2.7.6.13 A phase 1, open-label, multicenter, single-dose study to evaluate the pharmacokinetics of encorafenib in subjects with impaired and normal hepatic function（ARRAY-818-101 試験）（評価資料）

2.7.6.13.1 試験方法の概要

表 2.7.6.13-1 試験方法の概要（ARRAY-818-101 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 encorafenib in subjects with impaired and normal hepatic function
治験実施計画書番号	ARRAY-818-101
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： 肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象に，encorafenib 50 mg を単回経口投与したときの encorafenib の薬物動態を評価する． 副次目的： 肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象に，encorafenib 50 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する．
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，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×各群 6 名）．肝機能障害の程度（Child-Pugh 分類によって定義）に基づく試験群に，肝機能障害患者並びに性別，年齢及び体重を対応させた肝機能正常者を割り付けた．ベースライン時の臨床検査値に基づき被験者を割り付けた．計画した試験群を以下に示す． ・軽度肝機能障害患者（A 群，以下，軽度肝機能障害患者）6 名（Child-Pugh 分類クラス A） ・中等度肝機能障害患者（B 群，以下，中等度肝機能障害患者）6 名（Child-Pugh 分類クラス B） ・重度肝機能障害患者（C 群，以下，重度肝機能障害患者）6 名（Child-Pugh 分類クラス C） ・肝機能正常者（D 群，以下，肝機能正常者）6 名 肝機能正常者の性別，年齢（肝機能障害患者の±10 歳）及び体重（肝機能障害患者の±20%）は，可能な限り肝機能障害患者と対応させた．肝機能正常者の登録は，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．3 名以上の軽度肝機能障害患者が評価可能であることが確認された後，対応する肝機能正常者を登録した．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のでなく，各重症度の肝機能障害患者の 1 名に対応するよう登録した．本試験には，喫煙者を登録可能とした．喫煙者には試験期間中，通常の喫煙本数を保つよう指示した．妥当な手段により，肝機能正常者と肝機能障害患者の喫煙習慣を対応させた． 入院（Day -1）前 20 日以内にスクリーニングを実施した．治験薬投与前日（Day -1）に，被験者は実施医療機関に入院した． 異なる肝機能群への投与は，段階的に行った．最初に，軽度肝機能障害患者の 3 名，続いて対応する肝機能正常者の 3 名を一晩（10 時間以上）絶食させた後，Day 1 の朝に水 240 mL とともに encorafenib 50 mg を単回経口投与した．この 2 つの肝機能群で得られた encorafenib の安全性及び薬物動態データを解析し，治験依頼者及び実施医療機関の医師は，肝機能正常者及び軽度肝機能障害

	患者に 3 名ずつを追加し，この 6 名に 50 mg を投与することが安全かつ実施可能であるか否かを判断した．投与続行を決定した場合には，肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者を 3 名ずつ追加し，Day 1 の朝に水 240 mL とともに encorafenib 50 mg を単回経口投与した．肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者のすべての被験者で得られた encorafenib の安全性及び薬物動態データを解析し，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 50 mg を投与することが安全かつ実施可能であるか否かを判断した．軽度肝機能障害患者が忍容性を示さなかった場合，試験を終了することとした． 軽度肝機能障害患者で得られた安全性及び薬物動態データの評価に基づき，投与続行を決定した場合には，中等度肝機能障害患者 3 名に対し，Day 1 の朝に水 240 mL とともに encorafenib 50 mg を単回経口投与することとした．肝機能正常者は，対応する評価可能な被験者の必要数に応じて，拡大することとした． 肝機能正常者及び中等度肝機能障害患者 3 名で得られた encorafenib の安全性及び薬物動態データを解析することとした．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 3 名を追加し，50 mg を投与することが安全かつ実施可能であるか否かを判断することとした．投与続行を決定した場合には，中等度肝機能障害患者 3 名を追加し，Day 1 の朝に水 240 mL とともに encorafenib 50 mg を単回経口投与することとした．肝機能正常者は，対応する評価可能被験者の必要数に応じて，拡大することとした．肝機能正常者及び中等度肝機能障害患者のすべての被験者で得られた encorafenib の安全性及び薬物動態データを解析することとした．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 50 mg を投与することが安全かつ実施可能であるか否かを判断することとした． 中等度肝機能障害患者で得られた安全性及び薬物動態データの評価に基づき，投与続行を決定した場合には，重度肝機能障害患者 3 名に対し，Day 1 の朝に水 240 mL とともに encorafenib 50 mg を単回経口投与することとした．肝機能正常者は，対応する評価可能被験者の必要数に応じて，拡大することとした．肝機能正常者及び重度肝機能障害患者 3 名で得られた encorafenib の安全性及び薬物動態データを解析することとした．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 3 名を追加し，50 mg を投与することが安全かつ実施可能であるか否かを判断することとした．投与続行を決定した場合には，重度肝機能障害患者 3 名を追加し，Day 1 の朝に水 240 mL とともに encorafenib 50 mg を単回経口投与することとした．肝機能正常者は，対応する評価可能被験者の必要数に応じて，拡大することとした． いずれかの肝機能群への投与後，50 mg 投与の続行が安全でなく，継続不可能と治験依頼者及び実施医療機関の医師が判断した場合には，試験を終了した． 投与後 4 時間以上絶食を継続させた．治験薬投与時に摂取した水を除き，投与前後 1 時間以内の水分摂取を制限した．それ以外の試験期間中の水分摂取は自由とした． Encorafenib の薬物動態解析のため，投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，72 及び 96 時間に血液検体を連続採取した．Encorafenib 投与後 2 時間に採取した血液検体を，血漿蛋白結合率の解析に用いた． 試験終了手順を実施し，薬物動態検討用の血液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）に実施医療機関を退院させた． 治験スケジュールに従って，薬物動態検討用の血液検体を採取した． 治験スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示した．
被験者数	計画時： 24 名以上（軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者，重度肝機能障害患者及び肝機能正常者に各 6 名） 解析時： 13 名が encorafenib を単回投与された（軽度肝機能障害患者 7 名，肝機能正常者 6 名）．12 名（92.3%）で評価可能な薬物動態データが得られた．この 12 名を Pharmacokinetic Population とした（軽度肝機能障害患者 6 名，肝機能正常者 6 名）．軽度肝機能障害患者 1 名（被験者 100300006）は，encorafenib 投与後 4 時間以内に嘔吐したため，Pharmacokinetic Population から除外した．

対象	肝機能障害患者及び肝機能正常者
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． 全被験者共通 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. 18～75 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）無月経であり，血清卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 mIU/mL 超である場合又は 6 カ月間連続して自発的無月経であり血清 FSH 値が 40 mIU/mL 超である場合，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体格指数（BMI）が 18～35 kg/m^2 及び体重が 45 kg 以上である者 4. 採血に適した静脈アクセスを確保できる者 5. 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． 6. スクリーニング時のバイタルサイン測定値（5 分間以上の仰臥位安静後）が以下の範囲内である者 ・ 口腔内体温：35.0℃～37.5℃ ・ 脈拍数：45～100 回／分（仰臥位） ・ 実施医療機関の医師の判断で，再検査を 1 回行ってもよいこととした．被験者の再検査結果は投与前に得られた． 7. 全試験期間への参加に同意した者 肝機能正常者を対象とする追加選択基準（肝機能正常者） 8. 実施医療機関の医師が，既往歴，スクリーニング時のバイタルサイン測定値，12 誘導心電図所見及び理学的検査所見，並びにスクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の臨床検査値により健康状態良好と判断する者．十分な臓器機能（以下に定義）を有する者． a) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の総ビリルビン：≦基準値上限 b) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（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 c) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の血清クレアチニン：≦基準値上限 d) スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の血清アミラーゼ及びリパーゼ：≦基準値上限 9. 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 肝機能障害患者を対象とする追加選択基準（軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び重度肝機能障害患者） 10. スクリーニング時の肝機能障害が Child-Pugh クラス A（軽度肝機能障害患者），Child-Pugh クラス B（中等度肝機能障害患者）又は Child-Pugh クラス C（重度肝機能障害患者）に分類され，かつベースライン時（Day -1）に再度確認された者．肝機能検査は，治験薬投与開始前 24 時間以内に再度実施した． 11. 実施医療機関の医師が治療を目的と判断した薬剤（除外基準に記載されて

	いる薬剤を除く）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. 肝機能障害を有することを除いて健康状態が良好と判断され，既往歴又は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（肝機能障害及び肝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 14. スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の絶対好中球数：＞1000/mm^3 15. スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）のヘモグロビン量：＞8 mg/dL 16. スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の血小板数：＞30000/mm^3 17. スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）の血清クレアチニン：≦1.8 mg/dL
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. 既往歴（治験開始前 2 年以内）若しくは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（肝機能障害及び肝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）を有すると，実施医療機関の医師又は治験依頼者が判断する者 2. スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）の血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固検査又は尿検査で臨床的に重要な異常所見を有する者（ただし，肝臓の基礎疾患又は肝機能障害患者集団での疾患過程と矛盾しないその他の安定した病態に伴う異常所見は除く）．実施医療機関の医師の判断で，再検査を実施してもよいこととした．再検査結果は治験薬投与前に得られた． 3. 妊娠不能ではなく，妊娠する可能性の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され，受胎後から妊娠終了時までの女性の状態とする． 4. 以下のいずれかの心血管機能障害又は臨床的に重要な心血管疾患を有する者 ・ スクリーニング前 3 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 3 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（Day -1）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 ・ 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 ・ スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）の Fridericia 式により補正した QT 間隔（QTcF）の平均値（3 回以上の測定値に基づく）：＞480 ms 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）又は網膜変性疾患の既往歴を有する者．なお，スクリーニング時の眼科学的検査で安定した黄斑変性を有する者は，網膜変性疾患の既往歴を有することから除外した．

	6. スクリーニング時に，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 7. スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）に溶血がみられる者 8. 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（肝機能障害及び合併症を除く）を有する又は薬物療法（肝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（胆嚢摘出術歴又は虫垂切除術歴を有す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 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. チトクローム P450（CYP）3A4 の強力な誘導剤又は阻害剤である薬剤を，Day -1 からさかのぼって当該薬剤の半減期の 5 倍以内に併用した者若しくは CYP3A4 の強力な誘導剤（セイヨウオトギリソウなど）又は阻害剤（グレープフルーツジュースなど）である食物を定期的に摂取している者 11. スクリーニング時又は実施医療機関入院時に，薬物（尿検査）及びアルコール（酒気検知器）のスクリーニング検査陽性である者．軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び重度肝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，軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び重度肝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． 12. 治験薬投与前に薬物若しくはアルコール乱用の現病歴を有する者，又はスクリーニング時若しくはベースライン時（Day -1）に，これらの乱用があることが，臨床検査結果及び実施医療機関の医師の判断によって示された者 13. 治験薬投与前 48 時間以内又は試験期間中にアルコールを摂取した者 14. Day 1 の治験薬投与前 48 時間以内にカフェイン又はキサンチン含有製品を摂取した者 15. 治験薬投与前 2 週間以内に重大な疾患に罹患した者 16. 治験薬投与前 4 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． 17. encorafenib が関連する試験への参加歴を有する者又は他の治験薬を，Day 1 の治験薬投与前 30 日以内若しく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 18. encorafenib と化学的分類が類似する薬物に対する過敏症又は顕著な薬物アレルギーの既往歴を有する者 19. 治験薬投与（Day 1）の 7 日前から試験終了時まで，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を避ける意思のない者．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を控えること． 20. 肝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 21. 内科疾患，精神疾患，認知疾患若しく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 22. 本試験への登録に適格でないと実施医療機関の医師が判断する者 23. 嚥下不能の者 24. 14 時間（治験薬の投与 10 時間前から投与 4 時間後まで）の絶食に耐えることができない者 肝機能正常者を対象とする追加除外基準（肝機能正常者） 25. B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎ウイルス抗体の検査陽性の者 26. 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の使用は，治験薬投与の前後 2 時間以内を除いて可とし，併用薬症例報告書に記録することとした． 27. 腎機能障害を有することが，スクリーニング時及びベースライン時（Day -1）のクレアチニン異常（Cockcroft Gault 式によるクレアチニンクリアランス推定値＜80 mL/min 及び／又は血清クレアチニン＞基準値上限）により示された者 28. 肝疾患又は肝障害の臨床的所見を有することが，スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）の肝機能検査値（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，血清ビリルビンなど）異常により示された者 肝機能障害患者を対象とする追加除外基準（軽度肝機能障害患者，中等度肝機能障害患者及び重度肝機能障害患者） 29. スクリーニング来院前 3 週間以内に進行性肝疾患の所見を有していたことが，臨床症状の悪化（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若しくは血清ビリルビン又はプロトロンビン時間の 50%以上の悪化）によって示された者 30. Day -1 からさかのぼって 1 カ月以内に急性ウイルス性肝炎の所見が認められた者 31. 重度又は急性の腎不全（クレアチニンクリアランス＜30 mL/min）の所見が認められた者 32. Day -1 からさかのぼって 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．脳症のコントロールを目的とする併用薬を使用しており，Child-Pugh スコアが脳症（Grade 2 以上）に該当する者． 33. 侵襲的介入を必要とする重度腹水の臨床的所見を有する者 34. スクリーニング時又はベースライン時（Day -1）に国際標準比（INR）＞2.5 の者 35. 門脈大循環短絡術の既往があり，合併症（肝性脳症，心不全）を伴う者．経頚静脈性肝内門脈大循環短絡術の既往がある場合でも，1 年以上使用していない場合には，登録可とした． 36. 治験薬投与前 28 日以内に活動性出血（静脈瘤出血など）があった者 37. Child-Pugh スコアから，肝機能不全以外（癌性悪液質など）が機能障害の一因と判断される者
被験薬 用量及びロット番号	encorafenib 50 mg：濃い黄赤色の経口用硬カプセル剤（0 号） ロット番号：DP-ARR15-122-G，DP-ARR15-126-C
投与方法	一晩（10 時間以上）の絶食後，Day 1 の朝に，無炭酸水 240 mL とともに encorafenib 50 mg（50 mg カプセル 1 個）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／ベースライン期間：3 週間 ・ encorafenib 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．CYP3A4 の強力な誘導剤若しくは阻害剤である薬剤を，Day -1 からさかのぼって当該薬剤の半減期の

	5 倍以内に併用すること又は CYP3A4 の強力な誘導剤（セイヨウオトギリソウなど）若しくは阻害剤（グレープフルーツジュースなど）である食物を定期的に摂取することを禁止した．投与 2 時間以内は，胃酸分泌を変化させる薬剤の使用を禁止した．ゾフラン®（オンダンセトロン）は主に CYP3A4 によって代謝され，encorafenib は CYP3A4 を阻害する可能性があるため，悪心及び嘔吐に対してオンダンセトロンを投与する場合，encorafenib 投与 4 時間以内の投与は禁止したが，それ以外の投与は可とした． 肝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． ・ 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． ・ CYP2B6，CYP3A4，CYP2C9，UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1（UGT1A1），乳がん耐性蛋白質（BCRP），有機アニオントランスポーター（OAT）及び有機カチオントランスポーター（OCT）の基質で，なおかつ治療係数が小さい薬剤（治験実施計画書の付録 2）については，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，被験者の肝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． ・ トランスポーターである P-糖蛋白質（p-gp）の阻害剤及び誘導剤（処方薬又は非処方薬）（治験実施計画書の付録 3）については，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，被験者の肝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． 肝機能正常者では，有害事象の治療に必要な場合を除き，試験期間中の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．併用薬又は併用薬の投与量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： Encorafenib 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）（線形台形法により算出） ・ AUC24h：0 時間から投与後 24 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 ・ AUC%Extrapolation：AUCinf に対する外挿部分の割合（%） ・ 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：終末相における見かけの消失半減期 ・ CL/F：終末相における経口クリアランス ・ Vz/F：終末相における見かけの分布容積 <u>薬物動態の主要パラメータ</u> encorafenib：Cmax，AUCinf，AUClast，AUC24h，CL/F，Tmax 非結合型 encorafenib：Cmax，AUCinf，AUClast，AUC24h，CL/F <u>薬物動態の副次パラメータ</u> encorafenib 又は非結合型 encorafenib のその他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記録，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，血液凝固検査及び尿検査），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，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．安全性の指標として，実施医療機関の医師の判断で追加の臨床検査を実施する場合があった．
統計的手法	薬物動態： Encorafenib の薬物動態パラメータは Phoenix® WinNonlin® ver. 6.4（Certara USA, Inc.）を用いて，ノンコンパートメントモデル解析法に基づいて算出した．予定した全評価時点における血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib 濃度を，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，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，最小値及び最大値，encorafenib の非結合型分率（%）も肝機能群別に要約した．被験者別の血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib 濃度を一覧表に示した．血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib 濃度について，幾何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． Encorafenib 及び非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータを一覧表に示し，以下の要約統計量を用いて，肝機能群別に要約した：被験者数，平均値，SD，CV，幾何平均値，幾何 CV，中央値，最小値及び最大値． Encorafenib の薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf，AUClast 及び CL/F）を対数変換し，ベースライン時の肝機能（Child-Pugh 分類の定義による正常又は軽度）を固定効果として組み込んだ分散分析により解析した．感度分析は，追加因子としてベースラインのアルブミン値，性別，年齢，体重などを組み込んだモデルを用いて実施した． 肝機能障害患者及び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 90%信頼区間（CI）を，指数変換することにより幾何平均値及び 90%CI を算出した． Tmax の肝機能群間での差については，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．特に，肝機能正常者と肝機能障害患者との中央値の差を推定した． 非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータ（Cmax，AUCinf，AUClast，AUC24h，CL/F 及び Vz/F）は，encorafenib の薬物動態パラメータ及び各被験者で測定した投与後 2 時間の非結合型分率から推定した． ベースライン時の肝機能検査値（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 encorafenib 及び非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータ（AUCinf，AUClast，Cmax 及び CL/F）との関係は，回帰分析により評価した．肝機能パラメータ及び薬物動態パラメータとの関係を示す回帰係数及びその 90%CI を推定した． 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． すべての要約表の，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．Safety Population に発現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，肝機能群別及び被験者全体で要約した．さらに，Safety Population に発現した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，肝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 誘導心電図パラメータの実測値及びベースラインからの変化は，肝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大値へのシフトを，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，心筋酵素値，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 2.7.6.13-2　治験スケジュール（ARRAY-818-101 試験）

	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						
Child-Pugh classification[d]	X	X					
Serology testing[e]	X						
Drug screen and alcohol test[f]	X	X					
Serum pregnancy test and FSH[g]	X						
Urine pregnancy test		X[h]					X
Physical examination	X	X					X
Height	X						
Weight	X	X					X
Body mass index	X						
Vital sign measurements[i]	X	X	X	X	X	X	X
Full ophthalmic examination	X						X[j]
12-lead ECG[k]	X	X	X				X
Clinical laboratory tests (hematology, clinical chemistry, coagulation, urinalysis)	X	X		X			X
Confinement		X					
Adverse events evaluation	X						
Prior and concomitant medications	X						
Cardiac enzymes	Perform 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				

表 2.7.6.13-2　治験スケジュール（ARRAY-818-101 試験）（続き）

Abbreviations: CPK, creatine phosphokinase; ECG, electrocardiogram; EOS, end-of-study; FSH, follicle-stimulating hormone; 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 the morning of Day 5 after all scheduled PK and safety assessments were completed.

