる明確な分類をせず，Grade 1～4 を軽度，中等度，重度，生命を脅かす，に割当て，Grade 5 は使用しないこととした．有害事象，試験の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を一覧表に示した． 臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの実測値及び各測定時点のベースラインからの変化は，要約統計量を用いて肝機能群別に要約した．血液学的検査，凝固検査及び血液生化学検査の結果について，ベースライン値からベースライン後の最大値へのシフトを，肝機能群別に，CTCAE の重症度及び低値／正常値／高値の 3 分類で表示した．尿検査におけるベースライン値からベースライン後の最大値へのシフトを，肝機能群別に，正常／異常の 2 分類で表示した． すべての臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図所見，眼科学的検査所見，倒像（散瞳下）眼底検査所見（検眼鏡検査），細隙灯顕微鏡検査所見，その他の眼科学的検査（視野検査所見），心臓イメージング所見及び心エコーの異常所見を，一覧表に示した．

図 2.7.6.12-1　治験デザイン（CMEK162A2104 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Figure 9-1］

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（CMEK162A2104 試験）

Procedure	Screening	Baseline	Treatment Period					SEC
Day(s)	–21 to –2	–1	1	2	3	4	5	6/Day of Discharge
Informed consent	X							
Demography	X							
Inclusion/exclusion criteria	X							
Relevant medical history/current medical conditions	X							
Child-Pugh status		X						
Subject classification (NCI classification)	X	X						
Pharmacogenetics		X						
Alcohol history	X							
Smoking history	X							
Hepatitis (B and C) screens	X							
Human immunodeficiency virus status	X							
Urine alcohol screen	X	X						
Urine drug screen	X	X						
Urine cotinine screen	X	X						
Confinement		X	Ongoing until discharged					
Adverse events/serious adverse events	X	X	Ongoing throughout study					
Prior and concomitant medications	X	X	Ongoing throughout study					
Binimetinib administration			X					
Physical examination	X	X						X
Height	X							
Weight	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead electrocardiogram	X	X						X
Echocardiogram/MUGA scan (window of −1 day allowed from SEC)	X							X
Abdominal ultrasound	X							
Hematology	X	X		X				X
Clinical chemistry	X	X		X				X
Cardiac enzyme	Performed only if total creatine kinase ≥3 × ULN, unscheduled							
Urinalysis	X	X		X				X
Coagulation	X	X		X				X
Serum pregnancy test	X							
Urine pregnancy test		X						X
Endocrine (FSH, E2) testing (female subjects only)	X							
Meal record		X						
Full ophthalmic examination (window of −1 day allowed from SEC)	X							X
Protein binding assay			X					
Pharmacokinetic collection for binimetinib			X	X	X	X	X	X

Abbreviations: E2, estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; MUGA, multiple gated acquisition; NCI, National Cancer Institute; SEC, study evaluation completion; ULN, upper limit of normal.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Table 9-3］

2.7.6.12.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 に示した．

合計 27 名（肝機能正常者 10 名，軽度肝機能障害患者 6 名，中等度肝機能障害患者 6 名，重度肝機能障害患者 5 名）を登録した．すべての被験者［100%（27/27 名）］が試験を完了し，PAS 及び Safety Analysis Set の対象となった．

温度管理の不注意により，中等度肝機能障害患者 2 名分の血漿蛋白結合解析用の検体を解析から除外した．

表 2.7.6.12-3 被験者の内訳（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Hepatic Function Group				
	Normal (N=10)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=5)	Overall (N=27)
Total number of subjects, n (%)					
Completed	10 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	27 (100.0)
Discontinued	0	0	0	0	0
Analysis set					
Full	10 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	27 (100.0)
Safety	10 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	27 (100.0)
Pharmacokinetic	10 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	27 (100.0)

Notes: Percentages were based on the number of subjects in the full analysis set within each group and overall. The full analysis set included all subjects who were assigned to a hepatic function group. The safety analysis set included all subjects enrolled in this study who received the dose of study drug and had at least 1 valid postbaseline safety assessment. The pharmacokinetic analysis set included all subjects who had evaluable pharmacokinetic data.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Table 10-1］

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.12-4 に示した．

全体における人口統計学的及びベースライン特性は，全体的に各肝機能群で類似していた．全体の 88.9%（24/27 名）が白人であり，59.3%（16/27 名）が男性，40.7%（11/27 名）が女性（すべて閉経後）であった．年齢の平均値は 55.7 歳（44～66 歳）及び BMI の平均値は 28.45 kg/m^2（21.0～35.6 kg/m^2）であった．現在喫煙している者はいなかった．1 週間の平均飲酒量が 0 の被験者は 81.5%（22/27 名）であった．

UGT1A1 遺伝子型は，UGT1A1 遺伝子型(TA)6/(TA)6 が 44.4%（12/27 名），UGT1A1 遺伝子型(TA)6/(TA)7 が 37.0%（10/27 名），UGT1A1 遺伝子型(TA)7/(TA)7 が 11.1%（3/27 名）及び UGT1A1 遺伝子型(TA)5/(TA)7 及び(TA)6/(TA)8 が各 3.7%（1/27 名）であった．

表 2.7.6.12-4　人口統計学的特性の要約（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Full Analysis Set

