タフィンラーカプセル50mg
タフィンラーカプセル75mg

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

Apr 13 2015 12:12:47

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. 3
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. 15
2.6.4.6. 排泄	2.6.4 – p. 21
2.6.4.7. 薬物動態学的薬物相互作用	2.6.4 – p. 22
2.6.4.8. その他の薬物動態試験	2.6.4 – p. 22
2.6.4.9. 考察及び結論	2.6.4 – p. 22
2.6.4.10. 図表	2.6.4 – p. 27
2.6.4.11. 参考文献	2.6.4 – p. 27
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. 8
2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収	2.6.5 – p. 13
2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収	2.6.5 – p. 18
2.6.5.5. 薬物動態試験：分布	2.6.5 – p. 26
2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合	2.6.5 – p. 34
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. 36
2.6.5.8. 薬物動態試験：その他の分布試験	2.6.5 – p. 37
2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝	2.6.5 – p. 54
2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝	2.6.5 – p. 76
2.6.5.11. 推定代謝経路	2.6.5 – p. 89
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. 90
2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄	2.6.5 – p. 94
2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄	2.6.5 – p. 99
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. 102
2.6.5.16. 薬物動態試験：その他	2.6.5 – p. 102

2.6.4 及び 2.6.5 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	ヒト breast cancer resistance protein
Bcrp1	マウス breast cancer resistance protein 1
BDC	胆管カニュレーション処置
BLQ	定量下限
CAR	Constitutive androstane receptor
6-CFL	6-carboxyfluorescein
CLb	血液クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CNS	中枢神経系
CYP	チトクローム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
EG	Estradiol 17β-D-glucuronide
F	経口バイオアベイラビリティ
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
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
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
MALDI IMS	マトリックス支援レーザー脱離イオン化イメージング質量分析
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
MRT	平均滞留時間
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
OAT	ヒト organic anion transporter
OATP	ヒト organic anion transporting polypeptide
OCT	ヒト organic cation transporter
PET	ポジトロン・エミッション・トモグラフィー
Pgp	P-糖蛋白質
PXR	Pregnane X receptor
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
SD	標準偏差
SD ラット	Sprague Dawley ラット
tmax	最高血漿中濃度到達時間
t1/2	消失半減期
UHPLC	超高速液体クロマトグラフィー
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
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

GSK2118436 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、ラット及びイヌ、更にブタ及びサルで行い、CD-1 マウス（アルビノ）、CD1-Foxnl^{nu} マウス（アルビノ）、Sprague Dawley ラット（アルビノ）、Long Evans ラット（有色）、ビーグル犬、Yorkshire/Danish Landrace 交雑ブタ及びカニクイザルを使用した。非臨床薬物動態試験での投与経路は臨床投与経路である経口とし、一部の試験は静脈内投与で実施した。また、試験では、主に GSK2118436A（遊離塩基）を、一部には GSK2118436B（メシル酸塩）、[^{14}C]GSK2118436A、[^{14}C]GSK2118436B 及び[^{18}F]GSK2118436 を使用した。更に、ヒト血漿中主代謝物である GSK2298683（カルボン酸体）、GSK2285403（水酸化体）及び GSK2167542（脱メチル体）についても一部の試験を実施した。なお、特記しない限り、GSK2118436A 及び GSK211846B は微粉化原薬を使用し、投与量及び血漿中濃度は、遊離塩基量として示した。

吸収

マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK2118436A を経口投与したときの F は 46～82%であった。また、単回静脈内投与したときの未変化体の CLb は、マウス、ラット及びサルで肝血流量の 32～50%であったが、イヌでは肝血流量の 12%であった。Vdss はいずれの動物種でも総体液量の 0.6～1.4 倍であった。ラットに未微粉化又は微粉化した GSK2118436B の 20 mg/kg を単回経口投与したときの Cmax はそれぞれ 1.73 及び 10.6 μg/mL、AUC(0-t)はそれぞれ 8.70 及び 22.1 μg･hr/mL であった。雄のラット及びイヌに GSK2118436B を単回経口投与したときの曝露量は GSK2118436A を投与したときに比べて、ラットでは高かった（Cmax：約 7.5 倍、AUC：約 1.9 倍）が、イヌではばらつきが大きく、明らかな差はみられなかった。

ラットに GSK2118436A の 20～400 mg/kg/日（13 週間）及びイヌに GSK2118436A の 1～50 mg/kg/日（4 週間）を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量は、おおむね投与量増加の割合を下回って増加した。また、曝露量に明らかな性差はみられず、反復投与による明らかな影響もみられなかった。

雌雄イヌに GSK2118436B と GSK1120212B を 4 週間併用反復経口投与したときの GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体並びに GSK1120212 の曝露量は、それぞれを単独投与したときと同程度であった。

分布

有色ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したときの薬物関連物質は広く組織に分布し、メラニン含有組織を含む多くの組織では投与 24 時間後までに定量下限（0.040 μg eq./g）未満となり、投与 35 日後までにはすべての組織で定量下限未満となった。また、組織内分布に明らかな性差はみられなかった。担癌マウスに GSK2118436A を 5 日間反復経口投与したとき、腫瘍中には未変化体、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体が検出された。また、有色ラットに[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与及びブタに

[^{18}F]GSK2118436 の 1.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、薬物関連物質はいずれも脳内へ移行しなかった。

In vitro における GSK2118436 の血漿蛋白結合率は、動物（2 μg/mL）では 98.4～99.7%、ヒト（1 及び 5 μg/mL）では 99.7%であり、ヒトでは濃度に関わらず一定であった。また、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の血漿蛋白結合率も GSK2118436 と同様におおむね高く、濃度に関わらず一定であった。マウス、ラット、イヌ及びサルの GSK21185436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の血液／血漿比は 0.7 以下であった。

GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の見かけの受動的膜透過係数はそれぞれ 148、1.82、77.1 及び 374 nm/s であった。GSK2118436 は Pgp 及び Bcrp1 の基質であったが、OCT1、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではなかった。また、水酸化体及び脱メチル体は Pgp の基質であったが、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質ではなかった。カルボン酸体は OAT1 及び 3、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質であったが、Pgp の基質ではなかった。GSK2118436 は Pgp を阻害しなかったが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害し、BCRP に対する IC50 は算出できなかったが、その他に対する IC50 は 10 μM 未満であった。カルボン酸体は OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 を、水酸化体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を、並びに脱メチル体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害した。

代謝

GSK2118436 は動物及びヒト肝細胞とインキュベートした際に、t-ブチル基の水酸化及び更なる酸化により、それぞれ水酸化体及びカルボン酸体に代謝された。ヒト肝細胞ではヘキソース抱合体である M14、酸化体のヘキソース抱合体である M10 及び M13 並びに N-グルクロン酸抱合体である M11 の生成が 3 例中 1 例で少量みられた。ラット単離肝臓灌流モデルでは、胆汁中に未変化体は検出されなかったが、8 種類の代謝物及び構造未知の代謝物 1 種類が検出された。

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与したときの血漿中には未変化体、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（イヌを除く）が検出され、マウスではカルボン酸体、ラットでは水酸化体及びイヌでは未変化体が主であった。ラット及びイヌの糞中の主な成分は未変化体（それぞれ投与量の約 59 及び 92%）であり、代謝物としてはカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体であった（いずれもラットでは投与量の 2～13%、イヌでは 1.5%以下）。血漿及び糞中代謝物プロファイルに明らかな性差はみられなかった。また、ラットの胆汁中には主にカルボン酸体（投与量の約 8%）が検出され、未変化体は検出されなかった。

ヒト肝ミクロソームと[^{14}C]GSK2118436A とのインキュベーションにより生成した共有結合量は、アセトアミノフェン（陽性対照）により生成した共有結合量に比べて少なかった。

In vitro において、GSK2118436 は主に CYP2C8 及び 3A4 で水酸化体に代謝され、更に、水酸化体は CYP3A4 でカルボン酸体に代謝された。カルボン酸体は CYP を介さずに脱メチル体となった。脱メチル体は主に CYP3A4 で代謝された。

GSK2118436 は 30 μM でヒト肝細胞中の CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 量をそれぞれ 32 及び 30 倍に増加させ、その誘導は陽性対照であるフェニトイン及びリファンピシンのそれぞれ 3.2 及び 1.5 倍であった。CYP1A2 mRNA 量は GSK2118436 の 100 μM でも増加しなかった。GSK2118436 は CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を阻害し、IC50 は 7.2～87 μM であった。水酸化体は CYP1A2、2C9 及び 3A4（基質：ミダゾラム）を、脱メチル体は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を阻害した。カルボン酸体はいずれの CYP も阻害しなかった。また、GSK2118436 及び脱メチル体は CYP3A4（基質：ミダゾラム及びニフェジピン）に対して代謝依存的な阻害を示したが、カルボン酸体及び水酸化体はいずれの CYP に対しても代謝依存的な阻害を示さなかった。

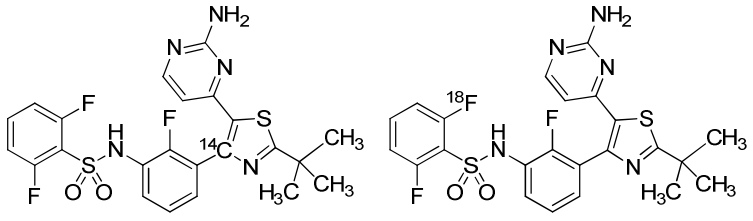
排泄

マウスに[^{14}C]GSK2118436B の 100 mg/kg 並びにラット及びイヌに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したとき、薬物関連物質の糞中排泄率はいずれも 90%以上であり、尿中排泄率は 3%以下であった。排泄速度及び経路に明らかな性差はみられなかった。また、BDC マウスに[^{14}C]GSK2118436B の 100 mg/kg 及びラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中排泄率は、マウスでは投与量の約 79%で、ラットでは約 32%であり、胆汁及び尿中排泄率から算出した吸収率は、それぞれ少なくとも投与量の約 81 及び 36%であった。動物に GSK2118436 を経口投与したとき、吸収された薬物関連物質は主に胆汁を介して糞中に速やかに排泄され、尿中への排泄はわずかであった。