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

[c] Assessment was verified at baseline (Day –1).

[d] Hepatically impaired subjects were assigned to a study group based on the degree of hepatic impairment using the Child-Pugh classification system. Subjects were assigned based on baseline laboratory values.

[e] Serology testing included hepatitis B surface antigen, antibodies to hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus types 1 and 2. Results for human immunodeficiency virus were required to be negative for participation of all subjects in the study. Results for hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody were required to be negative for healthy subjects only.

[f] Tests for alcohol (breathalyzer) and drugs of abuse (urine; 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.

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

[h] A urine pregnancy test was performed on Day –1 only if the serum pregnancy test was performed more than 72 hours before dosing.

[i] Vital sign measurements (oral body temperature, pulse rate, blood pressure, and respiratory rate) were measured at screening, Day –1, before dosing on Day 1, and before PK sampling on the mornings of Days 2 through 5. Pulse rate (beats per minute) and systolic and diastolic blood pressure were measured after the subject had been supine for at least 5 minutes and, for screening and baseline (Day –1) only, again after 5 minutes in the standing position. For the remaining study days, pulse rate and blood pressure were assessed in the sitting position. All blood pressure assessments were conducted using the same arm.

[j] A window from Day 5 to Day 9 was allowed for the EOS ophthalmic examination.

[k] At screening and baseline (Day –1), a standard 12-lead ECG 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.

[l] Subjects received a single dose of 50 mg encorafenib on the morning of 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 2 hours after dosing. These samples were processed for the determination of unbound concentration of encorafenib in plasma.

出典［総括報告書 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 試験）Table 9-2］

2.7.6.13.2　　治験対象被験者

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-3 に示した．

合計 13 名［軽度肝機能障害患者 7 名（A 群，以下，軽度肝機能障害患者），肝機能正常者 6 名（D 群，以下，肝機能正常者）］が投与を受け，12 名（軽度肝機能障害患者 6 名及び肝機能正常者 6 名）が本試験を完了した．軽度肝機能障害患者の 1 名は，Day 1 に encorafenib 投与後 4 時間以内に嘔吐の有害事象が発現したため，治験実施計画書に従って Day 9（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に試験を中止した．13 名を Safety Population とし，12 名を Pharmacokinetic Population とした．

表 2.7.6.13-3　被験者の内訳（ARRAY-818-101 試験）

解析対象集団：Safety Population

	Group A Mild Hepatic Impairment (n=7)	Group D Normal Hepatic Function (n=6)	Overall (N=13)
Total number of subjects, n (%)			
Completed	6 (85.7)	6 (100)	12 (92.3)
Discontinued	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Primary reason for discontinuation, n (%)			
Adverse event	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Analysis set, n (%)			
Safety	7 (100)	6 (100)	13 (100)
Pharmacokinetic	6 (85.7)	6 (100)	12 (92.3)

Note: 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 (PK) included all subjects who received study drug and did not vomit within 4 hours after dosing, and had evaluable PK data.

出典［総括報告書 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 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 2.7.6.13-4 に示した．

全体的に，人口統計学的及びベースライン特性は，軽度肝機能障害患者と肝機能正常者間で概ね類似していた．白人が 76.9%（10/13 名）であった．年齢の平均値は 54.8 歳（44～64 歳），スクリーニング時の BMI の平均値は 29.66 kg/m^2（23.6～34.2 kg/m^2）であった．軽度肝機能障害患者の肝機能は，スクリーニング時及び Day -1 に Child-Pugh 分類で確認した．

表 2.7.6.13-4　人口統計学的特性の要約（ARRAY-818-101 試験）

解析対象集団：Safety Population

	Group A Mild Hepatic Impairment (N=7)	Group D Normal Hepatic Function (N=6)	Overall (N=13)
Age (years)			
Mean (SD)	56.7 (4.50)	52.7 (7.99)	54.8 (6.41)
Minimum, maximum	50, 63	44, 64	44, 64
Sex, n (%)			
Female	3 (42.9)	2 (33.3)	5 (38.5)
Male	4 (57.1)	4 (66.7)	8 (61.5)
Race, n (%)			
White	5 (71.4)	5 (83.3)	10 (76.9)
Black or African American	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
Asian	1 (14.3)	0	1 (7.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (14.3)	4 (66.7)	5 (38.5)
Not Hispanic or Latino	6 (85.7)	2 (33.3)	8 (61.5)
Screening height (cm)			
Mean (SD)	172.36 (8.106)	170.68 (14.668)	171.58 (11.102)
Minimum, maximum	158.5, 180.0	150.5, 189.0	150.5, 189.0
Screening weight (kg)			
Mean (SD)	89.03 (15.639)	86.47 (19.615)	87.85 (16.863)
Minimum, maximum	67.5, 111.6	56.2, 103.3	56.2, 111.6
Screening body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	29.81 (3.789)	29.48 (4.509)	29.66 (3.959)
Minimum, maximum	23.9, 34.2	23.6, 33.9	23.6, 34.2

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 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 試験）Table 11-1］

3）　治験薬の投与状況

13 名（軽度肝機能障害患者 7 名及び肝機能正常者 6 名）が encorafenib 50 mg の単回経口投与を受けた.

2.7.6.13.3　薬物動態の結果

1）　血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib 濃度

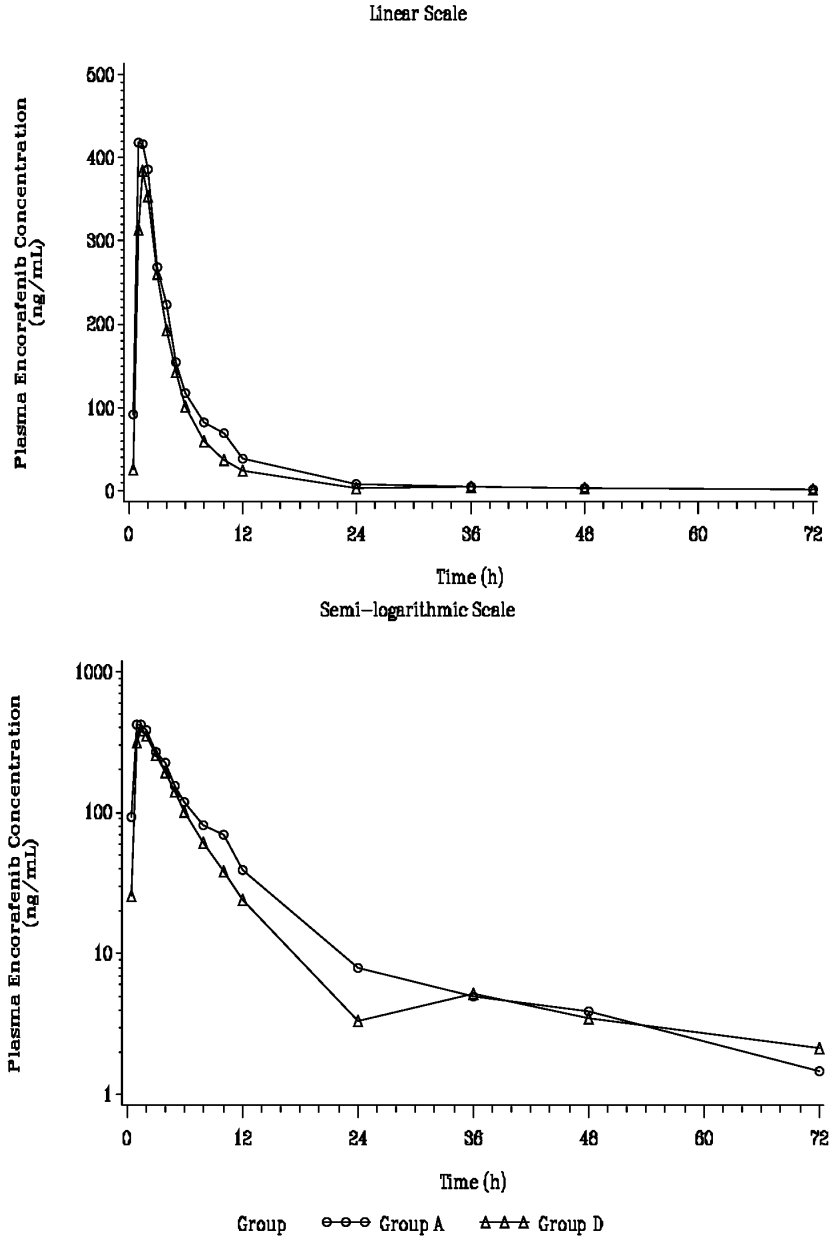
軽度肝機能障害患者及び肝機能正常者における血漿中 encorafenib 濃度－時間プロファイル（線形及び片対数スケール）の幾何平均値を図 2.7.6.13-1 に示した.

Encorafenib を経口投与したとき，血漿中 encorafenib 濃度の幾何平均値は軽度肝機能障害患者と肝機能正常者で同程度であった.

投与後 2 時間の血漿中非結合 encorafenib 濃度の幾何平均値は，肝機能正常者と比較して，軽度肝機能障害患者でわずかに高値であった.

図 2.7.6.13-1　軽度肝機能障害患者及び肝機能正常者における血漿中 encorafenib 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-818-101 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population



Group A: Mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A)
Group D: Healthy subjects

出典［総括報告書 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 試験）Figure 11-1］

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

血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何CV%）を表 2.7.6.13-5 に，血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.13-6 及び表 2.7.6.13-7 にそれぞれ示した．

肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者に encorafenib 50 mg を経口投与した後，encorafenib は投与後 1.5 時間（Tmax の中央値）に Cmax に到達した．その後，血漿中 encorafenib 濃度は消失し，T1/2 の幾何平均値は肝機能正常者で 4.58 時間，軽度肝機能障害患者で 5.32 時間であった．両群における血漿中 encorafenib の曝露量の個体間変動について，Cmax 及び AUC の幾何 CV は 25%～47%であった．

Encorafenib の非結合型分率（Fu）は両群ともに低く，肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者の Fu（幾何平均値）はそれぞれ 6.77%及び 8.40%であった．

対数変換した encorafenib の主要な薬物動態パラメータを用いて，ベースライン時の肝機能群（軽度肝機能障害患者／肝機能正常者）を固定効果とした分散分析を実施した．Encorafenib を単回経口投与したとき，encorafenib の Cmax は，肝機能正常者と軽度肝機能障害患者で同程度であり，肝機能正常者に対する軽度肝機能障害患者の Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は 0.979（0.727，1.32）であった．Encorafenib の AUC（AUCinf 及び AUClast）は，肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害患者では 25%高値を示し，幾何平均値の比（90%CI）は AUCinf で 1.25（0.845，1.86），AUClast で 1.25（0.846，1.86）であった．クリアランス（CL/F）は，肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害患者では約 20%低値を示し，幾何平均値の比（90%CI）は 0.798（0.538，1.18）であった．

対数変換した非結合型 encorafenib の主要な薬物動態パラメータを用いて，同様に分散分析を実施した．Encorafenib を単回経口投与したとき，非結合型 encorafenib の Cmax は，肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害患者では 21%高値であり，幾何平均値の比（90%CI）は 1.21（0.901，1.64）であった．AUCinf 及び AUClast は肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害患者では 55%～56%高値であり，幾何平均値の比（90%CI）は AUCinf で 1.55（1.05，2.30），AUClast で 1.56（1.05，2.30）であった．CL/F は，肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害患者で約 36%低値を示し，幾何平均値の比（90%CI）は 0.643（0.435，0.952）であった．

軽度肝機能障害患者と肝機能正常者の Tmax に統計学的有意な差は認められず，中央値との差の 90%CI は 0 を含んでいた．

ベースラインのアルブミン濃度，年齢，BMI 及び性別を共変量として考慮した場合，encorafenib を単回経口投与したときの AUC 及び CL/F に及ぼす肝障害の影響は，共変量なしの主要解析と比較して顕著ではなかった．Encorafenib の薬物動態パラメータに及ぼす肝障

害の影響について，共変量を考慮したときの幾何平均値の比（90%CI）は AUCinf で 1.17（0.653，2.09），AUClast で 1.17（0.653，2.08）に低下し，CL/F は 0.857（0.479，1.53）に低下した．Cmax の幾何平均値の比（90%CI）は 1.03（0.644，1.64）であった．

ALT，AST 及びビリルビンと encorafenib の薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び CL/F）との間に有意な相関は認められず，Rsq 値は 0.3461～0.4018 であった．血清アルブミン，間接ビリルビン及びプロトロンビン（INR）と encorafenib の薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び CL/F）との間に有意な相関は認められず，Rsq 値は 0.0269～0.2156 であった．

ベースラインの肝機能パラメータと encorafenib の Cmax との間に有意な相関は認められず，Rsq 値はいずれも 0.0984 以下であった．類似した関係性が非結合型 encorafenib にも認められた．

表 2.7.6.13-5　血漿中 encorafenib 及び非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータの幾何平均値（幾何 CV%）（ARRAY-818-101 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population

Analyte Hepatic Function Group[a]	AUC_{0-inf} (h•ng/mL)	AUC_{last} (h•ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)[b]	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	Lambda_z (1/h)	Fu (%)
Encorafenib										
Group A (N=6)	2490	2470	2340	484	1.50	5.32	20.1	154	0.130	8.40
	(47.1)	(47.1)	(39.2)	(26.6)	(1.00; 2.00)	(45.3)	(47.1)	(31.9)	(45.3)	(4.9)
Group D (N=6)	1990	1970	1920	494	1.50	4.58	25.2	166	0.151	6.77
	(29.5)	(29.2)	(25.3)	(31.4)	(1.00; 3.00)	(72.5)	(29.5)	(43.9)	(72.5)	(9.1)
Unbound Encorafenib										
Group A (N=6)	209	208	197	40.7	N/A	N/A	239	1830	N/A	N/A
	(48.5)	(48.5)	(40.6)	(24.9)			(48.5)	(30.3)		
Group D (N=6)	135	134	130	33.5	N/A	N/A	371	2460	N/A	N/A
	(26.8)	(26.5)	(22.6)	(32.8)			(26.8)	(48.3)		

Abbreviation: N/A, not applicable

[a] Group A: Mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A); Group D: Healthy subjects.

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

AUC0-inf = AUCinf，AUC0-24 = AUC 24h

出典［総括報告書 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 試験）Table 11-2］

表 2.7.6.13-6　血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-101 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population

Parameter (unit)	Hepatic Function Group[a]	n	Adjusted Geo-Mean	Comparison	Group Comparison		
					Geo-Mean ratio	90% CI	
						Lower	Upper
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	Group A	6	2490				
	Group D	6	1990	Group A/Group D	1.25	0.845	1.86
AUC_{last} (h•ng/mL)	Group A	6	2470				
	Group D	6	1970	Group A/Group D	1.25	0.846	1.86
C_{max} (ng/mL)	Group A	6	484				
	Group D	6	494	Group A/Group D	0.979	0.727	1.32
CL/F (L/h)	Group A	6	20.1				
	Group D	6	25.2	Group A/Group D	0.798	0.538	1.18

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.
Notes: Model is an analysis of variance model of the log-transformed pharmacokinetic parameters. Included in the model is hepatic function group at baseline (Group A/Group D as defined by Child-Pugh class) as fixed effect.
[a] Group A: Mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A); Group D: Healthy subjects.

AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 試験）Table 11-3］

表 2.7.6.13-7　血漿中非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-818-101 試験）

解析対象集団：Pharmacokinetic Population

Parameter (unit)	Hepatic Function Group[a]	n	Adjusted Geo-Mean	Comparison	Group Comparison		
					Geo-Mean ratio	90% CI	
						Lower	Upper
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h•ng/mL)	Group A	6	209				
	Group D	6	135	Group A/Group D	1.55	1.05	2.30
AUC_{last} (h•ng/mL)	Group A	6	208				
	Group D	6	134	Group A/Group D	1.56	1.05	2.30
C_{max} (ng/mL)	Group A	6	40.7				
	Group D	6	33.5	Group A/Group D	1.21	0.901	1.64
CL/F (L/h)	Group A	6	239				
	Group D	6	371	Group A/Group D	0.643	0.435	0.952

Abbreviations: CI, confidence interval; n, number of subjects with nonmissing values.
Notes: Model is an analysis of variance model of the log-transformed pharmacokinetic parameters. Included in the model is hepatic function group at baseline (Group A/Group D as defined by Child-Pugh class) as fixed effect.
[a] Group A: Mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A); Group D: Healthy subjects.

AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 試験）Table 11-4］

2.7.6.13.4 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 2.7.6.13-8 に示した．

Encorafenib 50 mg 単回投与後に全体で 84.6%（11/13 名）［軽度肝機能障害患者：85.7%（6/7 名）及び肝機能正常者：83.3%（5/6 名）］の有害事象が発現した．発現頻度が高い有害事象は，頭痛（30.8%，4/13 名）及び薬疹（23.1%，3/13 名）であった．治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，69.2%（9/13 名）に発現した．

表 2.7.6.13-8　有害事象の要約（ARRAY-818-101 試験）

解析対象集団：Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Group A Mild Hepatic Impairment (N=7) n (%)	Group D Normal Hepatic Function (N=6) n (%)	Overall (N=13) n (%)
Any TEAE	6 (85.7)	5 (83.3)	11 (84.6)
Mild	4 (57.1)	3 (50.0)	7 (53.8)
Moderate	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
Severe	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
Any study drug-related TEAE	4 (57.1)	5 (83.3)	9 (69.2)
Any serious adverse event	0	0	0
Any TEAE leading to early discontinuation	1 (14.3)	0	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (42.9)	3 (50.0)	6 (46.2)
薬疹	2 (28.6)	1 (16.7)	3 (23.1)
紅斑	0	1 (16.7)	1 (7.7)
そう痒症	1 (14.3)	0	1 (7.7)
発疹	0	1 (16.7)	1 (7.7)
神経系障害	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
頭痛	2 (28.6)	2 (33.3)	4 (30.8)
灼熱感	0	1 (16.7)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
注入部位血管外漏出	1 (14.3)	0	1 (7.7)
局所腫脹	0	1 (16.7)	1 (7.7)
胃腸障害	1 (14.3)	0	1 (7.7)
悪心	1 (14.3)	0	1 (7.7)
嘔吐	1 (14.3)	0	1 (7.7)
免疫系障害	0	1 (16.7)	1 (7.7)
食物アレルギー	0	1 (16.7)	1 (7.7)
臨床検査	1 (14.3)	0	1 (7.7)
膵酵素増加	1 (14.3)	0	1 (7.7)
腎および尿路障害	1 (14.3)	0	1 (7.7)
頻尿	1 (14.3)	0	1 (7.7)
血管障害	0	1 (16.7)	1 (7.7)
潮紅	0	1 (16.7)	1 (7.7)

Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.
Notes: Subjects could have had more than 1 TEAE per system organ class and preferred term. At each level of subject summarization, a subject was counted once if the subject reported 1 or more events. Percentages were based on the number of subjects in the safety population within each group and overall. Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 19.1.

出典［総括報告書 5.3.3.3-3（ARRAY-818-101 試験）Table 12-1］

（2）　有害事象の分析

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類（SOC），基本語（PT）別発現頻度をそれぞれ表 2.7.6.13.6-1 及び表 2.7.6.13.6-2 に示した．

10%以上の被験者に発現した有害事象の SOC は，「皮膚および皮下組織障害」46.2%（6/13 名），「神経系障害」30.8%（4/13 名）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」15.4%（2/13 名）であった．

20%以上の被験者に発現した有害事象の PT は，頭痛 30.8%（4/13 名）及び薬疹 23.1%（3/13 名）であった．その内訳は，頭痛が軽度肝機能障害患者で 28.6%（2/7 名）及び肝機能正常者で 33.3%（2/6 名），薬疹が軽度肝機能障害患者で 28.6%（2/7 名）及び肝機能正常者で 16.7%（1/6 名）であった．その他に 2 名以上に発現した有害事象はなかった．

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，全体で 69.2%（9/13 名）［軽度肝機能障害患者：57.1%（4/7 名）及び肝機能正常者：83.3%（5/6 名）］に発現した．

20%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，頭痛及び薬疹が各 23.1%（3/13 名）であり，その内訳は，頭痛が軽度肝機能障害患者で 28.6%（2/7 名），肝機能正常者で 16.7%（1/6 名），薬疹が軽度肝機能障害患者で 28.6%（2/7 名），肝機能正常者で 16.7%（1/6 名）であった．

重症度別では，Grade 1 の有害事象が 53.8%（7/13 名），Grade 2 の有害事象が 15.4%（2/13 名）及び Grade 3 の有害事象が 15.4%（2/13 名）の被験者に発現した．Grade 2 の有害事象の内訳は，薬疹が 15.4%（2/13 名），頭痛，局所腫脹，悪心及び嘔吐が各 7.7%（1/13 名）であった．Grade 3 の有害事象の内訳は，食物アレルギー（治験薬との因果関係はない）及び膵酵素増加（治験薬との因果関係が否定できない）が各 7.7%（1/13 名）であった．すべての有害事象は試験終了時までに回復した．

2） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

（1） 死亡

試験期間中に死亡の報告はなかった．

（2） その他の重篤な有害事象及び副作用

試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった．

（3） 他の重要な有害事象

a） 投与中止に至った有害事象

軽度肝機能障害患者の 14.3%（1/7 名）は，encorafenib 投与後 4 時間以内に Grade 2 の嘔吐が発現したため，試験を中止した．

（4） 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

該当なし.

3） 臨床検査値

（1） 血液学的検査及び血液生化学検査

血液学的検査及び血液凝固検査項目で，臨床的に重大であると判断された有害事象は認められなかった.

Grade 3 の膵酵素増加の有害事象に関連し，臨床的に重大であると判断された血液生化学検査の異常所見（アミラーゼ及びリパーゼ）が軽度肝機能障害患者の 1 名に認められた.

（2） 尿検査

尿検査で臨床的に重大であると判断された異常所見は認められなかった.

4） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

バイタルサインで臨床的に重大であると判断された異常所見は認められなかった.

（2） 12 誘導心電図

12 誘導心電図で臨床的に重大であると判断された異常所見は認められなかった.

（3） 理学的検査

有害事象として報告された Grade 2 の薬疹に関連し，臨床的に重大であると判断された理学的検査の異常所見（紅斑）が軽度肝機能障害患者の 1 名に認められた.

（4） 眼科学的検査

眼科学的検査の結果から，被験者別の視力及び眼内圧の結果は，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．新たな，臨床的に重要であると判断された間接的（拡張）眼底検査（検眼鏡検査），細隙灯顕微鏡検査及び眼科学的検査（視野検査）の異常は試験終了時に認められず，有害事象としての報告はなかった.

2.7.6.13.5 結論

- Encorafenib の Cmax は，肝機能正常者と軽度肝機能障害患者において同程度であり，Tmax に統計学的な有意差は認められなかった（Tmax の中央値は両群とも 1.5 時間であった）．
- Encorafenib の AUC（AUCinf 及び AUClast）は肝機能正常者と比較して，軽度肝機能障害患者で 25%高値となり，クリアランス（CL/F）は 20%低値であった．
- ベースラインの共変量（アルブミン値，年齢，BMI 及び性別）を考慮して感度分析を実施した結果，encorafenib の AUCinf，AUClast 及び CL/F に及ぼす肝障害の影響はより小さくなった．AUCinf 及び AUClast は肝機能正常者と比較して，軽度肝機能障害患者において 17%高値となり，CL/F は 16%低値であった．
- 肝機能正常者及び軽度肝機能障害患者において，非結合型 encorafenib の Fu はともに低値であり，Fu の幾何平均値はそれぞれ 6.77%及び 8.40%であった．
- Encorafenib と比較して非結合型 encorafenib 濃度は，より肝障害の影響を受けた．非結合型 encorafenib の Cmax は肝機能正常者と比較して軽度肝機能障害患者で 21%高値を示し，AUCinf 及び AUClast は 55%～56%高値を示し，CL/F は 36%低値を示した．
- Encorafenib 及び非結合型 encorafenib の薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf 及び CL/F）とベースラインの肝機能パラメータである ALT，AST 及びビリルビンとの間に有意な相関は認められなかった．AUClast，AUC-inf 及び CL/F と血清アルブミン，間接ビリルビン及びプロトロンビン（INR）との間に有意な相関が認められず，Cmax とベースラインの肝機能パラメータのいずれとも相関性は認められなかった．
- Encorafenib 50 mg 単回経口投与は，軽度肝機能障害患者及び肝機能正常者で概ね安全であり，忍容性が示された．
- 軽度肝機能障害患者と比較し，encorafenib の曝露量が大きくなる可能性があるより重度肝障害患者への投与を回避するために，試験へのさらなる登録を中止し，試験を終了した．

2.7.6.14 A single-dose relative bioavailability and food effect study of ARRY-438162 tablets [redacted] in healthy volunteers（ARRAY-162-104 試験）（評価資料）

2.7.6.14.1 試験方法の概要

表 2.7.6.14-1 試験方法の概要（ARRAY-162-104 試験）

項目	内容
治験の標題	A single-dose relative bioavailability and food effect study of ARRY-438162 tablets [redacted] in healthy volunteers
治験実施計画書番号	ARRAY-162-104
実施医療機関	米国／1 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の治験薬投与日） 治験終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の薬物動態解析用血液検体の採取日）
開発フェーズ	第 I 相
目的	・ 空腹時の binimetinib [redacted] に対する binimetinib 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する． ・ binimetinib 錠の経口バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する． ・ binimetinib [redacted] 及び錠剤の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	単一施設，無作為化，非盲検，3 投与期，3 種の投与，6 投与順，単回投与，クロスオーバー試験
治験方法	健康成人 12 名（男性 10 名及び女性 2 名）を対象に，以下の投与に無作為化し，Day 1，Day 8 及び Day 15 の各投与期（各期の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた）に，以下の投与順で，それぞれ治験薬を単回経口投与した． ・ 投与 1：binimetinib 40 mg［5 mg 錠（治験薬）×8 錠］を前夜からの 8 時間以上の絶食後に単回経口投与（以下「空腹時／錠剤」）． ・ 投与 2：binimetinib 40 mg［5 mg 錠（治験薬）×8 錠］を前夜からの 8 時間以上の絶食後に高脂肪食の朝食（投与前 30 分に食事を開始）を摂取し，完了後 5 分以内に単回経口投与（以下「食後／錠剤」）． ・ 投与 3：binimetinib 40 mg［5 mg [redacted]（対照薬）×8 [redacted]］を前夜からの 8 時間以上の絶食後に単回経口投与（以下「空腹時／[redacted]」）． 投与順（計画時） N° of Subjects / Day 1 / Day 8 / Day 15 2 / [redacted] / Tablets / Tablets + Food 2 / Tablets + Food / [redacted] / Tablets 2 / Tablets / Tablets + Food / [redacted] 2 / [redacted] / Tablets + Food / Tablets 2 / Tablets + Food / Tablets / [redacted] 2 / Tablets / [redacted] / Tablets + Food 治験スケジュールを表 2.7.6.14-2 に示した．

2.7.6 個々の試験のまとめ
エンコラフェニブ／ビニメチニブ

被験者数	計画時（無作為化される被験者）： ・ 12 名（投与 1：12 名，投与 2：12 名，投与 3：12 名） 登録時： ・ 12 名（投与 1：12 名，投与 2：12 名，投与 3：12 名） 解析時： ・ 無作為化された被験者：12 名（投与 1：12 名，投与 2：12 名，投与 3：12 名） ・ 治験薬を投与された被験者：12 名（投与 1：12 名，投与 2：12 名，投与 3：12 名）
対象	健康成人
選択基準	以下のすべての選択基準を満たす者を登録した． 1. 18～55 歳の健康な男女（詳細な既往歴，血圧及び脈拍数の測定，12 誘導心電図を含む一連の理学的検査並びに臨床検査から，臨床的に関連する異常が認められない場合に，健康と判断した） 2. 性別：男性及び女性［以前に子宮摘出や卵巣摘出を受けた女性又は閉経後（2 年以上の無月経）の妊娠する可能性がない女性のみ］ 3. 体格指数（BMI）が約 18～30 kg/m^2，体重が＞50 kg（110 lbs）及び＜113 kg（250 lbs）である者 4. 説明文書を理解した上で同意文書に署名し，署名済み同意文書の提出が可能な者 5. 治験実施計画書の規定どおり，実施医療機関に入院する意思があり，かつ入院可能な者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した． 1. 臨床的に重要な血液学的疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，心血管疾患，肝疾患，精神疾患，神経疾患又はアレルギー性疾患（薬物アレルギーを含む．ただし，投与時に未治療で無症候性の季節性アレルギーを除く）の所見又は既往歴を有する者 2. 治験薬の吸収に影響を与える可能性のある状態（例：胃切除）にある者 3. 薬物尿検査の結果が陽性の者 4. スクリーニング前 6 カ月以内に，＞7 杯／週の飲酒をした女性，又は＞14 杯／週の飲酒をした男性［1 杯＝ワイン 5 oz，ビール 12 oz（360 mL）又は蒸留酒 1.5 oz（45 mL）］ 5. 5 本超／日に相当するたばこ又はニコチン含有製品を摂取する者 6. 本治験薬の初回投与前 30 日以内に，他の治験薬の投与を受けた者 7. スクリーニング時の 12 誘導心電図検査において，心拍数で補正した QT 間隔（QTc）が，男性＞430 ms，女性＞450 ms 若しくは QT 延長症候群の既往歴又は所見を有する者 8. 妊娠中又は授乳中の女性 9. 男性は，試験期間中及び治験薬投与終了後 30 日間は精子の提供を禁止した． 10. 治験薬の初回投与前 28 日以内に，処方薬や市販薬，ビタミン剤又は栄養補助食品を使用した者．漢方薬の使用は，治験薬の初回投与前 28 日に中止した．ただし，アセトアミノフェン（≦1 g/日）の使用は許容した．また，Array BioPharma 社治験マネジメントチームの資格を有する者によって，例外が認められる場合があった． 11. 治験薬投与前 56 日以内に約 1 パイント（500 mL）の献血をした者 12. スクリーニング期間中又は実施医療機関入院時に，肝機能検査値が基準範囲（臨床検査実施施設により規定）外の者 13. 血清学的検査において，B 型又は C 型肝炎若しくはヒト免疫不全ウイルスに感染中であることが認められた者 14. 治験薬投与前 7 日以内に活動性感染症又は発熱性疾患（例：気管支肺感染，尿路感染又は消化管感染）の所見を有する者 15. 結核，副鼻腔炎又は尿路感染などの再発若しくは慢性感染症の既往歴を有する者 16. ざ瘡様皮疹などの皮膚症状を呈する者．ただし，実施医療機関の医師が臨床的に重要でないと判断した場合は登録可能とした．

	17. Day 1 の 14 日（又は代謝物の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い期間）前から試験期間中にかけて，又はセイヨウオトギリソウ投与後 28 日以内に，次に示すチトクローム P450（CYP）3A4 阻害剤及び誘導剤のいずれかを使用した者．CYP3A4 阻害剤（飲食物）：インジナビル，ネルフィナビル，リトナビル，アミオダロン，シメチジン，クラリスロマイシン，ジルチアゼム，エリスロマイシン，フルボキサミン，グレープフルーツ，グレープフルーツジュース，イトラコナゾール，ケトコナゾール，ミベフラジル，ネファゾドン，トロレアンドマイシン，ベラパミル．CYP3A4 誘導剤：カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン，リファブチン，リファンピン，トログリタゾン． 18. 治験実施計画書に示されているライフスタイルガイドラインを遵守する意思のない又は遵守できない者
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib 錠 5 mg：経口用フィルムコート錠 ロット番号：DP-ARR07-130
投与方法	binimetinib 錠 5 mg：被験者は，240 mL の室温の水で治験薬を服用した．服用直後に，各被験者の口腔内を検査して服薬を確認した． binimetinib [redacted] 5 mg：被験者は，240 mL の室温の水で対照薬を服用した．服用直後に，各被験者の口腔内を検査して服薬を確認した．
治験期間	本試験は，3 種の投与，3 投与期試験であった．2 つの投与期では，治験薬又は対照薬 40 mg（それぞれ 5 mg 錠×8 錠又は 5 mg [redacted]×8 [redacted]）を前夜から 8 時間以上の絶食後，全被験者に単回経口投与した．他の 1 投与期では，治験薬 40 mg（5 mg 錠×8 錠）を高脂肪食の朝食後 5 分以内に，全被験者に単回経口投与した．治験薬投与は割付スケジュールに従って実施した．各投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けた．投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始し，最後の薬物動態解析用血液検体は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に採取し，試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の評価日）に完了した．
併用療法	被験者に対して，試験前 28 日間及び試験期間中は処方薬又は非処方薬（アセトアミノフェン≦1 g/日を除く）の使用を禁じた．
評価基準	有効性： 有効性は評価しなかった． 安全性： 有害事象，重篤な有害事象，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，心電図及び身体的所見 薬物動態： 血漿中 binimetinib 濃度，薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，ke，T1/2）
統計的手法	薬物動態： 血漿中 binimetinib 濃度から薬物動態パラメータ（AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，ke，T1/2）を算出した． 投与，投与期，投与順及び投与順内の被験者の効果を考慮した分散分析（ANOVA）を用いて，薬物動態パラメータの差を評価した． 自然対数変換した AUClast，AUCinf 及び Cmax について，投与間の調整済み平均値の差及び差の標準誤差を用いて，対照群に対する試験群の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した． 安全性： 有害事象は国際医薬用語集（MedDRA） ver. 10.0 を用いて読み替えた．