	Hepatic Function Group				
	Normal (N=10)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=5)	Overall (N=27)
Age (years)					
Mean (SD)	56.4 (5.95)	55.8 (6.40)	55.2 (6.55)	55.0 (8.92)	55.7 (6.40)
Minimum, maximum	44, 66	47, 65	45, 65	45, 63	44, 66
Sex, n (%)					
Female	4 (40.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	11 (40.7)
Male	6 (60.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (40.0)	16 (59.3)
Race, n (%)					
White	9 (90.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (100.0)	24 (88.9)
Black or African American	1 (10.0)	1 (16.7)	0	0	2 (7.4)
Other	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.7)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	5 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	2 (40.0)	12 (44.4)
Not Hispanic or Latino	5 (50.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	15 (55.6)
Height (cm)					
Mean (SD)	167.74 (10.905)	172.83 (11.596)	168.22 (12.166)	163.78 (6.232)	168.24 (10.500)
Minimum, maximum	152.0, 185.0	153.0, 185.0	150.0, 180.3	155.0, 171.0	150.0, 185.0
Weight (kg)					
Mean (SD)	79.58 (15.418)	84.35 (20.058)	80.77 (17.017)	79.86 (12.107)	80.96 (15.541)
Minimum, maximum	55.9, 103.4	54.4, 105.9	56.5, 103.6	61.5, 93.9	54.4, 105.9
Body mass index (kg/m^2)					
Mean (SD)	28.16 (4.062)	27.93 (4.643)	28.38 (4.453)	29.72 (3.919)	28.45 (4.054)
Minimum, maximum	21.0, 33.4	22.6, 33.6	24.0, 35.6	23.4, 32.7	21.0, 35.6
Childbearing potential, n (%)					
Postmenopausal	4 (40.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	11 (40.7)
Not applicable - male	6 (60.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (40.0)	16 (59.3)
Smoking history, n (%)					
Current smoker	0	0	0	0	0
Not current smoker	10 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	27 (100.0)
Alcohol history (number of drinks during an average week), n (%)					
0	7 (70.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (100.0)	22 (81.5)
1	3 (30.0)	0	0	0	3 (11.1)
14	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.7)
20	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.7)

Note: Percentages were based on the number of subjects in the full analysis set within each group and overall.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Table 11-1］

3)　治験薬の投与状況

肝機能正常者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者は，計画された投与量の binimetinib 45 mg の投与を受けた．肝機能正常者と比較して中等度肝機能障害患者では binimetinib の曝露量が高かったため，重度肝機能障害患者では 15 mg への減量が推奨された．

Binimetinib フィルムコート錠は，実施医療機関の医師又は指名された管理者の元で投与されたことが確認されており，血漿中 binimetinib 濃度の定量で検証された．

2.7.6.12.3　薬物動態の結果

1)　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib 濃度

血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）を図 2.7.6.12-2 及び図 2.7.6.12-3 に示した．また，血漿中非結合型 binimetinib の 1 時間濃度の幾何平均値（線形スケール）を図 2.7.6.12-4 に示した．

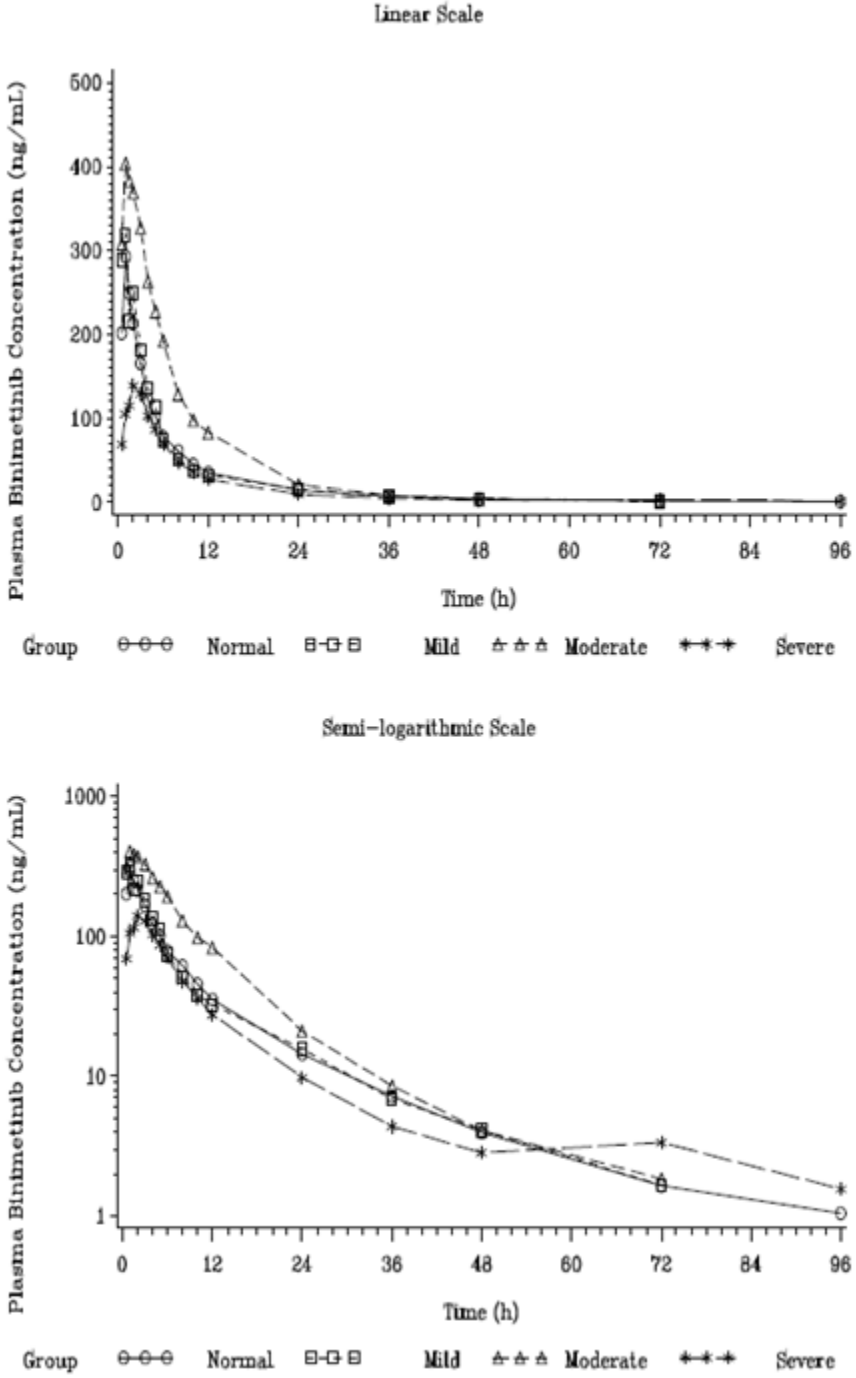
Binimetinib 45 mg（肝機能正常者，軽度及び中等度肝機能障害患者）及び 15 mg（重度肝機能障害患者）の単回経口投与後，血漿中 binimetinib 濃度の幾何平均値は，肝機能障害の重症度に応じて上昇した．血漿中 binimetinib 濃度は，投与後 1.5 時間までに Cmax に到達し，その後消失した．