2.6.4.2.　分析法

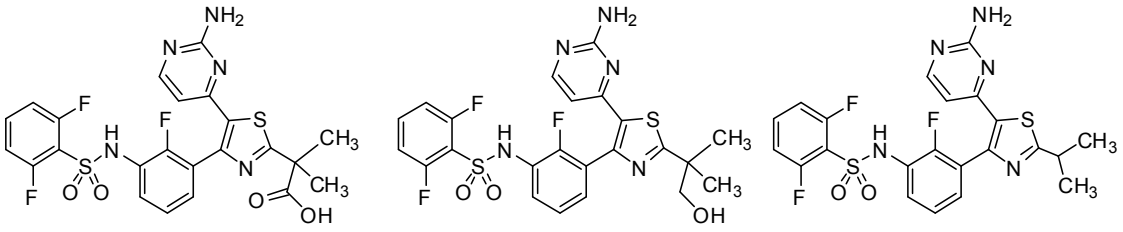
2.6.4.2.1.　被験物質

GSK2118436B は、GSK2118436 のメシル酸塩である。また、一部の試験では GSK2118436 の遊離塩基である GSK2118436A 並びに[^{14}C]GSK2118436A、[^{14}C]GSK2118436B 及び[^{18}F]GSK2118436 を使用した（図 2.6.4-1）。更に、一部の試験では、ヒト血漿中主代謝物であるカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体も使用した（図 2.6.4-2）。



[14C]GSK2118436A　　[18F]GSK2118436

図 2.6.4-1　[14C]GSK2118436A 及び[18F]GSK2118436 の構造式



GSK2298683A　　GSK2285403A　　GSK2167542A

図 2.6.4-2　　GSK2298683A（カルボン酸体）、GSK2285403A（水酸化体）及び GSK2167542A（脱メチル体）の構造式

2.6.4.2.2.　　分析法

血漿中未変化体、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体濃度は、液液抽出後、LC-MS/MS 及び UHPLC-MS/MS により測定した。分析法のバリデーション結果を 2.6.5.2.に示した。未変化体、カルボン酸体、水酸化体、脱メチル体の血漿中濃度の定量下限は、それぞれ 1、5、1 及び 10 ng/mL であった。

生体試料中薬物関連物質は LSC 又は QWBA により測定した。代謝物の検出及び同定は radio-HPLC、LC-MS 及び LC-MS/MS により行った。

2.6.4.3.　　吸収

2.6.4.3.1.　　単回投与

2.6.4.3.1.1.　　血液中濃度

雄のマウス、ラット、イヌ及びサルに GSK2118436A 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（UH2008/00115/03）。マウス、ラット、イヌ及びサルの投与量は、経口投与ではそれぞれ 10、4、0.7 及び 1 mg/kg、静脈内投与ではそれぞれ 2.5、2、0.6 及び 0.5 mg/kg であった。

試験成績を表 2.6.4-1 及び 2.6.5.3.に示した。血液中未変化体の CLb はマウス、ラット及びサルでは中程度（肝血流量の 32～50%、[Davies, 1993]）であったが、イヌでは低かった（肝血流量の 12%、[Davies, 1993]）。Vdss はいずれの動物種においても低～中程度であった（総体液量の 0.6～1.4 倍、[Davies, 1993]）。経口投与時の F は中程度～高かった。

表 2.6.4-1　　マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK2118436A 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パラメータ

動物種	CLb[#1] (mL/min/kg)	Vdss[#2] (L/kg)	t1/2 (hr)	F (%)
マウス	43.5 ± 6.8 (90.0)	1.0 ± 0.1 (0.725)	0.3 ± 0.1	70
ラット	17.6 ± 4.3 (55.2)	1.0 ± 0.1 (0.668)	0.7 ± 0.1	77 ± 21
イヌ	3.6 ± 0.3 (30.9)	0.4 ± 0.1 (0.604)	2.8 ± 0.7	82 ± 12
サル	22.5 ± 1.8 (43.6)	0.5 ± 0.1 (0.693)	0.3 ± 0.1	46 ± 4

Data source: UH2008/00115/03 の Table 2
平均値±標準偏差 (n=3)
#1：括弧内は肝血流量を示す[Davies, 1993]。
#2：括弧内は総体液量を示す[Davies, 1993]。

2.6.4.3.1.2.　　血漿中濃度

雌雄ラットに GSK2118436B（未微粉化）の 20、200、400 及び 600 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度について検討した（CD2009/00799/00）。また、雄ラットに GSK2118436B（微粉化）の 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度について比較検討した（2011N126179_00）。

試験成績を 2.6.5.3.1.に示した。血漿中未変化体濃度の tmax はおおむね投与 1～4 時間後であった。雄の 20、200、400 及び 600 mg/kg 群の Cmax はそれぞれ 1.73、2.67、4.20 及び 9.69 μg/mL、AUC(0-t)はそれぞれ 8.70、29.4、48.0 及び 49.3 μg･hr/mL であり、曝露量は投与量増加に伴って増加した。また、いずれの投与量においても曝露量に明らかな性差はみられなかった。

GSK2118436B（微粉化）を投与したときの tmax は投与 1 時間後であった。Cmax 及び AUC(0-t)はそれぞれ 10.6 μg/mL 及び 22.1 μg·hr/mL であり、未微粉化の GSK2118436B を投与したときの曝露量より高かった。

2.6.4.3.1.3.　　GSK2118436A 及び GSK2118436B の曝露量の比較

2.6.4.3.1.3.1.　　ラット

雄ラットに GSK2118436A 又は GSK2118436B の 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度について検討した（CD2010/00052/00 及び 2011N126179_00）。

試験成績を 2.6.5.4.1.及び 2.6.5.3.1.に示した。GSK2118436A 又は GSK2118436B を投与したときの血漿中未変化体の Cmax はそれぞれ 1.42 又は 10.6 μg/mL、AUC(0-t)はそれぞれ 11.7 又は 22.1 μg･hr/mL であった。GSK2118436B 投与時の曝露量は GSK2118436A 投与時より高かった（Cmax：約 7.5 倍、AUC：約 1.9 倍）。

2.6.4.3.1.3.2.　　イヌ

雄イヌに GSK2118436A 又は GSK2118436B の 10 mg/kg を単回経口投与（カプセル）したときの血漿中未変化体濃度について検討した（CD2008/01638/00 及び CD2009/00595/00）。

試験成績を 2.6.5.3.2.に示した。GSK2118436A 又は GSK2118436B を投与したときの血漿中未変化体の Cmax はそれぞれ 2.87±1.16 及び 6.65±3.39 μg/mL、AUC(0-t)はそれぞれ 17.5±8.3 及び 26.8±13.5 μg･hr/mL であった。GSK2118436A 投与時と GSK2118436B 投与時の曝露量はばらつきが大きく、明らかな差はみられなかった。

以上のことから、マウス、ラット、イヌ及びサルに GSK2118436A を単回経口投与したときの F は中程度以上であり、吸収は良好であると考えられた。CLb はマウス、ラット及びサルでは中程度であったが、イヌでは低かった。Vdss はいずれの動物種においても低～中程度であった。また、微粉化することにより曝露量は増加した。ラット及びイヌに GSK2118436A 及び GSK2118436B をそれぞれ単回経口投与したときの未変化体の曝露量は、ラットでは GSK2118436B 投与時の方が高かった（Cmax：約 7.5 倍、AUC：約 1.9 倍）が、イヌではばらつきが大きく、明らかな差はみられなかった。

2.6.4.3.2.　　反復投与

2.6.4.3.2.1.　　ラット

雌雄ラットに GSK2118436A の 20、200 及び 400 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの投与 1 日、4 及び 13 週の血漿中未変化体濃度について検討した（CD2010/00052/00）。

試験成績を表 2.6.4-2 及び 2.6.5.4.1.に示した。血漿中未変化体濃度の tmax は投与 0.5～8 時間後であった。いずれの投与量及び投与期間においても雌雄の曝露量は同程度であり、曝露量に明らかな性差はみられなかった。投与 4 週の曝露量はすべての投与量群で投与 1 日の曝露量に比べて減少した。20 mg/kg/日群では投与 4 週と 13 週の曝露量に明らかな差はみられなかったが、200 及び 400 mg/kg/日群では投与 13 週の曝露量は投与 4 週に比べて増加し、投与 1 日の曝露量とおおむね同程度となった。なお、反復投与による明らかな影響はみられなかった。また、投与量 20～400 mg/kg/日の範囲において、曝露量は投与量増加の割合を下回って増加した。

表 2.6.4-2　　雌雄ラットに GSK2118436A の 20、200 及び 400 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パラメータ

性別	投与量 (mg/kg/日)	測定時点	Cmax (μg/mL)	AUC(0-t) (μg･hr/mL)
♂	20	1 日	1.42 [1.38-1.49]	11.7 [9.01-15.1]
		4 週	0.840 [0.648-0.958]	4.54 [2.81-6.11]
		13 週	1.16 [0.794-1.39]	6.32 [3.19-9.41]
	200	1 日	1.46 [1.33-1.68]	14.5 [13.8-14.9]
		4 週	0.924 [0.744-1.08]	6.41 [5.24-7.31]
		13 週	1.94 [1.71-2.20]	18.4 [15.2-22.8]
	400	1 日	1.76 [1.12-2.36]	31.5 [19.8-42.0]
		4 週	0.824 [0.591-1.07]	8.64 [6.97-10.9]
		13 週	1.69 [1.63-1.74]	16.8 [15.0-17.9]
♀	20	1 日	1.78 [1.49-2.17]	11.2 [6.32-16.1]
		4 週	1.48 [1.28-1.71]	6.32 [4.71-8.62]
		13 週	1.93 [1.45-2.24]	10.1 [8.73-12.3]
	200	1 日	1.95 [1.42-2.47]	17.3 [14.9-18.7]
		4 週	1.36 [1.11-1.53]	7.39 [3.87-9.87]
		13 週	5.83 [3.09-8.28]	21.2 [11.2-30.9]
	400	1 日	1.76 [1.08-2.17]	24.6 [8.35-40.9]
		4 週	1.75 [1.16-2.15]	12.6 [7.32-21.1]
		13 週	3.19 [2.73-3.67]	26.8 [21.9-36.6]