表 2.7.6.14-2　治験スケジュール（ARRAY-162-104 試験）

Protocol Activities	Screen	Day 0, 7, and 14	Day 1, 8 and 15												Follow-up Visit (Between Days 19 - 24)
Hours following Dosing			Pre	0.33	0.66	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	36	
Orientation and Informed Consent	X															
History	X															
Physical Examination	X							X				X	X	X		X
Hematology/ Coagulation	X	X												X		X
Chemistry	X	X												X		X
Urinalysis	X	X												X		X
Pregnancy Test	X[a]	X[b]														X[a]
Electrocardiogram[c]	X					X										X
Urine drug screen	X	X														
ETOH screen[d]	X	X														
Vital Signs[e]	X	X	X			X		X		X		X	X	X	X	X
PK Blood Collection			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Ref Baseline Blood Sample			X													
Confined to the Clinic		X----------X														

[a] Serum pregnancy test; [b] Urine quicktest; [c] 12-lead ECG singlet; [d] Breathalyzer; [e] Sitting vital signs (blood pressure, pulse rate and temperature)

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（ARRAY-162-104 試験）Table 9-1］

2.7.6.14.2 治験対象被験者

1) 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を表 2.7.6.14-3 に示した．

被験者として，12 名の健康成人を登録した．12 名すべての被験者が試験を開始し，割付に従い治験薬の投与を受け，試験を完了した．

被験者 12 名から血漿検体を採取し，binimetinib の解析に用いた．被験者 12 名のすべての測定時点の血漿中 binimetinib 濃度を用いて薬物動態パラメータを算出し，薬物動態を評価した．

表 2.7.6.14-3 被験者の内訳（ARRAY-162-104 試験）

	Sequence						Total
	123	231	312	132	321	213	
Subjects Randomized	2	2	2	2	2	2	12
Subjects Successfully Completed	2	2	2	2	2	2	12
Subjects Who Withdrew Consent	0	0	0	0	0	0	0
Subjects Dropped by Investigator	0	0	0	0	0	0	0

Treatment 1: ARRY-438162 Tablets, 5 mg (Lot No.: DP-ARR07-130); Treatment 2: ARRY-438162 Tablets, 5 mg (Lot No.: DP-ARR07-130); Treatment 3: ARRY-438162, 5 mg [redacted] (Lot No.: DP-ARR06-142)

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（ARRAY-162-104 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 2.7.6.14-4 に示した．

被験者全体で，年齢の平均値（標準偏差）は 30.7（±14.5）歳，体重の平均値（標準偏差）は 181.4（±25.3）lbs であった．

表 2.7.6.14-4 人口統計学的特性の要約（ARRAY-162-104 試験）

	All Subjects (N=12)	Males (N=10)	Females (N=2)
Age	30.7 (±14.5)	26.0 (±10.6)	54.0 (±1.4)
Weight (lbs)	181.4 (±25.3)	186.6 (±24.4)	155.5 (±7.8)
Height (in.)	69.7 (±3.7)	70.5 (±3.2)	65.5 (±3.5)
BMI	26.3 (±2.6)	26.4 (±2.5)	25.7 (±4.1)

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（ARRAY-162-104 試験）Table 11-1］

3) 治験薬の投与状況

すべての被験者が割付に従い治験薬の投与を受けた．

2.7.6.14.3 有効性の結果

有効性は評価しなかった．

2.7.6.14.4 薬物動態の結果

投与 1（治験薬 1：空腹時／錠剤）と投与 3（対照薬：空腹時／[redacted]）との比較，及び投与 2（治験薬 2：食後／錠剤）と投与 1（対照薬：空腹時／錠剤）との比較の解析結果をそれぞれ表 2.7.6.14-5 及び表 2.7.6.14-6 に示した．

表 2.7.6.14-5 薬物動態パラメータ（自然対数変換）の要約：投与 1（治験薬 1：空腹時／錠剤）と投与 3（対照薬：空腹時／[redacted]）との比較（幾何平均値，幾何平均値の比，90%CI）（被験者 12 名）（ARRAY-162-104 試験）

Parameter	Test 1	Reference	% Ratio	90% CI	p-value
AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	1313.74	1434.90	91.56	(83.52, 100.36)	0.1131
$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	1407.73	1530.73	91.97	(83.92, 100.78)	0.1303
C_{max} (ng/mL)	284.09	324.48	87.55	(72.92, 105.12)	0.2243

AUC0-t = AUCt，AUC0-∞= AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（ARRAY-162-104 試験）Table 11-2］

表 2.7.6.14-6 薬物動態パラメータ（自然対数変換）の要約：投与 2（治験薬 2：食後／錠剤）と投与 1（対照薬：空腹時／錠剤）との比較（幾何平均値，幾何平均値の比，90%CI）（被験者 12 名）（ARRAY-162-104 試験）

Parameter	Test 2	Test 1	% Ratio	90% CI	p-value
AUC_{0-t} (ng-hr/mL)	1563.04	1313.74	118.98	(108.54, 130.42)	0.0039
$AUC_{0-\infty}$ (ng-hr/mL)	1656.88	1407.73	117.70	(107.40, 128.98)	0.0060
C_{max} (ng/mL)	359.35	284.09	126.49	(105.35, 151.88)	0.0384

AUC0-24 = AUC24h，AUC0-∞ = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-1（ARRAY-162-104 試験）Table 11-3］

2.7.6.14.5 安全性の結果

1） 有害事象

有害事象は，MedDRA ver. 10.0 を用いて読み替えた．

（1） 有害事象の要約

試験期間を通して，軽度の有害事象が 1 名に 1 件認められた．発現した有害事象は頭痛で，治験薬との因果関係は否定できなかった．当該事象は発現日の同日に消失した．

（2） 有害事象の分析

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.14-7 に示した．

試験期間を通して，軽度の有害事象（頭痛）が 1 名（8.33%，1/12 名）に 1 件認められた．

表 2.7.6.14-7　有害事象の発現頻度（ARRAY-162-104 試験）

Treatment 1: Adverse Events (N = 12)										
		Mild		Moderate		Severe		Total		
System Organ Class	Preferred Term*	Related	NR	Related	NR	Related	NR	Related	NR	Overall
神経系障害	頭痛	1 (8.33%) 0112						1	0	1

*MedDRA Version 10.0; Treatment 1: Treatment 1: ARRY-438162 Tablets, 5 mg (Lot No.: DP-ARR07-130); Treatment 2: ARRY-438162 Tablets, 5 mg (Lot No.: DP-ARR07-130); Treatment 3: ARRY-438162, 5 mg[redacted](Lot No.: DP-ARR06-142)

出典［総括報告書 5.3.3.4-1（ARRAY-162-104 試験）Table 12-3］

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

試験期間中に他の重要な有害事象は認められなかった．

(4)　死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の叙述

該当なし．

3)　臨床検査値

(1)　血液学的検査及び血液生化学検査

試験期間中，臨床検査値に治験薬との因果関係が否定できない臨床的に重大な変化は認められなかった．

4)　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン，身体的所見に関して特記すべき所見は認められなかった．

2.7.6.14.6 結論

- 投与 1（治験薬 1：空腹時／錠剤）と投与 3（対照薬：空腹時／[redacted]）の比較の結果，[redacted]に対する錠剤投与時の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（90％CI）は，それぞれ 87.55％（72.92％～105.12％），91.56％（83.52％～100.36%）及び 91.97%（83.92%～100.78%）であった．
- 投与 2（治験薬 2：食後／錠剤）と投与 1（治験薬 1：空腹時／錠剤）の比較の結果，空腹時に対する食後投与時の Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値の比（90%CI）は，それぞれ 126.49%（105.35%～151.88%），118.98%（108.54%～130.42%）及び 117.70%（107.40%～128.98%）であった．食事摂取により血漿中 binimetinib の曝露量が上昇したものの，その上昇の程度は両条件下の Cmax 及び AUC のばらつきの範囲内であった．
- 試験期間中，重篤な有害事象は認められなかった．概して，空腹時及び食後での binimetinib 40 mg（5 mg 錠×8 錠又は 5 mg [redacted]×8 [redacted]）単回経口投与の忍容性は良好であった．

2.7.6.15 An Open-Label, 2-Arm, Parallel-Group, Fixed-Sequence Study to Investigate the Influence of a Proton Pump Inhibitor (Rabeprazole) on Binimetinib or Encorafenib Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects（ARRAY-162-105 試験）（評価試験）

2.7.6.15.1 試験方法の概要

表 2.7.6.15-1 試験方法の概要（ARRAY-162-105 試験）

項目	内容
治験の標題	An Open-Label, 2-Arm, Parallel-Group, Fixed-Sequence Study to Investigate the Influence of a Proton Pump Inhibitor (Rabeprazole) on Binimetinib or Encorafenib Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects
治験実施計画書番号	ARRAY-162-105
治験実施医療機関	米国／1 施設
公表文献	なし
治験期間	治験開始日（最初の被験者の登録日）： ・ binimetinib 群：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ・ encorafenib 群：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 治験終了日：（最後の被験者の最終来院日）： ・ binimetinib 群：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ・ encorafenib 群：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 I 相
目的	主要目的： Binimetinib 45 mg 又は encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する rabeprazole 20 mg 反復経口投与の影響を検討する． 副次目的： ・ rabeprazole 存在下で binimetinib を単回投与したときの binimetinib 代謝物（AR00426032）の薬物動態を評価する． ・ encorafenib 300 mg 単剤を単回投与した場合と比較して encorafenib 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する rabeprazole 20 mg 反復経口投与の影響を検討する． ・ binimetinib 45 mg 単剤の単回投与及び rabeprazole 存在下での binimetinib 45 mg 単回投与の安全性及び忍容性を評価する． ・ encorafenib 300 mg 単剤の単回投与，encorafenib 100 mg 単剤の単回投与及び rabeprazole 存在下での encorafenib 100 mg 単回投与の安全性及び忍容性を評価する．
試験デザイン	非盲検，2 群，並行，固定順序試験
治験方法	本試験は，健康成人を対象に binimetinib 又は encorafenib を経口投与したときの薬物動態に対するプロトンポンプ阻害剤（PPI）である rabeprazole の経口投与の影響を検討する，非盲検，2 群，並行，固定順序試験であった．本試験は米国の単一施設で実施された． 本試験は 2 群（binimetinib 群又は encorafenib 群）から成り，2 期（binimetinib 群）又は 3 期（encorafenib 群）の投与期間を設けた［binimetinib 単剤及び binimetinib＋rabeprazole 又は encorafenib 単剤（2 つの異なる用量）及び encorafenib＋rabeprazole］． 本試験では非喫煙の健康成人男女 30 名が登録され，各群で 12 名の評価可能な被験者を得るために 15 名の被験者が各群に割り付けられた（Day 1）． 投与期間 1（対照薬）（Day 1～Day 4） Binimetinib 又は encorafenib 単回経口投与後の薬物動態プロファイルを評価した． ・ 被験者は，Day -1 の午後から Day 4 の朝の投与後 72 時間の予定イベント完了まで実施医療機関（CRU）に入院した．

	・ 一晩（10 時間以上）の絶食後，Day 1 に治験薬（binimetinib 45 mg 又は encorafenib 300 mg）を単回投与した． ・ binimetinib 又は encorafenib の薬物動態評価のために，Day 1 の投与前から投与後 72 時間（Day 4）にわたって血液検体を採取した． 投与期間 2（治験薬） 食後に rabeprazole 20 mg を 1 日 1 回投与（QD）する 4 日間の導入期間後，Day 8 に絶食条件下，rabeprazole を経口投与後に binimetinib 又は encorafenib を単回経口投与時の薬物動態プロファイルを評価した． ・ 被験者は，Day 4 の退院前に rabeprazole（20 mg QD，経口投与）を朝食後に投与され，翌 2 日間（Day 5 及び Day 6）同用量の rabeprazole を朝食後ほぼ同時刻に服用するように指示された．注：Day 4 の退院前の rabeprazole 投与を投与期間 2 の開始時とした． ・ 投与期間 1 と投与期間 2 の治験薬（binimetinib 又は encorafenib）の投与の間に 7 日間の休薬期間を設けた． ・ 被験者は，Day 7（rabeprazole 投与 4 日目）の朝に治験手順のため実施医療機関に再来院し，標準的な朝食を取り rabeprazole の投与を受けた．被験者はすべての手順が実施された後，退院した． ・ 被験者は，Day 7（rabeprazole 投与 4 日目）の午後に実施医療機関に再来院し，投与後 72 時間の予定イベント完了まで（Day 11 の朝まで）CRU に入院した． ・ 被験者は，一晩（10 時間以上）の絶食後，Day 8 に rabeprazole 20 mg の経口投与を受けた約 1 時間後に治験薬（binimetinib 45 mg 又は encorafenib 100 mg）の単回経口投与を受けた． ・ binimetinib 又は encorafenib の薬物動態評価のために，Day 8 の投与前から投与後 72 時間（Day 11）にわたって血液検体を採取した． 投与期間 3（対照薬，encorafenib 群のみ）（Day 1～Day 4） 単回経口投与後の encorafenib の薬物動態プロファイルを評価した． ・ 投与期間 2 と投与期間 3 の治験薬（encorafenib）投与の間に約 28 日間の休薬期間を設けた． ・ 被験者は，Day -1 の午後から Day 4 の朝の投与後 72 時間の予定イベント完了まで CRU に入院した． ・ 被験者は，一晩（10 時間以上）の絶食後，Day 1 に治験薬（encorafenib 100 mg）の単回経口投与を受けた． ・ encorafenib の薬物動態評価のために，Day 1 の投与前から投与後 72 時間（Day 4）にわたって血液検体を採取した． 被験者は，治験薬投与終了約 7 日後に追跡調査／治験終了（EOS）の手順のために CRU に再来院し，前回の来院時以降に発現した有害事象の有無が確認された．試験を中止した被験者は退院前に追跡調査／EOS の手順を終了しなければならないこととした．自宅での rabeprazole 投与中に試験を中止した被験者に対しては，追跡調査／EOS の手順を終了するために CRU に再度来院させるよう努めた． 治験スケジュールを表 2.7.6.15-2 に示した．
被験者数	計画時及び分析時： 30 名の被験者を登録予定とし，30 名を登録した．そのうち各 15 名を binimetinib 群及び encorafenib 群にそれぞれ割り付けた． Binimetinib 群 Binimetinib 群に割り付けた後，投与が終了した 15 名すべての被験者を binimetinib 群の薬物動態及び統計解析の評価の対象とした．治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 15 名すべての被験者を安全性の評価の対象とした． Encorafenib 群 Encorafenib 群の被験者（本群に割り付けられた 15 名の被験者のうち，15，11 及び 10 名がそれぞれ encorafenib 300 mg 単剤，encorafenib 100 mg＋rabeprazole 及び encorafenib 100 mg 単剤の投与を受けた）から得られたすべてのデータを薬物動態の評価の対象とした．割り付け後，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 15 名すべての被験者を安全性の評価の対象とした．
対象	健康成人

選択基準	以下のすべての選択基準を満たす者を登録した. 1. スクリーニング時に 19～60 歳の健康な成人男女 2. 治験薬投与開始前に 3 カ月以上ニコチン含有製品の使用歴がない非喫煙者 3. スクリーニング時の体格指数（BMI）≧18.0 kg/m^2 及び≦32.0 kg/m^2，かつ全体重＞50 kg（＞110 lbs）及び＜113.6 kg （＜250 lbs） 4. 既往歴，身体的検査，眼科学的検査，臨床検査プロファイル，バイタルサイン及び心電図が臨床的に重要でないと実施医療機関の医師により判断された医学的に健康な者 5. マルチゲート（MUGA）スキャン又は心エコー及び心電図による評価で適正な心機能を示す者 a. 左室駆出率：≧50% b. QTcF 間隔の 3 回測定した平均値：≦480 ms 6. スクリーニング時のバイタルサインが以下の範囲内である者 a. 収縮期血圧：≧90 mmHg 及び≦140 mmHg（座位） b. 拡張期血圧：≧40 mmHg 及び≦90 mmHg（座位） c. 脈拍数：≧40 回／分（bpm）及び≦99 回／分（bpm）（座位） d. 以下に示す基準により起立性低血圧症（立位）が認められない被験者 ・ 収縮期血圧の＞20 mmHg の下降又は拡張期血圧の＞10 mmHg の下降及び脈拍数の＞20 bpm の上昇 ・ バイタルサインを問わない起立性低血圧の臨床所見／症状（めまい，失神など） 7. 治験薬の投与開始 6 カ月以上前に以下に示すいずれかの女性避妊手術を受けた妊娠する可能性のない女性 a. 子宮鏡下避妊術 b. 両側卵管結紮術又は両側卵管摘出術 c. 子宮摘出術 d. 両側卵巣摘出術［卵胞刺激ホルモン（FSH）値による確認を実施］ 又は閉経後の女性で，治験薬の投与開始前に 2 年以上の無月経及び閉経状態に一致する血清 FSH 値を示した者 8. 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 90 日までの間に殺精子剤とともにコンドームを使用する又は性交を控えることに同意し，かつこの期間中に妊娠させない又は精子を提供しないことに同意した精管切除していない男性．治験薬投与開始から治験薬投与終了後 90 日までの間に精液を介した治験薬の送達を避けるために，性交中にコンドームを使用することに同意した精管切除した男性 9. 経口薬の投与が可能な者 10. 同意説明文書の内容を理解し，治験実施計画書を自主的に遵守する意思及び能力がある者
除外基準	以下のいずれかの基準に該当する者は除外した. 1. スクリーニング来院時に精神的若しくは法的に意思決定能力がなかった又は重大な情緒的問題があった者若しくは治験実施中にそれらが予期された者 2. 臨床的に重要な医学的若しくは精神医学的状態又は疾患の既往歴若しくは所見を有すると実施医療機関の医師により判断された者 3. 治験の結果の解釈を妨げる可能性又は治験への参加により被験者に更なるリスクがもたらされる可能性があると実施医療機関の医師により判断された疾患の既往歴を有する者 4. 治験薬若しくはその類縁化合物に対する過敏反応又は特異的反応の既往歴又は所見を有する者 5. 治験薬の吸収に影響を与える可能性のある状態（吸収不良症候群，炎症性腸疾患，胃切除，胃出血，胃バイパスなど）を有する者 6. 妊娠する可能性のある女性 7. 妊娠中又は授乳中の女性 8. スクリーニング時又は各入院時に尿中薬物又は尿中アルコール検査で陽性を示した者 9. 治験薬の投与開始前 2 年以内にアルコール中毒若しくは薬物乱用の既往歴

