メキニスト錠 0.5mg
メキニスト錠 2mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTD の概要（サマリー）

2.6. 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.4. 薬物動態試験の概要文
2.6.5. 薬物動態試験概要表

ノバルティスファーマ株式会社

非臨床概要 薬物動態試験の目次

項目 －頁

2.6.4. 薬物動態試験の概要文 ..... 2.6.4 – p. 1
2.6.4.1. まとめ ..... 2.6.4 – p. 1
2.6.4.2. 分析法 ..... 2.6.4 – p. 4
2.6.4.3. 吸収 ..... 2.6.4 – p. 4
2.6.4.4. 分布 ..... 2.6.4 – p. 10
2.6.4.5. 代謝 ..... 2.6.4 – p. 14
2.6.4.6. 排泄 ..... 2.6.4 – p. 20
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.4 – p. 20
2.6.4.8. その他の薬物動態試験 ..... 2.6.4 – p. 20
2.6.4.9. 考察及び結論 ..... 2.6.4 – p. 21
2.6.4.10. 図表 ..... 2.6.4 – p. 24
2.6.4.11. 参考文献 ..... 2.6.4 – p. 24
2.6.5. 薬物動態試験概要表 ..... 2.6.5 – p. 1
2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表 ..... 2.6.5 – p. 1
2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験 ..... 2.6.5 – p. 5
2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収 ..... 2.6.5 – p. 6
2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収 ..... 2.6.5 – p. 10
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布 ..... 2.6.5 – p. 16
2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合 ..... 2.6.5 – p. 19
2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験 ..... 2.6.5 – p. 21
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験 ..... 2.6.5 – p. 22
2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝 ..... 2.6.5 – p. 32
2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝 ..... 2.6.5 – p. 38
2.6.5.11. 推定代謝経路 ..... 2.6.5 – p. 45
2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 ..... 2.6.5 – p. 46
2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄 ..... 2.6.5 – p. 48
2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄 ..... 2.6.5 – p. 50
2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 ..... 2.6.5 – p. 50
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他 ..... 2.6.5 – p. 50

2.6.4 及び 2.6.5 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
AAG	α1-酸性糖蛋白質
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BChE	ブチリルコリンエステラーゼ
BCRP	ヒト breast cancer resistance protein
BDC	胆管カニュレーション処置
BSEP	ヒト bile salt export pump
CHO	チャイニーズハムスター卵巣細胞
Cmax	最高血漿中濃度
CLb	血液クリアランス
CLint	固有クリアランス
CLp	血漿クリアランス
CYP	チトクローム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
EC50	50%有効濃度
F	経口バイオアベイラビリティ
hCES	ヒトカルボキシルエステラーゼ
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HepG2 細胞	ヒト肝癌細胞株
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HSA	ヒト血清アルブミン
IC50	50%阻害濃度
LC/MS	液体クロマトグラフ／質量分析
LC-MS/MS	液体クロマトグラフ／タンデム質量分析
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE1	Multidrug and toxin extrusion 1
MDCKII 細胞	Madin-Darby イヌ腎臓由来細胞 II
MDR1	ヒト multidrug resistance protein 1
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MRP2	ヒト multidrug resistance associated protein 2
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	核磁気共鳴
OAT	ヒト organic anion transporter
OATP	ヒト organic anion transporting polypeptide
OCT	ヒト Organic Cation Transporter
PDA	フォトダイオードアレイ検出器
Pgp	P-糖蛋白質
PXR	Pregnane X receptor
qRT-PCR	定量的リアルタイム polymerase chain reaction
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
S_2 細胞	近位尿細管分節 2 細胞
SD	標準偏差
SD ラット	Sprague Dawley ラット
SDS	ドデシル硫酸ナトリウム
SLS	ラウリル硫酸ナトリウム
tmax	最高血漿中濃度到達時間
t1/2	消失半減期
Vdss	定常状態における分布容積

2.6.4.　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1.　まとめ

GSK1120212B の吸収、分布、代謝及び排泄について検討するため、マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK1120212B の非標識体及び[^{14}C]標識体（[^{14}C]GSK1120212B）を投与した試験並びに in vitro 試験を実施した。また、イヌに GSK1120212B 及び GSK2118436B を併用反復経口投与したときの吸収について検討した。

動物は Balb/c-nu/nu（アルビノ）マウス、SD（アルビノ）及び Long Evans（有色）ラットを使用した。更に、ビーグル犬及びカニクイザルを使用した。投与経路は、臨床投与経路である経口投与及び一部の試験では静脈内投与とした。また、一部の試験では GSK1120212 の遊離塩基（GSK1120212A）及び酢酸付加物（GSK1120212H）を使用した。更に、吸収の項では特記しない限り微粉化した GSK1120212B を使用した。投与量及び血漿中濃度は、特記しない限り遊離塩基量として示す。

吸収

マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK1120212H 又は GSK1120212B を単回経口投与したとき、未変化体は速やかに吸収され、F はそれぞれ 111、42、86 及び 49%であった。また、マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK1120212A 又は GSK1120212B を単回静脈内投与したとき、血漿（サル：血液）中未変化体の t1/2 はそれぞれ 3.7、6.1、14.5 及び 6.7 時間であった。CLp（サル：CLb）はそれぞれ 3.5、5.7、2.5 及び 14.5 mL/min/kg であり、各動物の肝血漿流量（サル：肝血流量）よりも低く、Vdss はそれぞれ 0.9、2.9、3.0 及び 5.1 L/kg と各動物の総体液量に比べ同程度～高かった。更に、マウスに GSK1120212H の 0.3～3 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量は、0.3 と 1 mg/kg の間では投与量増加の割合を上回って増加したが、1 と 3 mg/kg の間ではおおむね投与量増加に比例して増加した。ラットに GSK1120212H の 0.1～3 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量は、0.1～3 mg/kg の範囲で投与量増加の割合を上回って増加した。

マウス、ラット及びイヌに GSK1120212B のそれぞれ 0.1～1、0.016～0.125 及び 0.0075～0.030 mg/kg/日を最長 13 週間反復経口投与したときの曝露量は投与量増加に伴い増加し、マウスでは投与 7 及び 14 日で、ラットでは投与 3、4 及び 13 週、イヌでは投与 4 及び 13 週で同程度であった。また、ラット及びイヌの曝露量に明らかな性差はみられなかった。

雌雄イヌに GSK1120212B と GSK2118436B を 4 週間併用反復経口投与したときの GSK1120212、GSK2118436 及び GSK2118436 の代謝物の曝露量にそれぞれを単独投与したときと比べて明らかな差はみられなかった。

分布

有色ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したとき、薬物関連物質は広く組織に分布し、ほとんどの組織で薬物関連物質濃度が投与 2 又は 4 時間後に最も高く、おおむね血液中よりも高かった。消化管を除き投与 2 又は 4 時間後の腎臓、肝臓、腎皮質、副腎皮質、ハーダー腺、膵臓及び唾液腺中濃度は 1000 ng eq./g 以上と高く、脳内では低かった。その後、いずれの組織においても緩やかに消失し、投与 35 日後にはメラニン含有組織（脈

絡叢、ブドウ膜、有色皮膚及び髄膜）を含むすべての組織で定量下限（11.0 ng eq./g）未満であった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでの GSK1120212B（0.5 μg/mL）の in vitro 血漿蛋白結合率は 95.4～98.1%であり、ラット、イヌ及びヒトの血漿蛋白結合率は濃度（0.001～5 μg/mL）にかかわらず一定であった。また、ヒト血漿中の主な代謝物である M5（0.005～0.05 μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 97.8%以上と高く、濃度に関わらずほぼ一定であった。更に、GSK1120212（0.001～0.05 μg/mL）の AAG 及び HSA への結合率はそれぞれ 13.2～19.8 及び 96.1～98.0%であり、いずれも濃度に関わらず一定であった。In vitro でのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでの GSK1120212B（0.5 及び 5 μg/mL）の血液／血漿比は 0.50～0.89 と低かった。GSK1120212B（0.001、0.01 及び 0.05 μg/mL）の in vitro 血球移行率は、健康成人ではそれぞれ 83、82 及び 48%で、癌患者ではそれぞれ 92、86 及び 49%であり、健康成人と癌患者で明らかな差はみられなかった。

pH5.5 及び 7.4 での GSK1120212 の透過係数は、それぞれ 186～611 及び 162～595 nm/sec であり、膜透過性の高いラベタロール（それぞれ 34 及び 160 nm/sec）に比べ、すべての時間及び濃度で高かった。GSK1120212 の Pgp 及び BCRP を介した efflux ratio はそれぞれ 2.23～37.5 及び 0.794～1.71 であり、GSK1120212 は Pgp の基質であったが、BCRP の基質ではなかった。また、GSK1120212 は BSEP 発現ベシクルに媒体群よりも多く取り込まれたが、MRP2 発現ベシクル及び HEK293-MATE1 細胞では媒体群と同程度であったことから、GSK1120212 は BSEP の基質であるが、MRP2 及び MATE1 の基質ではなかった。更に、GSK1120212 はヒト肝細胞に取込まれたが、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 の阻害薬カクテルを添加しても肝取込みに明らかな影響を及ぼさず、GSK1120212 は OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 の基質ではなかった。

GSK1120212B は Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE1 を阻害し、その IC50 はそれぞれ 5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58 及び 0.0609 μM であった。なお、BSEP 及び MRP2 は阻害しなかった。

代謝

マウス、ラット、ウサギ（雌）、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と[^{14}C]GSK1120212B をインキュベートしたとき、マウス及びウサギの肝細胞での主な成分は M5（脱アセチル体）であり、ラット及びイヌの肝細胞では未変化体、サルの肝細胞では M6（M5 のグルクロン酸抱合体）であった。その他に動物の肝細胞では M7（M5 の酸化体）及び M9（M7 のグルクロン酸抱合体）を含む 8 種の代謝物が確認された。ヒトの肝細胞での主な成分は未変化体であり、代謝物として M5、M6 及び M7 の生成が確認された。

ヒト肝ミクロソームで GSK1120212 の NADPH 存在下で生成した共有結合量は 36 pmol/mg であった。

雄ラット及びイヌに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したときの血漿中の主な成分は未変化体であり、その他に M5、M7 及び M12（酸化体）が検出され、更にラットでは M13、イヌでは M10 も検出された。また、ラット糞中での主な成分は未変化体であり、その他に M5 及び M7 を含む 6 種の代謝物も検出され、尿中排泄率は極めて低かったことから、尿中

代謝物の検討はしなかった。イヌ糞中には未変化体が検出され、その他に M7 を含む 5 種の代謝物も検出された。尿中には未変化体、M12、M23、M24 及び未同定の代謝物 4 種が少量検出された。雌ラット及びイヌに単回経口投与したときの代謝物の血漿及び尿糞中プロファイルは雄とおおむね同様であった。

雄の BDC ラットに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したときの胆汁中には未変化体が少量検出され、その他に多くの代謝物（M2、M4（酸化体のグルクロン酸抱合体）、M5、M6、M16、M18（酸化体のグルクロン酸抱合体）及び M19（未同定））が検出された。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系での GSK1120212 の代謝物の生成はそれぞれ約 1 及び 3%と極めて低く、CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の発現系ではほとんど代謝されなかった。ヒト肝ミクロソームでは、CYP3A4 阻害薬である azamulin 添加時に M5、M10、M13、M15、M20（未同定）及び M21（未同定）が検出され、非添加時にはこれ以外に M7、M12、M17 及び M22（未同定）も検出された。CYP3A4 発現系（NADPH 存在下）では、これらの代謝物以外に M16 も検出された。更に、ヒト肝ミクロソーム及び CYP3A4 発現系のいずれでも NADPH 非存在下で M5、M10、M15、M20 及び M21 が検出された。また、GSK1120212 はヒトカルボキシルエステラーゼ 1b（hCES1b）、hCES1c 及び hCES2 で M5 へ代謝され、この代謝は CES 及び CES2 の阻害薬により阻害された。アセチルコリンエステラーゼ（AChE）及びブチリルコリンエステラーゼ（BChE）でもわずかに代謝されたが、明らかな関与は示されなかった。

ヒト PXR 発現 HepG2 細胞において GSK1120212（10 μM）による PXR を介した転写活性化能はリファンピシン（陽性対照）の 33.6～50.4%であった。また、ヒト肝細胞で CYP3A4 の mRNA 量はリファンピシン（陽性対照）の増加量に対し 69%であり、EC50 は 1.7 μM であった。CYP2B6 の mRNA 量はフェニトイン（陽性対照）の増加量に対し 75%であったが、EC50 は算出できなかった。GSK11120212B は CYP1A2 の mRNA 量には影響を及ぼさなかった。

ヒト肝ミクロソームでは、GSK1120212B は CYP2C8、2C9 及び 2C19 を阻害し、IC50 はそれぞれ 0.34、4.1 及び 5.0 μM であったが、CYP1A2、2A6、2B6、2D6 及び 3A4 は阻害しなかった。また、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 のいずれに対しても、代謝依存的な阻害を示さなかった。

排泄

雌雄ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿糞中に、雄ではそれぞれ投与量の約 1%未満及び約 98%が、雌では約 1%未満及び約 83%が排泄され、排泄に明らかな性差はみられなかった。

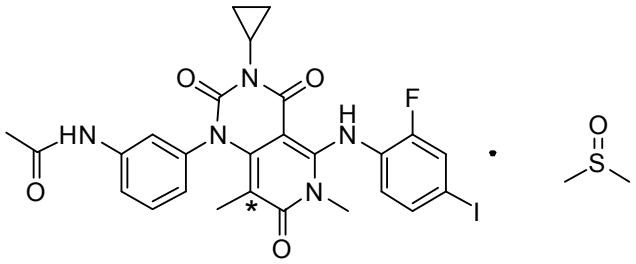
雌雄イヌに[^{14}C]GSK1120212B の 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿糞中及びケージ洗液中に、雄ではそれぞれ投与量の約 7、59 及び 12%が、雌ではそれぞれ投与量の約 6、66 及び 8%が排泄され、排泄に明らかな性差はみられなかった。

雄 BDC ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの胆汁及び尿糞中に、それぞれ投与量の約 41、0.7 及び 51%が排泄された。

2.6.4.2.　分析法

2.6.4.2.1.　被験物質

GSK1120212B の吸収、分布、代謝及び排泄試験で使用した[^{14}C]GSK1120212B の構造式を図 2.6.4-1 に示した。一部の試験では GSK1120212 の遊離塩基（GSK1120212A）及び酢酸付加物（GSK1120212H）も使用した。



*：[^{14}C]標識位置

図 2.6.4-1　[14C]GSK1120212B の構造式

2.6.4.2.2.　分析法

試験成績を 2.6.5.2.に示した。血漿中未変化体濃度は LC-MS/MS 法で測定した。動物での未変化体の定量範囲は 0.1～100、0.5～500 又は 1.00～1000 ng/mL であった。

生体試料中薬物関連物質濃度は LSC 又は QWBA で測定した。代謝物の構造解析及び同定は LC/MS、radio-HPLC 又は NMR 法で行った。

2.6.4.3.　吸収

2.6.4.3.1.　GSK1120212 単独投与

2.6.4.3.1.1.　単回投与

2.6.4.3.1.1.1.　マウス

雌ヌードマウスに GSK1120212H の 3 mg/kg 及び GSK1120212A の 1 mg/kg をそれぞれ単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態について検討した（UH2007/00035/00）。また、雌ヌードマウスに GSK1120212H の 0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与したときの曝露量についても検討した。

試験成績を 2.6.5.3.に示した。3 mg/kg を経口投与したときの tmax は 2 時間、Cmax は 1662±111 ng/mL、AUC(0-inf)は 14462 ng･hr/mL、F は 111%であった。静脈内投与では t1/2 は 3.7 時間、AUC(0-inf)は 4739 ng･hr/mL であった。CLp は 3.5 mL/min/kg と肝血漿流量（約 49.5 mL/min/kg）[Davies, 1993]よりも低く、Vdss は 0.9 L/kg と総体液量（約 0.73 L/kg）[Davies, 1993]と同程度であった。また、0.3～3 mg/kg 群の曝露量は 0.3 と 1 mg/kg の間では投与量増加の割合を上回って増加したが、1 と 3 mg/kg の間ではおおむね投与量増加に比例して増加した。

2.6.4.3.1.1.2.　　ラット

雄ラットに GSK1120212B（未微粉化）の 3 mg/kg 及び GSK1120212A の 1 mg/kg をそれぞれ単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態について検討した（UH2007/00035/00）。また、雄ラットに GSK1120212H の 0.1、0.3、1 及び 3mg/kg を単回経口投与したときの曝露量についても検討した。

試験成績を 2.6.5.3.に示した。経口投与したときの tmax は 4.0±0.0 時間、Cmax は 289±86.2 ng/mL、AUC(0-inf)は 3754±677 ng･hr/mL、F は 42%であった。静脈内投与では t1/2 は 6.1±0.9 時間、AUC(0-inf)は 3016±308 ng･hr/mL であった。CLp は 5.7±0.50 mL/min/kg と肝血漿流量（約 29.81 mL/min/kg）[Davies, 1993]よりも低く、Vdss は 2.9±0.4 L/kg と総体液量（約 0.67 L/kg）[Davies, 1993]より高かった。また、0.1～3 mg/kg 群の曝露量は、投与量増加の割合を上回って増加した。

なお、GSK1120212H の 3 mg/kg での Cmax 及び AUC(0-inf)は、それぞれ 249.2±32.0 ng/mL 及び 3699±732 ng･hr/mL であり、GSK1120212B と GSK1120212H の曝露量に明らかな差はみられなかったことから、曝露量に塩の違いによる差はないと考えられた。開発初期には未微粉化の GSK1120212B を使用していたが、その後微粉化した GSK1120212B を使用したため、未微粉化 GSK1120212H の 0.1 mg/kg と微粉化 GSK1120212B の 0.125 mg/kg（CD2007/00787/00）を単回経口投与したときの曝露量を比較した。その結果、未微粉化 GSK1120212H（0.1 mg/kg）の Cmax 及び AUC(0-t)はそれぞれ 1.85±0.62 ng/mL 及び 49.2±6.15 ng･hr/mL であったのに対し、微粉化 GSK1120212B（0.125 mg/kg）の Cmax 及び AUC(0-t)はそれぞれ 8.92±0.81 ng/mL 及び 140±13.7 ng･hr/mL であり、曝露量は微粉化 GSK1120212B の方が高いと考えられた。

更に、雄ラットに開発初期に使用された GSK1120212A（非溶媒和体）の 3 又は 10 mg/kg、並びに GSK1120212B（ジメチルスルホキシド付加物）の 3 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量を比較した。その結果、GSK1120212B を投与したときの曝露量（Cmax 及び AUC(0-24)）は、GSK1120212A を投与したときよりも高かったことから、GSK1120212A と比較して、GSK1120212B の経口投与後では曝露の改善が認められた。そのため、以後の開発では GSK1120212B（ジメチルスルホキシド付加物）が使用された。

2.6.4.3.1.1.3.　　イヌ

雄イヌに GSK1120212H の 0.3 mg/kg 及び GSK1120212A の 0.3 mg/kg をそれぞれ単回経口及び静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態について検討した（UH2007/00035/00）。

試験成績を 2.6.5.3.に示した。経口投与したときの tmax は 2.7±1.2 時間、Cmax は 80±12.3 ng/mL、AUC(0-inf)は 1723±431 ng･hr/mL、F は 86%であった。静脈内投与では t1/2 は 14.5±4.1 時間、AUC(0-inf)は 2031±61.5 ng･hr/mL であった。CLp は 2.5±0.0 mL/min/kg と肝血漿流量（約 17.92 mL/min/kg）[Davies, 1993]よりも低く、Vdss は 3.0±0.8 L/kg と総体液量（約 0.60 L/kg）[Davies, 1993]より高かった。

2.6.4.3.1.1.4.　　サル

雄サルに GSK1120212B（未微粉化）の 0.3 mg/kg を単回経口及び静脈内投与したときの血液中未変化体の薬物動態について検討した（UH2007/00095/02）。

試験成績を 2.6.5.3.に示した。経口投与したときの tmax は 0.2～1.0 時間、Cmax は 34±16 ng/mL、AUC(0-inf)は 276±197 ng.hr/mL、F は 49±25%であった。静脈内投与では t1/2 は 6.7±4.3 時間、AUC(0-inf)は 350±117 ng･hr/mL であった。CLb は 14.5±4.9 mL/min/kg と肝血流量（約 43.60 mL/min/kg）[Davies, 1993]よりも低く、Vdss は 5.1±1.4 L/kg と総体液量（約 0.69 L/kg）[Davies, 1993]よりも高かった。

以上のことから、マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK1120212H 又は GSK1120212B を単回経口投与したとき、未変化体は速やかに吸収され、F はいずれも 40%超と吸収は良好であると考えられた。マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK1120212A 又は GSK1120212B を単回静脈内投与したとき、いずれの動物種でも CLp（サル：CLb）は肝血漿流量（サル：肝血流量）に比べて小さかった。また、Vdss は総体液量に比べて同程度～高かったことから、組織移行性は良好であると考えられた。また、マウスに GSK1120212H の 0.3～3 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量は 0.3 と 1 mg/kg の間では投与量増加の割合を上回って増加したが、1 と 3 mg/kg の間ではおおむね投与量増加に比例して増加した。ラットに GSK1120212H の 0.1～3 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量は 0.1～3 mg/kg の範囲で投与量増加の割合を上回って増加した。