Data source: CD2010/00052/00 の Appendix 5 Table 2 及び 3
平均値 [範囲]（n=3）

2.6.4.3.2.2.　　イヌ

雌雄イヌに GSK2118436A の 1、5 及び 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの投与 1 及び 28 日の血漿中未変化体濃度について検討した（CD2008/01503/02）。

試験成績を表 2.6.4-3 及び 2.6.5.4.2.に示した。血漿中未変化体濃度の tmax は 0.5～4 時間であった。曝露量（AUC(0-t)及び Cmax）は投与量増加の割合を下回って増加し、個体間の

ばらつきが大きかった。投与 1 日と 28 日の曝露量に明らかな差はみられなかった。また、曝露量に明らかな性差はみられなかった。

表 2.6.4-3　雌雄イヌに GSK2118436A の 1、5 及び 50 mg/kg/日を 4 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パラメータ

性別	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定時点	Cmax (μg/mL)	AUC(0-t) (μg･hr/mL)
♂	1	3	1 日	1.13 [0.754-1.55]	4.47 [3.62-5.07]
			28 日	0.893 [0.599-1.04]	4.10 [3.34-4.68]
	5	3	1 日	3.69 [2.00-5.36]	19.2 [15.2-23.6]
			28 日	2.73 [1.49-3.87]	10.5 [8.32-14.4]
	50	5	1 日	8.87 [3.53-15.0]	48.9 [23.5-72.4]
			28 日	8.41 [4.88-11.4]	40.2 [26.4-46.8]
♀	1	3	1 日	1.21 [0.593-2.09]	5.83 [1.60-11.2]
			28 日	0.841 [0.727-0.904]	4.48 [2.86-7.44]
	5	3	1 日	3.23 [1.57-5.53]	17.3 [8.68-31.7]
			28 日	2.62 [1.51-3.21]	14.0 [7.35-21.4]
	50	5	1 日	6.58 [4.45-9.11]	35.7 [17.2-51.3]
			28 日	6.85 [4.28-9.06]	45.2 [21.0-74.5]

Data source: CD2008/01503/02 の Appendix 1 Table 1 及び 2
平均値 [範囲]

以上のことから、ラット及びイヌに GSK2118436A のそれぞれ 20～400 及び 1～50 mg/kg/日を 1 日 1 回反復経口投与したときの未変化体の曝露量は投与量増加の割合を下回って増加した。また、曝露量に明らかな性差及び反復投与による明らかな蓄積はみられなかった。

2.6.4.3.3.　GSK1120212 併用投与

2.6.4.3.3.1.　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）/0.0225mg/kg/日を 4 週間併用反復経口投与したときの血漿中 GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の曝露量（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（2011N112335_00）。

試験成績を表 2.6.4-4 及び 2.6.5.4.3.に示した。いずれの投与量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、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体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 2.6.4-4　　雌雄イヌに GSK2118436B を単独投与又は 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	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 1 及び 2、2011N112335_00 の Appemdix 1　Table 7
平均値±標準偏差 (n=3, 4)
#1：GSK2118436B/GSK1120212B、#2：平均値 (n=2)

2.6.4.3.3.2.　　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（2011N112335_00）。

試験成績を表 2.6.4-5 及び 2.6.5.4.3.に示した。いずれの投与量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 2.6.4-5　　雌雄イヌに GSK1120212B を単独投与又は 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	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	1.950.896	1.65 ± 0.273	NA	NA
		4 週	11.5[#3]	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[#3]	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：実施せず、NC：算出できず
#1：GSK1120212B/GSK2118436B、#2：平均値 (n=2)

以上のように、GSK2118436B と GSK1120212B を併用投与したときの GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体並びに GSK1120212 の曝露量は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

2.6.4.4.1.1.　ラット

雌雄の有色ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織内濃度を QWBA を用いて検討した（RD2009/00091/00 及び 2010N108408_00）。

試験成績を 2.6.5.5.1.1.及び 2.6.5.5.1.2.に示した。雄では薬物関連物質は広く組織に分布したが、消化管粘膜（最高 173.563 µg eq./g）及び肝臓（最高 12.872 µg eq./g）を除き組織内濃度が 2 µg eq./g を超える組織はなく、肝臓、腎臓、褐色脂肪及び腸管を除き概して組織内濃度は血液中よりも低かった。薬物関連物質はほとんどの組織で投与 4 時間後に最も高く、その後メラニン含有組織（ブドウ膜、髄膜及び有色部皮膚）を含む多くの組織では投与 24 時間後までに定量下限（0.040 µg eq./g）未満となり、投与 35 日後までにはすべての組織で定量下限未満となった。また、脳内濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であった。雌での組織内分布もおおむね雄と同様であり、明らかな性差はみられなかった。

2.6.4.4.1.2.　腫瘍内移行

雌の A375P F11 細胞株移植マウスに GSK2118436A の 30 mg/kg/日を 5 日間反復経口投与したときの腫瘍中の GSK2118436 及び代謝物について濃度を UHPLC-MS/MS により（2011N112641_00）、腫瘍への移行については MALDI IMS により（RD2010/00439/00）、それぞれ検討した。

試験成績を 2.6.5.5.1.3.に示した。MALDI IMS により検討した結果、腫瘍中に未変化体、カルボン酸体及び脱メチル体が移行することが確認され、UHPLC-MS/MS により測定した結果、腫瘍中には未変化体、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体が検出され、AUC(0-t)はそれぞれ 1250、7180、221 及び 3370 ng･hr/mL であった。

2.6.4.4.1.3.　脳内移行性

ブタに[^{18}F]GSK2118436 の 1.6 mg/kg を単回静脈内投与したときの脳内移行性について PET を用いて検討した（2011N113766_00）。

試験成績を 2.6.5.5.2.に示した。脳内の PET 画像の解析結果より、血漿中にみられた薬物関連物質（GSK2118436、カルボン酸体及び水酸化体）は脳内へ移行しないことが示された。

以上のことから、雌雄の有色ラットに[^{14}C]GSK2118436A 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、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。また、組織内分布に明らかな性差はないと考えられた。雌の担癌マウスに GSK2118436A を反

復経口投与したとき、未変化体及び代謝物が腫瘍内に分布することが確認された。有色ラットに[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与したとき及びブタに[^{18}F]GSK2118436 を単回静脈内投与したときに薬物関連物質の脳内濃度は検出限界未満であり、脳内への移行が示されなかったことから、GSK2118436 及び代謝物は血液脳関門を通過して脳実質細胞に移行する可能性は低いと考えられた。

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.　GSK2118436

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿に GSK2118436A（各 2 μg/mL）を添加したときの血漿蛋白結合率について平衡透析法を用いて検討した（UH2008/00115/03）。また、ヒト（男性）の血漿に GSK2118436B の 0.1～5 μg/mL を添加したときの血漿蛋白結合率についても同様に検討した（2011N129517_00）。

試験成績を 2.6.5.6.1.に示した。GSK2118436 の 2 μg/mL でのマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 99.5、99.7、99.0、98.4 及び 98.6%であった。また、GSK2118436 の 0.1 μg/mL でのヒト血漿蛋白結合率は算出できなかったが、1 及び 5 μg/mL ではそれぞれ 99.6 及び 99.7%であった。

2.6.4.4.2.1.2.　代謝物

マウス、ラット、イヌ、サル（水酸化体のみ）及びヒト血漿にカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体をいずれも 2 μg/mL 添加したときの血漿蛋白結合率について平衡透析法を用いて検討した（UH2009/00085/00 及び UH2009/00043/00）。また、ヒト（男性）の血漿にカルボン酸体（0.5～20 μg/mL）、水酸化体（0.1～5 μg/mL）及び脱メチル体（4～10 μg/mL）を添加したときの血漿蛋白結合率についても同様に検討した（2011N129517_00）。

試験成績を 2.6.5.6.1.に示した。動物（サルは除く）及びヒト血漿でのカルボン酸体及び脱メチル体の蛋白結合率はそれぞれ 93.3～99.3 及び 99.2～99.9%であり、動物及びヒト血漿での水酸化体の蛋白結合率は 94.9～98.1%あった。また、ヒト血漿でのカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の蛋白結合率は代謝物濃度に関わらず一定であり、それぞれ 99.5、96.3 及び 99.9%であった。

以上のことから、動物及びヒト血漿において GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の蛋白結合率はおおむね同程度でいずれも高いと考えられ、濃度に関わらず一定であることが示された。なお、ヒト血漿での GSK2118436 の蛋白結合率は 99.7%であった。

2.6.4.4.3.　血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液に GSK2118436、カルボン酸体（サルは未実施）、水酸化体及び脱メチル体（サルは未実施）（各 2 μg/mL）を添加したときのそれぞれの血球移行性について検討した（UH2008/00115/03、UH2009/00084/00 及び UH2009/00042/00）。

試験成績を 2.6.5.6.2.に示した。動物（サル：GSK2118436 及び水酸化体のみ）及びヒトでの GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の血液／血漿比はそれぞれ 0.49～0.63、0.51～0.57、0.50～0.66 及び 0.45～0.71 であった。

以上のことから、動物及びヒトにおいて GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の血液／血漿比はおおむね同程度であり、血球移行性はいずれも低いと考えられた。