	又は所見を有する者 10. 治験薬の投与開始前 6 カ月以内に 7 杯／週（女性）又は 14 杯／週（男性）を超える定期的な飲酒を行った者（1 杯＝ワイン 5 oz.，ビール 12 oz.，蒸留酒 1.5 oz.） 11. スクリーニング時の尿中コチニン検査で陽性を示した者 12. スクリーニング時のヒト免疫不全ウイルス，B 型肝炎ウイルス表面抗原又は C 型肝炎ウイルス検査で陽性を示した者 13. 治験薬の投与開始前 7 日以内に活動性感染症状又は発熱性疾患（消化管，気管支肺，泌尿など）の所見を有する者 14. 治験薬の投与開始前 14 日から治験中にかけて，処方薬，市販薬，ビタミン類，PPI，H2 拮抗薬若しくは制酸剤などの医薬品，生薬及び栄養補助食品，並びにグレープフルーツ／グレープフルーツ含有製品の使用を控えることができない又は使用が見込まれる者．なお，ホルモン補充療法の実施は許容した．試験期間中のアセトアミノフェン（24 時間につき 1 g まで）及びイブプロフェン（24 時間につき 800 mg まで）の使用は許容した． 15. 治験薬の投与開始前 28 日以内及び治験中に治験に適さない食事を摂取したと実施医療機関の医師により判断された者 16. 治験薬の投与開始前 56 日以内に献血を行った又は大量に失血した者 17. 治験薬の投与開始前 7 日以内に血漿供血を行った者 18. 治験薬の投与開始前 28 日以内に別の治験に参加した者．28 日間とは前試験の最終予定採血日又は投与日のいずれか遅い日から本試験の投与期間 1 の Day 1 までの期間とした． 19. 深夜勤務の者 20. 網膜静脈閉塞症（RVO）の既往歴又は所見を有する若しくは 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） 21. ギルバート症候群の既往歴又は所見を有する者
被験薬 用量及びロット番号	binimetinib 15 mg 錠剤 ロット番号：DP-ARR15-103-A（Novartis 社製造，Array Biopharma Inc 社供給） encorafenib 100 mg カプセル剤 ロット番号：DP-ARR15-104-A（Novartis 社製造，Array Biopharma Inc 社供給） rabeprazole 20 mg 剤 ロット番号：2R3024（TEVA Pharmaceutical Industries Ltd 社製造）
投与方法	Binimetinib は投与期間 1 及び 2 の両投与期間ともに 45 mg を単回経口投与した．Encorafenib は投与期間 2 及び 3 に 100 mg を，投与期間 1 に 300 mg を単回経口投与した．Binimetinib 及び encorafenib はすべての投与期間で空腹時に投与された．各群の投与期間 2 では，rabeprazole 20 mg QD を Day 4～Day 8 で反復経口投与したうえで，Day 8 の Hour 0 に binimetinib 又は encorafenib を併用投与した．Day 4～Day 7 では朝食後に rabeprazole を投与し，Day 8 では一晩絶食した後 binimetinib 又は encorafenib の投与 1 時間前（Hour -1）に rabeprazole を投与した．被験者は Day 5 及び Day 6 に rabeprazole を自己投与した．すべての治験薬は割り振られた投与スケジュールに従って約 240 mL の水とともに経口投与した．
治験期間	各被験者の総試験期間は，binimetinib 群では約 6 週間，encorafenib 群では約 12 週間であった．Binimetinib 群の試験期間は，4 週間のスクリーニング期間（Day -28～Day -1），7 日間の休薬期間（投与期間 1 の投与後 3 日間の実施医療機関入院及び投与期間 2 開始前の 4 日間）で分けられた 2 つの binimetinib 投与期間及び投与終了約 7 日後の追跡調査／EOS の検査のための来院から構成された．Encorafenib 群の治験期間は，3 用量の encorafenib 投与期間及び投与終了約 7 日後の追跡調査／EOS の手順のための来院から構成された．投与期間 1 と 2 の間に 7 日間の休薬期間（投与期間 1 の投与後 3 日間の実施医療機関入院及び投与期間 2 の encorafenib 投与開始前の 4 日間）及び投与期間 2 と 3 の間に 29 日間の休薬期間（投与期間 2 の投与後 3 日間の実施医療機関入院及び投与期間 3 開始前の 26 日間）を設けた．
併用療法	治験薬の投与開始 14 日前から治験中にかけて，処方薬，市販薬，ビタミン類，

	PPI，H2 拮抗薬若しくは制酸剤などの医薬品，生薬及び栄養補助食品を使用した被験者はいなかった．ホルモン補充療法は禁止併用療法の対象外とした．治験中のアセトアミノフェン（24 時間につき 1 g まで）及びイブプロフェン（24 時間につき 800 mg まで）の使用は許容した．アセトアミノフェン／イブプロフェンは Day 1 及び Day 8 の binimetinib 又は encorafenib の投与前後 2 時間以内に服用しないこととした．
評価基準	薬物動態： 規定の採血時点にてすべての被験者から採血し，血漿中 binimetinib，AR00426032 及び encorafenib の濃度を測定した． 血漿中 binimetinib，その代謝物 AR00426032 及び encorafenib 濃度より，適宜 AUC8h，AUC12h，AUClast，AUCinf，AUC%extrap，Cmax，Tmax，kel，T1/2 などのノンコンパートメントモデル解析による薬物動態パラメータを算出した．Tlast の算出は血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の Tlast を算出した．また，血漿中 encorafenib に対してのみ薬物動態パラメータを適宜投与量で補正し（AUC8h/Dose，AUC12h/Dose，AUClast/Dose，AUCinf/Dose 及び Cmax/Dose），encorafenib 群の異なる投与期間に投与された 100 mg と 300 mg の用量間でこれらのパラメータを直接比較できるようにした．血漿中 binimetinib 及び encorafenib の CL/F 及び Vz/F を適宜評価した．Binimetinib 群及び encorafenib 群で別々に薬物動態解析を実施した． 安全性： 有害事象，身体的検査，眼科学的検査（眼圧検査，スネレン視力検査など），バイタルサイン，12 誘導心電図，心エコー及び臨床検査を評価し，安全性を確認した． 有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA） ver. 18.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，米国国立がん研究所（NCI）-有害事象共通用語規準（CTCAE） ver. 4.03 を用いて評価した．
統計的手法	薬物動態： <u>Binimetinib 群</u> 血漿中 binimetinib 及びその代謝物 AR00426032 濃度を一覧表に示し，被験者数（n），算術平均値（Mean），標準偏差値（SD），変動係数（CV%），平均値の標準誤差（SEM），最小値，中央値，最大値，幾何平均値（GM），幾何変動係数（GCV），95%信頼区間（CI）などの要約統計量を投与ごと，採血時点ごとに算出した． 血漿中 binimetinib 及び AR00426032 の薬物動態パラメータ（必要に応じて AUC8h，AUC12h，AUClast，AUCinf，AUC%extrap，Cmax，Tmax，kel，T1/2，Tlast，CL/F 及び Vz/F）を投与ごとに一覧表に示し，要約統計量（n，Mean，SD，CV%，SEM，最小値，中央値，最大値，GM，GCV 及び 95% CI）を用いて要約した． 主要評価項目： 血漿中 binimetinib の曝露薬物動態パラメータ（AUC8h，AUC12h，AUClast，AUCinf 及び Cmax）を対数変換し，投与（binimetinib＋rabeprazole 又は binimetinib 単剤）を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルにより解析した．主要評価項目を評価するため，血漿中 binimetinib の AUC8h，AUC12h，AUClast，AUCinf 及び Cmax の薬物動態パラメータに対する投与間（binimetinib＋rabeprazole と binimetinib 単剤）の差及び対応する両側 90%CI を上記モデルより算出した．これらの値は指数変換して点推定値［元のスケールで表した幾何平均値の比（GMR）とその 90%CI］を算出した．幾何平均値の比は対照群（binimetinib 単剤）に対する相対比率（%）で示した．仮説検定は計画しなかった．また，ノンパラメトリック法を用いて血漿中 binimetinib の Tmax の中央値の差（投与効果）及び対応する 90%CI を算出した． 副次評価項目： 副次評価項目を評価するため，血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータ（AUC8h，AUC12h，AUClast，AUCinf 及び Cmax）を対数変換し，血漿中 binimetinib と同様のモデルを用いて分析を実施した．仮説検定は計画しなかった．また，血漿中 binimetinib と同様にノンパラメトリック Tmax 分析を

	実施した． Encorafenib 群 Binimetinib 群と同様に，血漿中 encorafenib 濃度及び薬物動態パラメータ（必要に応じて AUC8h，AUC12h，AUClast，AUCinf，AUC%extrap，Cmax，Tmax，kel，T1/2，CL/F，Vz/F，AUC8h/Dose，AUC12h/Dose，AUClast/Dose，AUCinf/Dose 及び Cmax/Dose）を各投与に対し別々に一覧表に示し，要約統計量（n，Mean，SD，CV%，SEM，最小値，中央値，最大値，GM，GCV 及び 95%CI）を算出した． 主要評価項目（encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与と encorafenib 100 mg 単剤投与の比較）： 主要評価項目を評価するため，血漿中 encorafenib の曝露薬物動態パラメータ（AUC8h，AUC12h，AUClast，AUCinf 及び Cmax）を対数変換し，binimetinib 群と同様のモデルを用いて別々に分析を実施した．投与間（encorafenib 100 mg＋rabeprazole と encorafenib 100 mg 単剤）の差及び対応する両側 90%CI を上記モデルより算出した．これらの値を指数変換して元のスケールで表した GMR と対応する 90%CI を算出した．幾何平均値の比は対照群（encorafenib 100 mg 単剤）に対する相対比率（%）で示した．仮説検定は計画しなかった．また，binimetinib 群と同様にノンパラメトリック Tmax 分析を実施した． 副次評価項目（encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与と encorafenib 300 mg 単剤投与の比較）： 副次評価項目を評価するため，投与量で補正した血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（AUC8h/Dose，AUC12h/Dose，AUClast/Dose，AUCinf/Dose 及び Cmax/Dose）を対数変換し，binimetinib 群と同様のモデルを用いて別々に分析を実施した．投与間（encorafenib 100 mg＋rabeprazole と encorafenib 300 mg 単剤）の差及び対応する両側 90%CI を上記モデルより算出した．これらの値を指数変換して元のスケールで表した GMR と対応する 90%CI を算出した．幾何平均値の比は対照群（encorafenib 300 mg 単剤）に対する相対比率（%）で示した．仮説検定は計画しなかった．また，binimetinib 群と同様にノンパラメトリック Tmax 分析を実施した． Post-hoc 探索的解析（encorafenib 100 mg 単剤投与と encorafenib 300 mg 単剤投与の比較）： さらに，encorafenib 100 mg 投与と encorafenib 300 mg 投与を比較した．投与量で補正した血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータ（AUC8h/Dose，AUC12h/Dose，AUClast/Dose，AUCinf/Dose 及び Cmax/Dose）を対数変換し，binimetinib 群と同様のモデルを用いて別々に分析を実施した．投与間（encorafenib 100 mg 単剤と encorafenib 300 mg 単剤）の差及び対応する両側 90%CI を上記モデルより算出した．これらの値を指数変換して元のスケールで表した GMR と対応する 90%CI を算出した．幾何平均値の比は対照群（encorafenib 300 mg 単剤）に対する相対比率（%）で示した．仮説検定は計画しなかった．また，binimetinib 群と同様にノンパラメトリック Tmax 分析を実施した． 安全性： Binimetinib 群及び encorafenib 群のすべての安全性のデータをそれぞれ一覧表に示した．有害事象は，MedDRA ver. 18.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した． 有害事象が報告された被験者数及び有害事象数を投与群及び全群別に器官別大分類（SOC）の基本語（PT）ごとに要約した．安全性データは投与群及び測定ポイント別に要約した．定量的安全性データについては要約統計量（平均値，SD，最小値，中央値，最大値及び n）を算出し，定性的安全性データについては頻度を集計し分類した．臨床検査，バイタルサイン及び心電図の実測値及びベースライン値からの変化を記述的に要約した．推測統計は実施しなかった．

表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（ARRAY-162-105 試験）

Study Procedures [a]	Screen [b]	Treatment Period 1 and 3 (Day -1 through Day 4) [c]																		
Days →	-28 to -1	-1	1													2		3	4 [c]	FU/ EOS[q]
Hours →		C-1 [d]	Pre-dose	-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48	72	
Administrative Procedures																				
Informed Consent	X																			
Inclusion/Exclusion	X	X																		
Medical History	X																			
Safety Evaluations																				
Physical Examination [e]	X	X																		X[q]
Height	X																			
Weight	X	X																		
Vital Signs (HR & BP)			X [t]				X		X				X			X			X[l]	X[q]
Vital Signs (RR & T)	X		X [f]																	
Orthostatic Vital Signs (HR & BP)	X																			X[q]
Triplicate 12-Lead ECG [g]	X		X [t]				X													X[q]
Ophthalmic Examination [h]	X																			X[q]
MUGA/ECHO	X																			X[q]
Hem, Chem, and UA [i]	X	X																		X[q]
Serum Preg Test (for ♀ only)	X	X																		
Serum FSH (for postmenopausal ♀ only)	X																			
Urine Drug and Alcohol Screen	X	X																		
HIV/Hepatitis Screen	X																			
Urine Cotinine	X																			
AE Monitoring										X										
ConMeds Monitoring	X									X										
Study Drug Administration / PK																				
Binimetinib Administration [j]					X															
Encorafenib Administration [j]					X															
Rabeprazole Administration at CRU																			X [k]	
Binimetinib or Encorafenib PK Blood Collection			X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X [l]	
Other Procedures																				
Confinement in the CRU		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Visit	X																			X

表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（ARRAY-162-105 試験）（続き 1）

Study Procedures [a]	Treatment Period 2 (Day 4 through Day 11) [c]																			FU/ EOS [m]
Days →	5-6	7		8												9		10	11	
Hours →		AM	C-I [d]	Pre-dose	-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	36	48	72	
Safety Evaluations																				
Physical Examination [e]			X																	X [n]
Vital Signs (HR & BP)				X				X		X				X			X			X [n]
Vital Signs (RR & T)				X																X [n]
Triplicate 12-Lead ECG [g]				X				X												X [n]
Ophthalmic Examination [h]																				X [n]
MUGA/ECHO																				X [n]
Hem, Chem, and UA [i]		X[f]																		X [n]
Serum Preg Test (for ♀ only)		X[f]																		X [n]
Urine Drug and Alcohol Screen			X																	
AE Monitoring	X																			
ConMeds Monitoring	X																			
Study Drug Administration / PK																				
Binimetinib Administration [j]						X														
Encorafenib Administration [j]						X														
Rabeprazole Administration at CRU		X [o]			X															
Rabeprazole Administration at Home [p]	X																			
Binimetinib or Encorafenib PK Blood Collection				X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Other Procedures																				
Confinement in the CRU			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Return Visits		X																		X

表 2.7.6.15-2　治験スケジュール（ARRAY-162-105 試験）（続き 2）

a. For details on Procedures, refer to Section 11 of the protocol.
b. Screening occurred from Days -28 to -1.
c. Treatment Period 1 concluded following the 72-hour PK sample on Day 4. The first dose of rabeprazole prior to check-out on Day 4 represents the start of Treatment Period 2. Treatment Period 3 begins on Day -1.
d. Subjects were admitted to the CRU the day prior to dosing of binimetinib or encorafenib, at the time indicated by the CRU.
e. A full physical examination was performed at screening and at the FU/EOS visit. A symptom-driven physical examination was performed at other scheduled times (i.e., each check-in), and may have been performed at other times, at the PI's discretion
f. Was performed within 24 hours prior to dosing.
g. All ECGs were triplicate 10-second, 12-lead ECGs. Pre-dose ECGs was taken within 24 hours prior to study drug administration. Timing and recording technique for ECGs was standardized for all subjects. Subjects were required to lie quietly in a supine position with minimal movement and minimal exposure to noise and other environmental stimuli for at least 10 minutes prior to and 5 minutes during the ECG extraction window to allow for quality ECG extraction. All 3 ECG extractions in a triplicate occurred in a 5-minute time window.
h. All subjects at screening. If clinically indicated during the study, an unscheduled assessment was conducted at any time.
i. Samples for serum chemistry were obtained following a fast of at least 8 hours, however, in case of dropouts or rechecks, subjects may not have fasted for 8 hours before the serum chemistry sample was taken.
j. Subjects were assigned to either the binimetinib or encorafenib arm on Day 1.
k. For Treatment Period 1 only, after the PK blood draw(s), subjects were provided a standard breakfast after which they received a dose of rabeprazole and were released from the CRU after receiving an appropriate quantity of rabeprazole tablets to be administered at home on Days 5 and 6.
l. Prior to breakfast and for Treatment Period 1 only, prior to rabeprazole dosing.
m. Subjects returned to the CRU approximately 7 days after the last dose of study drug(s) for FU/EOS procedures, and to determine if any AE occurred since the last study visit. Subjects who terminated the study early were required to complete the FU/EOS procedures prior to being released. For subjects who terminated the study early during home dosing, an attempt was made to ensure their return to the CRU to complete the FU/EOS procedures.
n. Was performed at the FU/EOS visit or upon early termination from the study.
o. Was administered after a standard breakfast.
p. Following the first dosing of rabeprazole and prior to release from the CRU on Day 4, subjects received an appropriate quantity of rabeprazole 20 mg delayed-release tablets in a properly labeled container for self-administration by subjects at home on the mornings of Days 5 and 6, after breakfast, at approximately the same time each day (approximately the same time as the first dose on Day 4). Subjects were given diaries to record the time of self-administered doses and whether the dose was administered after breakfast. Subjects returned the container (empty or not) and their diary at the next visit. Home dosing was monitored via attempted phone calls as subjects were reminded to take their study drug and queried about the occurrence of AEs.
q. For Treatment Period 3 (encorafenib arm only). To be performed at the FU/EOS visit.