一方，代謝物である血漿中 AR00426032 濃度の幾何平均値は，肝機能障害の重症度に応じて低下した．血漿中 AR00426032 濃度は投与後 4 時間までに Cmax に到達し，その後消失した．

投与後 1 時間における血漿中非結合型 binimetinib 濃度の幾何平均値は，binimetinib と同様に肝機能障害の重症度に応じて上昇したが，中等度及び重度の肝機能障害患者では，投与量を考慮すると同程度の上昇であった．

図 2.7.6.12-2　血漿中 binimetinib 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set

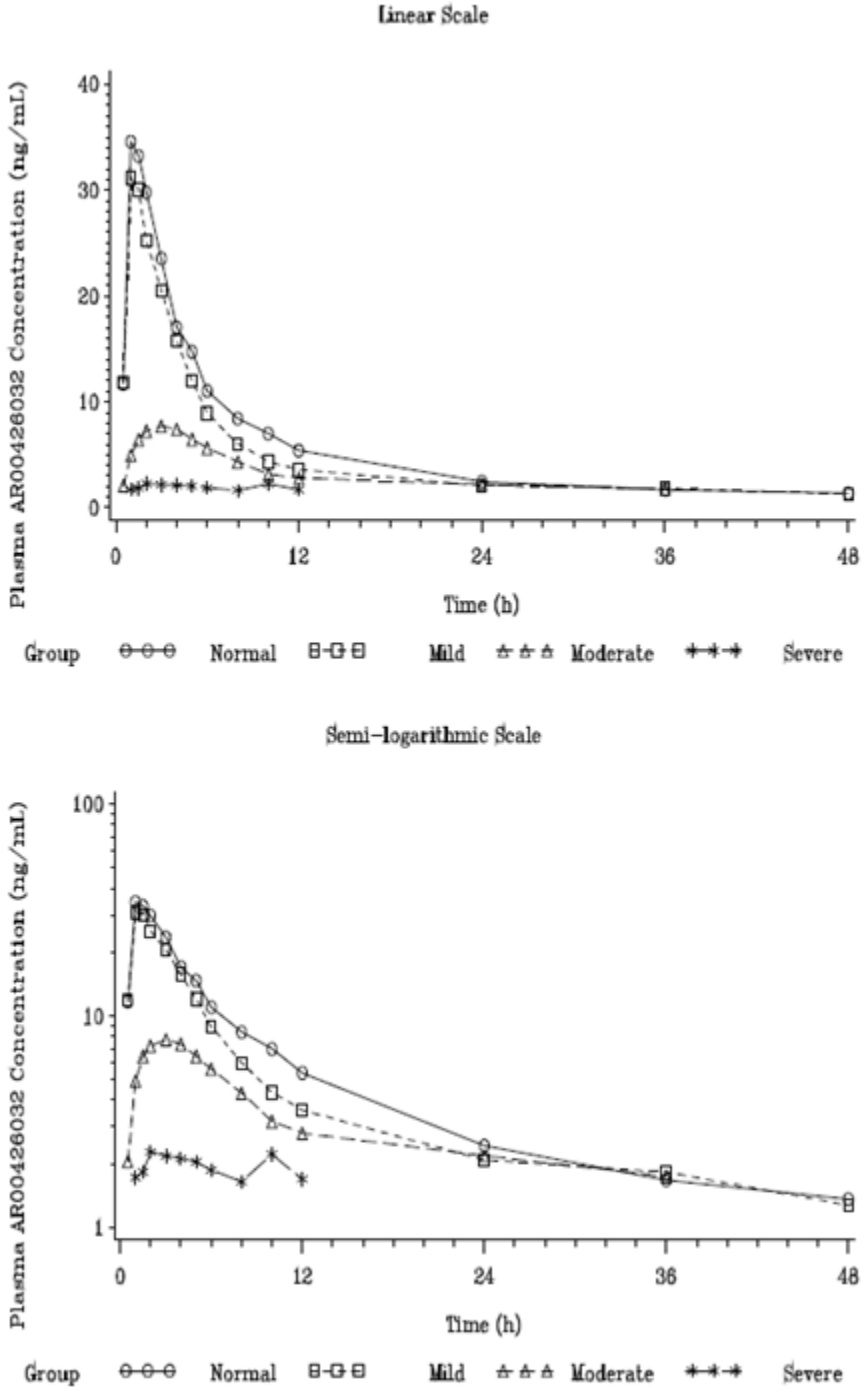


Dose was 45 mg binimetinib for the normal/mild/moderate groups and 15 mg binimetinib for the severe group.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Figure 11-1］

図 2.7.6.12-3　血漿中 AR00426032 濃度－時間プロファイルの幾何平均値（線形及び片対数スケール）（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set

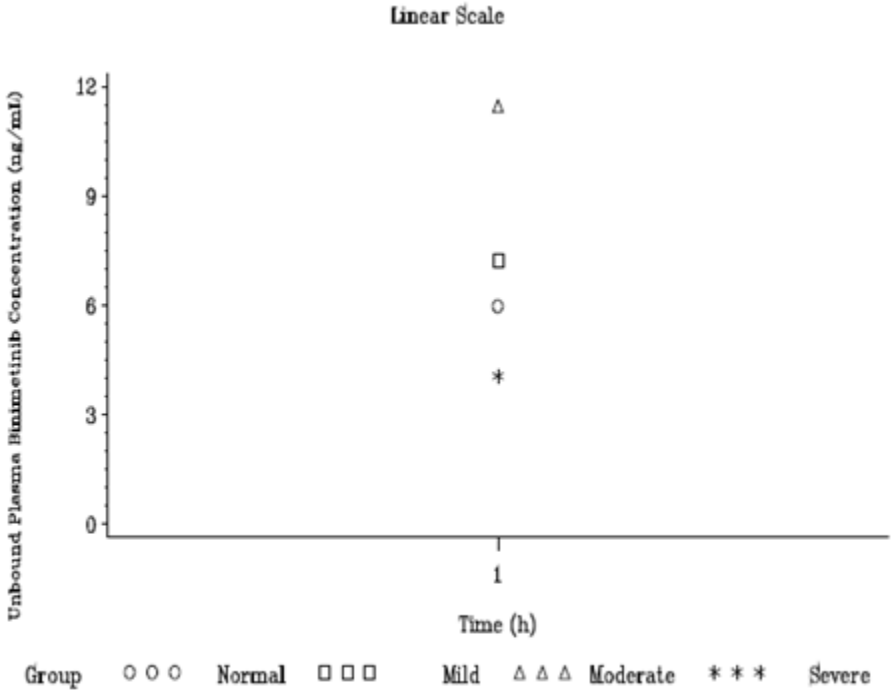


Dose was 45 mg binimetinib for the normal/mild/moderate groups and 15 mg binimetinib for the severe group.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Figure 11-2］

図 2.7.6.12-4　血漿中非結合型 binimetinib の 1 時間濃度の幾何平均値（線形スケール）（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set



Dose was 45 mg binimetinib for the normal/mild/moderate groups and 15 mg binimetinib for the severe group.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Figure 11-3］

2）　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ

血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ（幾何平均値）を表 2.7.6.12-5 に示した．

非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータは，binimetinib の薬物動態パラメータに Fu を乗じて算出した．Tmax 及び T1/2 は binimetinib と同じ値とした．非結合型 CL/F 及び Vz/F は binimetinib の薬物動態パラメータを Fu により除することにより算出した．

Binimetinib 45 mg（肝機能正常者，軽度及び中等度肝機能障害患者）及び 15 mg（重度肝機能障害患者）の単回経口投与後，binimetinib は投与後 0.5～1.5 時間（Tmax の中央値）に Cmax に到達した．その後，血漿中 binimetinib 濃度は消失し，T1/2 の幾何平均値は，肝機能正常者，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者で，それぞれ 12.7，12.2，10.2 及び 11.3 時間であった．すべての肝機能群における血漿中 binimetinib の曝露量の個体間変動について，Cmax 及びすべての AUC の幾何 CV は 18%～41%であった．

Binimetinib 45 mg（肝機能正常者，軽度及び中等度肝機能障害患者）及び 15 mg（重度肝機能障害患者）の単回経口投与後，AR00426032 は投与後 1.0～4.0 時間（Tmax の中央値）

に Cmax に到達した．その後，血漿中 AR00426032 濃度は消失し，T1/2 の幾何平均値は肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者で，それぞれ 12.0 及び 10.5 時間であった（中等度及び重度肝機能障害患者では，全体の 3 分の 1 を超える被験者において AUC%Extrap が 20%を超えていたため要約しなかった）．肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者における血漿中 AR00426032 の曝露量の個体間変動について，Cmax 及びすべての AUC の幾何 CV が 35%～59%であった．中等度及び重度肝機能障害患者における血漿中 AR00426032 の曝露量の個体間変動について，幾何 CV が 41%～219%であった．

Fu 値の幾何平均値は，肝機能正常者，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者で，それぞれ 3.90%，4.67%，7.93%及び 6.60%であった．