2.6.4.4.4.　受動的膜透過性

MDCKⅡ-MDR1 細胞を用いて、GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（各 5 μM）の受動的膜透過性について Pgp の阻害薬である GF120918（2 μM）存在下で検討した（UH2008/00115/03 及び UD2010/00042/00）。なお、GF120918 存在下での見かけの透過係数が 5 nm/s 未満の場合には受動的膜透過性は低い、5～50 nm/s では中程度、50 nm/s 超では高いと評価した。

試験成績を 2.6.5.8.1.1.に示した。GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の見かけの透過係数はそれぞれ 148、1.82、77.1 及び 374 nm/s であった。

以上のことから、GSK2118436、水酸化体及び脱メチル体の受動的膜透過性は高く、カルボン酸体は低いと考えられた。

2.6.4.4.5.　トランスポーターによる輸送

2.6.4.4.5.1.　Pgp 輸送

MDCKⅡ-MDR1 細胞を用いて、GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（各 5 μM）の Pgp 輸送について検討した（UH2008/00115/03 及び UD2010/00042/00）。GF120918（2 μM）非存在下における efflux ratio が 2 より大きい場合に Pgp の基質と判断した。

試験成績を 2.6.5.8.1.1.に示した。GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の efflux ratio はそれぞれ 36、1.8、121 及び 21 であり、Pgp 阻害薬である GF120918 存在下では 2.0 未満となった。Efflux ratio が 2 を超えたことから、いずれも Pgp の基質であると判断した。

2.6.4.4.5.2.　Bcrp1 輸送

MDCKⅡ-Bcrp1 細胞を用いて GSK2118436（3 μM）の Bcrp1 輸送について検討した（UH2008/00115/03）。GF120918（5 μM）非存在下における efflux ratio が 2 より大きい場合に Bcrp1 の基質と判断した。

試験成績を 2.6.5.8.1.2.に示した。GSK2118436 の efflux ratio は 22 であった。Efflux ratio が 2 を超えたことから、GSK2118436 は Bcrp1 の基質であると判断した。

2.6.4.4.5.3.　OAT1 及び OAT3 輸送

S2-OAT1 及び S2-OAT3 細胞を用いてカルボン酸体（0.5、1、10 及び 100 μM）の OAT1 及び 3 輸送について検討した（2014N222543_00）。

試験成績を 2.6.5.8.1.3.に示した。カルボン酸体の 0.5 及び 1 μM では、S2-OAT1 及び S2-OAT3 細胞いずれにおいても、カルボン酸体の輸送量が定量下限未満であったため、評価できなかった。10 及び 100 μM で OAT1 及び OAT3 を介した輸送がみられたが、輸送量は 10 μM に比べて 100 μM の方が低下した。

2.6.4.4.5.4.　　OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 輸送

ヒト肝細胞切片を用いて、GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の細胞内への取込みについて、OCT1、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の阻害薬のカクテルを用いて検討した（2014N204589_00）。なお、OCT1 阻害薬としてキニジン、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬としてリファマイシン並びに OATP2B1 阻害薬としてモンテルカストを使用した。更に、HEK293-OATP1B1 細胞を用いてカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の OATP1B1 輸送、HEK-MSRII-OATP1B3 細胞を用いてカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の OATP1B3 輸送について検討した。

試験成績を 2.6.5.8.1.4.に示した。ヒト肝細胞において、GSK2118436 の細胞内取込みは阻害薬カクテル添加により阻害されなかった。水酸化体及び脱メチル体の細胞内取込みは阻害薬カクテル添加により阻害されたが、HEK293-OATP1B1 及び HEK-MSRII-OATP1B3 細胞では、リファマイシンにより水酸化体及び脱メチル体輸送は阻害されなかった。ヒト肝細胞においてカルボン酸体の細胞内取込みは、阻害薬カクテル添加により阻害され、HEK293-OATP1B1 及び HEK-MSRII-OATP1B3 細胞でも、リファマイシンによりカルボン酸体輸送は阻害された。

2.6.4.4.5.5.　　OATP1A2 輸送

HEK-MSRII-OATP1A2 細胞を用いて GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の OATP1A2 輸送について検討した（2014N218314_00 及び 2014N204589_00）。

試験成績を 2.6.5.8.1.4.及び 2.6.5.8.1.5.に示した。GSK2118436、水酸化体及び脱メチル体の HEK-MSRII-OATP1A2 細胞内への取り込みは、OATP1A2 阻害薬のケトコナゾールを添加しても阻害されなかったが、カルボン酸体輸送は阻害された。

以上のことから、GSK2118436 は Pgp 及び Bcrp1 の基質であり、OCT1、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないと推測された。また、水酸化体及び脱メチル体は Pgp の基質であり、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質ではないこと、カルボン酸体は OAT1 及び 3、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質であり、Pgp の基質ではないと推測された。

2.6.4.4.6.　　トランスポーター阻害作用

2.6.4.4.6.1.　　Pgp 阻害

MDCKⅡ-MDR1 細胞を用いて、GSK2118436（0.3～30 μM）、カルボン酸体（0.08～80 μM）、水酸化体（0.1～100 μM）及び脱メチル体（0.1～100 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（CD2009/00143/01 及び 2011N119324_01）。

試験成績を表 2.6.4-6 及び 2.6.5.8.2.1.に示した。GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体はいずれも Pgp を介したジゴキシン輸送を阻害しなかった。

2.6.4.4.6.2.　BCRP 阻害

MDCKⅡ-BCRP 細胞を用いて、GSK2118436B（0.3～30 μM）、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（各 0.6～200 μM）の BCRP を介した[^{14}C]シメチジン（100 nM）輸送に対する阻害作用について検討した（2011N112849_00 及び 2011N119323_00）。

試験成績を表 2.6.4-6 及び 2.6.5.8.2.2.に示した。GSK2118436 は 10 及び 30 μM で BCRP を介したシメチジン輸送をそれぞれ約 52 及び 44%阻害した。また、水酸化体及び脱メチル体は BCRP を介したシメチジン輸送を濃度依存的に阻害し、IC50 はそれぞれ 82 及び 5.4 μM であった。一方、カルボン酸体の阻害作用は弱く、200 μM でのみ 42%の阻害を示した。

2.6.4.4.6.3.　OATP1B1 及び OATP1B3 阻害

CHO-OATP1B1 細胞及び HEK-MSRⅡ-OATP1B3 細胞を用いて、GSK2118436（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（CD2009/00116/00）。また、HEK-MSRⅡ-OATP1B1 及び HEK-MSRⅡ-OATP1B3 細胞を用いて、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（0.01～100 μM）の OATP を介した[^{3}H]EG 輸送に対する阻害作用について検討した（2010N110987_00、2010N110986_00 及び CD2010/00386/00）。

試験成績を表 2.6.4-6 及び 2.6.5.8.2.3.に示した。GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体はいずれも OATP1B1 及び 1B3 を介した[^{3}H]EG 輸送を阻害し、IC50 は OATP1B1 に対してそれぞれ 1.4、18、4.3 及び 0.83 μM、OATP1B3 に対してそれぞれ 4.7、20、23 及び 4.3 μM であった。

2.6.4.4.6.4.　OAT1 及び OAT3 阻害

HEK-MSRⅡ-OAT1 及び HEK-MSRⅡ-OAT3 細胞を用いて、GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（0.027～100 μM）の OAT1 及び OAT3 を介した 6-carboxyfluorescein（6-CFL、5 μM）輸送に対する阻害作用について検討した（2012N131808_01）。

試験成績を表 2.6.4-6 及び 2.6.5.8.2.4.に示した。GSK2118436、水酸化体及び脱メチル体は OAT1 を介した 6-CFL 輸送を阻害し、IC50 はそれぞれ 6.9、29 及び 10 μM であった。カルボン酸体は最高濃度の 100 μM で OAT1 のみを 65%阻害した。また、GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体は OAT3 を介した 6-CFL 輸送を阻害し、IC50 はそれぞれ 3.4、9.0、7.3 及び 3.4 μM であった。

2.6.4.4.6.5.　　OCT2 阻害

HEK293-OCT2 細胞を用いて、GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（0.003～50 μM）の OCT2 を介した[^{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（2014N220059_00）。

試験成績を表 2.6.4-6 及び 2.6.5.8.2.5.に示した。GSK2118436 及び脱メチル体は OCT2 を介した[^{14}C]メトホルミン輸送を阻害し、IC50 はそれぞれ 9.31 及び 27.9 μM であった。カルボン酸体及び水酸化体は OCT2 を介した[^{14}C]メトホルミン輸送を阻害しなかった。

表 2.6.4-6　　GSK2118436 及び代謝物のトランスポーター阻害

トランスポーター	IC50 (μM)			
	GSK2118436	カルボン酸体	水酸化体	脱メチル体
Pgp	>30	>80	>100	>100
BCRP	52% (10 μM)[#] 44% (30 μM)[#]	>200	82	5.4
OATP1B1	1.4	18	4.3	0.83
OATP1B3	4.7	20	23	4.3
OAT1	6.9	65% (100 μM)[#]	29	10
OAT3	3.4	9.0	7.3	3.4
OCT2	9.31	>50	>50	27.9

#: 阻害率 (濃度)

以上のことから、GSK2118436 は Pgp を阻害しなかったが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を 10 μM 未満の IC50 で阻害し、BCRP を 200 μM の最高濃度でのみ阻害した。カルボン酸体は OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 を、水酸化体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を、並びに脱メチル体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害した。

2.6.4.5.　　代謝

2.6.4.5.1.　　In vitro 代謝

雄のマウス、ラット、イヌ及びサル、雌ウサギ並びに男女ヒト肝細胞に[^{14}C]GSK2118436 の 20 μM を添加し、37℃で最長 24 時間インキュベートした際に生成した代謝物について検討した（CD2009/00471/00）。