2.6.4.3.1.2.　　反復投与

2.6.4.3.1.2.1.　　マウス

雌ヌードマウスに GSK1120212B の 0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態について検討した（2011N121723_00）。

試験成績を 2.6.5.4.1.に示した。未変化体の曝露量は投与量増加に伴い増加した。投与 7 日の Cmax 及び AUC(0-24)は投与 1 日に比べ増加したが、投与 7 及び 14 日の曝露量（Cmax 及び AUC(0-24)）は同程度であり、少なくとも投与 7 日までに定常状態に達すると考えられた。

2.6.4.3.1.2.2.　　ラット

2.6.4.3.1.2.2.1.　　3 週間

雌雄ラットに GSK1120212B の 0.016、0.031、0.0625 及び 0.125 mg/kg/日を 3 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態について検討した（CD2007/00984/00）。

試験成績を表 2.6.4-1 及び 2.6.5.4.2.1.に示した。未変化体の曝露量は投与量増加に伴い増加した。0.0625 mg/kg/日以下の投与量では雌雄の曝露量に明らかな差は（2 倍超）みられなかった。高用量（0.125 mg/kg/日）群の投与 1 及び 21 日における雌の Cmax 及び AUC(0-t)は雄に比べ増加した（最大で 3 倍）。そのため、その後の反復投与試験では雌の投与量を雄より低く設定した。

表 2.6.4-1　　雌雄ラットに GSK1120212B を 3 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の曝露量

パラメータ		投与期間	投与量（mg/kg/日）			
			0.016	0.031	0.0625	0.125
雄	Cmax (ng/mL)	1 日	NC	0.780 ± 0.0774	2.16 ± 0.307	5.48 ± 0.705
		21 日	1.78 ± 0.333	3.50 ± 0.629	7.78 ± 1.682	13.3 ± 1.35
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	NC	3.65[a]	33.3 ± 1.11	64.2 ± 23.7
		21 日	35.0 ± 4.24	64.2 ± 12.4	129 ± 29.1	218 ± 32.4
雌	Cmax (ng/mL)	1 日	0.596[a]	1.19 ± 0.134	3.53 ± 1.22	11.2 ± 1.24
		21 日	3.33 ± 0.652	6.28 ± 1.06	13.0 ± 3.14	29.4 ± 1.72
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	NC	18.1 ± 2.01	52.2 ± 8.66	193 ± 29.8
		21 日	60.2 ± 15.0	126 ± 23.2	211 ± 71.3	460 ± 16.3

Data source: CD2007/00984/00 の Appendix 1 Table 2 及び 3
平均値±標準偏差（n=3）
NC: 算出できず、a: 平均値（n=2）

2.6.4.3.1.2.2.2.　　13 週間

雄ラットに GSK1120212B の 0.031、0.0625 及び 0.125 mg/kg/日、雌ラットに 0.016、0.031 及び 0.0625 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態について検討した。なお、雄の 0.125 mg/kg/日及び雌の 0.0625 mg/kg/日は全身状態悪化のためいずれも投与 48 日で投与を中止した（CD2010/00178/00）。

試験成績を表 2.6.4-2 及び 2.6.5.4.2.2.に示した。未変化体の曝露量は投与量増加に伴い増加した。雌雄のいずれの用量群でも投与 4 週の Cmax 及び AUC(0-t)は投与 1 日に比べ増加した。また、投与 4 及び 13 週では曝露量に明らかな差はみられなかった。更に、0.031 及び 0.0625 mg/kg/日群の雌雄の曝露量にも明らかな差はみられなかった。

表 2.6.4-2　　雌雄ラットに GSK1120212B を 13 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の曝露量

パラメータ		投与期間	投与量（mg/kg/日）			
			0.016	0.031	0.0625	0.125
雄	Cmax (ng/mL)	1 日	-	0.635 ± 0.112	1.82 ± 0.401	4.19 ± 1.22
		4 週	-	3.47 ± 0.611	10.1 ± 5.64	19.3 ± 6.41
		13 週	-	5.34 ± 0.985	15.4[a]	NA
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	-	NC	33.1 ± 3.94	76.5 ± 23.5
		4 週	-	72.7 ± 13.0	188 ± 86.0	285 ± 56.3
		13 週	-	95.4 ± 11.7	277[a]	NA
雌	Cmax (ng/mL)	1 日	NC	1.03 ± 0.121	2.82 ± 0.416	-
		4 週	3.92 ± 0.979	6.63 ± 0.982	16.1 ± 1.90	-
		13 週	5.30[a]	8.03 ± 1.65	NA	-
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	NC	18.7 ± 0.693	49.1 ± 5.46	-
		4 週	80.1 ± 13.9	122 ± 16.8	287 ± 20.0	-
		13 週	102[a]	158 ± 30.8	NA	-

Data source: CD2010/00178/00 の Appendix5 Table 3 及び 4
平均値±標準偏差（n=3）
NC:算出できず、NA: 投与 48 日で投与中止、a: 平均値（n=2）-: 実施せず

以上のことから、ラットに GSK1120212B を最長 13 週間反復経口投与したとき、0.016～0.125 mg/kg/日の範囲の曝露量は投与量増加に伴い増加することが示された。また、投与 3、4 及び 13 週の曝露量に明らかな差はみられなかったことから、おおむね投与 3 週までに定常状態に達すると考えられた。

2.6.4.3.1.2.3.　　イヌ

雌雄イヌに GSK1120212B の 0.0075、0.015 及び 0.030 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態について検討した。なお、0.030 mg/kg/日投与群では全身状態悪化のため、雌では試験 11 又は 12 日、雄では 12 日に投与を中止し、その後雌では試験 21 又は 22 日、雄では試験 22 日から 0.0225 mg/kg/日に減量して投与を再開した（CD2010/00179/00）。

試験成績を表 2.6.4-3 及び 2.6.5.4.3.に示した。未変化体の曝露量は投与量増加に伴い増加した。雌雄の曝露量に明らかな差はみられなかった。いずれの用量でも投与 4 週の Cmax 及び AUC(0-t)は投与 1 日に比べ増加した。また、いずれの群でも投与 4 及び 13 週の曝露量は同程度であり、少なくとも投与 4 週までに定常状態に達すると考えられた。

表 2.6.4-3　　雌雄イヌに GSK1120212B を 13 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体の曝露量

パラメータ		投与期間	投与量（mg/kg/日）		
			0.0075	0.015	0.03/0.0225[a]
雄	Cmax (ng/mL)	1 日	0.838 ± 0.0490	1.57 ± 0.374	4.63 ± 0.947/NA
		4 週	2.55 ± 0.505	5.45 ± 0.658	NA/8.91 ± 1.04
		13 週	2.32 ± 0.605	5.15 ± 1.06	NA/8.42 ± 1.26
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	NC	2.96 ± 0.736	28.9 ± 2.19/NA
		4 週	46.0 ± 11.7	94.5 ± 11.9	NA/131 ± 16.9
		13 週	45.6 ± 10.9	95.5 ± 28.2	NA/128 ± 9.28
雌	Cmax (ng/mL)	1 日	0.870 ± 0.198	2.44 ± 0.471	5.42 ± 2.72/NA
		4 週	3.56 ± 0.904	7.73 ± 1.22	NA/12.0 ± 2.85
		13 週	2.71 ± 0.664	7.24 ± 0.779	NA/9.78 ± 1.18
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	NC	6.98 ± 5.44	33.3 ± 8.59/NA
		4 週	60.7 ± 14.5	116 ± 25.2	NA/177 ± 55.2
		13 週	51.8 ± 12.2	107 ± 15.8	NA/150 ± 30.6

Data source: CD2010/00179/00 の Appendix4 Table 3～6
平均値±標準偏差（n=4～6）
NC: 算出できず、NA: 該当せず
a: 0.030 mg/kg/日投与群は雌雄それぞれ投与 11 及び 12 日で投与を中止し、その後それぞれ 21 及び 22 日から 0.0225 mg/kg/日に減量して投与を再開した。

以上のことから、マウス、ラット及びイヌにそれぞれ 0.1～1、0.016～0.125 及び 0.0075～0.030 mg/kg/日を反復経口投与したとき、曝露量は投与量増加に伴い増加することが示された。また、マウスでは少なくとも投与 7 日までに、ラットではおおむね投与 3 週までに、イヌでは少なくとも投与 4 週までに定常状態に達すると考えられた。また、雌雄の曝露量に明らかな差はないと考えられた。

2.6.4.3.2.　GSK2118436 との併用投与

2.6.4.3.2.1.　GSK1120212 の曝露量に対する影響

雌雄イヌに GSK1120212B/GSK2118436B の 0.0075/5（2.5 mg/kg/日を 1 日 2 回）又は 0.0225/20（10 mg/kg/日を 1 日 2 回）mg/kg/日を 4 週間併用反復経口投与したときの血漿中 GSK1120212 の曝露量（投与 1 日及び 4 週）について、雌雄イヌに GSK1120212B の 0.0075 及び 0.0225 mg/kg/日（CD2010/00179/00）を 4 週間反復経口投与したときの曝露量と比較検討した（2011N12335_00）。

試験成績を表 2.6.4-4 及び 2.6.5.4.4.に示した。いずれの投与群及び投与期間においても、単独投与群と併用投与群の血漿中 GSK1120212 の曝露量に明らかな差はみられなかった。また、雌雄の曝露量は同程度であった。

表 2.6.4-4　雌雄イヌに GSK1120212B 単独投与及び GSK2118436B と併用投与したときの血漿中 GSK1120212 の曝露量

投与量[#1] (mg/kg)	パラメータ	投与期間	GSK2118436B 併用投与		単独投与	
			雄	雌	雄	雌
0.0075/5	Cmax (ng/mL)	1 日	0.728 ± 0.233	0.534 ± 0.394	0.838 ± 0.0490	0.870 ± 0.198
		4 週	3.67 ± 0.480	3.47 ± 1.94	2.55 ± 0.505	3.56 ± 0.904
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	7.72 ± 1.84	6.13 ± 1.22	NC	NC
		4 週	66.9 ± 5.95	66.5 ± 29.5	46.0 ± 11.7	60.7 ± 14.5
0.0225/20	Cmax (ng/mL)	1 日	1.95 ± 0.896	1.65 ± 0.273	NA	NA
		4 週	11.5[#2]	9.45 ± 2.83	8.91 ± 1.04	12.0 ± 2.85
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	26.0 ± 1.42	22.8 ± 6.75	NA	NA
		4 週	223[#2]	182 ± 57.3	131 ± 16.9	177 ± 55.2

Data source: CD2010/00179/00 の Appendix 4 Table 3～6、2011N112335_00 の Appedix 1 Table 11 及び 12
平均値±標準偏差 (n=3～6)、NA：適用なし、NC：算出できず
#1：GSK1120212B/GSK2118436B、#2：平均値 (n=2)

2.6.4.3.2.2.　GSK2118436 の曝露量に対する影響

雌雄イヌに GSK2118436B/GSK1120212B の 5（2.5 mg/kg/日を 1 日 2 回）/0.0075 又は 20（10 mg/kg/日を 1 日 2 回）/0.0225 mg/kg/日を 4 週間併用反復経口投与したときの血漿中 GSK2118436 及び GSK2118436 の主代謝物 3 種（水酸化体、脱メチル体及びカルボン酸体）の曝露量（投与 1 日及び 4 週）について、雌雄イヌに GSK2118436B の 5（2.5 mg/kg/日を 1 日 2 回）及び 20（10 mg/kg/日を 1 日 2 回） mg/kg/日（CD2010/00051/00）をそれぞれ 4 週間反復経口投与したときの曝露量と比較検討した（2011N12335_00）。

試験成績を表 2.6.4-5、2.6.5.4.4.及びタフィンラーCTD2.6.5.4.3.に示した。いずれの投与群及び投与期間においても、単独投与群と併用投与群の血漿中 GSK2118436 及びその主代謝物の曝露量に明らかな差はみられなかった。また、雌雄の曝露量はおおむね同程度であった。

表 2.6.4-5　　雌雄イヌに GSK2118436B 単独投与及び GSK1120212B と併用投与したときの血漿中 GSK2118436 の曝露量

投与量[#1] (mg/kg)	パラメータ	投与期間	GSK1120212B 併用投与		単独投与	
			雄	雌	雄	雌
5/0.0075	Cmax (ng/mL)	1 日	4.05 ± 1.79	3.12 ± 1.45	2.08 ± 0.621	1.13 ± 0.392
		4 週	2.38 ± 0.703	2.86 ± 1.09	1.88 ± 0.500	1.89 ± 0.473
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	36.2 ± 13.4	25.7 ± 8.88	21.9 ± 9.28	8.88 ± 1.53
		4 週	23.1 ± 11.0	31.1 ± 14.0	19.9 ± 6.81	11.1 ± 1.47
20/0.0225	Cmax (ng/mL)	1 日	8.38 ± 1.50	7.30 ± 5.94	8.27 ± 4.21	5.09 ± 1.44
		4 週	6.18[#2]	7.13 ± 4.70	8.72 ± 0.880	7.66 ± 1.58
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	1 日	76.5 ± 15.8	81.0 ± 53.7	76.3 ± 35.7	49.3 ± 15.5
		4 週	82.1[#2]	82.6 ± 36.4	92.8 ± 14.0	70.8 ± 11.5

Data source: CD2010/00051/00 の Appendix 4 Table 10 及び 11、2011N112335_00 の Appemdix 1 Table 13 及び 14
平均値±標準偏差 (n=3～6)
#1：GSK2118436B/GSK1120212B、#2：平均値 (n=2)

以上のように、GSK1120212B と GSK2118436B を併用投与したときの GSK1120212、GSK2118436 及び GSK2118436 の代謝物の曝露量にそれぞれを単独投与したときと比べて明らかな差はみられなかったことから、併用投与しても互いの曝露量及び GSK2118436 の代謝物の曝露量に影響しないと考えられた。

2.6.4.4.　　分布

2.6.4.4.1.　　組織内分布

雄の有色ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したときの組織内分布について QWBA を用いて検討した（CD2008/00024/00）。

試験成績を 2.6.5.5.1.に示した。薬物関連物質は広く組織に分布し、ほとんどの組織で薬物関連物質濃度が投与 2 又は 4 時間後に最も高く、おおむね血液中よりも高かった。消化管を除き、投与 2 又は 4 時間後の腎臓、肝臓、腎皮質、副腎皮質、ハーダー腺、膵臓及び唾液腺中濃度は 1000 ng eq./g 以上と高く、脳内では低かった。その後、いずれの組織においても緩やかに消失し、投与 35 日後にはメラニン含有組織（脈絡叢、ブドウ膜、有色皮膚及び髄膜）を含むすべての組織で定量下限（11.0 ng eq./g）未満であった。

以上のことから、有色ラットに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したとき、薬物関連物質は広く組織に分布し、ほとんどの組織で薬物関連物質濃度が投与 2 又は 4 時間後に最も高く、おおむね血液中よりも高かった。その後緩やかに組織から消失し、投与 35 日後にはすべての組織で定量下限未満であった。投与 2～8 時間後までの脳内薬物関連物質濃度は 16.4～31.7 ng eq./g であったことから、わずかに脳内へ移行すると考えられた。更に、メラニン含有組織と特異的な結合はしないと考えられた。

2.6.4.4.2.　蛋白結合

2.6.4.4.2.1.　血漿蛋白結合率

2.6.4.4.2.1.1.　GSK1120212B

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿に GSK1120212B の 0.5 及び 5 μg/mL 又はラット、イヌ及びヒトの血漿に[^{14}C]GSK1120212B（0.001～0.05 μg/mL）を添加したときの血漿蛋白結合率を平衡透析法及び迅速平衡透析法で検討した（UH2007/00095/02 及び 2013N171071_00）。

試験成績を 2.6.5.6.1.に示した。GSK1120212（0.5 μg/mL）のマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿蛋白結合率はそれぞれ 95.4、96.7、97.3、98.1 及び 97.4%と高かった。ラット、イヌ及びヒトの血漿蛋白結合率は 0.001～5 μg/mL の濃度に関わらず一定であった。

2.6.4.4.2.1.2.　M5

ヒトの血漿に M5（0.005～0.05 μg/mL）を添加したときの血漿蛋白結合率を迅速平衡透析法で検討した（2014N191829_00）。

試験成績を 2.6.5.6.1.に示した。M5 の血漿蛋白結合率は 97.8%以上と高く、濃度に関わらずほぼ一定であった。

2.6.4.4.2.2.　蛋白結合の検討

健康成人の血漿に AAG 又は HSA を添加し、それぞれ 20 及び 700 μM となるように調整した後、[^{14}C]GSK1120212B（0.001～0.05 μg/mL）を添加したときの蛋白結合率を迅速平衡透析法により検討した（2013N171071_00）。

試験成績を 2.6.5.6.2.に示した。GSK1120212 の AAG への結合率は 13.2～19.8%、HSA では 96.1～98.0%であり、GSK1120212 は主に HSA に結合すると考えられた。また、いずれも濃度に関わらず一定であった。

2.6.4.4.3.　血球移行性

2.6.4.4.3.1.　In vitro

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液に GSK1120212B（0.5 及び 5 μg/mL）を添加したときの血液／血漿比について検討した（UH2007/00095/02）。また、健康成人（男性）及び癌患者（男性）の血液に GSK1120212B（0.001、0.01 及び 0.05 μg/mL）を添加したときの血球移行率について検討した（2012N133368_00）。

試験成績を 2.6.5.6.3.に示した。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでの血液／血漿比は、0.5 μg/mL ではそれぞれ 0.70、0.88、0.54、0.72 及び 0.50 で、5 μg/mL ではそれぞれ 0.75、0.89、0.59、0.63 及び 0.56 であり、低いことが示された。

健康成人の血球移行率（0.001、0.01 及び 0.05 μg/mL）はそれぞれ 83、82 及び 48%で、癌患者ではそれぞれ 92、86 及び 49%であり、健康成人と癌患者で明らかな差はみられず、血球への分布は疾患の影響を受けないと考えられた。また、0.001 及び 0.01 μg/mL での血球移行率は同程度であったが、0.05 μg/mL では低下した。

2.6.4.4.4.　　胎盤通過及び胎児への移行

実施していない。

2.6.4.4.5.　　受動的膜透過性

ヒト MDR1 を発現させた MDCKⅡ（MDCKⅡ-MDR1）細胞を用いて、pH5.5 及び 7.4 で Pgp 阻害薬である GF120918（2 μM）存在下、最長 120 分インキュベートしたときの GSK1120212B（0.08、0.8、4 及び 8 μg/mL）の受動的膜透過性について検討した（2010N104737_00）。陽性対照としてラニチジン、ラベタロール、ピンドロール及びメトプロロール（いずれも 10 μM）を用いた。

試験成績を 2.6.5.8.1.に示した。pH5.5 及び 7.4 での GSK1120212 の透過係数はそれぞれ 186～611 及び 162～595 nm/sec であり、膜透過性の高いラベタロール（それぞれ 34 及び 160 nm/sec）に比べ、すべての時間及び濃度で高かったことから、GSK1120212 の受動的膜透過性は高いことが示された。

2.6.4.4.6.　　トランスポーターによる輸送

2.6.4.4.6.1.　　Pgp 輸送

MDCKⅡ-MDR1 細胞を用いて、GSK1120212B（0.3、1.8 及び 10.8 μM）のヒト Pgp を介した輸送について Pgp 阻害薬である GF120918（2 μM）の存在又は非存在下で検討した（2015N228524_01）。なお、GF120918 非存在下での efflux ratio が 10 以上の場合に Pgp の基質と判断した。

試験成績を 2.6.5.8.2.1.に示した。GF120918 非存在下での GSK1120212（0.3、1.8 及び 10.8 μM）の efflux ratio はそれぞれ 34.1、37.5 及び 2.23 で、GF120918 存在下では 0.607、0.756 及び 0.709 であり、GSK1120212 は Pgp の基質であることが示された。

2.6.4.4.6.2.　　BCRP 輸送

ヒト BCRP を発現させた MDCKⅡ（MDCKⅡ-BCRP）細胞を用いて、GSK1120212B（0.05、0.3、1.8 及び 10.8 μM）の BCRP を介した輸送について GF120918（2 μM）存在又は非存在下で検討した（2015N228524_01）。なお、GF120918 非存在下での efflux ratio が 2 以上の場合に BCRP の基質と判断した。

試験成績を 2.6.5.8.2.2.に示した。GF120918 非存在下での GSK1120212（0.05、0.3、1.8 及び 10.8 μM）の efflux ratio はそれぞれ 1.71、1.39、1.36 及び 0.794 で、GF120918 存在下では 0.716、0.623、0.748 及び 0.699 であり、GSK1120212 は BCRP の基質ではないことが示された。

2.6.4.4.6.3.　　BSEP、MRP2 及び MATE1 輸送

ヒト BSEP 又は MRP2 を発現させたベシクル（BSEP 又は MRP2 発現ベシクル）並びに MATE1 を発現させた HEK293（HEK293-MATE1）細胞を用いて、[^{14}C]GSK1120212B（0.1

又は 1 μM）の BSEP、MRP2 及び MATE1 を介した輸送について検討した（2014N195195_01）。

試験成績を 2.6.5.8.2.3.に示した。GSK1120212 は、BSEP 発現ベシクルに媒体群よりも多く取り込まれたが、MRP2 発現ベシクル及び HEK293-MATE1 細胞では媒体群と同程度であったことから、GSK1120212 は BSEP の基質であるが、MRP2 及び MATE1 の基質ではないことが示された。