表 2.7.6.12-5　血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータ（幾何平均値）（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set

Analyte Hepatic Function Group[a]	AUC_{inf}_D (ng•h/mL/mg)	AUC_{last}_D (ng•h/mL/mg)	AUC_{0-12}_D (ng•h/mL/mg)	C_{max}_D (ng/mL/mg)	T_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Fu (%)
Binimetinib								
Normal (N=10)	43.2 (26.0)	42.2 (27.3)	29.9 (28.6)	7.67 (41.4)	1.0 (0.5, 3.0)	12.7 (21.9)	23.2 (26.0)	3.90 (14.8)
Mild (N=6)	44.1 (19.7)	42.9 (20.7)	31.3 (20.5)	8.17 (34.8)	0.5 (0.5, 1.0)	12.2 (17.9)	22.7 (19.7)	4.67 (31.7)
Moderate (N=6)	78.1 (27.2)	77.3 (27.3)	55.4 (21.2)	10.1 (17.6)	1.3 (0.5, 3.0)	10.2 (38.6)	12.8 (27.2)	7.93[f] (48.2)
Severe (N=5)	91.2 (30.2)	89.0 (30.2)	61.8 (31.3)	12.0 (19.3)	1.5 (1.0, 3.0)	11.3 (38.8)	11.0 (30.2)	6.60[f] (13.6)
AR00426032								
Normal (N=10)	6.47[c] (34.8)	5.48 (43.4)	3.92 (39.4)	0.918 (47.9)	1.3 (1.0, 3.0)	12.0 (25.3)	N/A	N/A
Mild (N=6)	.[d]	4.07 (44.8)	3.17 (41.1)	0.708 (58.7)	1.0 (1.0, 2.0)	10.5[f] (26.1)	N/A	N/A
Moderate (N=6)	.[d]	1.56 (100.6)	1.33 (75.3)	0.185 (62.3)	3.0 (1.0, 4.0)	.[d]	N/A	N/A
Severe (N=5)	.[d]	0.501 (219.1)	1.61[e] (40.9)	0.144 (47.4)	4.0 (1.5, 6.0)	.[d]	N/A	N/A
Unbound Binimetinib								
Normal (N=10)	1.68 (24.1)	1.64 (25.2)	1.16 (24.7)	0.299 (41.3)	1.0 (0.5, 3.0)	12.7 (21.9)	595 (24.1)	N/A
Mild (N=6)	2.06 (52.2)	2.01 (53.1)	1.46 (54.2)	0.382 (67.4)	0.5 (0.5, 1.0)	12.2 (17.9)	485 (52.2)	N/A
Moderate (N=6)	6.32[f] (73.6)	6.25[f] (73.9)	4.29[f] (68.2)	0.785[f] (56.8)	1.3[f] (0.5, 3.0)	10.3[f] (36.1)	158[f] (73.6)	N/A
Severe (N=5)	.[d]	5.72[f] (45.4)	4.24[f] (46.7)	0.802[f] (35.1)	1.3[f] (1.0, 2.0)	9.61[f] (7.1)	171[f] (45.3)	N/A

Abbreviations: CV, coefficient of variation; N/A, not applicable.

[a] Normal: Group 1; healthy subjects.
Mild: Group 2; subjects with mild hepatic impairment.
Moderate: Group 3; subjects with moderate hepatic impairment.
Severe: Group 4; subjects with severe hepatic impairment.

[b] Median (minimum, maximum) values are presented for T_{max}.

[c] N=9.

[d] Not summarized; AUC_{inf} was either not available for all subjects and/or AUC_{inf} and $t_{1/2}$ were excluded due to $AUC_{\%Extrap}$ being >20% in ≥1/3 subjects.

[e] N=2.

[f] N=4.

AUC0-12_D = AUC12h,D

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Table 11-2］

3） 血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの統計学的解析

血漿中 binimetinib，AR00426032 及び非結合型 binimetinib の薬物動態パラメータの統計学的解析の要約を，表 2.7.6.12-6，表 2.7.6.12-7 及び表 2.7.6.12-8 に示した．

対数変換した binimetinib の主要な薬物動態パラメータを用いて，分散分析を実施した．投与量で補正した血漿中 binimetinib の曝露量は，肝機能障害の重症度が高いほど上昇した．肝機能正常者と比較した Cmax_D，AUClast_D 及び AUCinf_D は，軽度肝機能障害患者で 2%～7%高値を示し，中等度肝機能障害患者で 32%～83%高値を示し，重度肝機能障害患者で 57%～111%高値を示した．CL/F も一致した結果が示され，肝機能正常者と比較して，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者でそれぞれ 2%，45%及び 53%低値を示し，肝機能障害の重症度が高いほど低下した．Tmax は，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者と肝機能正常者との間に統計学的有意差は認められず，いずれも推定した差の中央値の 90%CI は 0 を含んでいた．