試験成績を 2.6.5.10.1.に示した。生成した代謝物は主に t-ブチル基の酸化体又は抱合体であった。いずれの動物種及びヒト肝細胞において、水酸化体及びカルボン酸体が検出された。t-ブチル基の二酸化体である M6 は動物のみで、脱メチル体はイヌ以外で、N-グルクロン酸抱合体である M5 はマウス及びサル以外で生成した。なお、ヒト肝細胞では 3 例中 1 例でヘキソース抱合体である M14、酸化体のヘキソース抱合体である M10 及び M13 並びに N-グルクロン酸抱合体である M11 が生成した。

以上のように、GSK2118436 は動物及びヒト肝細胞とインキュベートした際に酸化及び抱合され、主に水酸化体及びカルボン酸体に代謝された。

2.6.4.5.2.　In situ 代謝

麻酔下で雄ラットの肝臓に[^{14}C]GSK2118436A の 9 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（CD2009/00153/01）。

試験成績を 2.6.5.9.2.に示した。投与量の約 21～28%が胆汁中から回収された。胆汁中に未変化体は検出されなかったが、酸化又は N-グルクロン酸抱合により生成した 8 種類の代謝物及び構造未知の代謝物 1 種類が検出された。

2.6.4.5.3.　In vivo 代謝

2.6.4.5.3.1.　血漿中代謝物

2.6.4.5.3.1.1.　マウス

雌マウスに[^{14}C]GSK2118436A の 30 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物について検討した（CD2009/00144/00）。

試験成績を 2.6.5.9.1.1.に示した。血漿中濃度は、カルボン酸体（血漿中薬物関連物質の約 42～69%、以下同様）が最も高く、次いで脱メチル体（約 12～17%）、未変化体（約 6～27%）、水酸化体（約 4～11%）の順であった。投与 24 時間後にはいずれも定量下限未満となった。

2.6.4.5.3.1.2.　ラット

雌雄ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg 及び雄ラットに GSK2118436B の 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物について検討した（2011N111703_00 及び 2011N126179_00）。

試験成績を 2.6.5.9.1.2.に示した。雄に[^{14}C]GSK2118436A を投与したときの血漿中濃度は、水酸化体（約 49～52%）が最も高く、次いで未変化体（約 20～23%）、カルボン酸体（約 8～15%）、脱メチル体（約 4%）の順であった。雌でも各代謝物の血漿中濃度は同様であり、また、GSK2118436A と GSK2118436B 間で、投与後の血漿中代謝物プロファイルに明らかな差はみられなかった。

雌雄ラットに GSK2118436A の 20、200 及び 400 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの投与 1 日、4 及び 13 週の血漿中未変化体、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体について検討した（CD2010/00052/00）。

試験成績を 2.6.5.9.1.2.に示した。血漿中濃度は、未変化体に比べて水酸化体の方が高く、脱メチル体は低かった。カルボン酸体の血漿中濃度は投与量及び投与期間により異なり、一定の傾向がみられなかった。

2.6.4.5.3.1.3.　イヌ

雌雄イヌに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中未変化体及び代謝物並びに GSK2118436A の 1、5 及び 50 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したときの血漿中未変化体及び水酸化体について検討した（2011N111704_00 及び CD2008/01503/02）。

試験成績を 2.6.5.9.1.3.に示した。雄に[^{14}C]GSK2118436A を単回投与したときの血漿中濃度は、未変化体（約 56～72%）が最も高く、水酸化体（約 14～20%）は低く、カルボン酸体（約 5%）及び M26（脱メチル化酸化体、約 7%）は雄の投与 24 時間後のみにわずかに検出された。脱メチル体はいずれの時点においても定量下限未満であった。血漿中代謝物プロファイルに明らかな性差はみられなかった。また、反復投与したときの投与 1 日の未変化体及び水酸化体の曝露量は投与 28 日とおおむね同程度であった。

2.6.4.5.3.2.　尿、胆汁及び糞中代謝物

2.6.4.5.3.2.1.　ラット

雌雄ラット及び雄 BDC ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したときの尿、胆汁及び糞中未変化体及び代謝物について検討した（2011N111703_00）。なお、雄ラット 3/3 例及び BDC ラット 1/3 例の尿中排泄率が投与量の 2%未満であったことから、尿中代謝物は検討しなかった。

試験成績を 2.6.5.9.3.1.に示した。雄ラットの糞中には主に未変化体が、その他に、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体が検出され、排泄率はそれぞれ投与量の約 59、2.0、12 及び 13%であった。雌では更に M5 が投与量の 2.0%排泄されたが、糞中代謝物プロファイルに明らかな性差はみられなかった。雌の尿中にはカルボン酸体、水酸化体、M6 及び M26 が検出され、未変化体は検出されなかった。

BDC ラットの糞中には未変化体、水酸化体及び脱メチル体が、それぞれ投与量の約 55、5.9 及び 1.0%排泄された。胆汁中にはカルボン酸体、脱メチル体、M1、M3、M5 及び M6 がそれぞれ投与量の 8.3、2.0、1.3、5.7、1.7 及び 3.6%検出され、未変化体は検出されなかった。

2.6.4.5.3.2.2.　イヌ

雌雄イヌに[^{14}C]GSK2118436A の 10 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（2011N111704_00）。なお、雌雄いずれも尿中排泄率が投与量の 1%未満であったことから、尿中代謝物は検討しなかった。

試験成績を 2.6.5.9.3.2.に示した。糞中には主に未変化体（投与量の約 92%）が、その他にカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（いずれも投与量の 2.0%未満）が検出された。糞中代謝物プロファイルに明らかな性差はみられなかった。

以上のように、マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与したときの血漿中には未変化体以外に、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（イヌを除く）が検出され、マウスではカルボン酸体、ラットでは水酸化体及びイヌでは未変化体が主であった。ラット及びイヌの糞中には主に未変化体（それぞれ投与量の約 59 及び 92%）が検出され、代謝物としてカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体が検出された（いずれもラットでは投与量の 2～13%、イヌでは 1.5%以下）。血漿及び糞中代謝物プロファイルに明らかな性差はみられなかった。また、ラットの胆汁中には主にカルボン酸体（投与量の約 8%）が検出され、未変化体は検出されなかった。

2.6.4.5.4.　　共有結合性試験

ヒト肝ミクロソームに[^{14}C]GSK2118436A の 10 μM と NADPH 存在下で 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（CD2009/00061/00）。

試験成績を 2.6.5.10.2.に示した。肝ミクロソームと GSK2118436 とのインキュベーションにより生成した共有結合量は 55.4 pmol/mg であり、アセトアミノフェン（陽性対照）により生成した共有結合量（242 pmol/mg）に比べて少なかった。

以上のことから、GSK2118436 の投与により臨床で反応性代謝物に関連した予期せぬ有害事象が起こる可能性は、低いと考えられた。

2.6.4.5.5.　　代謝酵素の同定

2.6.4.5.5.1.　　ヒト肝ミクロソーム及び CYP 発現系での代謝

ヒト肝ミクロソーム又は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系（Supersomes^{TM}）を用いて、GSK2118436A の代謝酵素について検討した（CD2009/00079/00）。また、ヒト肝ミクロソーム又は CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系（Supersomes^{TM}）により生成する代謝物を検討した（CD2010/00233/01）。

試験成績を 2.6.5.10.3.1.に示した。GSK2118436 は CYP2C8、3A4 及び 2C9 により代謝され、各酵素の寄与率はそれぞれ約 56、23 及び 10%であった。

また、水酸化体は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 発現系により生成し、その他に CYP3A4 発現系ではカルボン酸体、M15 及び M27 が生成した。

2.6.4.5.5.2.　　特異的阻害薬による検討

ヒト肝ミクロソームに各 CYP の阻害薬を添加した際の水酸化体生成に対する影響について検討した（CD2010/00233/01）。なお、CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 阻害薬にはそれぞれフラフィリン、モンテルカスト、スルファフェナゾール、N-3-benzylnirvanol、キニジン及び azamulin を用いた。

試験成績を 2.6.5.10.3.1.に示した。水酸化体の生成はモンテルカスト（CYP2C8 阻害薬）及び azamulin（CYP3A4 阻害薬）添加によりそれぞれ 35 及び 20%阻害されたが、他の阻害薬による影響はみられなかった。

2.6.4.5.5.3.　　代謝物の代謝に関わる酵素の検討

CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 発現系（Supersomes^{TM}）又はヒト肝ミクロソームを用いて、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の代謝に関わる酵素について検討した（2011N129873_00）。また、水酸化体の代謝に関しては、ヒト肝サイトソールによる代謝についても検討した。

試験成績を 2.6.5.10.3.2.に示した。いずれの CYP 発現系においてもカルボン酸体は代謝されなかった。水酸化体は CYP3A4 により代謝された。脱メチル体は主に CYP3A4 により代謝され、CYP2C9 及び 2C19 でも代謝された。

また、水酸化体はサイトソール酵素により代謝されなかった。

以上のことから、GSK2118436 は主に CYP2C8 及び 3A4 により水酸化体に代謝され、CYP2C9 の寄与はわずかであると考えられた。水酸化体は CYP3A4 により代謝されたが、その代謝にサイトソール酵素であるアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素は寄与していないと考えられた。カルボン酸体はいずれの CYP 発現系でも代謝されなかったが、脱メチル体は主に CYP3A4 により、一部は CYP2C9 及び 2C19 により代謝された。

2.6.4.5.6.　　推定代謝経路

GSK2118436 は主に CYP2C8 及び 3A4 で代謝され、更に、水酸化体は CYP3A4 で代謝されてカルボン酸体に代謝された。カルボン酸体は CYP を介さずに脱メチル体となり、その後、主に CYP3A4 で代謝されると考えられた。