2.6.4.4.6.4.　OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 輸送

ヒト肝細胞を用いて、[^{14}C]GSK1120212B（0.07、0.08 又は 0.7 μM）の肝取込みにおける OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 を介した輸送について、阻害薬カクテル（OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬：リファマイシン及びシクロスポリン A、OATP2B1：モンテルカスト並びに OCT1：キニジン）を用いて検討した（2014N210353_00）。

試験成績を 2.6.5.8.2.4.に示した。GSK1120212 は肝細胞に取込まれたが、阻害薬カクテルを添加しても肝取込みに明らかな影響を及ぼさず、GSK1120212 は OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 の基質ではないことが示された。

以上のことから、GSK1120212 の受動膜透過性は高く、GSK1120212 は Pgp 及び BSEP の基質であるが、BCRP、MRP2、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 の基質ではないことが示された。

2.6.4.4.7.　トランスポーター阻害

2.6.4.4.7.1.　Pgp 阻害

MDCKⅡ-MDR1 細胞を用いて、GSK1120212B（0.1～50 μM）の Pgp を介した[^{3}H]ジゴキシン（30 nM）輸送に対する阻害作用について検討した（CD2007/00975/00）。

試験成績を 2.6.5.8.3.1.に示した。GSK1120212 は Pgp を阻害し、IC50 は 5.5 μM であった。

2.6.4.4.7.2.　BCRP 阻害

MDCKⅡ-BCRP 細胞を用いて、GSK1120212B（0.3～100 μM）の BCRP を介した[^{3}H]シメチジン（80 nM）輸送に対する阻害作用について検討した（RD2007/01466/00）。

試験成績を 2.6.5.8.3.2.に示した。GSK1120212 は BCRP を阻害し、IC50 は 1.1 μM であった。

2.6.4.4.7.3.　OATP1B1 及び OATP1B3 阻害

ヒト OATP1B1 を発現させた CHO（CHO-OATP1B1）細胞及びヒト OATP1B3 を発現させた HEK-MSRⅡ（HEK-MSRⅡ-OATP1B3）細胞を用いて、GSK1120212B（0.1～30 μM）の OATP を介した[^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide（[^{3}H]EG、0.02 μM）輸送に対する阻害作用について検討した（CD2007/01007/00）。

試験成績を 2.6.5.8.3.3.に示した。GSK1120212 は OATP1B1 及び 1B3 を阻害し、IC50 はそれぞれ 1.3 及び 0.94 μM であった。

2.6.4.4.7.4.　BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 阻害

BSEP 又は MRP2 発現ベシクル、OAT1 又は OAT3 を発現させた S_2（S_2-OAT1 又は S_2-OAT3）細胞並びに OCT2 又は MATE1 を発現させた HEK293（HEK293-OCT2 又は HEK293-MATE1）細胞を用いて、GSK1120212B（0.03～30 μM）の BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1 を介した各基質（それぞれ[^{3}H]タウロコール酸（[^{3}H]TCA、2 μM）、[^{3}H]EG（10 μM）、[^{3}H]p-アミノ馬尿酸（[^{3}H]PAH、1 μM）、[^{3}H]硫酸エストロン（[^{3}H]ES、0.05 μM）、[^{14}C]メトホルミン（10 μM）及び[^{14}C]メトホルミン（10 μM））輸送に対する阻害作用について検討した（2014N195195_01）。

試験成績を 2.6.5.8.3.4.に示した。GSK1120212 は BSEP 及び MRP2 を阻害しなかったが、OAT1、OAT3 及び MATE1 阻害し、IC50 はそれぞれ 1.34、2.58 及び 0.0609 μM であった。また、OCT2 では 30 μM で 44%阻害した。

以上のことから、GSK1120212B は Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE1 を阻害し、IC50 はそれぞれ 5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58 及び 0.0609 μM であった。

2.6.4.5.　代謝

2.6.4.5.1.　In vitro

2.6.4.5.1.1.　肝ミクロソーム及び肝細胞による代謝

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞に GSK1120212B の 0.5 μM を添加し、37℃で 30 分間インキュベートしたときの CLint について検討した（UH2007/00111/00）。

試験成績を 2.6.5.10.1.に示した。マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームでの GSK1120212 の CLint は、それぞれ 0.8 mL/min/g 肝、0.5 mL/min/g 肝未満、0.5 mL/min/g 肝未満、21 mL/min/g 肝以上及び 0.9 mL/min/g 肝であった。また、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞でも GSK1120212 の CLint は同様であった。

2.6.4.5.1.2.　肝細胞による代謝

マウス、ラット、ウサギ（雌）、イヌ、サル及びヒトの肝細胞に[^{14}C]GSK1120212B の 12.5 μM を添加し、最長 24 時間インキュベートしたときの代謝物について検討した（CD2008/00819/00）。

試験成績を 2.6.5.10.2.に示した。マウス及びウサギの肝細胞での主な成分は M5（脱アセチル体）であり、ラット及びイヌでは未変化体、サルでは M6（M5 のグルクロン酸抱合体）であった。その他に M2（酸化体のグルクロン酸抱合体）、M3 及び M8（いずれも未同定）、M7（M5 の酸化体）、M9（M7 のグルクロン酸抱合体）、M10（脱ヨード体）、M13（脱メチル体）及び M14（M5 の酸化体のグルクロン酸抱合体）がいずれかの動物で確認された。ヒトの肝細胞での主な成分は未変化体であり、代謝物として M5、M6 及び M7 の生成が確認された。ヒトでみられたこれらの代謝物はいずれかの動物で生成が確認された。

2.6.4.5.1.3.　　共有結合性試験

ヒトの肝ミクロソームに[^{14}C]GSK1120212B の 10 μM を添加し、NADPH 存在下で最長 60 分間インキュベートしたときの反応性代謝物による共有結合量について検討した（CD2007/00194/00）。陽性対照として[^{14}C]アセトアミノフェン（10 μM）を用いた。共有結合量が 50 pmol/mg 未満の場合に、反応性代謝物が生成される可能性は低いと判断した。

試験成績を 2.6.5.10.3.に示した。GSK1120212 の共有結合量は 36 pmol/mg で、アセトアミノフェン（陽性対照）では 129 pmol/mg であった。

以上のことから、肝ミクロソーム中で GSK1120212 から反応性代謝物が生成される可能性は低く、GSK1120212 の投与により臨床で予期せぬ有害事象が起こる可能性は低いと考えられた。

2.6.4.5.2.　　In vivo 試験

2.6.4.5.2.1.　　血漿中代謝物

2.6.4.5.2.1.1.　　ラット

雌雄ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中代謝物について検討した（CD2010/00229/00）。

試験成績を 2.6.5.9.1.1.に示した。血漿中の主な成分は未変化体（血漿中薬物関連物質濃度の約 64～94%）であった。その他に M5（4.0%以下）、M7、M12（酸化体）及び M13（M7、M12 及び M13 の合計が 7.5%以下）も検出された。

2.6.4.5.2.1.2.　　イヌ

雌雄イヌに[^{14}C]GSK1120212B の 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中代謝物について検討した（CD2008/01199/00）。

試験成績を 2.6.5.9.1.2.に示した。血漿中の主な成分は未変化体（血漿中薬物関連物質濃度の約 58～79%）であった。その他に、M5（5.3%以下）、M7、M12（M7 及び M12 の合計が 8.9%以下）及び M10（9.7%以下）も検出された。

2.6.4.5.2.2.　　尿糞中代謝物

2.6.4.5.2.2.1.　　ラット

雌雄ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したときの糞中代謝物について検討した（CD2010/00229/00）。なお、尿中に排泄された薬物関連物質は投与量の 1%未満であったため、尿中代謝物に関しては検討していない。

試験成績を 2.6.5.9.2.1 に示した。雄の糞中の主な成分は未変化体（投与量の約 46%）であった。その他に、M7、M13 及び M17（酸化体）（M7、M13 及び M17 の合計が約 10%）、M5（BLQ）、M12（約 3.0%）及び M16（酸化体、約 6.6%）も検出された。雌の糞中代謝物プロファイルもおおむね同様であった。

2.6.4.5.2.2.2.　　イヌ

雌雄イヌに[^{14}C]GSK1120212B の 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの尿糞中代謝物について検討した（CD2008/01199/00）。

試験成績を 2.6.5.9.2.2.に示した。雄の糞中には未変化体（投与量の約 9.3%）が検出され、その他に、M7、M12 及び M13（M7、M12 及び M13 の合計が約 14%）、M23（脱ヨード体の酸化体、約 9.0%）及び M24（酸化体、約 4.2%）も検出された。尿中には未変化体、M12、M23、M24 及び未同定の代謝物 4 種がいずれも投与量の 1%未満検出された。雌の尿糞中代謝物のプロファイルもおおむね同様であった。

2.6.4.5.2.3.　　胆汁中代謝物

2.6.4.5.2.3.1.　　ラット

雄の BDC ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中代謝物について検討した（CD2010/00229/00）。

試験成績を 2.6.5.9.2.1.に示した。未変化体は少量（投与量の 0.9%）検出された。その他に、M4、M6 及び M18（酸化体のグルクロン酸抱合体）（M4、M6 及び M18 の合計が約 12%）、M2（3.1%）、M5（2.0%）、M16（0.7%）及び M19（未同定、1.6%）が検出された。

2.6.4.5.2.3.2.　　In situ 代謝

麻酔下で雄ラットの肝臓に[^{14}C]GSK1120212B の 30 mg/kg を門脈側から 4 時間灌流させたときの胆汁中代謝物について検討した（CD2008/01198/00）。

試験成績を 2.6.5.9.3.に示した。投与量の約 1～5%が胆汁中から回収された。胆汁中には未変化体、M2 及び M4（いずれも酸化体のグルクロン酸抱合体）、M5 並びに M1 及び M3（いずれも未同定）が検出された。

以上のことから、ラット及びイヌに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体であった。ラットでは GSK1120212 は主に未変化体として糞中に排泄された。また、ラット胆汁中では代謝物が多く検出され、吸収された GSK1120212 は肝臓で主に脱アセチル化、酸化やグルクロン酸抱合を受けたのちに、胆汁中に移行し、糞中に排泄されると考えられた。イヌでは、GSK1120212 は未変化体及び代謝物として糞中に排泄されると考えられた。

2.6.4.5.3.　　代謝酵素の同定

2.6.4.5.3.1.　　CYP

2.6.4.5.3.1.1.　　肝ミクロソーム

ヒトの肝ミクロソームに[^{14}C]GSK1120212B の 5 μM を添加し、CYP3A4、2C9、2D6、2C8、2C19 及び 1A2 の阻害薬（それぞれ azamulin（5 μM）、スルファフェナゾール（10 μM）、キニジン（1 μM）、モンテルカスト（1 μM）、N-3-benzylnirvanol（5 μM）及びフラフィリ

ン（10 μM））の存在下又は非存在下で、37℃で 60 分間インキュベートしたときの代謝物の生成に対する CYP 阻害薬の影響について検討した（CD2008/00864/00）。

試験成績を 2.6.5.10.4.1.に示した。肝ミクロソームにおける代謝物の生成は約 1%と極めて低かった。CYP 阻害薬非存在下かつ NADPH 存在下では、M5、M7、M10、M12、M13、M17、M20（未同定）、M21（未同定）及び M22（未同定）が検出されたが、CYP3A4 阻害薬である azamulin 添加時には M5、M10、M13、M15、M20 及び M21 が検出された。また、CYP 阻害薬及び NADPH 非存在下では、M5、M10、M15、M20 及び M21 が検出された。

2.6.4.5.3.1.2.　CYP 発現系

CYP 発現系（Supersomes^{TM}：CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に [^{14}C]GSK1120212B の 5 μM を添加し、37℃で 60 分間インキュベートしたときの代謝物の生成について検討した（CD2008/00864/00）。

試験成績を 2.6.5.10.4.1.に示した。CYP 発現系における代謝物の生成は約 3%と極めて低く、CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の発現系ではほとんど代謝されなかった。CYP3A4 発現系の NADPH 存在下では、M5、M7、M10、M12、M13、M15、M16、M17、M20、M21 及び M22 が検出され、NADPH 非存在下では、M5、M10、M15、M20 及び M21 が検出された。

以上のことから、GSK1120212 は肝ミクロソーム及び CYP 発現系でほとんど代謝されないと考えられた。M7、M12、M17 及び M22 の生成には CYP3A4 が関与し、CYP に依存しない代謝物（M5、M10、M15、M20 及び M21）の生成には他の代謝経路が存在する可能性が考えられた。

2.6.4.5.3.2.　エステラーゼ

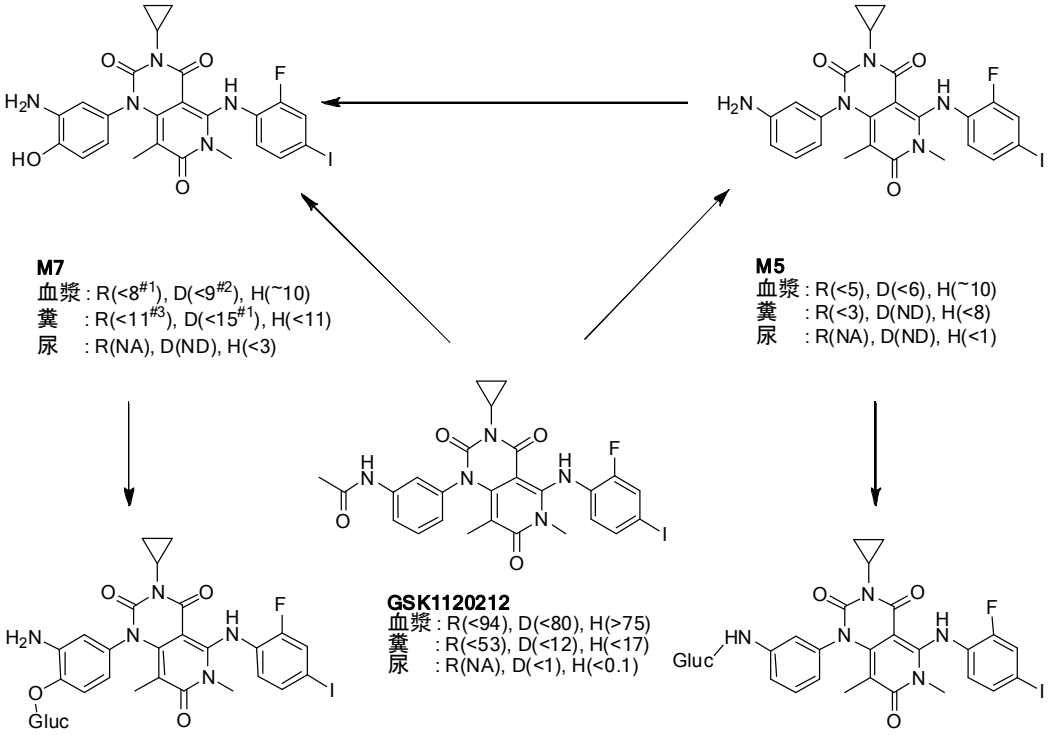
GSK1120212 は脱アセチル化により M5 へ代謝され、この経路は CYP に依存していないことが示されている。M5 の生成に関与する酵素について検討するため、GSK1120212B の 0.5 μM と hCES1b、hCES1c、hCES2、AChE 又は BChE をエステラーゼ阻害薬の存在又は非存在下で、37℃で最長 120 分間インキュベートした。なお、阻害薬（それぞれ 100 μM）には、BNPP（CES 阻害薬）、エゼリン（hCES2、AChE 及び BChE 阻害薬）、テルミサルタン（hCES2 阻害薬）及びロペラミド（特異的 hCES2 阻害薬）を単独又はこれらのカクテルを用いた（2014N224835_00）。

試験成績を 2.6.5.10.4.2.に示した。GSK1120212 は、hCES1b、hCES1c 及び hCES2 で M5 へ代謝され、この代謝は 4 種の各阻害薬及び阻害薬カクテルにより阻害された。AChE 及び BChE での M5 生成はわずかであり、明らかな関与は示されなかった。

以上のことから、in vitro での M5 の生成には hCES1b、hCES1c 及び hCES2 が関与していると考えられた。

2.6.4.5.4.　　推定代謝経路

GSK1120212 のラット、イヌ及びヒトにおける推定代謝経路を図 2.6.4-2 に示す。ラット、イヌ及びヒトの血漿中では未変化体が主な成分であった。GSK1120212 は脱アセチル化されて M5 が生成し、M5 が更にグルクロン酸抱合されて M6 が生成する、又は M5 が更に酸化されて M7 が生成すると考えられた。更に、GSK1120212 から直接 M7 が生成される経路も考えられた。M5 の生成には hCES1b、hCES1c 及び hCES2 が、M7 の生成には CYP3A4 が関与していると考えられた。



R = ラット、D = イヌ、H = ヒト
ND = 検出されず
NA = 該当せず（ラットは尿排泄が少なかったため測定せず）
( ) = 血漿: 血漿中薬物関連物質に対する割合（%）（ラット及びイヌ: 単回投与、ヒト: 反復投与）
糞及び尿: 投与量に対する割合（%）（ラット、イヌ及びヒト: 単回投与）
#1 = M12及びM13と 共溶出
#2 = M12と共溶出
#3 = M13及びM17と 共溶出
#4 = 糞中では検出されなかったが、BDCラットの胆汁中からはM4及びM18と 共溶出された

図 2.6.4-2　　動物及びヒトでの GSK1120212 の推定代謝経路

2.6.4.5.5.　肝代謝酵素に及ぼす影響

2.6.4.5.5.1.　酵素誘導

2.6.4.5.5.1.1.　PXR

ヒト PXR 及び CYP3A4 遺伝子プロモーターの PXR 応答領域を含むルシフェラーゼレポーター遺伝子を共導入した HepG2 細胞に GSK1120212B の 0.2 nM～10 μM を添加し、37C°で 20 時間インキュベートしたときの PXR を介した転写活性能について検討した（RR2007/00033/00）。なお、リファンピシン（陽性対照）による転写活性能（100%）に対し、30%未満、30～70%及び 70%超で、それぞれ転写活性能は弱い、中程度及び高いと判断した。

試験成績を 2.6.5.12.1.1.に示した。GSK1120212（10 μM）による PXR を介した転写活性能はリファンピシンの 33.6～50.4%であったことから、中程度と判断された。

2.6.4.5.5.1.2.　mRNA

ヒト肝細胞に GSK1120212B（0.01～10 μM）を添加し、2 日間インキュベートしたときの CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 量について qRT-PCR（Taq Man^{TM}）法を用いて検討した（CD2007/01330/00）。なお、オメプラゾール、フェニトイン及びリファンピシン（それぞれ CYP1A2、2B6 及び 3A4 の陽性対照）による mRNA 増加量を 100%とした。

試験成績を 2.6.5.12.1.2.に示した。GSK11120212B による CYP3A4 の mRNA 増加量はリファンピシンの増加量に対し 69%であり、EC50 は 1.7 μM であった。GSK11120212B の 10 μM で、CYP2B6 の mRNA 増加量はフェニトインの増加量（100%）に対し 75%であり、反応がプラトーにならなかったため、EC50 は算出できなかった。一方、CYP1A2 の mRNA 量には影響を及ぼさなかった。

以上のことから、GSK1120212 の PXR を介した転写活性能は中程度であり、CYP3A4 の mRNA を増加させたことから、CYP3A4 を誘導する可能性が考えられた。また、GSK1120212 の 10 μM は CYP2B6 の mRNA 量を 75%増加させたことから CYP2B6 を誘導する可能性が考えられた。なお、CYP1A2 は誘導しないと考えられた。

2.6.4.5.5.2.　酵素阻害

ヒト肝ミクロソームに GSK1120212B（0.01～10 μM）を添加し、37℃で最長 10 分間インキュベートしたときの CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 の活性に対する阻害作用について検討した（CD2008/00124/00）。また、代謝依存的な阻害についても検討した。

試験成績を 2.6.5.12.2.に示した。GSK1120212B は CYP2C8、2C9 及び 2C19 を阻害し、IC50 はそれぞれ 0.34、4.1 及び 5.0 μM であった。いずれの CYP においても、代謝依存的な阻害はみられなかった。

2.6.4.6.　排泄

2.6.4.6.1.　尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1.　ラット

雌雄ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 168 時間後までの薬物関連物質の尿糞中排泄について検討した（CD2008/00024/00）。

試験成績を 2.6.5.13.1.に示した。投与 24 時間後までの糞中排泄率は、雄では投与量の 64.1±12.7%、雌では 30.7±24.5%であった。投与 168 時間後までの尿糞中排泄率は、雄ではそれぞれ投与量の 0.63±0.06 及び 97.6±2.96%、雌ではそれぞれ投与量の 0.91±0.77 及び 82.8±22.3%であった。

2.6.4.6.1.2.　イヌ

雌雄イヌに[^{14}C]GSK1120212B の 0.5 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 168 時間後までの薬物関連物質の尿糞中排泄について検討した（CD2007/00279/00）。

試験成績を 2.6.5.13.2.に示した。投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率並びにケージ洗液回収率は、雄ではそれぞれ投与量の 6.74±3.94、58.96±18.36 及び 12.41±7.11%、雌ではそれぞれ投与量の 5.52、66.20 及び 7.75%であった。