投与量で補正した血漿中 AR00426032 の曝露量は，肝機能障害の重症度に応じて低下した．肝機能正常者と比較した Cmax_D 及び AUClast_D は，軽度肝機能障害患者でそれぞれ 23%及び 26%低値を示し，中等度肝機能障害患者でそれぞれ 80%及び 72%低値を示し，重度肝機能障害患者でそれぞれ 84%及び 91%低値を示した．Tmax の中央値は，軽度肝機能障害患者では肝機能正常者との差が 0 時間であったが，中等度及び重度肝機能障害患者の肝機能正常者との差はそれぞれ 1.25 時間及び 2.50 時間であった．血漿中非結合型 binimetinib の曝露量は，肝機能障害の重症度に応じて上昇した．肝機能正常者と比較した Cmax_D 及び AUClast_D は，軽度肝機能障害患者でそれぞれ 28%及び 22%高値を示し，中等度肝機能障害患者でそれぞれ 163%及び 280%高値を示し，重度肝機能障害患者でそれぞれ 168%及び 248%高値を示した．CL/F も一致した結果が示され，肝機能正常者と比較して，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者でそれぞれ 18%，73%及び 71%低値を示し，肝機能障害の重症度に応じて低下した．Tmax は，軽度，中等度及び重度肝機能障害患者と肝機能正常者との間に統計学的有意差は認められず，いずれも推定した差の中央値の 90%CI は 0 を含んでいた．

血清アルブミン，ビリルビン及びプロトロンビン（INR）はすべて，binimetinib の AUC（AUClast_D 及び AUCinf_D）及び CL/F と中等度の相関を示し，回帰係数は 0.5523～0.6123 の範囲であった．binimetinib の Cmax_D のみは，いずれのパラメータとも相関が弱く，又は有意ではなく，binimetinib の薬物動態パラメータと ALT，AST 及び間接ビリルビンとの相関も弱く，又は有意ではなかった．

血清アルブミン，AST，ビリルビン，間接ビリルビン及びプロトロンビン（INR）は，全般的に AR00426032 の曝露量（Cmax_D 及び AUClast_D）と中等度から高度の相関を示し，回帰係数は 0.2489～0.7176 の範囲であった．AR00426032 の曝露量と ALT との相関は有意ではなかった．

血清アルブミン，AST，ビリルビン，間接ビリルビン及びプロトロンビン（INR）は，全般的に非結合型 binimetinib の曝露量（Cmax_D 及び AUClast_D）と中等度から高度の相関を示し，回帰係数は 0.2602～0.7823 の範囲であった．非結合型 binimetinib の曝露量と ALT との相関は有意ではなかった．

表 2.7.6.12-6　血漿中 binimetinib の主要薬物動態パラメータの統計学的解析の要約（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set

Parameter (unit)	Hepatic Function Group[a]	n	Adjusted Geo-mean	Comparison(s)	Group Comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{inf}_D (ng•h/mL/mg)	Normal	10	43.2				
	Mild	6	44.1	Mild/Normal	1.02	0.816	1.28
	Moderate	6	78.1	Moderate/Normal	1.81	1.45	2.27
	Severe	5	91.2	Severe/Normal	2.11	1.66	2.68
AUC_{last}_D (ng•h/mL/mg)	Normal	10	42.2				
	Mild	6	42.9	Mild/Normal	1.02	0.808	1.28
	Moderate	6	77.3	Moderate/Normal	1.83	1.46	2.31
	Severe	5	89.0	Severe/Normal	2.11	1.65	2.69
C_{max}_D (ng/mL/mg)	Normal	10	7.67				
	Mild	6	8.17	Mild/Normal	1.07	0.805	1.41
	Moderate	6	10.1	Moderate/Normal	1.32	0.999	1.75
	Severe	5	12.0	Severe/Normal	1.57	1.16	2.11
CL/F (L/h)	Normal	10	23.2				
	Mild	6	22.7	Mild/Normal	0.978	0.781	1.22
	Moderate	6	12.8	Moderate/Normal	0.552	0.441	0.692
	Severe	5	11.0	Severe/Normal	0.473	0.373	0.601
T_{max} (h)	Normal	10	1.00				
	Mild	6	0.500	Mild − Normal	−0.500	−1.00	0
	Moderate	6	1.25	Moderate − Normal	0	−0.500	1.00
	Severe	5	1.50	Severe − Normal	0.500	0	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.

Notes: Model was an analysis of variance model of the log-transformed dose-normalized pharmacokinetic parameters. Included in the model was hepatic function group (normal/mild/moderate/severe as defined by National Cancer Institute classification) at baseline as fixed effect. The analysis was conducted on log-transformed dose-normalized pharmacokinetic parameters. Then the results were back transformed to get adjusted geo-mean, geo-mean ratio, and 90% CI.
For T_{max}, median is presented under 'Adjusted geo-mean', Hodges-Lehmann estimate under 'Geo-mean ratio', and exact CI under '90% CI'.

[a] Normal: Group 1; healthy subjects.
Mild: Group 2; subjects with mild hepatic impairment.
Moderate: Group 3; subjects with moderate hepatic impairment.
Severe: Group 4; subjects with severe hepatic impairment.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Table 11-3］

表 2.7.6.12-7　血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの統計学的解析の要約（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set

Parameter (unit)	Hepatic Function Group[a]	n	Adjusted Geo-mean	Comparison(s)	Group Comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last}_D (ng•h/mL/mg)	Normal	10	5.48				
	Mild	6	4.07	Mild/Normal	0.742	0.381	1.44
	Moderate	6	1.56	Moderate/Normal	0.284	0.146	0.553
	Severe	5	0.501	Severe/Normal	0.0914	0.0451	0.185
C_{max}_D (ng/mL/mg)	Normal	10	0.918				
	Mild	6	0.708	Mild/Normal	0.771	0.494	1.20
	Moderate	6	0.185	Moderate/Normal	0.201	0.129	0.314
	Severe	5	0.144	Severe/Normal	0.157	0.0982	0.252
T_{max} (h)	Normal	10	1.25				
	Mild	6	1.00	Mild − Normal	0	−1.00	0
	Moderate	6	3.00	Moderate − Normal	1.25	0	2.00
	Severe	5	4.00	Severe − Normal	2.50	0.500	4.00

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.