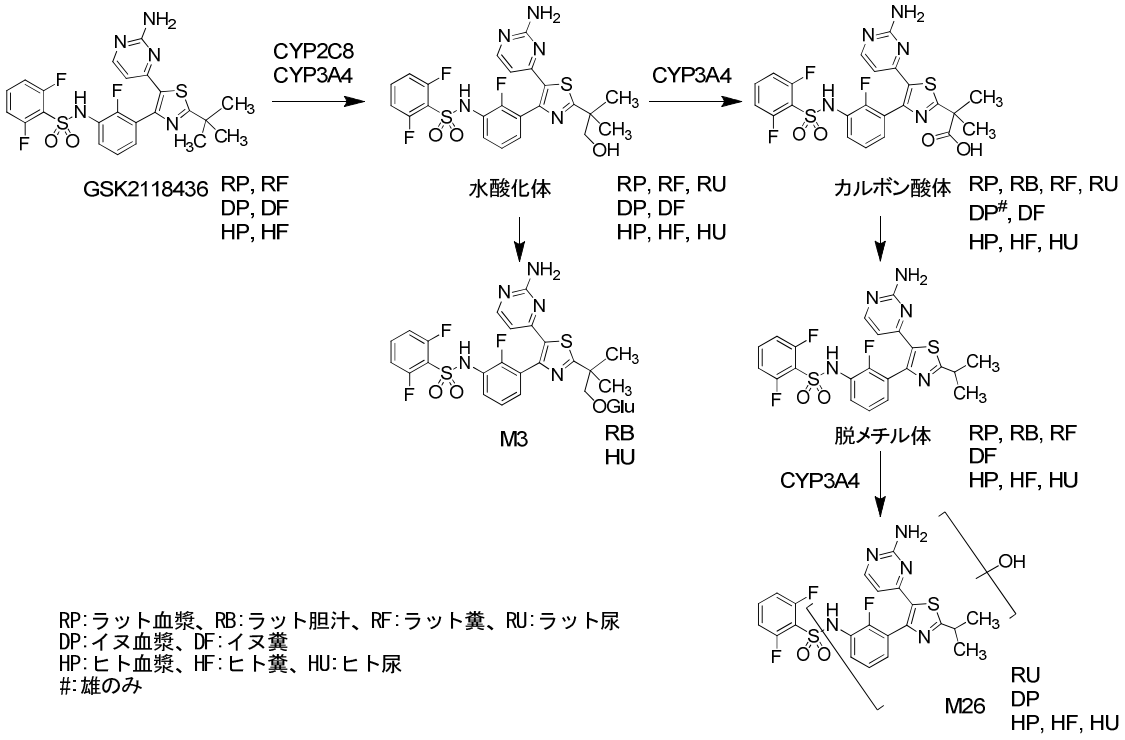


図 2.6.4-3　　GSK2118436 の推定代謝経路

2.6.4.5.7.　　肝代謝酵素に及ぼす影響

2.6.4.5.7.1.　　酵素誘導

ヒト肝細胞に GSK2118436A の 0.1～100 μM を添加し、48 時間インキュベートしたときの CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 量を測定し、GSK2118436 の CYP 誘導作用について検討した（CD2008/01428/00）。

試験成績を 2.6.5.12.1.に示した。GSK2118436 は 30 μM で CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 量をそれぞれ 32 及び 30 倍に増加させ、その誘導は陽性対照であるフェニトイン及びリファンピシンのそれぞれ 3.2 及び 1.5 倍であった。CYP1A2 に対しては最高濃度の 100 μM でも誘導はみられなかった。

以上のことから、GSK2118436 は臨床においても CYP2B6 及び 3A4 を誘導する可能性が考えられた。

2.6.4.5.7.2.　酵素阻害

2.6.4.5.7.2.1.　GSK2118436

ヒト肝ミクロソームにおける GSK2118436B（0.1～100 μM）の CYP1A2、2C9、2C19 及び 2D6 阻害作用について検討した（2010N110340_00）。更に、GSK2118436A（0.05～25 μM）の CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 阻害作用（UH2008/00115/03）及び GSK2118436A（0.1～100 μM）の CYP2A6、2B6、2C8 及び 3A4 阻害作用についても検討した（CD2009/00012/00）。

試験成績を表 2.6.4-7 及び 2.6.5.12.2.に示した。GSK2118436B は CYP2D6 を阻害しなかったが、CYP1A2、2C9 及び 2C19 を阻害し、IC50 はそれぞれ 87、7.2 及び 22.4 μM であった。また、GSK2118436A は更に CYP2C8 及び 3A4 を阻害し、IC50 はそれぞれ 8.2 及び 15.6～32 μM であった。

2.6.4.5.7.2.2.　代謝物

肝ミクロソームにおけるカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（0.1～100 μM）の CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 阻害作用について検討した（2010N110991_00、2010N111279_00 及び 2010N111291_01）。

試験成績を表 2.6.4-7 及び 2.6.5.12.2.に示した。カルボン酸体はいずれの CYP も阻害しなかった。水酸化体は CYP1A2、2C9 及び 3A4（基質：ミダゾラム）を阻害し、IC50 はそれぞれ 83、29 及び 44 μM であった。脱メチル体は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を阻害し、IC50 はそれぞれ 78、47、6.3、36 及び 17～28 μM であった。

表 2.6.4-7　GSK2118436 及び代謝物の CYP 阻害

CYP	基質	IC50 (μM)				
		GSK2118436		カルボン酸体	水酸化体	脱メチル体
		B	A			
CYP1A2	フェナセチン	87	>25	>100	83	>100
CYP2A6	クマリン	NA	>100	>100	>100	>100
CYP2B6	ブプロピオン	NA	>100	>100	>100	78
CYP2C8	rosiglitazone	NA	8.2	>100	>100	47
CYP2C9	ジクロフェナク	7.2	10.9	>100	29	6.3
CYP2C19	S-mephenytoin	22.4	11	>100	>100	36
CYP2D6	bufuralol	>100	>25	>100	>100	>100
CYP3A4	テストステロン	NA	18.6	NA	>100	NA
	ミダゾラム	NA	15.6	>100	44	17
	アトルバスタチン	NA	16	>100	>100	20
	ニフェジピン	NA	32	>100	>100	28

Data source: CD2009/00012/00 の Table 1、2010N11034_00 の Table 1、2010N110991_00 の Table 1、2010N11279_00 の Table 1 及び 2010N111291_01 の Table 1
NA: 実施せず

2.6.4.5.7.2.3.　　代謝依存的阻害

ヒト肝ミクロソームにおける GSK2118436B、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（各 0.1～100 μM）の CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4 に対する代謝依存的な阻害について検討した（2010N110340_00、2010N110991_00、2010N111279_00 及び 2010N111291_01）。

GSK2118436 及び脱メチル体は CYP3A4（基質：ミダゾラム及びニフェジピン）に対して代謝依存的な阻害を示したが、カルボン酸体及び水酸化体はいずれの CYP に対しても代謝依存的な阻害を示さなかった。

以上のように、GSK2118436 は CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を、水酸化体は CYP1A2、2C9 及び 3A4（基質：ミダゾラム）を、脱メチル体は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を阻害した。カルボン酸体はいずれの CYP も阻害しなかった。また、GSK2118436 及び脱メチル体は CYP3A4（基質：ミダゾラム及びニフェジピン）に対して代謝依存的な阻害を示したが、カルボン酸体及び水酸化体はいずれの CYP に対しても代謝依存的な阻害を示さなかった。

2.6.4.6.　　排泄

2.6.4.6.1.　　尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1.　　マウス

雌雄マウスに[^{14}C]GSK2118436B の 100 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尿糞中排泄を検討した（2014N214313_00）。

試験成績を 2.6.5.13.1.に示した。薬物関連物質の多くは投与 24 時間後までに排泄された。投与 96 時間後における雌雄の糞中排泄率はそれぞれ投与量の 90.7 及び 95.2%であり、尿中排泄率はいずれも約 3%であった。排泄速度及び経路に明らかな性差はみられなかった。

2.6.4.6.1.2.　　ラット

雌雄ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 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（RD2008/01676/00）。

試験成績を 2.6.5.13.2.に示した。薬物関連物質の多くは投与 48 時間後までに排泄された。投与 168 時間後における雌雄の糞中排泄率はそれぞれ投与量の 90.2 及び 92.6%であり、尿中排泄率はいずれも 3.1%未満であった。排泄速度及び経路に明らかな性差はみられなかった。

2.6.4.6.1.3.　　イヌ

雌雄イヌに[^{14}C]GSK2118436A の 10 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（RD2009/00137/00）。

試験成績を 2.6.5.13.3.に示した。薬物関連物質の多くは投与 24 時間後までに排泄された。投与 168 時間後における雌雄の糞中排泄率はそれぞれ投与量の 103 及び 101%であり、尿中排泄率はいずれも 0.6%未満であった。排泄速度及び経路に明らかな性差はみられなかった。

2.6.4.6.2.　　胆汁中排泄

2.6.4.6.2.1.　　マウス

雄 BDC マウスに[^{14}C]GSK2118436B の 100 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を検討した（2014N214313_00）。

試験成績を 2.6.5.14.1.に示した。薬物関連物質の多くは投与 24 時間後までに排泄され、投与 96 時間後における胆汁、尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与量の 79.0、1.93 及び 18.3%であった。

2.6.4.6.2.2.　　ラット

雄 BDC ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 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を検討した（RD2008/01676/00）。

試験成績を 2.6.5.14.2.に示した。薬物関連物質の多くは投与 24 時間後までに排泄され、投与 96 時間後における胆汁、尿及び糞中排泄率はそれぞれ投与量の 32.2、3.39 及び 64.4%であった。

以上のことから、マウス、ラット及びイヌ並びに BDC マウス及び BDC ラットに[^{14}C]GSK2118436A 又は[^{14}C]GSK2118436B を単回経口投与したとき、吸収された薬物関連物質は主に胆汁を介して糞中に速やかに排泄され、尿中への排泄はわずかであると考えられた。排泄速度及び経路に明らかな性差はみられなかった。また、マウス及びラットの胆汁及び尿中排泄率から、それぞれ少なくとも投与量の約 81 及び 36%が吸収されると考えられた。