2.6.4.6.2.　胆汁中排泄

雄 BDC ラットに[^{14}C]GSK1120212B の 1 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 96 時間後までの薬物関連物質の胆汁及び尿糞中排泄について検討した（CD2008/00024/00）。

試験成績を 2.6.5.14.に示した。投与 96 時間後までの胆汁、尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与量の 40.6±2.42、0.67±0.04 及び 50.5±3.40%であった。

以上のことから、雌雄ラット及びイヌに[^{14}C]GSK1120212B を経口投与したときの主な排泄経路は糞中であると考えられ、排泄速度及び経路に明らかな性差はみられなかった。

雄 BDC ラットに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したときの結果から、吸収された薬物関連物質は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。また、胆汁及び尿中排泄率から、投与量の少なくとも約 41%が吸収されると考えられた。

2.6.4.6.3.　乳汁中への移行

実施していない。

2.6.4.7.　薬物動態学的薬物相互作用

実施していない。

2.6.4.8.　その他の薬物動態試験

実施していない。

2.6.4.9.　　考察及び結論

2.6.4.9.1.　　考察

GSK1120212B の薬物動態試験は薬理試験及び毒性試験で用いたマウス、ラット、イヌ及びサルで行った。動物の系統としては、Balb/c-nu/nu（アルビノ）マウス、SD（アルビノ）及び Long Evans（有色）ラット、ビーグル犬並びにカニクイザルを使用した。

吸収

マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK1120212H 又は GSK1120212B を単回経口投与したときの F はいずれの動物でも 40%超であり、吸収は良好であると考えられた。また、マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK1120212A 又は GSK1120212B を単回静脈内投与したとき、血漿（サル：血液）中未変化体の t1/2 は 3.7～14.5 時間であり、CLp（サル：CLb）は 2.5～14.5 mL/min/kg と各動物の肝血漿流量（サル：肝血流量）よりも低く、Vdss は 0.9～5.1 L/kg と各動物の総体液量に比べ同程度～高かったことから、組織移行性は良好であると考えられた。更に、マウスに GSK1120212H の 0.3～3 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量は、0.3 と 1 mg/kg の間では投与量増加の割合を上回って増加したが、1 と 3 mg/kg の間ではおおむね投与量増加に比例して増加した。ラットに GSK1120212H の 0.1～3 mg/kg を単回経口投与したときの曝露量は、0.1～3 mg/kg の範囲で投与量増加の割合を上回って増加した。

マウス、ラット及びイヌに GSK1120212B のそれぞれ 0.1～1、0.016～0.125 及び 0.0075～0.030 mg/kg/日を最長 13 週間反復経口投与したときの曝露量は投与量増加に伴い増加し、マウスでは少なくとも投与 7 日、ラットではおおむね投与 3 週、イヌでは少なくとも投与 4 週で定常状態に達すると考えられた。また、ラット及びイヌの曝露量に明らかな性差はみられなかった。なお、ラットの 3 週間反復投与試験では高用量群（0.125 mg/kg/日）でのみ雌の曝露量が雄より高かったことから、13 週間反復投与試験では雌の用量を減量したが、13 週間反復投与試験では同じ用量（0.031 及び 0.0625 mg/kg/日）群の雌雄での曝露量は同程度であり、更に 3 週間反復投与試験と 13 週間反復投与試験の同じ用量群でも曝露量は同程度であった。3 週間反復投与試験の高用量群（0.125 mg/kg/日）の雌でのみ曝露量が高かった原因として媒体、原末ロット及びバラツキの可能性が考えられたが、ロットは異なるものの媒体は同じであり、バラツキも 2 試験間で大きく異ならなかったことから、ラット 3 週間反復投与試験の高用量群（0.125 mg/kg/日）でのみ性差がみられた理由については不明である。

雌雄イヌに GSK1120212B と GSK2118436B を 4 週間併用反復経口投与したときの GSK1120212、GSK2118436 及び GSK2118436 の代謝物の曝露量にそれぞれを単独投与したときと比べて明らかな差はみられなかったことから、併用投与しても互いの曝露量及び GSK2118436 の代謝物の曝露量に影響しないと考えられた。

分布

有色ラットに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したとき、薬物関連物質は広く組織に分布し、ほとんどの組織で薬物関連物質濃度が投与 2 又は 4 時間後に最も高く、おおむね血液中よりも高かった。その後緩やかに組織から消失し、投与 35 日後にはすべての組織で定量

下限未満であった。GSK1120212 はわずかに脳内へ移行すると考えられ、メラニン含有組織と特異的な結合はしないと考えられた。

GSK1120212B の in vitro 血漿蛋白結合率は動物及びヒトで高く、濃度に関わらず一定であった。また、ヒト血漿蛋白結合率は 97.4%であり、AAG 及び HSA への結合率はそれぞれ約 13～20 及び約 96～98%であったことから、GSK1120212 は主に HSA に結合すると考えられた。また、ヒト血漿中の主な代謝物である M5 のヒト血漿蛋白結合率は 97.8%以上と高く、濃度に関わらずほぼ一定であった。更に、in vitro でのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトでの GSK1120212B（0.5 及び 5 μg/mL）の血液／血漿比は 0.50～0.89 と低かった。また、健康成人及び癌患者の血球移行率（それぞれ 48～83 及び 49～92%）に明らかな差はみられなかったことから、血球への分布は疾患の影響を受けないと考えられた。

代謝

In vitro 及び in vivo 試験の成績より、GSK1120212 は動物（サルを除く）及びヒトで肝代謝を受けにくいと考えられた。また、ヒト肝ミクロソームで GSK1120212 から反応性代謝物が生成される可能性は低かったことから、臨床で反応性代謝物により予期せぬ有害事象が起こる可能性は低いと考えられた。

動物及びヒトの肝細胞での試験で、未変化体の他に代謝物（M5、M6 及び M7 等）の生成がみられ、ヒトでみられたこれらの代謝物はいずれかの動物で生成が確認された。

ラット及びイヌに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したとき、血漿中の主な成分は未変化体であった。ラットでは GSK1120212 は主に未変化体として糞中に排泄された。また、ラット胆汁中では未変化体は少量であり、代謝物（酸化体及び脱アセチル体）が多く検出されたことから、GSK1120212 は肝で代謝を受けたのち、胆汁中に排泄されると考えられた。また、イヌでは未変化体及び代謝物として糞中に排泄されると考えられた。更に、ラット及びイヌの血漿及び尿糞中プロファイルに性差はみられなかった。

In vitro での GSK1120212 の主な代謝経路は脱アセチル化（M5）及び M5 のグルクロン酸抱合（M6）又は M5 の酸化（M7）であると考えられた。

In vitro で M7、M12、M17 及び M22 の生成には CYP3A4 が関与している可能性が考えられ、CYP に依存しない代謝物（M5、M10、M15、M20 及び M21）の生成がみられたことから、他の代謝経路が関与している可能性が考えられた。また、GSK1120212 は hCES1b、hCES1c 及び hCES2 で M5 へ代謝され、この代謝は CES 及び CES2 の阻害薬により阻害されたことから、in vitro では M5 の生成には hCES1b、hCES1c 及び hCES2 が関与していると考えられた。なお、AChE 及び BChE でもわずかに代謝されたが、明らかな関与は示されなかった。一般的に、CES やアミダーゼ等の加水分解酵素に関連した薬物相互作用を起こす可能性はないことが知られている[Madan, 2007]ため、GSK1120212 が CES に関連した薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。また、M7 の生成には CYP3A4 の関与が考えられたが、M7 の生成経路には GSK1120212 から直接 M7 が生成される経路と M5 を経て M7 へ代謝される経路の 2 種類があること、M5 への代謝には CES が関与していると考えられたことから、CYP3A4 の阻害剤と併用投与しても薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

排泄

雌雄ラット及びイヌに[^{14}C]GSK1120212B を経口投与したとき、主な排泄経路は糞中であり、排泄に明らかな性差はみられなかった。排泄は、ラットでは比較的速やかであり、イヌでは緩やかであると考えられた。

雄 BDC ラットに[^{14}C]GSK1120212B を単回経口投与したとき、吸収された薬物関連物質の大部分は胆汁を介して糞中に排泄され、尿中排泄はわずかであると考えられた。吸収された GSK1120212 は肝臓で主に脱アセチル化、酸化やグルクロン酸抱合を受けたのちに、胆汁中に移行し、糞中に排泄されると考えられた。また、胆汁及び尿中排泄率から、投与量の少なくとも約 41%が吸収されると考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用

GSK1120212B（10 μM）の PXR を介した転写活性化能は中程度であり、CYP3A4 の mRNA 量を増加させた（EC50：1.7 μM）ことから、CYP3A4 を誘導する可能性が考えられた。また、GSK1120212B は 10 μM で CYP2B6 の mRNA 量を増加させた（EC50 は算出できず）ことから、CYP2B6 を誘導する可能性も考えられた。しかしながら、これらの濃度は、BRAF 遺伝子変異黒色腫を有する患者（BRF113220 試験）に GSK1120212B の 2 mg/日を反復投与したときの定常状態における Cmax（22.4～22.6 ng/mL、0.04 μM）（2.7.2.3.2.1.1.）の 100 倍以上であることから、臨床で CYP3A4 及び 2B6 の誘導により薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。なお、CYP1A2 は誘導しないと考えられた。

GSK1120212 は in vitro で CYP2C8、2C9 及び 2C19 を阻害し、IC50 はそれぞれ 0.34、4.1 及び 5.0 μM であった。CYP2C8 を最も強く阻害したが、その IC50（0.34 μM）は癌患者（BRF113220 試験）の Cmax（0.04 μM、2.7.2.3.2.1.1.）の 8 倍以上であることから、臨床で GSK1120212 がこれら CYP を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、CYP1A2、2A6、2B6、2D6 及び 3A4 を阻害せず、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 のいずれに対しても、代謝依存的な阻害を示さなかった。

GSK1120212 は Pgp の基質であったが、受動的膜透過性が高く、F は大きかったことから、Pgp 阻害薬と併用投与しても薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。また、BSEP の基質であったが、BCRP、MRP2、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 の基質ではなかったことから、これらのトランスポーターの阻害薬と併用投与しても薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

GSK1120212 は、Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE1 を阻害し、IC50 はそれぞれ 5.5、1.1、1.3、0.94、1.34、2.58 及び 0.0609 μM であった。MATE1 に関し、本薬は最も強い阻害作用を示したが、癌患者（BRF113220 試験，2.7.2.2.1.3.1.1.）に本薬の 2 mg を反復投与した際の定常状態における Cmax は 22.4 ng/mL（0.04 μM）であり、ヒトでの血漿蛋白結合率（97.4%）から算出した非結合型 Cmax は 0.00104 μM と IC50 よりも 50 倍以上低かった。このことから、本薬の MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が

生じる可能性は低いと考えられる。なお、GSK1120212 は BSEP 及び MRP2 を阻害しなかった。

2.6.4.9.2.　結論

マウス、ラット及びイヌに GSK1120212B を経口投与したとき、F は良好であり、速やかに吸収された。反復経口投与すると曝露量は投与量増加に伴い増加し、マウスでは少なくとも投与 7 日、ラットではおおむね投与 3 週、イヌでは少なくとも投与 4 週で定常状態に達すると考えられた。また、GSK1120212B 及び GSK2118436B を併用反復経口投与しても、互いの曝露量及び GSK2118436 の代謝物の曝露量に影響を及ぼさないと考えられた。

GSK1120212B は広く組織に分布し、その後緩やかに組織から消失すると考えられた。GSK1120212 はわずかに脳内へ移行すると考えられ、メラニン含有組織と特異的な結合はしないと考えられた。動物及びヒトの血漿蛋白結合率はいずれも高く、ヒト血漿蛋白結合率は 97.4%であった。

GSK1120212 は代謝されにくいものの、一部は加水分解酵素（hCES1b、hCES1c 及び hCES2）による脱アセチル化、その他に CYP3A4 による酸化を受けると考えられた。

ラット及びイヌの主な排泄経路は胆汁を介した糞中であると考えられた。

GSK1120212 は Pgp 及び BSEP の基質であったが、臨床で薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。なお、BCRP、MRP2、MATE1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1 の基質ではなかった。

In vitro で GSK1120212 は CYP3A4 及び 2B6 の誘導、CYP2C8、2C9 及び 2C19 の阻害並びに Pgp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び MATE1 の阻害を示したが、臨床で薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。なお、CYP1A2 は誘導せず、CYP1A2、2A6、2B6、2D6 及び 3A4 を阻害せず、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 のいずれに対しても、代謝依存的に阻害せず、BSEP 及び MRP2 を阻害しなかった。

2.6.4.10.　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11.　参考文献

Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. *Pharm Res.* 1993;10:1093-5.

Madan A, Fisher A, Jin L et al. In vitro metabolism of indiplon and an assessment of its drug interaction potential. *Xenobioticia.* 2007;37:736-52.

2.6.5. 薬物動態試験概要表

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表

Test Article: GSK1120212A, GSK1120212B, GSK1120212H

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Absorption										
Pharmacokinetics	Mouse (Balb/c-nu/nu)	3F 3F	IV Oral	A H	1 0.3, 1, 3	Single	No	[redacted]	UH2007/00035/00	m4.2.2.2
Pharmacokinetics	Mouse (nu/nu)	2-3F	Oral	B	0.1, 0.3, 1	14 days (Days 1, 7, 14)	No	GSK	2011N121723_00	m4.2.2.2
Pharmacokinetics	Rat (SD)	3M	IV Oral	A B	1 3	Single	No	[redacted]	UH2007/00035/00	m4.2.2.2
Pharmacokinetics	Rat (SD)	3M	Oral	B	0.125, 0.625	Single	No	GSK	CD2007/00787/00	m4.2.2.2
Toxicokinetics	Rat (SD)	3M/3F	Oral	B	0.016, 0.031, 0.0625, 0.125	3 weeks (Days 1, 21)	Yes	GSK	CD2007/00984/00	m4.2.2.2
Toxicokinetics	Rat (SD)	3M/3F	Oral	B	M: 0.031, 0.0625, 0.125 F: 0.016, 0.031, 0.0625	13 weeks (Day 1, Weeks 4, 13)	Yes	[redacted]	CD2010/00178/00	m4.2.2.2
Pharmacokinetics	Dog (beagle)	3M	IV Oral	A H	0.3 0.3	Single	No	[redacted]	UH2007/00035/00	m4.2.2.2
Toxicokinetics	Dog (beagle)	4-6M/ 4-6F	Oral	B	0.0075, 0.015, 0.03/0.0225	13 weeks (Day 1, Weeks 4, 13)	Yes	[redacted]	CD2010/00179/00	m4.2.2.2
Pharmacokinetics	Monkey (cynomolgus)	3M	IV Oral	B B	0.3 0.3	Single	No	GSK	UH2007/00095/02	m4.2.2.2
Toxicokinetics (combination toxicity study; GSK1120212B and GSK2118436B)	Dog (beagle)	3M/3F	Oral	B	GSK1120212B/ GSK2118436B; 0.0075/5, 0.0225/20	4 weeks (Days 1, 28)	Yes	GSK	2011N112335_00	m4.2.2.2
Toxicokinetics (GSK2118436B)	Dog (beagle)	4M/4F	Oral	B	GSK2118436B; 5, 20	13 weeks (Day 1, Weeks 4, 13)	Yes	[redacted]	CD2010/00051/00	m4.2.2.2

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: GSK1120212A, GSK1120212B

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Distribution										
Quantitative tissue distribution	Rat (Long Evans)	1M	Oral	[^{14}C]	1	Single	Yes	[redacted]	CD2008/00024/00	m4.2.2.3
Plasma protein binding and blood cell association	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human	NA	In vitro	B	500, 5000 ng/mL	NA	No	GSK	UH2007/00095/02	m4.2.2.3
Plasma protein binding and binding to HSA and AAG	Rat, Dog, Human	NA	In vitro	B	1, 10, 20, 50 ng/mL	NA	No	GSK	2013N171071_00	m4.2.2.3
Plasma protein binding	Human	NA	In vitro	M5	5, 10, 25, 50 ng/mL	NA	No	GSK	2014N191829_00	m4.2.2.3
Blood cell association	Human	NA	In vitro	[^{14}C]	1, 10, 50 ng/mL	NA	No	GSK	2012N133368_00	m4.2.2.3
Membrane permeability	MDCKII-MDR1 cells	NA	In vitro	B	0.08, 0.8, 4, 8 µg/mL	NA	No	GSK	2010N104737_00	m4.2.2.3
Pgp substrate BCRP substrate	MDCKII-MDR1 cells MDCKII-BCRP cells	NA	In vitro	B	0.3, 1.8, 10.8 µM 0.05, 0.3, 1.8, 10.8 µM	NA	No	[redacted]	2015N228524_01	m4.2.2.3
BSEP, MRP2 and MATE1 substrate	Membrane vesicle-BSEP or MRP2, HEK293-MATE1 cells	NA	In vitro	[^{14}C]	BSEP, MRP2: 1 µM MATE1: 0.1 and 1 µM	NA	No	[redacted]	2014N195195_01	m4.2.2.3
OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 and OCT1 substrate	Human hepatocytes	NA	In vitro	[^{14}C]	0.07, 0.08, 0.7 µM	NA	No	GSK	2014N210353_00	m4.2.2.3
Inhibition of Pgp	MDCKII-MDR1 cells	NA	In vitro	B	0.1 to 50 µM	NA	No	GSK	CD2007/00975/00	m4.2.2.3
Inhibition of BCRP	MDCKII-BCRP cells	NA	In vitro	B	0.3 to 100 µM	NA	No	GSK	RD2007/01466/00	m4.2.2.3

Test Article: GSK1120212A, GSK1120212B

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Distribution (continued)										
Inhibition of OATP1B1 and OATP1B3	CHO-OATP1B1 and HEK-MSRII-OATP1B3 cells	NA	In vitro	B	0.1 to 30 µM	NA	No	GSK	CD2007/01007/00	m4.2.2.3
Inhibition of BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT2 and MATE1	Membrane vesicle-BSEP or MRP2, S_2-OAT1 or OAT3 cells, HEK293-OCT2 or MATE1 cells	NA	In vitro	B	0.03 to 30 µM	NA	No	[redacted]	2014N195195_01	m4.2.2.3
Metabolism										
Intrinsic clearance (microsomes/ hepatocytes)	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human	NA	In vitro	B	0.5 µM	NA	No	GSK	UH2007/00111/00	m4.2.2.4
Hepatic metabolism (hepatocytes)	Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, Human	NA	In vitro	[^{14}C]	12.5 µM	NA	No	GSK	CD2008/00819/00	m4.2.2.4
Oxidative bioactivation (microsomes)	Human	NA	In vitro	[^{14}C]	10 µM	NA	No	GSK	CD2007/00194/00	m4.2.2.4
Oxidative metabolism (microsomes/recombinant CYP enzymes)	Human	NA	In vitro	[^{14}C]	5 µM	NA	No	GSK	CD2008/00864/00	m4.2.2.4

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: GSK1120212A, GSK1120212B

Type of Study	Species (Strain)/ Test System	No./Sex/ Group	Method of Administration	Form	Dose (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing (Sampling Occasions)	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Metabolism (continued)										
Hydrolytic enzyme (recombinant carboxylesterase, cholinesterase)	Human	NA	In vitro	B	0.5 µM	NA	No	GSK	2014N224835_00	m4.2.2.4
PXR activation	HepG2-PXR cells (Human)	NA	In vitro	B	0.0002 to 10 µM	NA	No	GSK	RR2007/00033/00	m4.2.2.4
CYP induction (hepatocytes)	Human	3	In vitro	B	0.01 to 10 µM	NA	No	GSK	CD2007/01330/00	m4.2.2.4
CYP inhibition (microsomes)	Human	NA	In vitro	B	0.01 to 10 µM	NA	No	GSK	CD2008/00124/00	m4.2.2.4
Metabolite profiling	Rat (SD)	3F, 3M, 3M(BDC)	Oral	[^{14}C]	1	Single	No	GSK	CD2010/00229/00	m4.2.2.4
Metabolite profiling	Dog (beagle)	3M/3F	Oral	[^{14}C]	0.5	Single	No	GSK	CD2008/01199/00	m4.2.2.4
Metabolite identification in IPRL	Rat	5M	In situ	[^{14}C]	30	NA	No	GSK	CD2008/01198/00	m4.2.2.4
Excretion										
Elimination	Rat (SD)	3M/3F 3M(BDC)	Oral	[^{14}C]	1	Single	Yes	[redacted]	CD2008/00024/00	m4.2.2.5
Elimination	Dog (beagle)	3M/3F	Oral	[^{14}C]	0.5	Single	Yes	[redacted]	CD2007/00279/00	m4.2.2.5

A: GSK1120212A (parent form), B: GSK1120212B (dimethylsulfoxide solvate form), H: GSK1120212H (acetic acid solvate form), [^{14}C]: [^{14}C]GSK1120212B
GSK: GlaxoSmithKline,[redacted]
NA: Not applicable.
IPRL: Isolated perfused rat liver

2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験

Location in CTD:	m4.2.2.1				
Report No.:	2012N134174_00	CD2007/01033/00	2011N113544_00	CD2007/01034/00	2011N113993_00
Analyte:	GSK1120212				
Method:	LC-MS/MS				
Matrix (volume):	mouse plasma (25 µL)	rat plasma (50 µL)	rat plasma (50 µL)	dog plasma (50 µL)	dog plasma (100 µL)
Matrix dilution (fold)	20	NA	NA	NA	10
Calibration model:	Linear weighted 1/x	Linear weighted $1/x^2$	Linear weighted $1/x^2$	Linear weighted $1/x^2$	Linear weighted $1/x^2$
Validated range:	1.00 to 1000 ng/mL	0.5 to 500 ng/mL	0.5 to 500 ng/mL	0.5 to 500 ng/mL	0.1 to 100 ng/mL
Precision (%CV) within-assay:	≤ 5.4%	≤ 11.5%	≤ 4.8%	≤ 11.2%	≤ 4.0%
Precision (%CV) between-assay:	≤ 7.1%	≤ 5.5%	Not assessed	Not assessed	≤ 2.2%
Accuracy (% bias):	-9.7% ≤ Bias ≤ 3.8%	-8.1% ≤ Bias ≤14.4%	-3.9% ≤ Bias ≤ 3.2%	-4.1% ≤ Bias ≤12.2%	1.3% ≤ Bias ≤ 9.5 %
Stability in dimethylformamide:	At least 24 days at 4°C At least 23 hours at ambient room temperature	At least 62 days at 4°C	Not assessed	At least 62 days at 4°C	At least 626 days at 4°C At least 6 hours at ambient conditions
Stability in plasma	At least 22 hours at ambient room temperature At least 49 days at -20°C	At least 24 hours at room temperature	Not assessed	At least 24 hours at room temperature	At least 24 hours at ambient conditions
Stability in whole blood	Stable on wet ice for up to 4 hours	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Unstable at 37°C for 4 hours Stable on wet ice for 4 hours
Freeze-thaw stability	At least 3 cycles at -20°C	At least 3 cycles at -20°C	Not assessed	At least 3 cycles at -20°C	At least 3 cycles from -20°C to ambient conditions
Processed extract stability	At least 4 days at 4°C	At least 3 days at room temperature	Not assessed	At least 3 days at room temperature	At least 216 hours at ambient conditions

NA: Not applicable.