Abbreviations: ♀ = Female, AE = Adverse events, AM = Ante Meridiem, BP = Blood pressure, Chem = Serum chemistry, C-I = Check-in, CRU = Clinical research unit, ConMeds = Concomitant medication, ECG = Electrocardiogram, EOS = End of Study, FSH = Follicle-stimulating hormone, FU = Follow-up, Hem = Hematology, HIV = Human immunodeficiency virus, HR = Heart rate, MUGA/ECHO = Multigated acquisition scan or echocardiogram, PI = Principal Investigator, PK = Pharmacokinetics, Preg = Serum pregnancy, RR = Respiration rate, Screen = Screening, T = Temperature, UA = Urinalysis.

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 9-1］

2.7.6.15.2 治験対象被験者

1） 被験者の内訳

Binimetinib 群及び encorafenib 群の被験者の内訳を，それぞれ表 2.7.6.15-3 及び表 2.7.6.15-4 に示した．

Binimetinib 群に 15 名の被験者が登録され，治験実施計画書に従い 15 名すべてに治験薬を投与し，すべての投与を終了した．

Encorafenib 群に 15 名の被験者が登録され，治験実施計画書に従い 10 名がすべての治験薬投与を終了した．5 名が encorafenib 群の治験薬投与を中止した（4 名が被験者の意向により中止，1 名が有害事象のため実施医療機関の医師の判断により中止）が，新たな被験者の登録は行わなかった．

表 2.7.6.15-3 被験者の内訳：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）

	Arm
Disposition	**Binimetinib**
Dosed	15 (100%)
Completed	15 (100%)
Discontinued Early	0 (0%)
Binimetinib Arm: Single oral doses of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Days 1 and 8 and multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8 Source: Table 14.1.1 Program: /CA17573/sas_prg/stsas/Intext/t_disp.sas [redacted]20[redacted] 14:45	

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 10-1］

表 2.7.6.15-4 被験者の内訳：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）

	Arm	
Disposition	**Encorafenib**	**Overall Study (Binimetinib + Encorafenib Arms)**
Dosed	**15 (100%)**	**30 (100%)**
Completed	**10 (67%)**	**25 (83%)**
Discontinued Early	**5 (33%)**	**5 (17%)**
Adverse Event	**1 (7%)**	**1 (3%)**
Subject Choice	**4 (27%)**	**4 (13%)**
Encorafenib Arm = Single oral dose of 300 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (1st administration), single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 8 (2d administration) with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8, and single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (3d administration). Under Overall Study column the summary of the combined data of binimetinib and encorafenib arms is presented Source: Table 14.1.3 Program: /CA17573/sas_prg/stsas/Intext/t_disp_2.sas [redacted]20[redacted] 12:17		

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 10-2］

2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

Binimetinib 群及び encorafenib 群の人口統計学的特性の要約を，表 2.7.6.15-5 及び表 2.7.6.15-6 にそれぞれ示した．

年齢の中央値は binimetinib 群で 47.0 歳，encorafenib 群で 36.0 歳であった．白人の割合は binimetinib 群で 73%（11/15 名），encorafenib 群で 53%（8/15 名）であった．

表 2.7.6.15-5 人口統計学的特性の要約：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）

		Arm
Trait	**Category/Statistics**	**Binimetinib**
Gender	Female	4 (27%)
	Male	11 (73%)
Race	Black or African American	4 (27%)
	White	11 (73%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	15 (100%)
Age (yrs)	N	15
	Mean	42.1
	SD	14.70
	Median	47.0
	Minimum	21
	Maximum	59
Weight (kg)	N	15
	Mean	78.05
	SD	15.426
	Median	73.30
	Minimum	51.1
	Maximum	102.5
Height (cm)	N	15
	Mean	172.1
	SD	9.15
	Median	172.0
	Minimum	153
	Maximum	184
BMI (kg/m^2)	N	15
	Mean	26.257
	SD	4.0742
	Median	27.670
	Minimum	19.59
	Maximum	30.89

Binimetinib Arm: Single oral doses of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Days 1 and 8 and multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
BMI = Body mass index
Age is calculated at the time of dosing

Source: Table 14.1.2
Program: /CA17573/sas_prg/stsas/Intext/t_dem.sas [redacted] 14:45

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-1］

表 2.7.6.15-6　人口統計学的特性の要約：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）

		Arm	
Trait	Category/Statistics	Encorafenib	Overall Study (Binimetinib + Encorafenib Arms)
Gender	Female	4 (27%)	8 (27%)
	Male	11 (73%)	22 (73%)
Race	Black or African American	7 (47%)	11 (37%)
	White	8 (53%)	19 (63%)
Ethnicity	Hispanic or Latino	1 (7%)	1 (3%)
	Not Hispanic or Latino	14 (93%)	29 (97%)
Age* (yrs)	n	15	30
	Mean	38.1	40.1
	SD	12.95	13.77
	Median	36.0	42.0
	Minimum	19	19
	Maximum	56	59
Weight (kg)	n	15	30
	Mean	78.21	78.13
	SD	11.664	13.438
	Median	78.70	77.70
	Minimum	58.5	51.1
	Maximum	95.4	102.5
Height (cm)	n	15	30
	Mean	172.3	172.2
	SD	10.07	9.45
	Median	173.0	172.5
	Minimum	147	147
	Maximum	190	190
BMI (kg/m²)	n	15	30
	Mean	26.264	26.260
	SD	2.6521	3.3777
	Median	27.150	27.155
	Minimum	20.78	19.59
	Maximum	31.34	31.34

Encorafenib Arm = Single oral dose of 300 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (1st administration), single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 8 (2d administration) with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8, and single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (3d administration).
BMI = Body mass index
Age is calculated at the time of dosing
Under Overall Study column the summary of the combined data of binimetinib and encorafenib arms is presented

Source: Table 14.1.4
Program: /CA17573/sas_prg/stsas/Intext/t_dem_2.sas [redacted]20[redacted]12:16

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-2］

3)　治験薬の投与状況

（1）　Binimetinib 群

治験実施計画書に従い 15 名の被験者すべてに以下に示す治験薬を投与した．

- binimetinib 単剤投与：Day 1 の Hour 0 に binimetinib 45 mg を単回経口投与した．
- binimetinib＋rabeprazole 併用投与：Day 4～Day 8 に rabeprazole 20 mg QD を反復経口投与したうえで，Day 8 の Hour 0 に binimetinib 45 mg を単回経口投与した．

（2） Encorafenib 群

治験実施計画書に従い被験者に以下に示す治験薬を投与した.

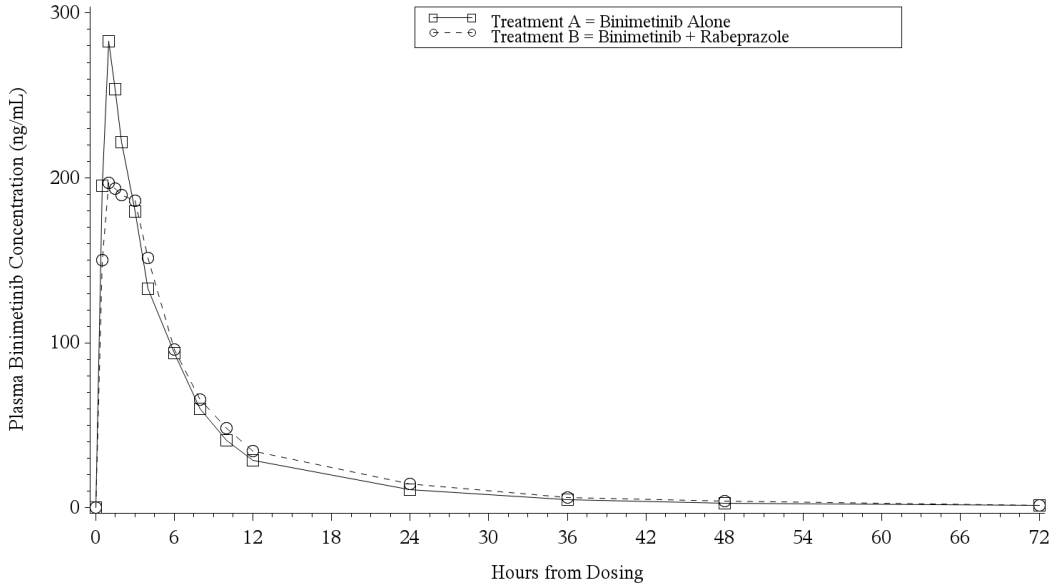
- encorafenib 300 mg 単剤投与（15 名）：Day 1 の Hour 0 に encorafenib 300 mg を単回経口投与した.
- encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与（11 名）：Day 4～Day 8 に rabeprazole 20 mg QD を反復経口投与したうえで，Day 8 の Hour 0 に encorafenib 100 mg を単回経口投与した.
- encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与（3 名，治験薬投与中止）：Day 4～Day 7（1 名）又は Day 4～Day 6（2 名）に rabeprazole 20 mg QD を反復経口投与したうえで，Day 8 の Hour 0 に encorafenib 100 mg を単回経口投与した.
- encorafenib 100 mg 単剤投与（10 名）：投与期間 3 の Day 1 の Hour 0 に encorafenib 100 mg を単回経口投与した.

2.7.6.15.3 薬物動態の結果

1） Binimetinib

Binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 binimetinib 濃度の推移を図 2.7.6.15-1 に示した.

図 2.7.6.15-1　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の平均血漿中 binimetinib 濃度の推移（ARRAY-162-105 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Figure 11-1］

Binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole （20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.15-7 に示した.

表 2.7.6.15-7　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole （20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-162-105 試験）

	Binimetinib Alone		Binimetinib + Rabeprazole	
Pharmacokinetic Parameters	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	n
AUC0-8 (ng*hr/mL)	1109 (29.8)	15	1050 (26.1)	15
AUC0-12 (ng*hr/mL)	1278 (28.2)	15	1241 (26.4)	15
AUC0-last (ng*hr/mL)	1642 (25.9)	15	1696 (30.1)	15
AUC0-inf (ng*hr/mL)	1679 (25.9)	15	1750 (29.3)	15
AUC%extrap (%)	2.197 ± 1.1565	15	3.053 ± 2.7093	15
Cmax (ng/mL)	306.6 (41.7)	15	253.1 (30.9)	15
Tmax (hr)	1.080 (0.511, 3.00)	15	0.9997 (0.501, 4.00)	15
Tlast (hr)	48.00 (24.0, 72.1)	15	48.01 (24.0, 72.0)	15
Kel (1/hr)	0.08084 ± 0.027763	15	0.07153 ± 0.027752	15
T1/2 (hr)	9.380 ± 2.6026	15	11.30 ± 4.8535	15
CL/F (L/hr)	27.63 ± 7.2125	15	26.72 ± 7.7555	15
Vz/F (L)	364.0 ± 111.47	15	428.1 ± 211.17	15

Binimetinib Alone: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 1
Binimetinib + Rabeprazole: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 8 co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
Tmax and Tlast are presented as Median (Minimum, Maximum).
AUC%extrap, Kel, T1/2, CL/F, and Vz/F are presented as Mean ± SD.

Source: Tables 14.2.1.3 and 14.2.1.4
Program: /CA17573/sas_prg/pksas/intext-pk-tables.sas [redacted]20[redacted] 14:23

AUC0-8 = AUC8h，AUC0-12 = AUC12h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-3］

Binimetinib＋rabeprazole 併用投与後の血漿中 binimetinib の曝露量は binimetinib 単剤投与後と同程度であった．Binimetinib 単剤投与後と比較して binimetinib＋rabeprazole 併用投与後の binimetinib の Tmax の中央値は約 1 時間で同程度であったが，Cmax は rabeprazole 存在下では低下した．また，T1/2 の算術平均値は両投与間で同様であり，binimetinib＋rabeprazole の併用投与後の算術平均値は 11.30 時間，binimetinib 単剤投与後は 9.38 時間であった．

Binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後に対する binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-8 に示した．

表 2.7.6.15-8　binimetinib 単剤投与時に対する binimetinib＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 binimetinib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）

	Binimetinib + Rabeprazole (Test)		Binimetinib Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	Confidence Intervals 90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC0-8 (ng*hr/mL)	1050	15	1109	15	94.68	84.03 - 106.68	18.72
AUC0-12 (ng*hr/mL)	1241	15	1278	15	97.11	85.86 - 109.84	19.33
AUC0-last (ng*hr/mL)	1696	15	1642	15	103.27	92.01 - 115.92	18.10
AUC0-inf (ng*hr/mL)	1750	15	1679	15	104.22	93.01 - 116.77	17.83
Cmax (ng/mL)	253.1	15	306.6	15	82.56	69.23 - 98.44	27.89

Binimetinib Alone: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 1
Binimetinib + Rabeprazole: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 8 co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis.

Source: Table 14.2.1.6
Program: /CA17573/sas_prg/pksas/intext-stats-tables-mixed.sas [redacted]20[redacted] 14:22

AUC0-8 = AUC8h，AUC0-12 = AUC12h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-4］

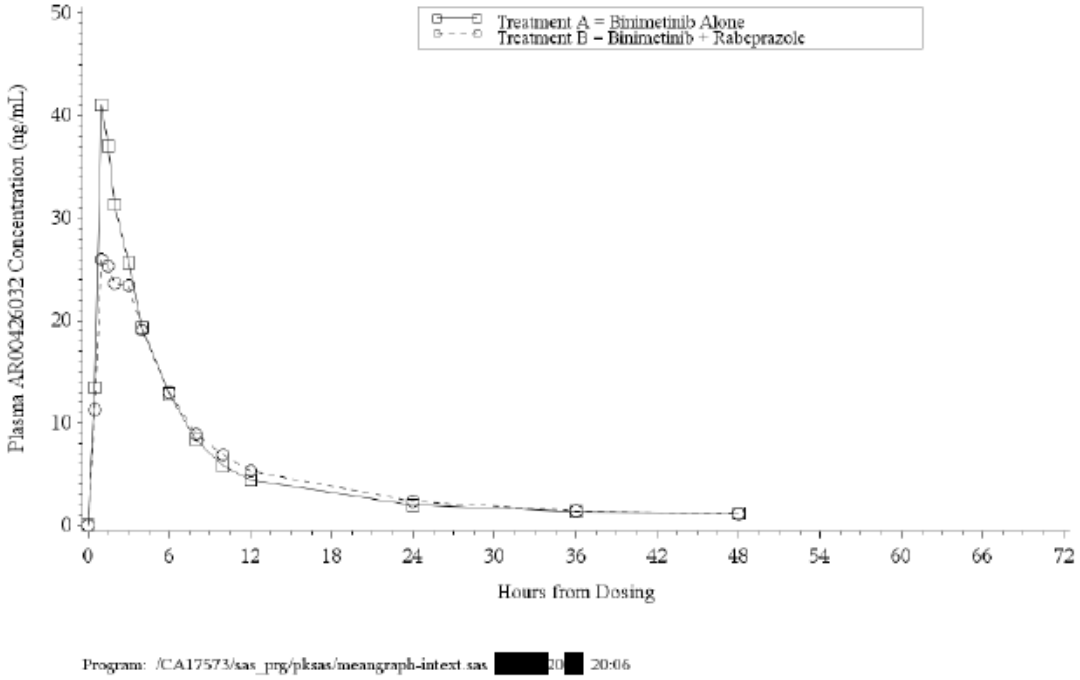
Binimetinib 単剤投与時及び binimetinib＋rabeprazole 併用投与時で比較した結果，binimetinib の AUC に対する rabeprazole 併用の影響は認められなかった．一方，binimetinib 単剤投与時と比較して，binimetinib＋rabeprazole 併用投与時の binimetinib の Cmax は約 17%低下した．

Binimetinib の Tmax の差［（binimetinib＋rabeprazole）－binimetinib 単剤］の中央値及び 90%CI は-0.0012（-0.4945，0.6592），並びに P 値は 0.9780 であった．これらの結果から両投与群の binimetinib の Tmax に有意な差は認められないことが示された．

2)　AR00426032

Binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 AR00426032 濃度の推移を図 2.7.6.15-2 に示した．

図 2.7.6.15-2　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の平均血漿中 AR00426032 濃度の推移（ARRAY-162-105 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Figure 11-4］

Binimetinib＋rabeprazole 併用投与後及び binimetinib 単剤投与後の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.15-9 に示した．

表 2.7.6.15-9　binimetinib（45 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び binimetinib（45 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-162-105 試験）

	Binimetinib Alone		Binimetinib + Rabeprazole	
Pharmacokinetic Parameters	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	n
AUC0-8 (ng*hr/mL)	148.8 (37.3)	15	132.6 (23.6)	15
AUC0-12 (ng*hr/mL)	173.0 (35.1)	15	160.5 (22.0)	15
AUC0-last (ng*hr/mL)	214.0 (33.0)	15	213.8 (31.1)	15
AUC0-inf (ng*hr/mL)	238.0 (29.2)	15	235.2 (30.0)	15
AUC%extrap (%)	9.974 ± 5.0532	15	9.056 ± 3.2180	15
Cmax (ng/mL)	40.39 (57.5)	15	30.59 (38.8)	15
Tmax (hr)	1.199 (0.511, 3.00)	15	1.493 (0.517, 4.00)	15
Tlast (hr)	24.01 (12.0, 48.0)	15	36.00 (12.0, 48.0)	15
Kel (1/hr)	0.09314 ± 0.062619	15	0.08967 ± 0.062705	15
T1/2 (hr)	9.983 ± 5.3523	15	10.45 ± 5.7652	15

Binimetinib Alone: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 1
Binimetinib + Rabeprazole: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 8 co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
Tmax and Tlast are presented as Median (Minimum, Maximum).
AUC%extrap, Kel, and T1/2 are presented as Mean ± SD.