Notes: Model was an analysis of variance model of the log-transformed dose-normalized pharmacokinetic parameters. Included in the model was hepatic function group (normal/mild/moderate/severe as defined by National Cancer Institute classification) at baseline as fixed effect. The analysis was conducted on log-transformed dose-normalized pharmacokinetic parameters. Then the results were back transformed to get adjusted geo-mean, geo-mean ratio, and 90% CI. The statistical analysis of AUC_{inf}_D was not performed since AUC_{inf} was not available for all subjects in the mild group, and ≥1/3 subjects had $AUC_{\%Extrap}$ at >20% in the moderate and severe groups.
For T_{max}, median is presented under 'Adjusted geo-mean', Hodges-Lehmann estimate under 'Geo-mean ratio', and exact CI under '90% CI'.

[a] Normal: Group 1; healthy subjects.
Mild: Group 2; subjects with mild hepatic impairment.
Moderate: Group 3; subjects with moderate hepatic impairment.
Severe: Group 4; subjects with severe hepatic impairment.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Table 11-4］

表 2.7.6.12-8　血漿中非結合型 binimetinib の主要薬物動態パラメータの統計学的解析の要約（CMEK162A2104 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Analysis Set

Parameter (unit)	Hepatic Function Group[a]	n	Adjusted Geo-mean	Comparison(s)	Group Comparison		
					Geo-mean Ratio	90% CI	
						Lower	Upper
AUC_{last}_D (ng•h/mL/mg)	Normal	10	1.64				
	Mild	6	2.01	Mild/Normal	1.22	0.834	1.79
	Moderate	4	6.25	Moderate/Normal	3.80	2.46	5.88
	Severe	4	5.72	Severe/Normal	3.48	2.25	5.39
C_{max}_D (ng/mL/mg)	Normal	10	0.299				
	Mild	6	0.382	Mild/Normal	1.28	0.838	1.95
	Moderate	4	0.785	Moderate/Normal	2.63	1.62	4.26
	Severe	4	0.802	Severe/Normal	2.68	1.66	4.35
CL/F (L/h)	Normal	10	595				
	Mild	6	485	Mild/Normal	0.816	0.560	1.19
	Moderate	4	158	Moderate/Normal	0.266	0.173	0.410
	Severe	4	171	Severe/Normal	0.287	0.187	0.442
T_{max} (h)	Normal	10	1.00				
	Mild	6	0.500	Mild − Normal	-0.500	−1.00	0
	Moderate	4	1.25	Moderate − Normal	0	−0.500	1.00
	Severe	4	1.25	Severe − Normal	0	−0.500	1.00

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.
Notes: Model was an analysis of variance model of the log-transformed dose-normalized pharmacokinetic parameters. Included in the model was hepatic function group (normal/mild/moderate/severe as defined by National Cancer Institute classification) at baseline as fixed effect. The analysis was conducted on log-transformed dose-normalized pharmacokinetic parameters. Then the results were back transformed to get adjusted geo-mean, geo-mean ratio, and 90% CI. The statistical analysis of AUC_{inf}_D was not included since AUC_{inf} from unbound plasma concentrations was not available for all subjects.
For T_{max}, median is presented under 'Adjusted geo-mean', Hodges-Lehmann estimate under 'Geo-mean ratio', and exact CI under '90% CI'.
[a] Normal: Group 1; healthy subjects.
Mild: Group 2; subjects with mild hepatic impairment.
Moderate: Group 3; subjects with moderate hepatic impairment.
Severe: Group 4; subjects with severe hepatic impairment.

出典［総括報告書 5.3.3.3-2（CMEK162A2104 試験）Table 11-5］

4）　遺伝薬理学の結果

肝機能正常者における UGT1A1 遺伝子多型は，血漿中 binimetinib の曝露量に影響しないことが示された．

2.7.6.12.4　安全性の結果

1）　有害事象

有害事象名は，MedDRA ver. 17.0 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

肝機能正常者，軽度及び中等度肝機能障害患者に対する binimetinib 45 mg 単回経口投与は，全般的に安全かつ良好な忍容性を示し，重度肝機能障害患者に対する binimetinib 15 mg 単回経口投与も全般的に安全で良好な忍容性を示した．

Binimetinib 単回経口投与後，全体で 44.4%（12/27 名）に 1 件以上の有害事象が認められた．有害事象は，肝機能正常者で 50.0%（5/10 名），軽度肝機能障害患者で 33.3%（2/6 名），中等度肝機能障害患者で 33.3%（2/6 名），重度肝機能障害患者で 60.0%（3/5 名）に認められた．発現頻度の高かった有害事象は，頭痛の 22.2%（6/27 名）であった．全体で 29.6%（8/27 名）に 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が発現した．