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test Article: GSK1120212A, GSK1120212B, GSK1120212H

Report No.:	UH2007/00035/00		UH2007/00035/00		UH2007/00035/00		UH2007/00095/02	
Location in CTD:	m4.2.2.2		m4.2.2.2		m4.2.2.2		m4.2.2.2	
Species (Strain):	Mouse (Balb/c-nu/nu)		Rat (SD)		Dog (beagle)		Monkey (cynomogus)	
Gender (M/F)/ Number of Animals	3F		3M		3M		3M	
Feeding Condition:	Fed		Fed		Fasted		Fasted	
Sample:	plasma		plasma		plasma		blood	
Analyte:	GSK1120212		GSK1120212		GSK1120212		GSK1120212	
Analysis:	LC-MS/MS		LC-MS/MS or LC-PDA/MS		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Method of Administration:	IV	Oral	IV	Oral	IV	Oral	IV	Oral
Dose (mg/kg):	1	3	1	3	0.3	0.3	0.3	0.3
Salt form:	A	H	A	B	A	H	B	B
Vehicle/Formulation:	DPW/solution	PCW/solution	DMSO/solution	0.5% MC/ suspension	DMSO/solution	PEG 400/solution	PPD/solution	PPW/solution

PK Parameters:	Mouse		Rat		Dog		Monkey	
	IV	Oral	IV	Oral	IV	Oral	IV	Oral
Dose (mg/kg):	1	3	1	3	0.3	0.3	0.3	0.3
Vdss (L/kg)	0.9	-	2.9 ± 0.4	-	3.0 ± 0.8	-	5.1 ± 1.4	-
CLp (mL/min/kg)[a]	3.5	-	5.7 ± 0.50	-	2.5 ± 0.0	-	14.5 ± 4.9	-
F (%)	-	111	-	42	-	86	-	49
Cmax (ng/mL)[b]	1074 ± 56.6	1662 ± 111	381.6 ± 32.0	289 ± 86.2	103.4 ± 16.6	80 ± 12.3	122 ± 38	34 ± 16
AUC(0-inf) (ng･hr/mL)	4739	14462	3016 ± 308	3754 ± 677	2031 ± 61.5	1723 ± 431	350.4 ± 117.1	276.0 ± 197.4
t½ (hr)	3.7	3.8-5.3	6.1 ± 0.9	5.5 ± 0.7	14.5 ± 4.1	13.3 ± 3.2	6.7 ± 4.3	-
Tmax (hr)	-	1 [1-2]	-	4 [4-4]	-	2 [2-4]	-	0.2-1.0

Values are the mean ± SD or mean.
A: GSK1120212A (parent form), B: GSK1120212B (dimethylsulfoxide solvate form), H: GSK1120212H (acetic acid solvate form)
a: Monkey is CLb
b: IV is C5 min
c: median [range] or range
NC: Not calculated
DMSO: Dimethylsulfoxide, PEG: Polyethylene glycol, PCW: PEG 400: 12.5 vol% Cremephor EL: water (1:8:1), DPW: DMSO: PEG 400: water (1:2:7), MC: Methylcellulose, PPD: 25% PEG400:25% propylene glycol in 5% dextrose, PPW: 25% PEG400:25% propylene glycol in water

Test Article: GSK1120212H

Report No.:	UH2007/00035/00	UH2007/00035/00
Location in CTD:	m4.2.2.2	m4.2.2.2
Species (Strain):	Mouse (Balb/c-nu/nu)	Rat (SD)
Method of Administration:	Oral	Oral
Dose (mg/kg):	0.3 - 3	0.1 - 3

Dose (mg/kg)	Mouse			Rat		
	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng･hr/mL)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-inf) (ng･hr/mL)	Tmax (hr)
0.1	-	-	-	1.846 ± 0.615	49.23 ± 6.154	2 [2-8]
0.3	123.1 ± 14.8	1046	1 [1-1]	9.231 ± 0.615	172.3 ± 6.154	8 [4-8]
1	615.4 ± 107.7	4492	1 [1-1]	59.69 ± 20.92	867.7 ± 276.9	4 [4-8]
3	1662 ± 111	14462	1 [1-2]	249.2 ± 32.00	3699 ± 732.3	4 [4-4]

Values are the mean ± SD or mean or median [range].

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2007/00787/00
Location in CTD: m4.2.2.2
Species (Strain): Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% Mannitol, 0.2% SLS/suspension
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg/day): 0.125, 0.625
Sample: Plasma
Analyte: GSK1120212
Analysis: LC-MS/MS

Parameters		Dose (mg/kg)	
		0.125	0.625
Micronized	Cmax (ng/mL)	8.92±0.81	125±25.5
	AUC(0-t) (ng･hr/mL)	140±13.7	1712±158

Values are the mean ± SD
-: Not applicable

Test Article: GSK1120212A, GSK1120212B

Report No.:	UH2007/00095/02			
Location in CTD:	m4.2.2.2			
Species (Strain):	Rat (SD)			
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M	3M	3M	2M
Vehicle:	GSK1120212A:0.5% w/v HPMC and 0.2% v/v Tween 80	GSK1120212A: 1% SDS	GSK1120212B: 0.5% w/v MC	GSK1120212B: 0.5% w/v MC
Method of Administration:	Oral			
Dose (mg/kg):	GSK1120212A: 10	GSK1120212A: 3	GSK1120212B: 3	GSK1120212B: 3
Sample:	Blood	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	GSK1120212			
Analysis:	LC-MS/MS			

Parameters	GSK1120212A 10 mg/kg	GSK1120212A[#1] 3 mg/kg	GSK1120212B (fed) 3 mg/kg	GSK1120212B (fasted) 3 mg/kg
Cmax (ng/mL)	5.7 ± 1.5	22.0 ± 6.0	65 ± 24	319 (425, 212[#2])
AUC(0-24) (ng.hr/mL)	81, 102.5[#2]	422.5 ± 122.5	1016.6 ± 404.4	3334.2
DNAUC(0-24) (ng.hr/mL/mg/kg)	8.4, 10.7[#2]	144.1 ± 42.5	314.1 ± 120.9	1040.2

Values are the mean ± SD (n=3) and mean (n=2)
#1: micronized
#2: individual data
DNAUC: dose normalised AUC

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1. マウス

2.6.5.4.1.1. 14 日間

Test Article: GSK1120212B

Report No.: 2011N121723_00
Location in CTD: m4.2.2.2
Species (Strain): Mouse (nude)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3F/timepoint
Vehicle: 0.5% HPMC, 0.2% Tween 80
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg/day): 0.1, 0.3, 1
Duration of Dosing: 14 Days
Sample: Plasma
Analyte: GSK1120212
Analysis: LC-MS/MS

Parameter	Period	Nominal Dose of GSK1120212 (mg/kg/day)		
		0.1	0.3	1[a]
AUC(0-24) (ng･hr/mL)	Day 1	122	705	1604
	Day 7	349	1747	6911
	Day 14	347	1431	6785
AUC(0-96) (ng･hr/mL)	Day 14	530	1700	7482
Cmax (ng/mL)	Day 1	18.9[b]	98.5 ± 34.4	310 ± 9.54
	Day 7	29.6 ± 10.9	165 ± 68.1	786 ± 145
	Day 14	23.3 ± 8.94	155 ± 97.0	944 ± 373
Tmax (hr)	Day 1	0.50	2.00	2.00
	Day 7	2.00	4.00	4.00
	Day 14	2.00	4.00	2.00

Values are the mean ± SD or mean.
a: n=2 at 72 and 96 hours
b: One animal was insufficient plasma sample for reanalysis

2.6.5.4.2. ラット

2.6.5.4.2.1. 3 週間

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2007/00984/00
Location in CTD: m4.2.2.2
Species (Strain): Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M/3F
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% Mannitol P60, 0.2% SDS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg/day): 0.016, 0.031, 0.0625, 0.125
Duration of Dosing: 3 Weeks
Sample: Plasma
Analyte: GSK1120212
Analysis: LC-MS/MS

Dose (mg/kg/day)	Period	Male				Female			
		0.016	0.031	0.0625	0.125	0.016	0.031	0.0625	0.125
AUC(0-t) (ng･hr/mL)	Day 1	NC	3.65[a]	33.3 ± 1.11	64.2 ± 23.7	NC	18.1 ± 2.01	52.2 ± 8.66	193 ± 29.8
	Day 21	35.0 ± 4.24	64.2 ± 12.4	129 ± 29.1	218 ± 32.4	60.2 ± 15.0	126 ± 23.2	211 ± 71.3	460 ± 16.3
Cmax (ng/mL)	Day 1	NC	0.780 ± 0.0774	2.16 ± 0.307	5.48 ± 0.705	0.596[a]	1.19 ± 0.134	3.53 ± 1.22	11.2 ± 1.24
	Day 21	1.78 ± 0.333	3.50 ± 0.629	7.78 ± 1.682	13.3 ± 1.35	3.33 ± 0.652	6.28 ± 1.06	13.0 ± 3.14	29.4 ± 1.72
Tmax (hr)	Day 1	NC	2.00-2.00	2.00-8.00	1.00-2.00	1.00, 8.00[a]	1.00-2.00	2.00-2.00	1.00-2.00
	Day 21	2.00-4.00	4.00-8.00	4.00-4.00	2.00-4.00	0.50-4.00	1.00-8.00	1.00-4.00	2.00-4.00

Values are the mean ± SD or mean.
Tmax: range
a: n=2, No or insufficient quantifiable plasma concentration data in the third animal.
NC: Not calculated

2.6.5.4.2.2. 13 週間

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2010/00178/00
Location in CTD: m4.2.2.2
Species (Strain): Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M/3F
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% Mannitol P60, 0.2% SLS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg/day): Male: 0.031, 0.0625, 0.125
Female: 0.016, 0.031, 0.0625
Duration of Dosing: 13 Weeks
Sample: Plasma
Analyte: GSK1120212
Analysis: LC-MS/MS

Daily Dose (mg/kg/day)	Period	Male			Female		
		0.031	0.0625	0.125	0.016	0.031	0.0625
AUC(0-t) (ng･hr/mL)	Day 1	NC	33.1 ± 3.94	76.5 ± 23.5	NC	18.7 ± 0.693	49.1 ± 5.46
	Week 4	72.7 ± 13.0	188 ± 86.0	285 ± 56.3	80.1 ± 13.9	122 ± 16.8	287 ± 20.0
	Week 13	95.4 ± 11.7	277[a]	NA	102[a]	158 ± 30.8	NA
Cmax (ng/mL)	Day 1	0.635 ± 0.112	1.82 ± 0.401	4.19 ± 1.22	NC	1.03 ± 0.121	2.82 ± 0.416
	Week 4	3.47 ± 0.611	10.1 ± 5.64	19.3 ± 6.41	3.92 ± 0.979	6.63 ± 0.982	16.1 ± 1.90
	Week 13	5.34 ± 0.985	15.4[a]	NA	5.30[a]	8.03 ± 1.65	NA
Tmax (hr)	Day 1	2.00-8.00	2.00-4.00	4.00-8.00	NC	4.00-8.00	4.00-8.00
	Week 4	1.00-2.00	4.00-8.00	2.00-8.00	1.00-8.00	1.00-8.00	1.00-8.00
	Week 13	1.00-4.00	4.00, 4.00[a]	NA	1.00, 4.00[a]	1.00-4.00	NA

Values are the mean ± SD or mean.
Tmax: range
a: n=2
NC: Not calculated
NA: Not applicable. Dosing for these animals was discontinued with the last dose given on Day 48.

2.6.5.4.3. イヌ

2.6.5.4.3.1. 13 週間

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2010/00179/00
Location in CTD: m4.2.2.2
Species (Strain): Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals: 4-6M/4-6F
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% Mannitol P60, 0.2% SLS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg/day): 0.0075, 0.015, 0.03/0.0225
Duration of Dosing: 13 Weeks
Sample: Plasma
Analyte: GSK1120212
Analysis: LC-MS/MS

Dose (mg/kg/day)	Period	Male			Female		
		0.0075	0.015	0.03/0.0225[a]	0.0075	0.015	0.03/0.0225[a]
AUC(0-t) (ng･hr/mL)	Day 1	NC	2.96 ± 0.736	28.9 ± 2.19/NA	NC	6.98 ± 5.44	33.3 ± 8.59/NA
	Week 4	46.0 ± 11.7	94.5 ± 11.9	NA/131 ± 16.9	60.7 ± 14.5	116 ± 25.2	NA/177 ± 55.2
	Week 13	45.6 ± 10.9	95.5 ± 28.2	NA/128 ± 9.28	51.8 ± 12.2	107 ± 15.8	NA/150 ± 30.6
Cmax (ng/mL)	Day 1	0.838 ± 0.0490	1.57 ± 0.374	4.63 ± 0.947/NA	0.870 ± 0.198	2.44 ± 0.471	5.42 ± 2.72/NA
	Week 4	2.55 ± 0.505	5.45 ± 0.658	NA/8.91 ± 1.04	3.56 ± 0.904	7.73 ± 1.22	NA/12.0 ± 2.85
	Week 13	2.32 ± 0.605	5.15 ± 1.06	NA/8.42 ± 1.26	2.71 ± 0.664	7.24 ± 0.779	NA/9.78 ± 1.18
Tmax (hr)	Day 1	0.50-0.50	0.50-1.00	0.50-1.00/NA	0.50-1.00	0.50-0.50	0.50-2.00/NA
	Week 4	0.50-1.00	0.50-2.00	NA/0.50-2.00	0.50-0.50	0.50-1.00	NA/0.50-2.00
	Week 13	0.50-2.00	0.50-4.00	NA/0.50-2.00	0.50-1.00	0.50-1.00	NA/0.50-1.00

Values are the mean ± SD or mean.
Tmax: range
a: Dosing of 0.03 mg/kg/day was stopped on Day 11 for the main study female animals and on Day 12 for the main study male animals and recovery male and female animals. Dosing resumed at a lower dose of 0.0225 mg/kg/day on Day 21 for the main study female animals and on Day 22 for the main study male animals and recovery male and female animals.
NC: Not calculated

2.6.5.4.4. GSK1120212／GSK2118436 併用投与

2.6.5.4.4.1. 4 週間

Test Article: GSK1120212B, GSK2118436B

Report No.:	2011N112335_00	CD2010/00179/00	CD2010/00051/00
Location in CTD:	m4.2.2.2	m4.2.2.2	m4.2.2.2
Species (Strain):	Dog (beagle)	Dog (beagle)	Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F	4-6M/4-6F	4M/4F
Vehicle:	GSK1120212B; 1.5% HPMC, 5% D-mannitol, 0.2% SLS GSK2118436B; gelatin capsule	GSK1120212B; 1.5% HPMC, 5% Mannitol P60, 0.2% SLS	GSK2118436B; gelatin capsules
Method of Administration:	Oral	Oral	Oral
Dose (mg/kg/day):	GSK1120212B/GSK2118436B; 0.0075/5, 0.0225/20	0.0075, 0.0225	5, 20
Frequency:	GSK1120212B; once daily GSK2118436B; twice daily	GSK1120212B; once daily	GSK2118436B; twice daily
Duration of Dosing:	4 Weeks	13 Weeks	13 Weeks
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	GSK1120212, GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542, GSK2298683	GSK1120212	GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542, GSK2298683
Analysis:	GSK1120212; LC-MS/MS GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542, GSK2298683; UHPLC-MS/MS	LC-MS/MS	UHPLC-MS/MS
Remarks	Data of GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542, GSK2298683 reffer to Tafinlar CTD2.6.5.		Data of GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542, GSK2298683 reffer to Tafinlar CTD2.6.5.

血漿中 GSK1120212 濃度

Parameters	Period	Daily dose of GSK1120212B; 0.0075 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK1120212B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (ng・hr/mL)	Day 1	7.72 ± 1.84	6.13 ± 1.22	NC	NC
	Week 4	66.9 ± 5.95	66.5 ± 29.5	46.0 ± 11.7	60.7 ± 14.5
Cmax (ng/mL)	Day 1	0.728 ± 0.233	0.534 ± 0.394	0.838 ± 0.0490	0.870 ± 0.198
	Week 4	3.67 ± 0.480	3.47 ± 1.94	2.55 ± 0.505	3.56 ± 0.904
Tmax (hr)	Day 1	0.50-1.00	0.50-8.00	0.50-0.50	0.50-1.00
	Week 4	0.50-12.00	0.50-1.00	0.50-1.00	0.50-0.50
Parameters	Period	Daily dose of GSK1120212B; 0.0225 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK1120212B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (ng・hr/mL)	Day 1	26.0 ± 1.42	22.8 ± 6.75	NA	NA
	Week 4	223[a]	182 ± 57.3	131 ± 16.9	177 ± 55.2
Cmax (ng/mL)	Day 1	1.95 ± 0.896	1.65 ± 0.273	NA	NA
	Week 4	11.5[a]	9.45 ± 2.83	8.91 ± 1.04	12.0 ± 2.85
Tmax (hr)	Day 1	0.50-1.00	1.00-4.00	NA	NA
	Week 4	1.00, 2.00[a]	1.00-2.00	0.50-2.00	0.50-2.00

Values are the mean ± SD or mean.
Tmax: range
a: n=2

2.6.5.5. 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1. 組織内分布

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2008/00024/00
Location in CTD: m4.2.2.3
Species: Rat (Long Evans partially Pigmented)
Gender (M/F)/Number of Animals: 1M/time point
Feeding Condition: Fasted
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% mannitol and 0.2% SLS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 1
Duration of dosing: Single
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.12
Sampling Times: 35 days (2, 4, 8, 24, 72, 168 and 840 hours)
Analysis: QWBA

Tissue Type	Tissue	Concentration (ng equiv/g)						
		2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	3 days (72 hr)	7 days (168 hr)	35 days (840 hr)
Vascular/ Lymphatic	Aorta	553	434	204	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Blood (cardiac)	143	102	56.4	13.9	BLQ	BLQ	BLQ
	Bone marrow	643	514	344	153	65.6	BLQ	BLQ
	Mandibular lymph nodes	633	494	323	180	BLQ	BLQ	BLQ
	Spleen	761	631	436	209	78.0	38.1	BLQ
	Thymus	578	481	319	121	47.4	BLQ	BLQ
Excretory/ Metabolic	Kidney	1250	1010	565	176	70.0	32.5	BLQ
	Liver	3800	3010	2070	725	316	124	BLQ
	Renal cortex	1350	1050	579	177	BLQ	BLQ	BLQ
	Renal medulla	997	908	538	158	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: Below the limit of quantitation (<11.0 ng equiv/g) or not detectable.

Test Article: GSK1120212B

Tissue Type	Tissue	Concentration (ng equiv/g)						
		2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	3 days (72 hr)	7 days (168 hr)	35 days (840 hr)
Central Nervous System	Brain	16.4	18.9	31.7	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Choroid plexus	269	224	269	200	BLQ	BLQ	BLQ
	Meninges	BLQ	155	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pineal gland	NR	619	474	195	BLQ	BLQ	BLQ
Endocrine	Adrenal cortex	1020	1050	183	180	38.4	BLQ	BLQ
	Adrenal medulla	NR	NR	NR	NR	BLQ	BLQ	BLQ
	Pituitary gland	989	915	511	271	118	BLQ	BLQ
	Thyroid	830	670	410	87.0	BLQ	BLQ	BLQ
Secretory	Exorbital lacrimal gland	682	716	338	142	44.9	BLQ	BLQ
	Harderian gland	1070	1450	630	221	BLQ	BLQ	BLQ
	Intra-orbital lacrimal gland	537	618	337	123	BLQ	BLQ	BLQ
	Pancreas	1070	803	422	124	47.8	BLQ	BLQ
	Salivary glands	1020	782	433	165	58.8	BLQ	BLQ
Fatty	Fat (abdominal)	466	359	119	18.1	BLQ	BLQ	BLQ
	Fat (brown)	598	699	252	62.9	BLQ	BLQ	BLQ
Dermal	Skin, nonpigmented	169	208	113	48.1	BLQ	BLQ	BLQ
	Skin, pigmented	253	247	134	42.6	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: Below the limit of quantitation (<11.0 ng equiv/g) or not detectable.
NR: Not represented.