Source: Tables 14.2.2.3 and 14.2.2.4
Program: /CA17573/sas_prg/pksas/intext-pk-tables2.sas [redacted]20[redacted] 14:21

AUC0-8 = AUC8h，AUC0-12 = AUC12h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-5］

Binimetinib＋rabeprazole 併用投与後の AR00426032 の AUC は binimetinib 単剤投与後と同程度であった．AR00426032 の Tmax の中央値は両投与間で同程度であり，binimetinib＋rabeprazole 併用投与後で 1.49 時間，binimetinib 単剤投与後で 1.20 時間であった．また，binimetinib＋rabeprazole 併用投与後の Cmax の幾何平均値（30.59 ng/mL）は binimetinib 単剤投与後（40.39 ng/mL）と比較してやや低かった．T1/2 の算術平均値は両投与間でともに約 10 時間であった．

Binimetinib 単剤投与後に対する binimetinib＋rabeprazole 併用投与後の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-10 に示した．

表 2.7.6.15-10　binimetinib 単剤投与時に対する binimetinib＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 AR00426032 の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）

	Binimetinib + Rabeprazole (Test)		Binimetinib Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	Confidence Intervals 90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC0-8 (ng*hr/mL)	132.6	15	148.8	15	89.14	79.30 - 100.19	18.33
AUC0-12 (ng*hr/mL)	160.5	15	173.0	15	92.77	82.12 - 104.80	19.13
AUC0-last (ng*hr/mL)	213.8	15	214.0	15	99.91	87.32 - 114.31	21.17
AUC0-inf (ng*hr/mL)	235.2	15	238.0	15	98.81	87.69 - 111.33	18.72
Cmax (ng/mL)	30.59	15	40.39	15	75.74	63.17 - 90.81	28.78

Binimetinib Alone: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 1
Binimetinib + Rabeprazole: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 8 co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis.

Source: Table 14.2.2.6
Program: /CA17573/sas_prg/pksas/intext-stats-tables-mixed.sas [redacted]2([redacted] 14:22

AUC0-8 = AUC8h，AUC0-12 = AUC12h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-6］

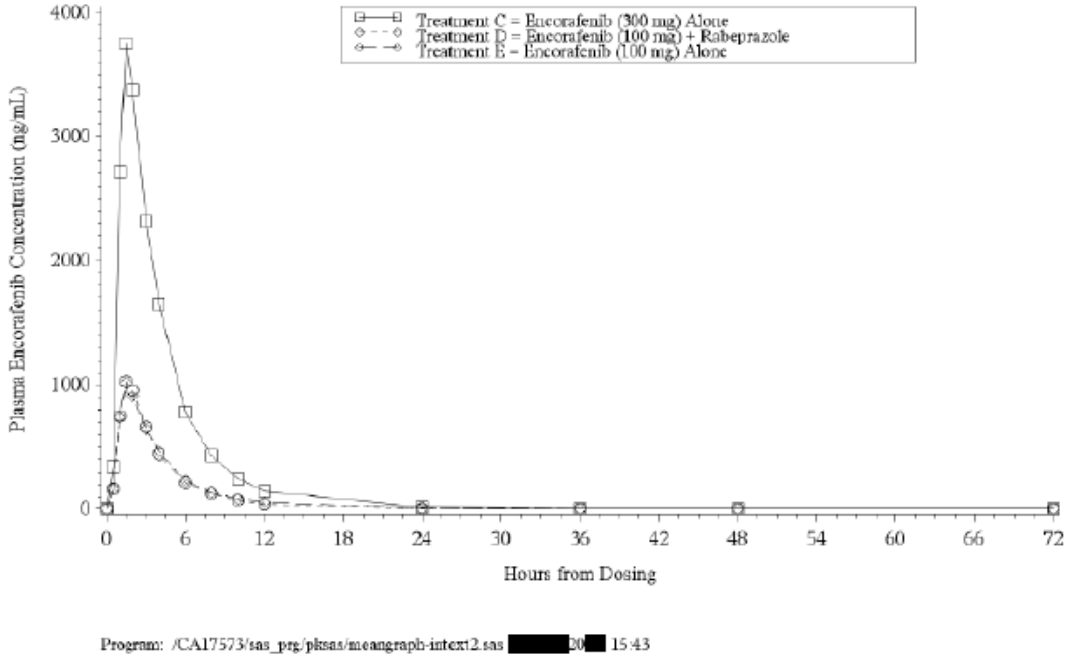
Binimetinib 単剤投与時及び binimetinib＋rabeprazole 併用投与時で比較した結果，AR00426032 の AUC に rabeprazole 併用の影響は認められなかった．一方，binimetinib 単剤投与時と比較して binimetinib＋rabeprazole 併用投与時の AR00426032 の Cmax は約 24%低かった．

AR00426032 の Tmax の差［（binimetinib＋rabeprazole）－binimetinib 単剤］の中央値及び 90%CI は-0.0011（-0.2531，0.7467），並びに P 値は 0.8040 であった．これらの結果から両投与群の AR00426032 の Tmax に有意な差は認められないことが示された．

3)　Encorafenib

Encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び encorafenib（300 mg 及び 100 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib 濃度の推移を図 2.7.6.15-3 に示した．

図 2.7.6.15-3　encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び encorafenib（300 mg 及び 100 mg，単回経口）単剤投与後の平均血漿中 encorafenib 濃度の推移（ARRAY-162-105 試験）



出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Figure 11-7］

Encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び encorafenib（300 mg 及び 100 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.15-11 に示した．

表 2.7.6.15-11　encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後及び encorafenib（300 mg 及び 100 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの要約統計量（ARRAY-162-105 試験）

	Encorafenib (300 mg) Alone		Encorafenib (100 mg) + Rabeprazole		Encorafenib (100 mg) Alone	
Pharmacokinetic Parameters	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	n
AUC0-8 (ng*hr/mL)	12580 (15.8)	15	3312 (46.0)	11	3418 (29.0)	10
AUC0-12 (ng*hr/mL)	13620 (16.5)	15	3643 (40.2)	11	3752 (30.0)	10
AUC0-last (ng*hr/mL)	14740 (18.2)	15	3991 (35.9)	11	4119 (33.4)	10
AUC0-inf (ng*hr/mL)	14800 (18.3)	15	4014 (35.7)	11	4137 (33.4)	10
AUC%extrap (%)	0.4060 ± 0.63690	15	0.5600 ± 0.49857	11	0.4283 ± 0.27092	10
Cmax (ng/mL)	3895 (23.9)	15	974.0 (70.0)	11	1041 (36.9)	10
Tmax (hr)	1.501 (1.00, 2.01)	15	2.000 (1.50, 3.01)	11	1.503 (1.01, 2.00)	10
Kel (1/hr)	0.07532 ± 0.060766	15	0.1365 ± 0.069565	11	0.1497 ± 0.070388	10
T1/2 (hr)	15.88 ± 11.626	15	9.175 ± 9.7473	11	7.529 ± 7.5768	10
CL/F (L/hr)	20.59 ± 3.9043	15	26.31 ± 9.1417	11	25.33 ± 8.0601	10
Vz/F (L)	469.8 ± 339.16	15	332.3 ± 336.32	11	246.8 ± 208.24	10
AUC0-8/Dose (ng*hr/mL)	4194 (15.8)	15	NC		NC	
AUC0-12/Dose (ng*hr/mL)	4541 (16.5)	15	NC		NC	
AUC0-last/Dose (ng*hr/mL)	4915 (18.2)	15	NC		NC	
AUC0-inf/Dose (ng*hr/mL)	4935 (18.3)	15	NC		NC	
Cmax/Dose (ng/mL)	1298 (23.9)	15	NC		NC	

Encorafenib (300 mg) Alone: Single oral dose of 300 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (1st administration)
Encorafenib (100 mg) + Rabeprazole: Single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 8 (2d administration) co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
Encorafenib (100 mg) Alone: Single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (3d administration)
Tmax is presented as Median (Minimum, Maximum).
AUC%extrap, Kel, T1/2, CL/F, and Vz/F are presented as Mean ± SD.
Note: The dose-normalization was performed as follows: AUC/Dose = AUC/3 and Cmax/Dose = Cmax/3
NC = Not calculated

Source: Tables 14.2.3.4 through 14.2.3.6
Program: /CA17573/sas_prg/pksas/intext-pk-tables3.sas [redacted]20[redacted] 14:06

AUC0-8 = AUC8h，AUC0-12 = AUC12h，AUC0-last = AUClast，AUC0-inf = AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-7］

Encorafenib（100 mg）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後の血漿中 encorafenib の曝露量は encorafenib（100 mg）単剤投与後と同程度であった．Encorafenib（100 mg）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後の encorafenib の吸収率は encorafenib（100 mg）単剤投与後と同程度であり，Tmax の中央値は encorafenib（100 mg）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後で 2.00 時間，encorafenib（100 mg）単剤投与後で 1.5 時間であった．また，encorafenib の T1/2 の算術平均値は両投与間で同程度であり，encorafenib（100 mg）＋rabeprazole 併用投与後で 9.18 時間，encorafenib 100 mg 単剤投与後で 7.53 時間であった．Encorafenib（300 mg）単剤投与後の血漿中 encorafenib の曝露量は encorafenib（100 mg）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与後と比較して高かった．Encorafenib（300 mg）単剤投与後の Tmax の中央値は 1.5 時間と同程度の値を示し，T1/2 の算術平均値は延長した（15.9 時間）．

Encorafenib 群の主要評価項目として，encorafenib（100 mg，単回経口）単剤投与後に対する encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole （20 mg QD，反復経口）併用投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-12 に示した．

表 2.7.6.15-12　encorafenib 100 mg 単剤投与時に対する encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）

	Encorafenib (100 mg) + Rabeprazole (Test)		Encorafenib (100 mg) Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	Confidence Intervals 90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC0-8 (ng*hr/mL)	3312	11	3407	10	97.21	70.42 - 134.18	42.58
AUC0-12 (ng*hr/mL)	3643	11	3750	10	97.14	73.48 - 128.40	36.26
AUC0-last (ng*hr/mL)	3991	11	4137	10	96.47	76.40 - 121.81	29.70
AUC0-inf (ng*hr/mL)	4014	11	4156	10	96.58	76.62 - 121.75	29.47
Cmax (ng/mL)	974.0	11	1034	10	94.19	59.32 - 149.56	64.13

Encorafenib (100 mg) + Rabeprazole: Single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 8 (2d administration) co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
Encorafenib (100 mg) Alone: Single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (3d administration)
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis.

Source: Table 14.2.3.8
Program: /CA17573/sas_prg/pksas/intext-stats-tables-mixed2.sas [redacted]20[redacted] 14:07

AUC0-8＝AUC8h，AUC0-12＝AUC12h，AUC0-last＝AUClast，AUC0-inf＝AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-8］

Encorafenib （100 mg，単回経口）単剤投与時と encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与時を比較した結果，血漿中 encorafenib の曝露量に rabeprazole 併用の影響は認められなかった．

Encorafenib の Tmax の差［（encorafenib 100 mg＋rabeprazole）－encorafenib 100 mg 単剤］の中央値及び 90%CI は 0.25［-0.0004，0.7500］，並びに P 値は 0.0996 であった．これらの結果から両投与群の encorafenib の Tmax に有意な差は認められないことが示された．

Encorafenib 群の副次評価項目として，encorafenib（300 mg，単回経口）単剤投与後に対する encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole （20 mg QD，反復経口）併用投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果を表 2.7.6.15-13 に示した．

表 2.7.6.15-13　encorafenib 300 mg（100 mg で投与量補正）単剤投与時に対する encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与時の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータの比較結果（ARRAY-162-105 試験）

	Encorafenib (100 mg) + Rabeprazole (Test)		Encorafenib (300 mg) Alone (Reference)				
Parameter	Geometric LSMs	n	Geometric LSMs	n	GMR (%)	Confidence Intervals 90% Confidence	Intra-subject CV%
AUC0-8 (ng*hr/mL)	3330	11	4194	15	79.40	65.76 - 95.86	26.47
AUC0-12 (ng*hr/mL)	3673	11	4541	15	80.90	69.04 - 94.79	21.89
AUC0-last (ng*hr/mL)	4036	11	4915	15	82.11	72.22 - 93.36	17.37
AUC0-inf (ng*hr/mL)	4057	11	4935	15	82.21	72.40 - 93.34	17.16
Cmax (ng/mL)	976.0	11	1298	15	75.17	56.61 - 99.82	40.87

Encorafenib (300 mg) Alone: Single oral dose of 300 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (1st administration)
Encorafenib (100 mg) + Rabeprazole: Single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 8 (2d administration) co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8
Pharmacokinetic parameters for the Encorafenib (300 mg) Alone treatment were dose-normalized to 100 mg.
Geometric least-squares means (LSMs) are calculated by exponentiating the LSMs derived from the ANOVA.
Geometric mean ratio (GMR) = 100 x (test/reference)
Intra-subject CV% was calculated as 100 x square root(exp[residual variance]-1).
n = Number of observations used in the analysis.

Source: Table 14.2.3.9
Program: /CA17573/sas_prg/pksas/intext-stats-tables-mixed3.sas [redacted] 20[redacted] 14:09

AUC0-8＝AUC8h，AUC0-12＝AUC12h，AUC0-last＝AUClast，AUC0-inf＝AUCinf
出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 11-9］

Encorafenib（300 mg，単回経口，100 mg に投与量補正）単剤投与時と比較して，encorafenib（100 mg，単回経口）＋rabeprazole（20 mg QD，反復経口）併用投与時の encorafenib の AUC 及び Cmax は，それぞれ約 20%及び約 25%低値を示した．

Encorafenib の Tmax の差［（encorafenib 100 mg＋rabeprazole）－encorafenib 300 mg 単剤］の中央値及び 90%CI は 0.49（0.0201，0.5072），並びに P 値は 0.0186 であった．これらの結果から両投与群の encorafenib の Tmax に有意な差が認められた．

Encorafenib（300 mg，単回経口，100 mg に投与量補正）単剤投与後に対する encorafenib（100 mg，単回経口）単剤投与後の血漿中 encorafenib の薬物動態パラメータを比較した結果，encorafenib（300 mg）単剤投与時と比較して encorafenib（100 mg）単剤投与時の encorafenib の AUC 及び Cmax はそれぞれ約 15%及び約 20%低値を示した．

Encorafenib の Tmax の差［encorafenib 100 mg 単剤－encorafenib 300 mg 単剤］の中央値及び 90%CI は 0.0008（-0.2496，0.4969），並びに P 値は 0.6953 であった．これらの結果から両投与群の encorafenib の Tmax に有意な差は認められないことが示された．

2.7.6.15.4 安全性の結果

1） 安全性の要約

（1） Binimetinib 群

Binimetinib 群の被験者 1 名に Grade 1 の筋骨格痛の有害事象（軽度）が報告され，実施医療機関の医師により binimetinib 単剤投与に関連する可能性がある有害事象と判断された．臨床検査，バイタルサイン，心電図，心エコー，眼科学的検査（眼圧検査，スネレン視力検査など）及び身体的検査の結果に，binimetinib 45 mg 単剤投与及び binimetinib 45 mg＋rabeprazole 20 mg（反復経口）併用投与に関する安全性の問題は認められなかった．

（2） Encorafenib 群

Encorafenib 群の被験者のうち 1 名が rabeprazole に関連する嘔吐の有害事象により実施医療機関の医師の判断で治験薬投与を中止した．本群のすべての被験者（15 名）に有害事象が認められ，166 件の有害事象が報告された．有害事象の多くは重症度が Grade 1（軽度）であり，治験薬との因果関係が否定できないと判断された．Encorafenib 100 mg 単剤投与及び encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与後と比較して，encorafenib 300 mg 単剤投与後に治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は高く，rabeprazole 単剤投与後の発現頻度よりもかなり高かった．これらの有害事象は前試験で得られた治験薬の有害事象プロファイルと一致していた．有害事象の発現頻度は高かったが，臨床検査，バイタルサイン，心電図，心エコー，身体的検査及び眼科学的検査（眼圧検査，スネレン視力検査など）の結果に，臨床学的に重要な治験薬投与に関連する傾向は認められなかった．