全体で 29.6%（8/27 名）の被験者が Grade 1（軽度）と評価された有害事象を発現した．全体で 11.1%（3/27 名）の被験者が 1 件以上の Grade 2（中等度）の有害事象を，3.7%（1/27 名）の被験者が 1 件以上の Grade 3（重度）の有害事象を発現した．Grade 2 の有害事象は，頭痛（治験薬との因果関係はなし），失神（治験薬との因果関係はなし），尿路感染（治験薬との因果関係はなし），脱水（治験薬との因果関係が否定できない）及び低血糖症（治験薬との因果関係はなし）であり，各 3.7%（1/27 名）の被験者に認められた．重度肝機能障害患者の 1 名に Grade 3 の交通事故（重篤な有害事象，治験薬との因果関係はなし）が認められた．Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は認められなかった．

試験期間中に死亡の報告はなく，投与中止に至った有害事象も認められなかった．重度肝機能障害患者の 1 名は，2 件の重篤な有害事象（交通事故及び失神）が認められ，いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断され，試験終了までに回復した．有害事象が継続している 2 名を除き，すべての有害事象は試験終了までに回復した．

（2） 有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の SOC，PT 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.12.6-1 及び表 2.7.6.12.6-2 に示した．

Binimetinib 単回経口投与後，全体で 44.4%（12/27 名）に 1 件以上の有害事象が認められた．有害事象は，肝機能正常者で 50.0%（5/10 名），軽度肝機能障害患者で 33.3%（2/6 名），中等度肝機能障害患者で 33.3%（2/6 名），重度肝機能障害患者で 60.0%（3/5 名）に認められた．

10%以上の被験者に発現した有害事象の SOC は，「神経系障害」22.2%（6/27 名）及び「胃腸障害」14.8%（4/27 名）であった．「神経系障害」は，肝機能正常者で 10.0%（1/10 名），軽度肝機能障害患者で 33.3%（2/6 名），中等度肝機能障害患者で 16.7%（1/6 名）及

び重度肝機能障害患者で 40.0%（2/5 名）に認められた．「胃腸障害」は，肝機能正常者で 30.0%（3/10 名）及び重度肝機能障害患者で 20.0%（1/5 名）に認められた．

20%以上の被験者に発現した有害事象は，頭痛 22.2%（6/27 名）であった．頭痛は，肝機能正常者で 10.0%（1/10 名），軽度肝機能障害患者で 33.3%（2/6 名），中等度肝機能障害患者で 16.7%（1/6 名）及び重度肝機能障害患者で 40.0%（2/5 名）に認められた．いずれの肝機能障害患者にも，2 名以上に発現したその他の有害事象はなかった．

全体で 29.6%（8/27 名）に 1 件以上の治験薬に関連する有害事象が発現した．10%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，頭痛 14.8%（4/27 名）であった．その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，腹痛，便秘，下痢，尿路感染，脱水，霧視及び口腔咽頭痛であり，各 3.7%（1/27 名）であった．

全体で 29.6%（8/27 名）の被験者が，Grade 1（軽度）と評価された有害事象を発現した．全体で 11.1%（3/27 名）の被験者が 1 件以上の Grade 2（中等度）の有害事象を，3.7%（1/27 名）の被験者が 1 件以上の Grade 3（重度）の有害事象を発現した．Grade 2 の有害事象は，頭痛（治験薬との因果関係はなし），失神（治験薬との因果関係はなし），尿路感染（治験薬との因果関係はなし），脱水（治験薬との因果関係が否定できない）及び低血糖症（治験薬との因果関係はなし）であり，各 3.7%（1/27 名）の被験者に認められた．重度肝機能障害患者の 20.0%（1/5 名）に Grade 3 の交通事故（重篤な有害事象，治験薬との因果関係はなし）が認められた．Grade 4（生命を脅かす）の有害事象は認められなかった．

有害事象が継続している 2 名を除き，すべての有害事象は試験終了までに回復した．中等度肝機能障害患者の 1 名は，試験の終了時点で末梢性浮腫（Grade 1，治験薬との因果関係はなし）が継続していた．重度肝機能障害患者 1 名は，試験の終了時点で，裂孔ヘルニア，胆石症，椎間板変性症，椎間板腔狭窄及び膀胱障害（すべて Grade 1，治験薬との因果関係はなし）が継続していた．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中に死亡の報告はなかった．

（2） その他の重篤な有害事象及び副作用

重度肝機能障害患者の 1 名に，2 件の重篤な有害事象（交通事故及び失神）が認められ，いずれも治験薬との因果関係はなしと判断され，試験終了までに回復した．

（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

各被験者における血液学的検査，凝固検査及び血液生化学検査で，実施医療機関の医師により臨床的に重大であると判断された検査値又は有害事象は認められなかった.

（2） 尿検査

肝機能正常者の 1 名に尿検査異常（細菌及び尿中白血球）が認められ，臨床的に重大であると判断され，尿路感染（Grade 1，治験薬との因果関係が否定できない）の有害事象として報告された.

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

各被験者におけるバイタルサインの測定で，実施医療機関の医師により臨床的に重大であると判断された検査値又は有害事象は認められなかった.

（2） 心電図，心臓イメージング

各被験者における 12 誘導心電図所見及び心臓イメージング所見で，実施医療機関の医師により臨床的に重大であると判断されたものはなかった.

（3） 眼科学的検査

眼科学的検査において，各被験者の視力及び眼圧は，スクリーニング時と試験評価完了日で同様であることが示された．試験評価完了日において，新たな臨床的に重大である倒像（散瞳下）眼底検査所見，細隙灯顕微鏡検査又はその他の眼科学的検査（視野検査）の異常所見は認められず，有害事象としての報告はなかった.