Test Article: GSK1120212B

Tissue Type	Tissue	Concentration (ng equiv/g)						
		2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	3 days (72 hr)	7 days (168 hr)	35 days (840 hr)
Reproductive	Bulboglandular muscle	910	773	408	146	62.0	BLQ	BLQ
	Epididymis	64.3	137	137	98.5	35.0	BLQ	BLQ
	Preputial gland	941	587	332	165	83.5	49.5	BLQ
	Prostate	298	704	218	141	56.0	BLQ	BLQ
	Seminal vesicles	60.9	181	137	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Testis	49.9	105	115	51.0	23.1	BLQ	BLQ
Skeletal/ Muscular	Muscle (skeletal)	510	391	223	80.7	38.1	BLQ	BLQ
	Myocardium (heart)	875	648	326	102	39.0	BLQ	BLQ
Respiratory Tract	Lung	383	329	181	75.0	26.5	BLQ	BLQ
	Nasal turbinates	64.4	97.8	121	26.7	BLQ	BLQ	BLQ
Alimentary Canal	Cecum mucosa	3820	3350	1960	184	78.3	BLQ	BLQ
	Esophagus	495	408	232	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Large intestine mucosa	1620	2110	2230	454	92.8	BLQ	BLQ
	Large intestine contents	BLQ	NR	21800	NR	183	37.6	BLQ
	Rectum mucosa	1200	980	1480	286	123	BLQ	BLQ
	Small intestine mucosa	3220	2090	1560	233	BLQ	BLQ	BLQ
	Small intestine contents	78800	152000[a]	9130	399	97.2	BLQ	BLQ
	Stomach mucosa	925	950	495	136	59.5	BLQ	BLQ
Ocular	Lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Uveal tract	400	393	263	99.9	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ: Below the limit of quantitation (<11.0 ng equiv/g) or not detectable.
NR: Not represented
a: Above the upper limit of quantitation (>114,000 ng equiv/g)

2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6.1. 血漿蛋白結合

Test Article: GSK1120212B

Report No.: UH2007/00095/02
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: The in vitro plasma protein binding of GSK1120212B was investigated by equilibrium dialysis in fresh plasma at various concentrations.

% Bound of GSK1120212		
Concentration Tested	0.5 µg/mL	5 µg/mL
Mouse	95.4	97.5
Rat	96.7	95.8
Dog	97.3	96.9
Monkey	98.1	98.4
Human	97.4	96.2

Values are the mean.

	2013N171071_00	2014N191829
Report No.:	2013N171071_00	2014N191829
Location in CTD:	m4.2.2.3	m4.2.2.3
Study System:	In vitro	In vitro
Test System:	The in vitro plasma protein binding of [^{14}C]GSK1120212B was investigated by rapid equilibrium dialysis in fresh plasma at various concentrations.	The in vitro plasma protein binding of M5 was investigated by rapid equilibrium dialysis in fresh plasma at various concentrations.

	% Bound				
	Concentration Tested	0.001 µg/mL	0.01 µg/mL	0.02 µg/mL	0.05 µg/mL
GSK1120212	Rat	97.5 ± 4.4	99.1 ± 0.3	98.5 ± 0.7	98.8 ± 0.5
	Dog	94.5 ± 5.1	98.4 ± 0.2	98.2 ± 0.4	98.5 ± 0.2
	Human	96.3 ± 5.1	97.0 ± 2.6	98.6 ± 0.0	97.3 ± 1.9
		0.005 µg/mL	0.01 µg/mL	0.025 µg/mL	0.05 µg/mL
M5	Human	≥ 97.8	≥ 98.9	≥ 99.3	99.0

Values are the mean ± SD or mean.

2.6.5.6.2. 蛋白結合の検討

Test Article: GSK1120212B

Report No.: 2013N171071_00
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: The in vitro binding of [^{14}C]GSK1120212B to human α1-acid glycoprotein (AAG) and human serum albumin (HSA) was investigated by rapid equilibrium dialysis at various concentrations.

% Bound				
Concentration Tested	0.001 µg/mL	0.01 µg/mL	0.02 µg/mL	0.05 µg/mL
20 µM AAG	19.3 ± 3.5	19.8 ± 19.6	13.2 ± 2.4	14.8 ± 4.5
700 µM HSA	97.8 ± 3.1	98.0 ± 0.8	96.1 ± 4.0	97.3 ± 1.5

Values are the mean ± SD.

2.6.5.6.3. 血球移行

Test Article: GSK1120212B

Report No.: UH2007/00095/02
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: The in vitro distribution in whole blood of GSK1120212B was investigated in fresh blood from mouse, rat, dog, monkey and human (single donor) at concentrations of 0.5 and 5 µg/mL. Spiked blood samples were mixed gently and incubated at 37°C for 30 minutes.

Species	Blood / Plasma (mean ± SD)	
	0.5 µg/mL	5 µg/mL
Mouse	0.70 ± 0.02	0.75 ± 0.10
Rat	0.88 ± 0.01	0.89 ± 0.05
Dog	0.54 ± 0.01	0.59 ± 0.03
Monkey	0.72 ± 0.05	0.63 ± 0.04
Human	0.50 ± 0.04	0.56 ± 0.04

Report No.: 2012N133368_00
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: The blood cell association of trametinib was determined in vitro in human whole blood from healthy or diseased (cancer) males at concentrations of 1, 10, and 50 ng/mL. [^{14}C]GSK1120212B was spiked into pooled whole blood aliquots and incubated at 37°C for 120 minutes.

Species (sex)	Concentration (µg/mL)	Mean Blood/Plasma Concentration Ratio	Mean % Associated with Blood Cells
Healthy Human (male)	0.001	3.38	83
	0.01	3.20	82
	0.05	1.10	48
Disease State (cancer) Human (male)	0.001	7.92	92
	0.01	4.49	86
	0.05	1.25	49

2.6.5.7. 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

実施せず

2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1. 受動的膜透過性

Test Article: GSK1120212B

Report No.:	2010N104737_00
Location in CTD:	m4.2.2.3
Study System:	In vitro
Test System:	MDCKII-MDR1 cells
P-glycoprotein inhibitor:	GF120918 (2 μM)
Positive control:	Ranitidine, Labetalol, Pindolol and Metprolol (10 μM, respectively)
Preparation:	MDCKII-MDR1 cells were incubated with 0.08 to 8 μg/mL GSK1120212B in the presence of GF120918 (A→B direction only) at pH 5.5 or 7.4 for up to 120 minutes.
Analysis:	LC-MS/MS

陽性対照

Compound [10 μM]	$P_{7.4}$ (nm/sec) (Mean ± SD)	Mass Balance A to B $P_{7.4}$ (Mean ± SD)	$P_{5.5}$ (nm/sec) (Mean ± SD)	Mass Balance A to B $P_{5.5}$ (Mean ± SD)	In vitro Permeability Class
Ranitidine	8.9 ± 1.6	101 ± 2.8	6.8 ± 0.82	95 ± 3.1	Low
Labetalol	160 ± 24	94 ± 4.1	34 ± 8.4	92 ± 4.2	High
pindolol	293 ± 46	100 ± 2.6	40 ± 9	97 ± 4.5	High
Metoprolol	430 ± 64	102 ± 5.7	66 ± 16	94 ± 2.8	High

Data are the mean ± standard deviation from three monolayers.
All donor compartments contained Lucifer yellow (100 μM) to determine monolayer integrity (pass criterion P ≤50 nm/s).
Criteria for permeability classification as defined in the FDA Guidance using permeability at a pH 7.4.

GSK1120212

GSK1120212 Concentration (µg/mL)	Time Period (min)	$P_{7.4}$ (nm/sec) (Mean ± SD)	Mass Balance A to B $P_{7.4}$ (Mean ± SD)	$P_{5.5}$ (nm/sec) (Mean ± SD)	Mass Balance A to B $P_{5.5}$ (Mean ± SD)
0.08	20 - 45	285 ± 56	90 ± 7	236 ± 58	93 ± 3
	45 - 90	501 ± 59	80 ± 4	453 ± 59	83 ± 2
	90 - 120	217 ± 65	89 ± 1	271 ± 103	96 ± 12
0.8	20 - 45	208 ± 30	93 ± 8	186 ± 54	96 ± 1.6
	45 - 90	280 ± 67	91 ± 5	305 ± 23	92 ± 3.7
	90 - 120	402 ± 150	85 ± 6	537 ± 178	92 ± 4
4	20 - 45	242 ± 37	108 ± 18	360 ± 210	95 ± 13
	45 - 90	447 ± 173	95 ± 11	582 ± 189	94 ± 8
	90 - 120	162 ± 110	102 ± 20	NR	96 ± 7
8	20 - 45	227 ± 31	92 ± 6	247 ± 26	97 ± 7
	45 - 90	595 ± 171	90 ± 2	611 ± 37	96 ± 8
	90 - 120	NR	86 ± 3	NR	96 ± 14

Data are the mean ± standard deviation from three monolayers for each time point.
NR: Data not reported. The permeation function of MDCK-MDR1 was compromised at high concentration and 120 min incubation time.

2.6.5.8.2. トランスポーターによる輸送

2.6.5.8.2.1. Pgp

Test Article: GSK1120212B

Report No.: 2015N228524_01
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: MDCKII-MDR1 cells
P-glycoprotein inhibitor: GF120918 (2 µM)
Positive control: Digoxin (5 µM)
Preparation: Bidirectional [apical-to-basolateral and basolateral-to-apical] transport assays were conducted with GSK1120212B (0.05 to 10.8 µM) or digoxin across MDR1-MDCK cell monolayers in the presence and absence of GF120918.
Analysis: GloMax®-Multi Detection System

Concentration of GSK1120212 (µM)	2 µM GF120918	$P_{app}A \rightarrow B$ $x10^{-6}$ (cm/s)	$P_{app}B \rightarrow A$ $x10^{-6}$ (cm/s)	Efflux Ratio
0.05	-	NC[1]	26.9	NC[1]
	+	11.9	7.82	0.656
0.3	-	0.928	31.7	34.1
	+	15.3	9.31	0.607
1.8	-	0.916	34.3	37.5
	+	15.3	11.6	0.756
10.8	-	8.25	18.4	2.23
	+	16.6	11.7	0.709
5 µM Digoxin	-	0.372	23.7	63.7
	+	2.28	2.79	1.22

[1] Not Calculated

2.6.5.8.2.2. BCRP

Test Article: GSK1120212B

Report No.: 2015N228524_01
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: MDCKII-BCRP cells
BCRP inhibitor: GF120918 (2 µM)
Positive control: Cimetidine (3 µM)
Preparation: Bidirectional [apical-to-basolateral and basolateral-to-apical] transport assays were conducted with GSK1120212B (0.05 to 10.8 µM) or cimetidine across MDR1-BCRP cell monolayers in the presence and absence of GF120918.
Analysis: GloMax®-Multi Detection System

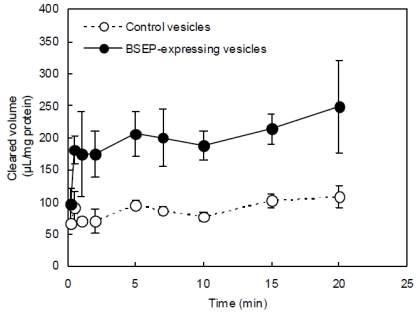
Concentration of GSK1120212 (µM)	2 µM GF120918	$P_{app}A \rightarrow B$ $x10^{-6}$ (cm/s)	$P_{app}B \rightarrow A$ $x10^{-6}$ (cm/s)	Efflux Ratio
0.05	-	6.75	11.6	1.71
	+	10.6	7.60	0.716
0.3	-	9.65	13.4	1.39
	+	14.6	9.08	0.623
1.8	-	9.88	13.5	1.36
	+	13.0	9.69	0.748
10.8	-	14.8	11.8	0.794
	+	15.4	10.8	0.699
3 µM Cimetidine	-	0.641	5.40	8.43
	+	2.39	2.05	0.856

2.6.5.8.2.3. BSEP、MRP2 及び MATE1

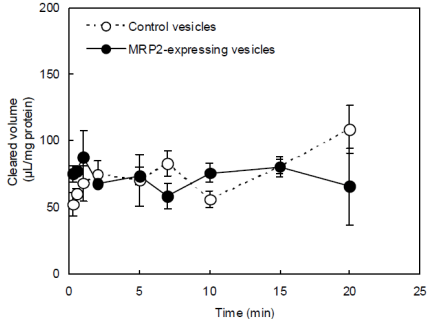
Test Article: GSK1120212B

Report No.:	2014N195195_01
Location in CTD:	m4.2.2.3
Study System:	In vitro
Test System:	Membrane vesicle-BSEP or MRP2, HEK293-MATE1 cells
Preparation:	BSEP and MRP2: Membrane vesicles were incubated at 37°C for up to 20 minutes in the presence [^{14}C]GSK1120212B (1 µM). MATE1: Cells were incubated at 37°C for up to 60 minutes in the presence [^{14}C]GSK1120212B (0.1 or 1 µM).
Analysis:	LSC
Result:	GSK1120212 is a substrate of BSEP, but is not of MRP2 or MATE1.

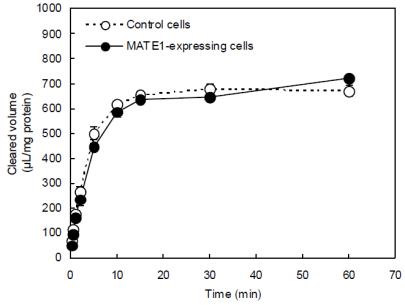
Time-dependent uptake of [^{14}C]GSK1120212B(1 µM) in BSEP expressing vesicles.



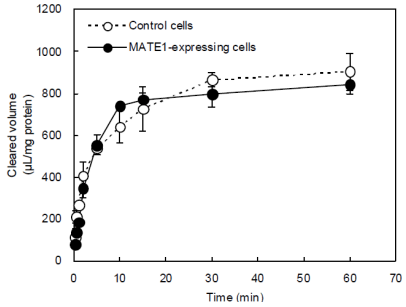
Time-dependent uptake of [^{14}C]GSK1120212B(1 µM) in MRP2 expressing vesicles.



Time-dependent uptake of [^{14}C]GSK1120212B(1 µM) in MATE1 expressing cells.



Time-dependent uptake of [^{14}C]GSK1120212B(0.1 µM) in MATE1 expressing cells.



Each bar represents the mean ± SD of three samples.

2.6.5.8.2.4. OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OCT1

Pharmacokinetics: Hepatic Uptake

Test Article: GSK1120212
Location in CTD:
Report No.: 2014N210353_00 **Study No.:** 14DMM011

Study System: Plated cryopreserved human hepatocytes were used for the *in vitro* hepatocyte uptake assays.
Concentration: 0.07, 0.08 and 0.7 μM
Method: Cell monolayers were pre-incubated at 37°C with buffer alone or buffer containing transporter inhibitors. After pre-incubation, cells were incubated in triplicate for the appropriate amount of time with GSK1120212 at the concentrations listed above. [^{3}H]Estradiol Glucuronide (0.02 μM) was used as positive control substrate in a separate set of incubations under the conditions stated.
Salt Form: GSK1120212E
Analysis: Liquid Scintillation Counter

Uptake in Cryopreserved Human Hepatocytes

Time (min)	Donor 1 (0.7 μM[1]) (pmol/million cells)		Donor 2 (0.08 μM[1]) (pmol/million cells)		Donor 3 (0.07 μM[1]) (pmol/million cells)	
	No inhibitor	+ inhibitor cocktail[2]	No inhibitor	+ inhibitor cocktail[2]	No inhibitor	+ inhibitor cocktail[2]
0.5	27 ± 2.7	22 ± 1.2	2.4 ± 0.15	2.4 ± 0.050	4.1 ± 0.10	3.2 ± 0.24
1	33 ± 3.0	33 ± 2.0	4.8 ± 0.36	3.5 ± 0.25	5.7 ± 0.15	4.9 ± 0.43
2	55 ± 1.8	57 ± 2.3	7.8 ± 0.67	5.9 ± 0.26	8.3 ± 0.42	7.8 ± 0.62
5	100 ± 4.4	92 ± 6.9	12 ± 1.3	10 ± 1.0	15 ± 1.5	13 ± 1.0
15	170 ± 10	160 ± 17	18 ± 1.4	12 ± 1.6	25 ± 1.7	19 ± 2.2
25	200 ± 19	190 ± 13	21 ± 3.4	13 ± 2.6	30 ± 3.5	24 ± 2.3
40	210 ± 19	190 ± 22	22 ± 3.9	16 ± 1.9	33 ± 3.2	28 ± 3.2
0.02 μM [^{3}H]EG (2 min)	0.24[3]	0.061[3]	0.12 ± 0.014	0.026 ± 0.0013	0.30 ± 0.021	0.033 ± 0.00080

Data is rounded up to 2 significant figures.
1. Concentrations listed represent actual measured concentrations.
2. Inhibitor cocktail consists of montelukast, rifamycin, cyclosporine A, and quinidine
3. n=2, no standard deviation was calculated.

GSK1120212E: [^{14}C]GSK1120212B

2.6.5.8.3. トランスポーター阻害作用

2.6.5.8.3.1. Pgp

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2007/00975/00
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: MDCKII-MDR1 cells
Pgp inhibitor: GF120918 (2 μM)
Preparation: The basolateral to apical (B→A) transport of [^{3}H]digoxin (30 nM) by MDCKII-MDR1 cells was assessed in the presence or absence of GSK1120212B.
Analysis: Microplate scintillation and luminescence counter
Result: GSK1120212B inhibited human Pgp with IC50 values of 5.5 μM.

Compound	Concentration (μM)	[^{3}H]Digoxin Transport Rate (pmole/cm^2/h) ± SD	[^{3}H]Digoxin Transport Rate (% Control) ± SD
[^{3}H]Digoxin+GSK1120212B	0.1	1.97 ± 0.23	118 ± 14
	0.3	1.88 ± 0.07	113 ± 4
	1	1.86 ± 0.31	111 ± 19
	3	1.53 ± 0.37	92 ± 22
	10	0.53 ± 0.06	32 ± 4
	30	0.49 ± 0.14	30 ± 8.5
	50	0.45 ± 0.04	27 ± 2.4
[^{3}H]Digoxin Only	-	1.67 ± 0.19	100 ± 11
[^{3}H]Digoxin+GF120918	2	0.25 ± 0.04	15 ± 2.6

Values are the mean ± SD from sets of three wells, unless otherwise indicated.

2.6.5.8.3.2. BCRP

Test Article: GSK1120212B

Report No.: RD2007/01466/00
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: MDCKII-BCRP cells
BCRP inhibitor: GF120918 (2 μM)
Preparation: Basolateral to apical (B→A) transport of [^{3}H]cimetidine (80 nM) after 90 minutes by MDCKII-BCRP cells was assessed in the presence of GSK1120212B.
Analysis: LSC
Result: GSK1120212B inhibited human BCRP with IC50 values of 1.1 μM.

Compound	Concentration (μM)	[^{3}H]Cimetidine transport rate (pmole/cm^2/h) ± SD	[^{3}H]Cimetidine transport rate (% Control) ± SD
[^{3}H]Cimetidine+GSK1120212B	0.3	3.5 ± 0.22	88 ± 5.4
	1	2.5 ± 0.23	62 ± 5.6
	3	1.5 ± 0.13	38 ± 3.3
	10	1.0 ± 0.07	25 ± 1.9
	30	0.90 ± 0.09	22 ± 2.2
	100	0.91 ± 0.11	23 ± 2.7
[^{3}H]Cimetidine only	-	4.0 ± 0.15	100 ± 3.8
[^{3}H]Cimetidine+GF120918	2	0.79 ± 0.15	20 ± 3.8

Values are the mean ± SD from sets of three monolayers.

2.6.5.8.3.3. OATP1B1 及び 1B3

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2007/01007/00
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: CHO-OATP1B1 and HEK-MSRII-OATP1B3 cells
OATP inhibitor: Rifamycin (10 μM)
Preparation: Inhibition of uptake of [^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide ([^{3}H]EG) by GSK1120212B was investigated. CHO-OATP1B1 cells were incubated at 37°C for 5 minutes and the HEK-MSRII-OATP1B3 cells were incubated at 37°C for 10 minutes in the presence of the GSK1120212B.
Analysis: LSC
Result: GSK1120212B inhibited both human OATP1B1and OATP1B3 with IC50 values of 1.3 μM and 0.94 μM, respectively.