2） 有害事象

有害事象は，MedDRA ver. 18.1 を用いて読み替えた．また，有害事象の Grade 分類は，NCI-CTCAE ver. 4.03 を用いて評価した．

（1） 有害事象の要約

a） Binimetinib 群

Binimetinib 群の被験者に死亡の報告はなく，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかった．Binimetinib 単剤投与を受けた被験者 15 名のうち 1 名に筋骨格痛の有害事象が認められた．本事象は重症度が Grade 1（軽度）であり，binimetinib 単剤との因果関係が否定できないと判断された．Rabeprazole 単剤投与又は binimetinib＋rabeprazole 併用投与後の有害事象は認められなかった．

b） Encorafenib 群

Encorafenib 群の被験者に死亡の報告はなく，重篤な有害事象も認められなかった．被験者のうち 1/15 名が嘔吐により治験薬投与を中止した．本群のすべての被験者（15 名）に有害事象が認められ，166 件の有害事象が報告された．有害事象のうち 163 件は Grade 1（軽度）であり，3 件は Grade 2（中等度）であった．

（2） 有害事象の分析

投与群ごとの有害事象の発現頻度を表 2.7.6.15-14 及び表 2.7.6.15-15 に示した．

また，有害事象の SOC，PT 別発現頻度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投与群別に表 2.7.6.15.6-1～表 2.7.6.15.6-4 に示した．

a） Binimetinib 群

Binimetinib 単剤投与を受けた被験者の 7%（1/15 名）に有害事象（筋骨格痛）が認められた．本事象は重症度が Grade 1（軽度）であり，実施医療機関の医師により binimetinib 単剤との因果関係が否定できないと判断された．本事象の発現時期は投与から約 1 日後であり，発現後約 1 日で回復した．本事象は非薬物療法である温水シャワー及び加温パッドとともにイブプロフェン 400 mg を 2 回にわたり投与することによって回復した．その他の有害事象は認められなかった．

b） Encorafenib 群

Encorafenib 300 mg 単剤投与を受けた被験者の 100%（15/15 名）に 106 件の有害事象が発現し，rabeprazole 単剤投与後の被験者の 50%（7/14 名）に 13 件，encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与後の被験者の 82%（9/11 名）に 23 件及び encorafenib 100 mg 単剤投与後の被験者の 90%（9/10 名）に 24 件の有害事象が認められた．おそらく治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 135 件，治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された有害事象が 21 件，おそらく治験薬との因果関係なしと判断された有害事象が 7 件及び治験薬との因果関係なしと判断された有害事象が 3 件であった．

Encorafenib 群で 10%以上の被験者に認められた有害事象は，頭痛 93%（14/15 名），潮紅 80%（12/15 名），熱感 53%（8/15 名），悪心 47%（7/15 名），悪寒 47%（7/15 名），腹痛 33%（5/15 名），食欲減退 27%（4/15 名），筋肉痛 27%（4/15 名），四肢痛 27%（4/15 名），顎痛 20%（3/15 名），錯感覚 20%（3/15 名），下痢 13%（2/15 名），口の錯感覚 13%（2/15 名），嘔吐 13%（2/15 名），不眠症 13%（2/15 名），咳嗽 13%（2/15 名），そう痒 13%（2/15 名）及び全身性そう痒 13%（2/15 名）であった．

Encorafenib 群で 10%以上の被験者に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，頭痛 93%（14/15 名），潮紅 80%（12/15 名），熱感 53%（8/15 名），悪寒 47%（7/15 名），悪心 33%（5/15 名），腹痛 33%（5/15 名），食欲減退 27%（4/15 名），筋肉痛 27%（4/15 名），顎痛 20%（3/15 名），四肢痛 20%（3/15 名），末梢腫脹 13%（2/15 名），知覚過敏 13%（2/15 名），錯感覚 13%（2/15 名），口の錯感覚 13%（2/15 名），下痢 13%（2/15 名），消化不良 13%（2/15 名）及び嘔吐 13%（2/15 名）であった．

Encorafenib 300 mg 単剤投与後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（腹痛，下痢，消化不良，悪心，悪寒，熱感，末梢腫脹，食欲減退，筋肉痛，頭痛，知覚過敏，錯感覚及び潮紅）は，encorafenib 100 mg 単剤投与後と比較して 2 倍以上の頻度であった．Encorafenib 100 mg 単剤投与後と比較して，encorafenib 100 mg＋rabeprazole 併用投与後の有害事象の発現頻度に明確な差は認められなかった．

表 2.7.6.15-14　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：binimetinib 群（ARRAY-162-105 試験）

	Treatment			
TE Adverse Events*	**A**	**B1**	**B2**	**A+B1+B2**
Number of Subjects Dosed	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
Number of Subjects With TE Adverse Events	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)
Number of Subjects Without TE Adverse Events	14 (93%)	15 (100%)	15 (100%)	14 (93%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)
筋骨格痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)

Treatment A: Single oral dose of 45 mg binimetinib at Hour 0 on Day 1
Treatment B1: Multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 7
Treatment B2: Single oral dose of 20 mg rabeprazole co-administered with single oral dose of 45 mg binimetinib on Day 8
*Adverse events are classified according to MedDRA® Version 18.1
Although a subject may have had 2 or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.
TE = Treatment-emergent

Source: Table 14.3.1.1
Program: /CA17573/sas_prg/stsas/lntext/t_ae.sas [redacted]20[redacted]14:45

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 12-1］

表 2.7.6.15-15　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）

	Treatment						
TE Adverse Events*	SD Encorafenib (300 mg) Alone (C)	MD Rabeprazole Alone (D1)	SD Encorafenib (100 mg) + SD Rabeprazole (D2)	SD Encorafenib (100 mg) + MD Rabeprazole (D)	SD Encorafenib (100 mg) Alone (E)	Overall Encorafenib Arm (C+D+E)	Overall Study (Binimetinib + Encorafenib Arms)
Number of Subjects Dosed	15 (100%)	14 (100%)	11 (100%)	14 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	30 (100%)
Number of Subjects With TE Adverse Events	15 (100%)	7 (50%)	9 (82%)	11 (79%)	9 (90%)	15 (100%)	16 (53%)
Number of Subjects Without TE Adverse Events	0 (0%)	7 (50%)	2 (18%)	3 (21%)	1 (10%)	0 (0%)	14 (47%)
眼障害	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (7%)	1 (10%)	2 (13%)	2 (7%)
眼部腫脹	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (7%)	1 (3%)
眼窩周囲浮腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
胃腸障害	12 (80%)	2 (14%)	2 (18%)	4 (29%)	3 (30%)	13 (87%)	13 (43%)
腹部膨満	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (7%)	1 (3%)
腹痛	5 (33%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (33%)	5 (17%)
下腹部痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
下痢	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
消化不良	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (13%)	2 (7%)
放屁	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
胃食道逆流性疾患	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (7%)	1 (3%)
悪心	5 (33%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (7%)	1 (10%)	7 (47%)	7 (23%)
口の錯感覚	1 (7%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
レッチング	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
歯痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
嘔吐	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73%)	0 (0%)	3 (27%)	3 (21%)	1 (10%)	12 (80%)	12 (40%)
悪寒	5 (33%)	0 (0%)	2 (18%)	2 (14%)	0 (0%)	7 (47%)	7 (23%)
疲労	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
熱感	6 (40%)	0 (0%)	2 (18%)	2 (14%)	1 (10%)	8 (53%)	8 (27%)
疼痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
末梢腫脹	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
口渇	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
代謝および栄養障害	4 (27%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	4 (13%)
食欲減退	4 (27%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	4 (13%)

表 2.7.6.15-15　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）（続き 1）

	Treatment						
TE Adverse Events*	SD Encorafenib (300 mg) Alone (C)	MD Rabeprazole Alone (D1)	SD Encorafenib (100 mg) + SD Rabeprazole (D2)	SD Encorafenib (100 mg) + MD Rabeprazole (D)	SD Encorafenib (100 mg) Alone (E)	Overall Encorafenib Arm (C+D+E)	Overall Study (Binimetinib + Encorafenib Arms)
筋骨格系および結合組織障害	8 (53%)	1 (7%)	1 (9%)	2 (14%)	2 (20%)	8 (53%)	9 (30%)
背部痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
関節硬直	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
筋痙縮	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (7%)	1 (3%)
筋緊張	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
筋骨格痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
筋肉痛	4 (27%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (27%)	4 (13%)
四肢痛	2 (13%)	1 (7%)	1 (9%)	2 (14%)	1 (10%)	4 (27%)	4 (13%)
顎痛	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (20%)	3 (10%)
神経系障害	14 (93%)	4 (29%)	7 (64%)	8 (57%)	5 (50%)	14 (93%)	14 (47%)
浮動性めまい	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
頭痛	14 (93%)	4 (29%)	7 (64%)	8 (57%)	4 (40%)	14 (93%)	14 (47%)
知覚過敏	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	2 (13%)	2 (7%)
錯感覚	2 (13%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (7%)	0 (0%)	3 (20%)	3 (10%)
精神障害	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
不眠症	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
腎および尿路障害	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
着色尿	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (13%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (10%)	3 (20%)	3 (10%)
咳嗽	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
鼻出血	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (7%)	1 (3%)
呼吸時疼痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
胸膜痛	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
咽喉刺激感	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
皮膚および皮下組織障害	3 (20%)	3 (21%)	1 (9%)	4 (29%)	1 (10%)	5 (33%)	5 (17%)
脱毛症	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
アレルギー性皮膚炎	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
皮膚乾燥	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (7%)	1 (3%)
そう痒症	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
全身性そう痒症	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (13%)	2 (7%)
発疹	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)	1 (3%)
血管障害	12 (80%)	1 (7%)	3 (27%)	3 (21%)	4 (40%)	12 (80%)	12 (40%)
潮紅	12 (80%)	1 (7%)	3 (27%)	3 (21%)	4 (40%)	12 (80%)	12 (40%)

表 2.7.6.15-15　投与群別の有害事象の発現頻度－有害事象が報告された被験者数（治験薬が投与された被験者%）：encorafenib 群（ARRAY-162-105 試験）（続き 2）

TE Adverse Events*	Treatment						Overall Study (Binimetinib + Encorafenib Arms)
	SD Encorafenib (300 mg) Alone (C)	MD Rabeprazole Alone (D1)	SD Encorafenib (100 mg) + SD Rabeprazole (D2)	SD Encorafenib (100 mg) + MD Rabeprazole (D)	SD Encorafenib (100 mg) Alone (E)	Overall Encorafenib Arm (C+D+E)	
Treatment C = Single oral dose of 300 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (1st administration)							
Treatment D1 = Multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 7							
Treatment D2 = Single oral dose of 20 mg rabeprazole co-administered with single oral dose of 100 mg encorafenib on Day 8 (2d administration)							
Treatment D = Single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 8 (2d administration) co-administered with multiple oral QD doses of 20 mg rabeprazole on Days 4 – 8							
Treatment E = Single oral dose of 100 mg encorafenib at Hour 0 on Day 1 (3d administration)							
D = D1 + D2							
*Adverse events are classified according to MedDRA® Version 18.1							
Although a subject may have had 2 or more clinical adverse experiences, the subject is counted only once within a category. The same subject may appear in different categories.							
Under Overall Study column the summary of the combined data of binimetinib and encorafenib arms is presented							
TE = Treatment-emergent; SD = Single dose; MD = Multiple dose							
Source: Table 14.3.1.5							
Program: /CA17573/sas_prg/stsas/lntext/t_ae_2.sas [redacted]20[redacted] 15:05							

出典［総括報告書 5.3.3.4-2（ARRAY-162-105 試験）Table 12-2］

3） 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

Binimetinib 群，encorafenib 群ともに，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

Binimetinib 群，encorafenib 群ともに，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

Encorafenib 群において，7%（1/15 名）の被験者が嘔吐により実施医療機関の医師の判断で治験薬投与を中止した．また，実施医療機関の医師により治験薬投与の中止を必要とする有害事象と判断されなかったが，被験者の意向により有害事象を要因として 13%（2/15 名）の被験者が治験薬の投与を中止した．

（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．

4） 臨床検査値

（1） 血液学的検査，血液生化学検査

血液学的検査及び血液生化学検査のベースライン時の基準値から治験薬投与後の異常値への変動に臨床的に重大である傾向は認められなかった．

（2） 尿検査

尿検査のベースライン時の基準値から治験薬投与後の異常値への変動に臨床的に重大である傾向は認められなかった．

（3） 臨床学的に重大な検査値の異常

本試験の臨床検査に関する有害事象は報告されず，実施医療機関の医師により個々の異常値はすべて本試験に関連する臨床的に重大な結果ではないと判断された．

5） バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1） バイタルサイン

すべてのバイタルサインパラメータ（収縮期及び拡張期の血圧，脈拍及び体温）の平均値は治験薬投与後のすべての測定ポイントで基準範囲内の値を示し，ベースライン時からの変動はわずかであった．本試験のバイタルサイン値に関する有害事象は認められず，実施医療機関の医師により個々の基準範囲外のバイタルサイン結果はすべて臨床的に重大ではないと判断された．

（2） 心電図及び心エコー

すべての投与群で心電図の安全性パラメータの平均値は治験薬投与後のすべての測定ポイントで基準範囲内の値を示し，ベースライン時からの変化はわずかであった．ベースライン時の基準値から治験薬投与後の（臨床的に重大である）異常値への変動を示した被験者は認められなかった．

治験薬投与後の QTcF 間隔の 3 回測定値の平均が 480 ms 以上（スクリーニング時の選択基準≦480 ms）又は個々の QTcF 間隔が 480 ms 以上の値を示した被験者は認められなかった．実施医療機関の医師により個々の被験者の検査値又はベースライン時からの変動はすべて臨床的に重大ではないと判断された．本試験で心電図検査に関連する有害事象は認められなかった．

実施医療機関の医師により治験薬投与前の心エコー及び治験終了時の心エコー検査値はすべて正常であると判断された．本試験で心エコー検査に関連する有害事象は認められなかった．

（3） 眼科学的検査（眼圧検査，スネレン視力検査など）

実施医療機関の医師によりすべての眼科学的検査値は正常であるか又は臨床的に重大ではないと判断された．眼科学的検査に関連する有害事象は認められなかった．

2.7.6.15.5 結論

Binimetinib 群において，binimetinib 45 mg 単剤投与時と rabeprazole 20 mg（QD，反復経口）との併用投与時を比較した結果，binimetinib 及び AR00426032 の AUC に rabeprazole 併用の影響は認められなかった．Rabeprazole 併用投与時の binimetinib 及び AR00426032 の Cmax はいずれも低値を示した（それぞれ 17%及び 24%低下）が，両投与間の Tmax に差は認められなかった．Rabeprazole 併用による Cmax の低下は binimetinib の吸収速度及び AR00426032

生成速度の低下の可能性が考えられたが，両投与間の Cmax の差は個体間変動の範囲内であり，この差違は臨床的に意味のある差とは考えられなかった．

Binimetinib 45 mg（単回経口）単剤投与及び binimetinib 45 mg（単回経口）＋rabeprazole 20 mg（反復経口）併用投与は健康成人に対し十分忍容性があると認められた．

Encorafenib 群において，encorafenib 100 mg 単剤投与時と rabeprazole 20 mg（QD，反復経口）との併用投与時を比較した結果，encorafenib の AUC 及び Cmax に rabeprazole 併用の影響は認められなかった．両投与群の Tmax は同程度であった．

Encorafenib 300 mg 単剤投与時と比較して，encorafenib 100 mg＋rabeprazole 20 mg（QD，反復経口）併用投与時の encorafenib の AUC 及び Cmax はそれぞれ約 20%及び約 25%低値を示した．また，encorafenib 300 mg 単剤投与時と比較して，encorafenib 100 mg 単剤投与時の encorafenib の AUC 及び Cmax はそれぞれ約 15%及び約 20%低値を示した．

Encorafenib 300 mg（単回経口）単剤投与は，Grade 3（重度），Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の有害事象が認められず，実施医療機関の医師の判断で有害事象により治験薬投与が中止された被験者は 1 名のみであったが，以下に示すように，本用量の忍容性に問題が認められた．（1）有害事象が被験者の 100%（15/15 名）に認められた．（2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象が被験者の 100%（15/15 名）に認められた．（3）健康成人に 106 件の有害事象が認められ，104 件が治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された．（4）encorafenib 300 mg 投与後の有害事象による治験薬の投与中止が 20%（3/15 名）（2 名が被験者の意向により中止，1 名が実施医療機関の医師の判断により中止）に認められた．

Encorafenib 100 mg（単回経口）単剤投与は，Grade 3（重度），Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の有害事象が認められず，実施医療機関の医師の判断で有害事象により治験薬投与が中止された被験者は報告されなかったが，以下に示すように，治験薬投与の中止に関連しない一般的な忍容性上の懸念が認められた．（1）有害事象が被験者の 100%（10/10 名）に認められた．（2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象が被験者の 80%（8/10 名）に認められた．（3）健康成人に 24 件の有害事象が認められ，23 件が治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された．

Encorafenib 100 mg（単回経口）＋rabeprazole 20 mg（反復経口）併用投与は，Grade 3（重度），Grade 4（生命を脅かす）及び Grade 5（死亡）の有害事象が認められず，実施医療機関の医師の判断で有害事象により治験薬投与が中止された被験者は認められなかったが，以下に示すように，治験薬投与の中止に関連しない一般的な忍容性上の懸念が認められた．（1）有害事象が被験者の 82%（9/11 名）に認められた．（2）治験薬との因果関係が否定できない有害事象が被験者の 82%（9/11 名）に認められた．（3）健康成人に 23 件の有害事象が認められ，20 件が治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された．