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

GSK2118436 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、ラット及びイヌ、更にブタ及びサルで行い、CD-1 マウス（アルビノ）、CD1-Foxnl^{nu} マウス（アルビノ）、Sprague Dawley ラット（アルビノ）、Long Evans ラット（有色）、ビーグル犬、Yorkshire/Danish Landrace 交雑ブタ及び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 GSK2118436A を単回経口投与したときの F は 46～82%であり、吸収は良好であると考えられた。マウス、ラット、イヌ及びサルでの GSK2118436A の CLb は、マウス、ラット及びサルでは肝血流量の 32～50%であったことか

ら中程度であり、イヌでは肝血流量の 12%であったことから低いと考えられた。同様に Vdss は総体液量の 0.6～1.4 倍であったことから、低～中程度であると考えられた。また、ラットに未微粉化又は微粉化した GSK2118436B の 20 mg/kg を単回経口投与したときの Cmax はそれぞれ 1.73 及び 10.6 μg/mL、AUC(0-t)はそれぞれ 8.70 及び 22.1 μg･hr/mL であり、微粉化により曝露量が高くなると考えられた。

ラット及びイヌに GSK2118436A 及び GSK2118436B をそれぞれ単回経口投与したときの未変化体の曝露量は、ラットでは GSK2118436B 投与時の方が高かった（Cmax：約 7.5 倍、AUC：約 1.9 倍）が、イヌではばらつきが大きく明らかな差はみられなかった。

GSK2118436A をラットに 20～400 mg/kg/日（13 週間）及びイヌに 1～50 mg/kg/日（4 週間）を 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量は、おおむね投与量増加の割合を下回って増加した。また、曝露量に明らかな性差及び反復投与による明らかな影響はみられなかった。なお、ラットに 13 週間反復経口投与したときの曝露量が、投与 1 日に比べて投与 4 週では低下し、投与 13 週では投与 1 日と同程度になった理由については明らかではないが、投与 4 週では未変化体及び代謝物の曝露量が低下していることから、少なくとも投与 4 週での曝露量の低下は吸収量の減少が原因である可能性が考えられる。

雌雄イヌに GSK2118436B と GSK1120212B を 4 週間併用反復経口投与したときの GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体並びに GSK1120212 の曝露量は、それぞれを単独投与したときと同程度であったことから、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

雄の有色ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したときの薬物関連物質は広く組織に分布し、組織内濃度は多くの組織で投与 24 時間後までに、すべての組織で投与 35 日後には定量下限（0.040 μg eq./g）未満となったことから、薬物関連物質は生体内に残留しないと考えられた。また、ブドウ膜、髄膜及び有色部皮膚の薬物関連物質は投与 24 時間後までに定量下限未満となったことから、未変化体及び代謝物はいずれも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。ラットでの組織内分布に明らかな性差はみられなかった。担癌マウスに GSK2118436A の 30 mg/kg を 5 日間反復経口投与したときの腫瘍中には未変化体、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体が検出されたことから、未変化体及び代謝物は腫瘍中に移行すると考えられた。

有色ラットに[^{14}C]GSK2118436A の 10 mg/kg を単回経口投与したときの薬物関連物質は脳内に検出されなかった。また、ブタに[^{18}F]GSK2118436 の 1.6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、未変化体、カルボン酸体及び水酸化体はいずれも脳内へ移行しなかった。したがって、ラット及びブタにおいて GSK2118436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体は血液脳関門を通過して脳実質細胞に移行する可能性は低く、ヒトにおいても同様に GSK2118436 及びその代謝物が血液脳関門を通過する可能性は低いと考えられた。

In vitro における GSK2118436 の血漿蛋白結合率は、動物では 98.4～99.7%、ヒトでは 99.7%であったことから、GSK2118436 の血漿蛋白結合率は高いと考えられた。また、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の血漿蛋白結合率も GSK2118436 と同様におおむね高く、

濃度に関わらず一定であった。マウス、ラット、イヌ及びサルの GSK21185436、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体の血液／血漿比は 0.7 以下であったことから、血球移行性はいずれも低いと考えられた。

Pgp 阻害薬存在下での GSK2118436、水酸化体及び脱メチル体の見かけの透過係数はいずれも 50 nm/s を超えていたことから、受動的膜透過性が高いと考えられたが、カルボン酸体の透過係数は 5 nm/s 未満であり、受動的膜透過性は低いと考えられた。GSK2118436 は Pgp 及び Bcrp1 の基質であり、OCT1、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないと推測された。また、水酸化体及び脱メチル体は Pgp の基質であり、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質ではないこと、カルボン酸体は OAT1 及び 3、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質であり、Pgp の基質ではないと推測された。

代謝

GSK2118436 は動物及びヒト肝細胞とインキュベートした際に、t-ブチル基の水酸化及び更なる酸化により、それぞれ酸化体及びカルボン酸体に代謝された。なお、ヒト肝細胞では M14（ヘキソース抱合体）、M10 及び M13（いずれも酸化体のヘキソース抱合体）並びに M11（N-グルクロン酸抱合体）の生成が 3 例中 1 例で少量みられた。また、M6（t-ブチル基の二酸化体）は動物でのみ、脱メチル体はイヌ以外で、M5（N-グルクロン酸抱合体）はマウス及びサル以外で生成した。ラット単離肝臓灌流モデルでは、胆汁中に未変化体は検出されなかったが、8 種類の代謝物及び構造未知の代謝物 1 種類が検出された。以上のことから、肝細胞中で生成する代謝物は動物とヒトでおおむね同様であると考えられた。

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与したときの血漿中には未変化体以外に、カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体（イヌを除く）が検出され、マウスではカルボン酸体、ラットでは水酸化体及びイヌでは未変化体が主であった。ラット及びイヌの糞中には主に未変化体（それぞれ投与量の約 59 及び 92%）が検出され、代謝物としてはカルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体が検出された（いずれもラットでは投与量の 2～13%、イヌでは 1.5%以下）。雌雄の血漿及び糞中代謝物プロファイルに明らかな差はみられなかったことから、ラット及びイヌの代謝には性差はないと考えられた。BDC ラットの胆汁中にはカルボン酸体など数種類の代謝物が検出されたが、未変化体は検出されなかったことから、ラットの糞中に排泄された未変化体は主に未吸収の GSK2118436 であると考えられた。

ヒト肝ミクロソームと[^{14}C]GSK2118436A とのインキュベーションにより生成した共有結合量はアセトアミノフェン（陽性対照）で生成した量に比べて少なかったことから、GSK2118436 の投与により臨床で反応性代謝物に関連した予期せぬ有害事象が起こる可能性は低いと考えられた。

肝ミクロソーム及び CYP 発現系による検討の結果、GSK2118436 は主に CYP2C8 及び 3A4 により水酸化体に代謝され、CYP2C9 の寄与はわずかであると考えられた。水酸化体は CYP3A4 により代謝されたが、ヒト肝サイトソールでは代謝されなかったことから、水酸化体の代謝にサイトソール酵素であるアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素は寄与していないと考えられた。カルボン酸体はいずれの CYP 発現系でも代謝されなかったこと

から、カルボン酸体は CYP を介さず脱メチル体に代謝されると考えられた。脱メチル体は主に CYP3A4 及び一部は CYP2C9 及び 2C19 により代謝された。

排泄

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]GSK2118436A 又は[^{14}C]GSK2118436B を単回経口投与したとき、薬物関連物質の糞中排泄率は 90%以上であり、尿中排泄率は 3%以下であったことから、主排泄経路は糞中であると考えられた。尿糞中排泄率に明らかな性差はみられなかったことから、排泄速度及び経路に性差はないと考えられた。また、BDC マウス及びラットに[^{14}C]GSK2118436A 又は[^{14}C]GSK2118436B を単回経口投与したときの胆汁中排泄率はマウスでは投与量の約 79%で、ラットでは約 32%であったことから、吸収された薬物関連物質は、代謝物として胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。マウス及びラットでは胆汁及び尿中排泄率から、それぞれ少なくとも投与量の約 81 及び 36%が吸収されると考えられた。

薬物動態学的薬物相互作用

In vitro において、GSK2118436 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害した。カルボン酸体は OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 を、水酸化体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を、並びに脱メチル体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を阻害した。しかしながら、日本人固形癌患者にダブラフェニブの 150 mg を 1 日 2 回 21 日間投与したときの GSK2118436 及び代謝物（カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体）の非結合型の Cmax はそれぞれ 0.040、0.169、0.081 及び 0.011 μM であり、それぞれの IC50 を大きく下回ったことから、本薬及び代謝物が薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。更に、GSK2118436 のトランスポーターに対する阻害作用を薬物相互作用のガイドライン（最終案）[MHLW, 2014]に基づき評価したところ、いずれの阻害作用も臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する必要はなく、GSK2118436 が薬物相互作用を起こす可能性は低いと判断された。