OATP1B1

Test Compound	Concentration of GSK1120212 (μM)	Uptake Rate of[^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)
[^{3}H]EG + GSK1120212B	0.1	11 ± 0.071	110 ± 0.72
	0.3	9.3 ± 0.49	95 ± 5.0
	1	6.3 ± 0.36	64 ± 3.6
	3	1.9 ± 0.071	20 ± 0.72
	10	0.39 ± 0.036	4 ± 0.37
	30	0.20 ± 0.016	2.1 ± 0.16
[^{3}H]EG only	-	9.9[a] ± 0.43	100 ± 4.46
[^{3}H]EG + rifamycin	-	0.36 ± 0.15	3.6[b] ± 1.5

Values are the mean ± SD from three wells after background correction. a: Acceptance criteria ≥6 fmoles/cm^2/min, b: Acceptance criteria ≤15% of control [^{3}H]EG value

OATP1B3

Test Compound	Concentration of GSK1120212 (μM)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)
[^{3}H]EG + GSK1120212B	0.1	2.5 ± 0.17	73 ± 5.0
	0.3	2.4 ± 0.13	70 ± 3.7
	1	1.8 ± 0.16	53 ± 4.7
	3	1.4 ± 0.11	40 ± 3.3
	10	0.50 ± 0.056	14 ± 1.6
	30	0.25 ± 0.021	7.1 ± 0.61
[^{3}H]EG only	-	3.5 ± 0.23	100 ± 6.5
[^{3}H]EG + rifamycin	-	0.19 ± 0.017	5.4[a] ± 0.48 (S:N = 19)[b]

Values are the mean ± SD from three wells after background correction. a: Acceptance criteria ≤33% of control [^{3}H]EG value, b: Acceptance criteria, a signal : noise (S:N) ≥ 3-fold

2.6.5.8.3.4. BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT2 及び MATE1

Test Article: GSK1120212B

Report No.: 2014N195195_01
Location in CTD: m4.2.2.3
Study System: In vitro
Test System: Membrane vesicle-BSEP or MRP2, S_2-OAT1 or OAT3 cells, HEK293-OCT2 or MATE1 cells
Inhibitor: Rifamycin (up to 100 μM), Bromsulphalein (up to 1000 μM), probenecid (up to 100 μM), cimetidine (up to 100 μM)
Preparation: Inhibition of uptake of [^{3}H]Taurocholic acid([^{3}H]TCA), [^{3}H]Estradiol 17β-D-glucuronide([^{3}H]EG), [^{3}H]p-Aminohippuric acid([^{3}H]PAH), [^{3}H]Estrone Sulfate([^{3}H]ES) or [^{14}C]Metformin by GSK1120212B was investigated. Membrane or cells were incubated at 37°C in the presence of the GSK1120212B (up to 30 μM).
Analysis: LSC

Isoform	Substrate	Test article or typical inhibitor	IC50 (μM)	% of control at highest concentration
BSEP	[^{3}H]TCA (2 μM)	GSK1120212	-	99.9
		Rifampicin	-	48.8
MRP2	[^{3}H]EG (10 μM)	GSK1120212	-	97.9
		Bromsulphalein	27.3 ± 3.8	0.5
OAT1	[^{3}H]PAH (1 μM)	GSK1120212	1.34 ± 0.28	7.0
		Probenecid	10.5 ± 1.0	8.4
OAT3	[^{3}H]ES (0.05 μM)	GSK1120212	2.58 ± 0.67	3.8
		Probenecid	4.00 ± 1.22	11.1
OCT2	[^{14}C]Metformin (10 μM)	GSK1120212	-	56.0
		Cimetidine	-	27.8
MATE1	[^{14}C]Metformin (10 μM)	GSK1120212	0.0609 ± 0.0048	2.7
		Cimetidine	1.68 ± 0.82	5.8

Values are the mean ± SE from three samples.

2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝

2.6.5.9.1. 血漿

2.6.5.9.1.1. ラット

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2010/00229/00
Location in CTD: m4.2.2.4
Species: Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M/3F
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% mannitol and 0.2% SLS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 1
Duration of dosing: Single
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.12
Analysis: LC/MS^n, off-line radio-HPLC, on-line radio-HPLC

Metabolite ID	Metabolite Structure	% Radioactivity in Rat Plasma (ng eq./g Rat Plasma)[a]							
		Male				Female			
		2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr
P	GSK1120212	83.6 (211)	83.8 (153)	85.5 (87)	63.6 (16)	93.8 (264)	90.3 (257)	89.5 (135)	79.2 (45)
M5	Deacetylation	1.0 (2)	BLQ	BLQ	ND	2.1 (6)	2.4 (7)	4.0 (6)	BLQ
M7,M12, M13	M7: Deacetylation plus Mono-oxygenation M12: Mono-Oxygenation M13: N-Demethylation	4.6 (12)	6.9 (13)	7.5 (8)	BLQ	1.5 (4)	2.4 (7)	BLQ	BLQ
Total Quantified		89.2 (225)	90.6 (166)	93.0 (94)	63.6 (16)	97.4 (274)	95.1 (270)	93.4 (141)	79.2 (45)
Concentration (ng eq./g Rat Plasma)[b]		252	183	102	24	281	284	151	56
% Overall Recovery[c]		100.0	100.0	99.4	81.4	100.0	100.0	100.0	97.5

ND: Not detected, BLQ: less than the lower limit of quantification
a: % radioactivity recovered under each peak corrected by the overall sample preparation recovery, also expressed as ng eq. per g of sample.
b: Total radioactivity concentration in original pooled plasma sample.
c: % recovery of radioactivity following 1:8 (v:v) methanol:acetonitrile extraction, evaporation and reconstitution of plasma samples.

2.6.5.9.1.2. イヌ

Test Article: GSK1120212B

Report No.:	CD2008/01199/00
Location in CTD:	m4.2.2.4
Species:	Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	1M/1F
Vehicle:	0.5% methylcellulose
Method of Administration:	Oral
Dose (mg/kg):	0.5
Duration of dosing:	Single
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (MBq/mg):	3.12
Analysis:	LC/MS^n, NMR, LSC, radio-HPLC

Metabolite ID	Metabolite Structure[a]	% Radioactivity in Dog Plasma[b] (ng eq. of GSK1120212/g of Plasma)[c]							
		Male				Female			
		2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr
P	GSK1120212	76.7 (229)	73.1 (215)	61.9 (159)	57.6 (94.6)	76.3 (208)	68.1 (183)	79.2 (137)	70.8 (93.6)
M5	Deacetylation	1.83 (5.47)	2.38 (7.00)	1.44 (3.69)	5.25 (8.61)	2.13 (5.80)	2.59 (6.95)	2.52 (4.36)	3.73 (4.93)
M7, M12[d]	M7: Deacetylation plus mono-oxygenation M12: Mono-oxygenation	2.35 (7.04)	3.13 (9.24)	2.91 (7.47)	8.86 (14.6)	1.35 (3.67)	2.06 (5.52)	2.44 (4.23)	3.57 (4.72)
M10	Deiodination	6.54 (19.6)	9.21 (27.1)	8.62 (22.1)	6.88 (11.3)	8.34 (22.7)	9.74 (26.2)	7.94 (13.8)	7.88 (10.4)
Total Quantified		87.4 (261)	87.9 (259)	74.8 (192)	78.6 (129)	88.1 (240)	82.5 (221)	92.1 (160)	86.0 (114)
Concentration (ng eq. of GSK1120212/g of plasma)[e]		299	295	257	164	272	268	173	132
% Extraction Recovery[f]		100	89.2	93.9	93.7	85.1	85.8	95.5	93.1
% Overall Recovery[g]		88.0	91.3	81.5	90.2	91.8	90.5	98.7	90.8

a: Radiolabel is located adjacent to the carbonyl of the pyridone ring
b: Percent radioactivity recovered under each peak, corrected by the overall sample preparation recovery (data obtained from results)
c: Expressed as ng eq. of GSK1120212/g plasma
d: Co-eluting components of different structures quantified as a sum
e: Concentration of radioactivity in the plasma samples
f: Recovery of radioactivity following solvent extraction
g: Recovery of radioactivity following solvent extraction, evaporation, and reconstitution

2.6.5.9.2. 尿糞及び胆汁

2.6.5.9.2.1. ラット

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2010/00229/00
Location in CTD: m4.2.2.4
Species: Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M/3F and 3M (BDC)
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% mannitol and 0.2% SLS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 1
Duration of dosing: Single
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.12
Analysis: LC/MS^n, off-line radio-HPLC, on-line radio-HPLC

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Rat Matrix (Mean % Administered Dose)[a]			
		Bile	Feces		
		BDC Male	Intact Male	Intact Female	BDC Male
P	GSK1120212	2.4 (0.9)	49.4 (46.2)	64.8 (52.1)	85.5 (41.5)
M2	Mono-Oxygenation plus Glucuronidation	7.9 (3.1)	ND	ND	ND
M4,M6,M18	M4: Mono-Oxygenation plus Glucuronidation M6: Deacetylation plus Glucuronidation M18: Mono-Oxygenation Plus Glucuronidation	30.4 (11.8)	ND	ND	ND
M5	Deacetylation	5.2 (2.0)	BLQ	2.6 (2.4)	ND
M7,M13,M17	M7: Deacetylation plus Mono-oxygenation M13: N-Demethylation M17: Mono-Oxygenation	ND	10.8 (10.1)	4.2 (3.1)	4.0 (1.9)
M12	M12: Mono-Oxygenation	ND	3.3 (3.0)	3.0 (2.3)	2.8 (1.4)
M16	Mono-Oxygenation	1.9 (0.7)	7.1 (6.6)	5.7 (4.5)	0.7 (0.3)
M19	Undefined[b]	4.1 (1.6)	ND	ND	ND
Total Quantified		51.9 (20.1)	70.5 (65.9)	80.4 (64.4)	93.0 (45.1)
% Dose in Sample Analyzed[c]		38.8	84.1	77.3	48.5
% Dose in Total Sample[d]		40.6	97.6	82.8	50.0
% Overall Recovery[e]		99.8	90.0	96.8	100.0

ND: not detected, BLQ: less than the lower limit of quantification
a: Mean % radioactivity recovered under each peak, corrected by the overall sample preparation recovery, also expressed as % administered dose.
b: MS/MS data was inconclusive.
c: Mean % dose in matrix pool analyzed corrected by overall recovery.
d: Mean % dose in original samples over entire collection period not corrected for overall recovery.
e: Mean % recovery of radioactivity following centrifugation for bile and solvent extraction/reconstitution for feces.
Urine samples were not analyzed because <1% of the radioactivity dosed was recovered in these samples.

2.6.5.9.2.2. イヌ

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2008/01199/00
Location in CTD: m4.2.2.4
Species: Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals: 1M/1F
Vehicle: 0.5% methylcellulose
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 0.5
Duration of dosing: Single
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.12
Analysis: LC/MS^{n}, NMR, LSC, radio-HPLC

Metabolite ID	Metabolite Structure[a]	% Radioactivity in Dog Urine[b] (% Administered Dose)[c]	
		Male	Female
P	GSK1120212	15.8 (0.65)	20.3 (0.87)
M12	Mono-oxygenation	11.5 (0.47)	BLQ
M23	Deiodination plus mono-oxygenation	12.2 (0.50)	5.01 (0.21)
M24	Oxidation	4.31 (0.18)	ND
A	structure not determined	10.3 (0.43)	28.1 (1.20)
B	structure not determined	7.71 (0.32)	4.45 (0.19)
C	structure not determined	4.69 (0.19)	4.19 (0.18)
D	structure not determined	6.13 (0.25)	6.93 (0.30)
Total Quantified		72.7 (2.99)	69.0 (2.95)
Timepoint Analyzed (hr)		24-48	12-24
% Dose in Sample Analyzed		3.50	3.90
% Dose in Total Sample		4.11	4.26
% Centrifugation Recovery		84.9	91.4

ND: Not detected, BLQ: less than the lower limit of quantification
a: Radiolabel is located adjacent to the carbonyl of the pyridone ring
b: Percent radioactivity recovered under each peak, corrected by the overall sample preparation recovery (data obtained from results)
c: Expressed as percent administered dose

Test Article: GSK1120212B

Male

Metabolite ID	Metabolite Structure[a]	% Radioactivity in Dog Feces[b] (% Administered Dose)[c]					
		Male					
		24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	120 hr	0-120 hr[e]
P	GSK1120212	15.7 (1.24)	13.9 (0.37)	12.1 (3.65)	18.1 (2.04)	20.7 (1.95)	NA (9.25)
M7,M12,M13[f]	M7: Deacetylation plus mono-oxygenation M12: Mono-oxygenation M13: N-Demethylation	11.9 (0.94)	9.54 (0.25)	26.5 (7.97)	25.9 (2.92)	21.4 (2.01)	NA (14.1)
M23	Deiodination plus mono-oxygenation	16.3 (1.29)	3.19 (0.08)	16.8 (5.05)	14.4 (1.62)	9.65 (0.91)	NA (8.95)
M24	Oxidation	1.64 (0.13)	9.11 (0.24)	9.27 (2.79)	5.77 (0.65)	4.24 (0.40)	NA (4.21)
Total Quantified[g]		45.5 (3.6)	35.7 (0.94)	64.6 (19.5)	64.2 (7.23)	56.0 (5.27)	NA (36.5)
% Dose in Sample Analyzed		5.60	1.20	27.0	9.20	7.30	50.3
% Dose in Total Sample		7.94	2.59	30.1	11.3	9.34	61.3
% Overall Recovery		70.6	45.2	89.7	81.6	77.8	NA

Female

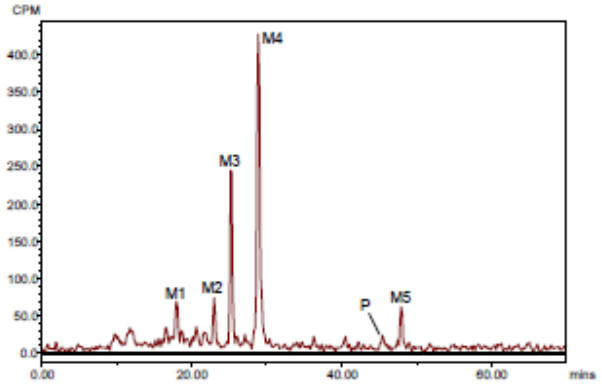
Metabolite ID	Metabolite Structure[a]	% Radioactivity in Dog Feces[b] (% Administred Dose)[c]				
		Female				
		24 hr	72 hr	96 hr	120 hr	0-120 hr[d,e]
P	GSK1120212	24.2 (5.55)	8.62 (1.73)	20.2 (2.57)	32.1 (1.80)	NA (11.7)
M7,M12,M13[f]	M7: Deacetylation plus mono-oxygenation M12: Mono-oxygenation M13: N-Demethylation	9.29 (2.13)	8.43 (1.69)	13.6 (1.73)	17.7 (0.99)	NA (6.54)
M23	Deiodination plus mono-oxygenation	23.9 (5.49)	21.4 (4.29)	20.2 (2.57)	19.4 (1.09)	NA (13.4)
M24	Oxidation	2.39 (0.55)	4.26 (0.85)	3.65 (0.47)	ND	NA (1.87)
Total Quantified[g]		59.8 (13.7)	42.7 (8.6)	57.6 (7.34)	69.2 (3.88)	NA (33.5)
% Dose in Sample Analyzed		18.2	13.2	9.40	4.20	45.0
% Dose in Total Sample		22.3	20.0	12.8	5.57	60.7
% Overall Recovery		79.3	65.9	73.7	74.8	NA

NA: Not applicable; ND: Not detected
a: Radiolabel is located adjacent to the carbonyl of the pyridone ring
b: Percent radioactivity recovered under each peak, corrected by the overall sample preparation recovery (data obtained from results)
c: Expressed as percent administered dose
d: No fecal sample was collected during the 24-48 hour collection period
e: The percent administered dose of unchanged GSK1120212 and each metabolite from 0 to 120 hours was determined by adding the percent administered dose in each 24-hour collection period across each row
f: Co-eluting components of different structures quantified as a sum
g: Total determined by adding the percent radioactivity and percent dose of parent and each metabolite down each column

2.6.5.9.3. In Situ 代謝

Test Article: GSK1120212B

Report No.:	CD2008/01198/00
Location in CTD:	m4.2.2.4
Study System:	In situ
Test System:	Isolated perfused rat liver dosed with [^{14}C]GSK1120212 at 30 mg/kg
Analysis:	Radio-HPLC, LC/MS, LC-MS/MS
Result:	The amount of radioactivity recovered in the bile was approximately 1 to 5 %.



Retention time (min)

2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝

2.6.5.10.1. 肝ミクロソーム及び肝細胞による代謝

Test Article: GSK1120212B

Report No.: UH2007/00111/00
Location in CTD: m4.2.2.4
Study System: Microsomes, hepatocytes
Test System: Male CD-1 mouse, male Sprague Dawley rat, male beagle dog, male cynomolgus monkey and mixed gender human liver microsomes were incubated with 0.5 μM GSK1120212 at 37°C for 30 minutes in buffer containing 0.5 mg microsomal protein and an NADPH generating system.

Hepatocytes from male CD-1 mouse, male Sprague-Dawley rat, male Beagle dog, and human hepatocytes were used. Incubations were performed with 0.5 μM GSK1120212 at 37°C. Samples were taken for analysis at 0, 5, 15, 30, 45, 60, 120 and 240 minutes.
Analysis: LC-MS/MS

In Vitro Rate Constant and CLint in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Liver Microsomes

Species	Rate Constant (min^{-1})	CLint(mL/min/g liver)
Mouse	0.0074	0.8
Rat	0.0034	<0.5
Dog	0.0032	<0.5
Monkey	1.1305, 0.2018	>50, 21[a]
Human	0.0086	0.9

a: Data was fitted to a double exponential decay where CLi-1 is >50 and CLi-2 is 21.

In Vitro Rate Constant and CLint in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes

Species	Rate Constant (min^{-1})	CLint (mL/min/g liver)
Mouse	0.0057	3.4
Rat	-0.0002	<0.5
Dog	0.0022	2.6
Monkey	0.0215	13
Human	0.0008	0.5

2.6.5.10.2. 肝細胞による代謝

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2008/00819/00
Location in CTD: m4.2.2.4
Study system: Hepatocytes
Test System: [^{14}C]GSK1120212B was incubated at a concentration of 12.5 µM in the presence of hepatocytes (mouse, rat, dog, cynomolgus monkey, female rabbit, and human) at 37°C for 0, 6 or 24 hours.
Radionucleotide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 2.72
Analysis: HPLC-MS, radio-HPLC, LSC

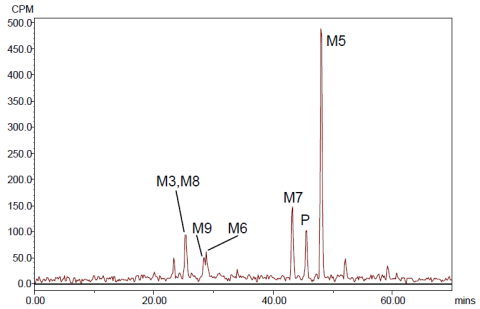
ID	Proposed Structure	Human	Mouse	Rat	Female Rabbit	Dog	Monkey
P	GSK1120212	√	√	√	√	√	√
M2	Monooxygenation plus glucuronidation	ND	ND	√	ND	ND	ND
M3	Unknown	ND	√	√	ND	ND	ND
M5	Deacetylation	√	√	√	√	√	√
M6	Deacetylation plus Glucuronidation	√	√	√	√	ND	√
M7	Deacetylation plus Mono-oxygenation	√	√	ND	√	ND	√
M8	Unknown	ND	√	ND	ND	ND	ND
M9	Deacetylation with monooxygenation plus glucuronidaiton	ND	√	ND	ND	ND	ND
M10	Deiodination	ND	ND	ND	ND	√	ND
M13	N-Demethylation	ND	ND	ND	√	ND	ND
M14	Deacetylation with monooxygenation plus glucuronidaiton	ND	ND	ND	√	√	ND

ND: Not detected

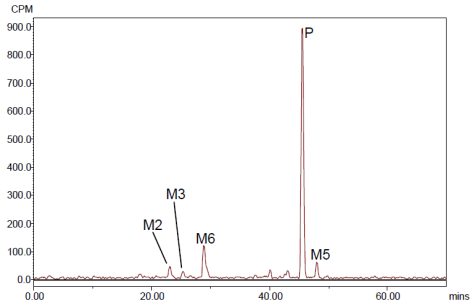
2.6.5.10.3. 肝細胞による代謝（続き）

Test Article: GSK1120212B

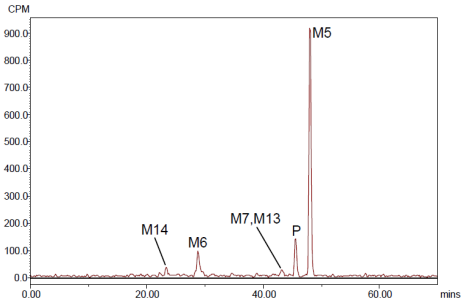
Mouse



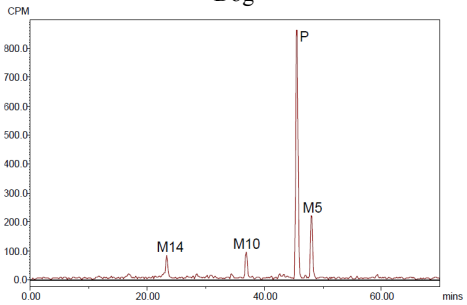
Rat



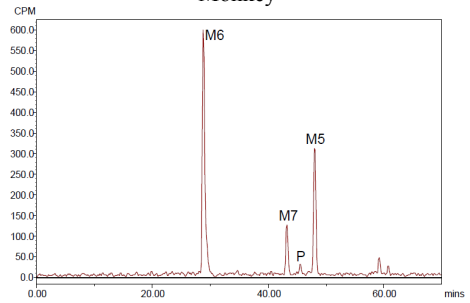
Female Rabbit



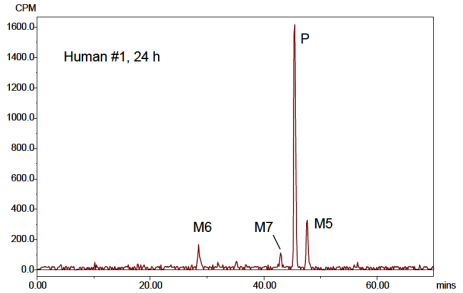
Dog



Monkey



Human



2.6.5.10.3. 共有結合性試験

Test Article: GSK1120212B

Report Number:	CD2007/00194/00
Location in CTD:	m4.2.2.4
Study system:	Microsomes
Test System:	Pooled human liver microsomes (0.5 mg total protein), were incubated in the presence or absence of NADPH regenerating system and [^{14}C]GSK1120212 (10 µM) or [^{14}C]acetaminophen (10 µM). Incubations were performed in triplicate at 37°Cfor 0, 30 and 60 minutes. Filters were then analysed for retained radioactivity.
Radionucleotide	^{14}C
Specific Activity (MBq/mg):	3.14
Analysis:	LSC
Result:	GSK1120212 has a low potential for oxidative bioactivation.

Retained [^{14}C]GSK1120212-Related Material from Human Liver Microsomal Protein (Binding expressed as the average pmol/mg protein of one experiment performed in triplicate)

	Binding in the Absence of NADPH (pmol/mg)		Binding in the Presence of NADPH (pmol/mg)		NADPH-Dependent Binding (pmol/mg)	
Incubation Time (min)	30	60	30	60	30	60
GSK1120212	7.5 ± 16	4.8 ± 4.3	21 ± 4.0	41 ± 2.6	13 ± 13	36 ± 2.9
Acetaminophen Control	NA[a]	12 ± 3.2	NA[a]	141 ± 9.7	NA[a]	129 ± 11

a: Acetaminophen control incubations were performed for 60 minutes only.

2.6.5.10.4. 代謝酵素の同定

2.6.5.10.4.1. CYP

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2008/00864/00
Location in CTD: m4.2.2.4
Species / Study system: Human liver microsomes (HLM), recombinant CYP enzymes
Test System: Test 1: [^{14}C]GSK1120212B (5 μM) was incubated with microsomes (1 mg/protein mL) in the presence and absence of selective cytochrome P450 inhibitors [Quinidine (1 μM) for CYP2D6, montelukast (1 μM) for CYP2C8, sulphaphenazole (10 μM) for CYP2C9, N-3-benzylnirvanol (5 μM) for CYP2C19, furafylline (10 μM) for CYP1A2 and azamulin (5 μM)for CYP3A4] at 37°C for 60 minutes.

Test 2: [^{14}C]GSK1120212B (5 μM) was incubated Supersomes™ containing individually over-expressed human cytochrome P450 enzymes (1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 at 300 nM) at 37°C for 60 minutes.
Radionucleotide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.14
Analysis: LC-MS, LC-MS-MS, radio-HPLC
Result: Oxidative metabolism (NADPH-dependent) was very low in both human liver microsomes (～1%) and Supersomes (～3%).
CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 showed no or minimal metabolism.

ID	Proposed Structure	HLM + NADPH	HLM - NADPH	HLM + Azamulin	Over-expressed CYP3A4 + NADPH	Over-expressed CYP3A4 - NADPH	Control Supersomes + NADPH	Control Supersomes - NADPH
P	GSK1220212	√	√	√	√	√	√	√
M5	Deacetylation	√*	√	√	√*	√	√	√
M7	Deacetylation plus Mono-oxygenation	√	x	x	√	x	x	x
M10	Deiodination	√	√	√	√	√	√	√
M12	Mono-Oxygenation	√	x	x	√	x	x	x
M13	N-Demethylation	√	x	√	√	x	x	√
M15	Mono-Oxygenation	x	√	√	√	√	x	x
M16	Mono-Oxygenation	x	x	x	√	x	x	x
M17	Mono-Oxygenation	√	x	x	√	x	x	x
M20	Undefined	√	√	√*	√	√	√*	√
M21	Undefined	√	√	√	√	√*	√	√
M22	Undefined	√	x	x	√	x	x	x

√: Metabolite observed in both Dev. Radiochromatogram and SID data
√*: Metabolite observed in SID data but not in Dev. Radiochromatogram
x: Metabolite not observed in either Dev. Radiochromatogram or SID data

2.6.5.10.4.2. エステラーゼ

Table. Pharmacokinetics: Non-CYP Metabolism

Test Article:
Location in CTD:
Report No.: 2014N224835_00 **Study No.: 14DMM008**

Study System: Recombinant Human Carboxyleserases and Cholinesterases
Method: 0. 5 µM GSK1120212 was incubated, in duplicate, with either 1 mg/mL human carboxylesterase 1b, 1c or 2 (hCES1b, hCES1c or hCES2) at 37°C for up to 120 minutes. 0.5 µM GSK1120212 was incubated, in duplicate, with either 1 U/mL or 0.1 U/mL Acetylcholinesterase (AChE) or 0.3 U/mL butyrylcholinesterase (BChE) for up to 120 minutes at 37°C. In all incubation mixtures, the reaction was terminated at the appropriate time point by an equal volume of ice-cold acetonitrile. Depletion of GSK1120212 and formation of GSK1790627, the hydrolytic cleavage product, was monitored via LC-MS/MS.
Salt form: Dimethylsulfoxide salt
Analysis: LC-MS/MS

Formation of GSK1790627 (ng/mL) measured in incubations of GSK1120212 with Human Carboxylesterases (1 mg/mL)

GSK1120212	hCES1b		hCES1c		hCES2	
	0 min	120 min	0 min	120 min	0 min	120 min
No Inhibitor Control[1,2]	0.015	3.4	0.005	1.2	0.035	9.5
No Inhibitor Control	0.000	3.4	0.000	1.2	0.065	9.1
+ BNPP	0.000	0.96	0.000	0.17	0.000	0.78
+ BNPP	0.000	0.96	0.000	0.16	0.000	0.85
+ Eserine	0.005	1.0	0.000	0.22	0.000	0.81
+ Eserine	0.000	1.1	0.000	0.19	0.000	0.82
+ Telmisartan	0.000	1.0	0.000	0.16	0.000	1.6
+ Telmisartan	0.015	1.1	0.000	0.17	0.000	1.4
+ Loperamide	0.000	2.1	0.000	0.61	0.000	1.9
+ Loperamide	0.015	2.0	0.000	0.58	0.000	1.9
+ Inhibitor Cocktail	0.015	0.34	0.000	0.045	0.000	0.30
+ Inhibitor Cocktail	0.000	0.36	0.000	0.025	0.000	0.36
No Enzyme Control	0.17	0.14	0.17	0.14	0.17	0.14

1. Values listed represent individual incubations.
2. Reported values have the no enzyme control value subtracted.

Table. Pharmacokinetics: Non-CYP Metabolism

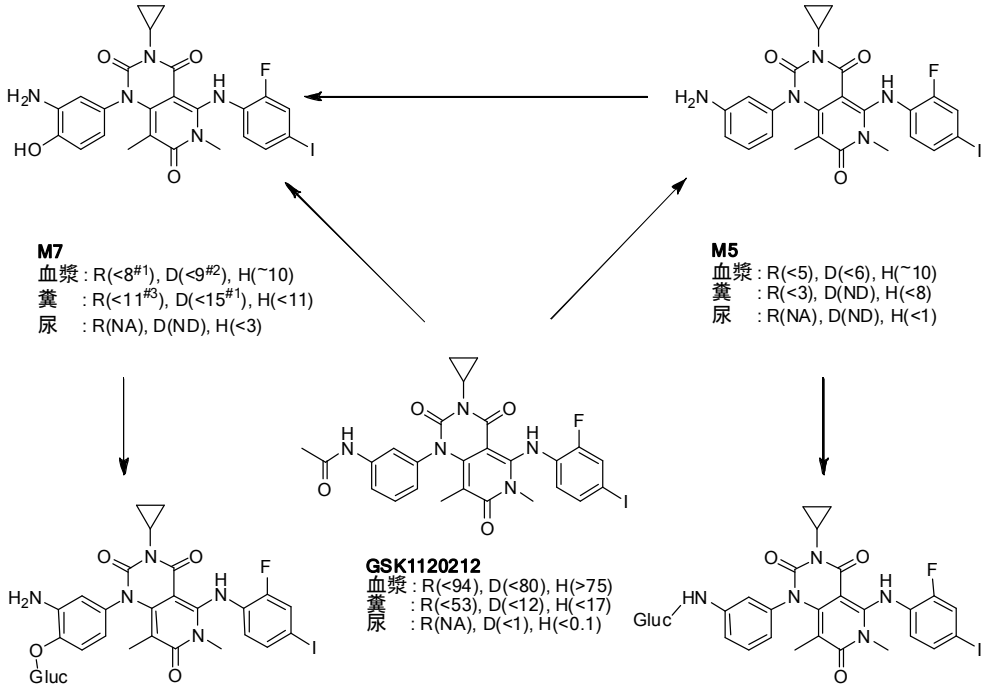
Test Article:
Location in CTD:
Report No.: 2014N224835_00 **Study No.: 14DMM008**

Formation of GSK1790627 (ng/mL) measured in incubations of GSK1120212 with Human Cholinesterases

GSK1120212	AChE (1 U/mL)		AChE (0.1 U/mL)		BChE (0.3 U/mL)	
	0 min	120 min	0 min	120 min	0 min	120 min
No Inhibitor Control[1,2]	0.11	0.15	0.33	0.23	0.015	0.18
No Inhibitor Control	0.22	0.14	0.26	0.065	0.000	0.21
+ BNPP	0.19	0.17	0.20	0.045	0.075	0.025
+ BNPP	0.22	0.30	0.24	0.085	0.015	0.015
+ Eserine	0.075	0.16	0.45	0.13	0.015	0.000
+ Eserine	0.20	0.19	0.34	0.000	0.000	0.000
+ Inhibitor Cocktail	0.000	0.000	0.32	0.000	0.000	0.000
+ Inhibitor Cocktail	0.015	0.000	0.075	0.000	0.000	0.000
No Enzyme Control	0.37	0.30	0.37	0.30	0.37	0.30

1. Values listed represent individual incubations.
2. Reported values have the no enzyme control value subtracted.

2.6.5.11. 推定代謝経路



M7
血漿 : R(<8[#1]), D(<9[#2]), H(~10)
糞　: R(<11[#3]), D(<15[#1]), H(<11)
尿　: R(NA), D(ND), H(<3)

M5
血漿 : R(<5), D(<6), H(~10)
糞　: R(<3), D(ND), H(<8)
尿　: R(NA), D(ND), H(<1)

GSK1120212
血漿 : R(<94), D(<80), H(>75)
糞　: R(<53), D(<12), H(<17)
尿　: R(NA), D(<1), H(<0.1)

M9
血漿 : R(ND), D(ND), H(ND)
糞　: R(ND), D(ND), H(ND)
尿　: R(NA), D(ND), H(<0.1)

M6
血漿 : R(ND), D(ND), H(ND)
糞　: R(ND[#4]), D(ND), H(ND)
尿　: R(NA), D(ND), H(ND)

R = ラット、D = イヌ、H = ヒト
ND = 検出されず
NA = 該当せず（ラットは尿排泄が少なかったため測定せず）
( ) = 血漿: 血漿中薬物関連物質に対する割合（%）（ラット及びイヌ: 単回投与、ヒト: 反復投与）
　　糞及び尿: 投与量に対する割合（%）（ラット、イヌ及びヒト: 単回投与）
#1 = M12及びM13と共溶出
#2 = M12と共溶出
#3 = M13及びM17と共溶出
#4 = 糞中では検出されなかったが、BDCラットの胆汁中からはM4及びM18と共溶出された

2.6.5.12. 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.12.1. 酵素誘導

2.6.5.12.1.1. PXR

Test Article: GSK1120212B

Report No.:	RR2007/00033/00
Location in CTD:	m4.2.2.4
Species / Study system:	HepG2-PXR cells
Test System:	HepG2-PXR cells were incubated with trametinib over a concentration range of 0.2 nM to 10 μM at 37°C for at least 20 hours. Luciferase substrate was then added to the cells for 10 minutes before assessing the level of luciferase expression and hence PXR induction by fluorescence imaging.
Analysis:	Fluorescence imaging
Result:	Treatment of HepG2-PXR cells with GSK1120212B resulted in a maximum response that was 33.6-50.4% of the efficacious human PXR activator, rifampicin.

2.6.5.12.1.2. mRNA

Report No.:	CD2007/01330/00
Location in CTD:	m4.2.2.4
Species / Study system:	Human / hepatocytes
Test System:	GSK1120212, vehicle control (hepatocyte culture medium with 0.5% DMSO), and positive controls (50 μM omeprazole, 50 μM phenytoin and 10 μM rifampicin) were added to designated wells once daily for 2 days (approximately 48 hours). The cells were then lysed for subsequent RNA extraction. The level of mRNA expression for each specific CYP was determined using quantitative real-time polymerase chain reaction technology (TaqMan™).
Analysis:	Quantitative real-time polymerase chain reaction

Effect of GSK1120212 Treatment on CYP mRNA Expression in Cultured Human Hepatocytes

Parameter	CYP1A2 (% of 50 μM Omeprazole Response)	CYP2B6 (% of 50 μM Phenytoin Response)	CYP3A4 (% of 10 μM Rifampicin Response)
Emax (%)	NA	75	69
EC50 (μM)	NA	ND	1.7

Values are mean from 3 human hepatocyte donors.
Emax: a measure of efficacy and the maximal increase in CYP mRNA level, expressed as a % of the corresponding positive control.
EC50: a measure of potency and equals the concentration to reach 50% of Emax.
ND:Not determined., NA: Not applicable.

2.6.5.12.2. 酵素阻害

Test Article: GSK1120212B

Report No.: CD2008/00124/00
Location in CTD: m4.2.2.4
Species / Study system: Human / microsomes
Test System: Duplicate incubations containing human liver microsomes, probe substrate and GSK1120212B (0.01～10 μM) were performed at 37°C, initiated with NADPH solution, allowed to run for 5 or 10 minutes and then terminated with acetonitrile. Positive control incubations (replacing GSK1120212 with an appropriate concentration of a known cytochrome P450 inhibitor) and control incubations without inhibitor (containing 2% v/v methanol or DMSO only) were also performed. Incubations without NADPH (at the highest concentration of GSK1120212) were performed to determine any NADPH-independent substrate metabolite formation.
Analysis: LC-MS/MS

Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes by GSK1120212

CYP	Substrate	Direct Inhibition IC50 (μM)	Metabolism-Dependent Inhibition		
			Control pre-inca IC50 (μM)	NADPH pre-incb IC50 (μM)	Fold Change in IC50
1A2	Phenacetin	>10	>10	>10	1.0
2A6	Coumarin	>10	>10	>10	1.0
2B6	Bupropion	>10	>10	>10	1.0
2C8	Rosiglitazone	0.34	0.24	0.26	0.92
2C9	Diclofenac	4.1	5.5	4.6	1.2
2C19	S-mephenytoin	5.0	5.4	5.4	1.0
2D6	Bufuralol	>10	7.7	6.7	1.1
3A4	Atorvastatin	>10	>10	9.8	1.0
3A4	Midazolam	activation	activation	activation	ND
3A4	Nifedipine	>10	>10	>10	1.0

a: Microsomes, buffer and GSK1120212 pre-incubated for 20 minutes with probe substrate prior to initiation of reaction with NADPH.
b: Microsomes, buffer and GSK1120212 pre-incubated for 20 minutes with NADPH prior to initiation of reaction with probe substrate.
ND: Not determined

2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.13.1. ラット

Test Article: GSK1120212B

Report Number: CD2008/00024/00
Location in CTD: m4.2.2.5
Species: Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M/3F
Feeding Condition: Fasted
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% mannitol and 0.2% SLS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 1
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.12
Analysis: LSC

Gender	Percent of Administered Dose											
	Rat											
	Male						Female					
Collection Interval (hr)	Urine	Feces	Cage Rinse	Cage Wash	Cage Wipe	Carcass	Urine	Feces	Cage Rinse	Cage Wash	Cage Wipe	Carcass
0-12	0.30 ± 0.02	-	-	-	-	-	0.18 ± 0.04	-	-	-	-	-
12-24	0.15 ± 0.01	-	-	-	-	-	0.17 ± 0.09	-	-	-	-	-
0-24	-	64.1 ± 12.7	-	-	-	-	-	30.7 ± 24.5	-	-	-	-
24-48	0.10 ± 0.05	25.3 ± 8.93	-	-	-	-	0.18 ± 0.17	34.0 ± 14.3	-	-	-	-
48-72	0.03 ± 0.01	4.18 ± 2.27	-	-	-	-	0.10 ± 0.12	6.21 ± 1.37	-	-	-	-
72-96	0.02 ± 0.01	1.68 ± 0.18	-	-	-	-	0.06 ± 0.08	6.78 ± 8.07	-	-	-	-
96-120	0.01 ± 0.00	1.07 ± 0.16	-	-	-	-	0.08 ± 0.12	1.34 ± 0.13	-	-	-	-
120-144	0.01 ± 0.00	0.74 ± 0.11	-	-	-	-	0.06 ± 0.09	3.20 ± 3.94	-	-	-	-
144-168	0.01 ± 0.00	0.61 ± 0.08	-	-	-	-	0.08 ± 0.14	0.67 ± 0..13	-	-	-	-
0-168	0.63 ± 0.06	97.6 ± 2.96	0.02 ± 0.01	0.01[a]	0.03[a]	2.45 ± 0.29	0.91 ± 0.77	82.8 ± 22.3	0.77 ± 1.31	1.81[a]	1.06[a]	3.16 ± 0.04
Total	101 ± 2.80						90.6 ± 15.3					

a: At least one value was below the limit of quantitation; therefore, the standard deviation was not reported.

2.6.5.13.2. イヌ

Test Article: GSK1120212B

Report Number: CD2007/00279/00
Location in CTD: m4.2.2.5
Species: Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M/3F
Feeding Condition: Fasted
Vehicle: 0.5% aqueous methylcellulose
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 0.5
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.12
Analysis: LSC

Gender	Percent of Administered Dose											
	Dog											
	Male						Female[a]					
Collection Interval (hr)	Urine	Feces	Cage Rinse	Cage Debris	Cage Wash	Cage Wipe	Urine	Feces	Cage Rinse	Cage Debris	Cage Wash	Cage Wipe
0-12	0.78 ± 0.61	-	-	-	-	-	0.08	-	-	-	-	-
12-24	0.40 ± 0.34	-	-	-	-	-	4.26	-	-	-	-	-
0-24	-	9.06 ± 6.86	-	-	-	-	–	22.95	-	-	-	-
24-48	2.93 ± 1.64	7.73 ± 11.21	-	-	-	-	0.40	0.00	-	-	-	-
48-72	2.05 ± 2.24	16.51 ± 12.37	-	-	-	-	0.37	19.99	-	-	-	-
72-96	0.28 ± 0.13	9.70 ± 2.19	-	-	-	-	0.19	12.78	-	-	-	-
96-120	0.16 ± 0.09	7.55 ± 2.07	-	-	-	-	0.10	5.57	-	-	-	-
120-144	0.08 ± 0.03	5.97 ± 1.23	-	-	-	-	0.07	2.95	-	-	-	-
144-168	0.06 ± 0.03	2.43 ± 1.00	-	-	-	-	0.05	1.96	-	-	-	-
0-168	6.74 ± 3.94	58.96 ± 18.36	12.41 ± 7.11	1.33 ± 1.13	0.99 ± 1.14	0.43 ± 0.32	5.52	66.20	7.75	2.61	0.46	0.16
Total	81.19 ± 5.63						83.18[b]					

a: n=1
b: Includes the percentage of the radioactive dose in the 24-hour vomit sample.

2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

Test Article: GSK1120212B

Report Number: CD2008/00024/00
Location in CTD: m4.2.2.5
Species: Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals: 3M (BDC)
Feeding Condition: Fasted
Vehicle: 1.5% HPMC, 5% mannitol and 0.2% SLS
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 1
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (MBq/mg): 3.12
Analysis: LSC

Collection Interval (hr)	Percent of Administered Dose						
	Urine	Feces	Bile	Cage Rinse	Cage Wash	Cage Wipe	Carcass
0-12	0.26 ± 0.02	-	21.9 ± 3.03	-	-	-	-
12-24	0.18 ± 0.03	-	9.66 ± 0.38	-	-	-	-
0-24	-	29.8 ± 3.16	-	-	-	-	-
24-48	0.15 ± 0.02	11.1 ± 1.22	6.52 ± 1.19	-	-	-	-
48-72	0.05 ± 0.02	7.51 ± 4.37	1.71 ± 0.49	-	-	-	-
72-96	0.03 ± 0.02	1.54 ± 0.46	0.78 ± 0.12	-	-	-	-
0-96	0.67 ± 0.04	50.0 ± 3.40	40.6 ± 2.42	0.01 ± 0.00	0.11 ± 0.07	0.19 ± 0.08	5.82 ± 0.78
Total	97.4 ± 1.97						

2.6.5.15. 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

実施せず

2.6.5.16. 薬物動態試験：その他

実施せず