In vitro において、GSK2118436 は 30 μM で CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 量を増加させ、その誘導は陽性対照であるフェニトイン及びリファンピシンのそれぞれ 3.2 及び 1.5 倍であったことから、臨床でも CYP2B6 及び 3A4 を誘導する可能性が考えられた。更に、CYP2B6 及び CYP3A4 はそれぞれ核内受容体である CAR 及び PXR の活性化により誘導され、これらの核内受容体は CYP2C8、CYP2C19、UGT、Pgp 等の誘導にも関与していること[Chai, 2013]から、臨床において、これらの CYP 及びトランスポーターを誘導する可能性も考えられる。また、GSK2118436B は CYP1A2、2C9 及び 2C19 を阻害し、IC50 はそれぞれ 87、7.2 及び 22.4 μM であり、GSK2118436A は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を阻害し、IC50 はそれぞれ 8.2、10.9、11 及び 15.6～32 μM であった。カルボン酸体はいずれの CYP も阻害しなかったが、水酸化体は CYP1A2、2C9 及び 3A4（基質：ミダゾラム）を阻害し、IC50 はそれぞれ 83、29 及び 44 μM、脱メチル体は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を阻害し、IC50 はそれぞれ 78、47、6.3、36 及び 17～28 μM であった。しかしながら、日本人固形癌患者にタフィンラーの 150 mg を 1 日 2 回 21 日間投与したときの GSK2118436 及び代謝物（カルボン酸体、水酸化体及び脱メチル体）の Cmax はそれぞれ 4.0、16.9、2.2 及び 1.1 μM であり、それぞれの IC50 を下回ったことから、GSK2118436 及び代謝物が CYP を阻害する

ことにより薬物動態学的薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。また、GSK2118436 及び脱メチル体は CYP3A4（基質：ミダゾラム及びニフェジピン）に対して代謝依存的な阻害を示したが、カルボン酸体及び水酸化体はいずれの CYP に対しても代謝依存的な阻害を示さなかった。これらの結果を受け、ミダゾラム（CYP3A4 の基質）又はワルファリン（S 体；CYP2C9 の基質、R 体；CYP1A2 及び 3A4 の基質）との臨床薬物相互作用試験を実施したところ、ミダゾラム、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの曝露量が低下したことから、GSK2118436 は臨床において CYP2C9 及び 3A4 を阻害するのではなく、誘導することが確認された（2.7.2.2.1.1.4.）。

2.6.4.9.2.　　結論

マウス、ラット、イヌ及びサルに単回静脈内投与したときの CLb はマウス、ラット及びサルでは中程度で、イヌでは低かった。Vdss は低～中程度、F は良好であった。ラット（20～400 mg/kg/日）及びイヌ（1～50 mg/kg/日）に GSK2118436A を反復経口投与したときの曝露量は、おおむね投与量増加の割合を下回って増加し、曝露量に明らかな性差はみられなかった。雌雄イヌに GSK2118436B と GSK1120212B を 4 週間併用反復経口投与したときの GSK2118436 及び GSK1120212 の曝露量はそれぞれを単独投与したときと同程度であった。

ラットに[^{14}C]GSK2118436A 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、組織内への残留及びメラニン含有組織との特異的な結合はみられなかった。また、組織内分布に明らかな性差はみられなかった。雌の担癌マウスに GSK2118436A を反復経口投与したとき、腫瘍中には未変化体及び代謝物が検出された。ラット及びブタでは中枢移行性はみられなかった。GSK2118436 及び代謝物の血漿蛋白結合率は高く、ヒトでは 99.7%であった。また、GSK2118436 及び代謝物の血球移行性は低かった。受動的膜透過性は GSK2118436、水酸化体及び脱メチル体で高く、カルボン酸体では低かった。In vitro において、GSK2118436 は Pgp 及び Bcrp1 の基質であった。また、水酸化体及び脱メチル体は Pgp の、カルボン酸体は OAT1 及び 3、OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質であった。

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与したときの血漿中の主な成分は、マウスではカルボン酸体、ラットでは水酸化体及びイヌでは GSK2118436 であった。ラット及びイヌに[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与したときの糞中の主な成分は未変化体であった。血漿及び糞中代謝物プロファイルに明らかな性差はみられなかった。GSK2118436 は主に CYP2C8 及び 3A4 により水酸化体に代謝され、更に、水酸化体は CYP3A4 により代謝されてカルボン酸体に代謝された。カルボン酸体は CYP を介さずに脱メチル体となった。脱メチル体は主に CYP3A4 により代謝された。

マウス及びラットにそれぞれ[^{14}C]GSK2118436B 及び[^{14}C]GSK2118436A を単回経口投与したとき、薬物関連物質は主に胆汁を介して糞中に排泄され、尿中排泄はわずかであった。胆汁及び尿中排泄率の合計から、マウス及びラットでそれぞれ少なくとも投与量の約 81 及び 36%が吸収されたと考えられた。

GSK2118436 は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を、カルボン酸体は OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 を、水酸化体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 を、並びに脱メチル体は BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び

OCT2 を阻害した。また、in vitro において、GSK2118436 は CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を阻害した。GSK2118436 はヒト肝細胞において、CYP2B6 及び 3A4 を誘導した。GSK2118436 を他剤と併用投与してもトランスポーター及び CYP の阻害により、薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。一方、CYP 誘導による薬物相互作用を起こす可能性が考えられた。

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.

厚生労働省 (MHLW). *医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案).* 医薬食品局審査管理課, 東京; 2014. .

Chai X, Zeng S., Xie W. Nuclear receptors PXR and CAR: implications for drug metabolism regulation, pharmacogenomics and beyond. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013;9:253-66.

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: GSK2118436

Type of Study	Species (strain)	No./ Group	Method of Dosing	Salt Form	Dose[#1] (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Absorption										
Pharmacokinetics	Mouse (CD-1)	3M	IV Oral	A	2.5 10	Single	No	GSK	UH2008/00115/03	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Rat (Sprague Dawley)	3M	IV Oral	A	2 4	Single	No	GSK	UH2008/00115/03	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Rat (Sprague Dawley)	3M/3F	Oral	B	20, 200, 400, 600	Single	No	GSK	CD2009/00799/00	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Rat (Sprague Dawley)	4M	Oral	B	20	Single	No	GSK	2011N126179_00	4.2.2.2.
Toxicokinetics	Rat (Sprague Dawley)	3M/3F	Oral	A	20, 200, 400	13 weeks (day 1, weeks 4, 13)	Yes	[redacted]	CD2010/00052/00	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	3M	IV Oral	A	0.6 0.7	Single	No	[redacted]	UH2008/00115/03	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	4M	Oral[#2]	A, B	10	Single	No	GSK	CD2008/01638/00	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	4M	Oral	B	10	Single	No	GSK	CD2009/00595/00	4.2.2.2.
Toxicokinetics	Dog (Beagle)	3M/3F 5M/5F	Oral	A	1, 5, 50	4 weeks (days 1, 28)	Yes	GSK	CD2008/01503/02	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Monkey (Cynomolgus)	3M	IV Oral	A	0.5 1	Single	No	[redacted]	UH2008/00115/03	4.2.2.2.

#1: Expressed in terms of the parent compound. #2: capsule and gavage
A: GSK2118436 (free base), B: GSK2118436 (mesylate salt)
[redacted] GSK: GlaxoSmithKline

（続く）

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: GSK2118436

Type of Study	Species (strain)	No./ Group	Method of Dosing	Salt Form	Dose[#1] (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Absorption	(Continued)									
Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	4M/4F	Oral	B	5, 20[#4]	13 weeks (day 1, weeks 4, 13)	Yes	[redacted]	CD2010/00051/00	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	3M/3F	Oral	B	5, 20[#4]	4 weeks	Yes	GSK	2011N112335_00	4.2.2.2.
Pharmacokinetics	Dog (Beagle)	4-6M /4-6F	Oral	-	0.0075, 0.0225[#5]	13 weeks (day 1, weeks 4, 13)	Yes	[redacted]	CD2010/00179/00	4.2.2.2.
Distribution										
Tissue distribution	Rat (Long-Evans)	7M	Oral	A[#2]	10	Single	Yes	[redacted]	RD2009/00091/00	4.2.2.3.
		7F	Oral	A[#2]	10	Single	Yes	[redacted]	2010N108408_00	4.2.2.3.
	Mouse (CD1-*Foxn1*^{nu})	3F	Oral	A	30	5 days	No	GSK	RD2010/00439/00	4.2.2.3.
									2011N112641_00	4.2.2.3.
Brain penetration	Pig (Yorkshire/ Danish Landrace)	1 (Unkn own)	IV	[^{18}F]	1.6	Single	No	[redacted]	2011N113766_00	4.2.2.3.
Plasma protein binding (Parent)	Mouse, rat, dog, monkey, human	NA	In vitro	A	2 µg/mL	NA	No	GSK	UH2008/00115/03	4.2.2.3.

#1: Expressed in terms of the parent compound, #2: [^{14}C]labeled GSK2118436, #3: Metabolites were used in this study, #4: b.i.d, #5: GSK1120212B, NA: Not applicable.
A: GSK2118436 (free base), B: GSK2118436 (mesylate salt), [^{18}F]: [^{18}F]GSK2118436 (free base)
[redacted] GSK: GlaxoSmithKline

（続く）

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: GSK2118436

Type of Study	Species (strain)	No./ Group	Method of Dosing	Salt Form	Dose[#1] (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Distribution	(Continued)									
Plasma protein binding (Parent, M4, M7, M8)	Human	NA	In vitro	B[#2, 3]	GSK2118436, M7: 0.1 - 5 µg/mL M4: 0.25 - 20 µg/mL M8: 4 - 10 µg/mL	NA	No	GSK	2011N129517_00	4.2.2.3.
Plasma protein binding (M4, M8)	Mouse, rat, dog, human	NA	In vitro	NA[#2]	2 µg/mL	NA	No	GSK	UH2009/00085/00	4.2.2.3.
Plasma protein binding (M7)	Mouse, rat, dog, monkey, human	NA	In vitro	NA[#2]	2 µg/mL	NA	No	GSK	UH2009/00043/00	4.2.2.3.
Blood cell association (Parent)	Mouse, rat, dog, monkey, human	NA	In vitro	A	2 µg/mL	NA	No	GSK	UH2008/00115/03	4.2.2.3.
Blood cell association (M4, M8)	Mouse, rat, dog, human	NA	In vitro	NA[#2]	2 µg/mL	NA	No	GSK	UH2009/00084/00	4.2.2.3.
Blood cell association (M7)	Mouse, rat, dog, monkey, human	NA	In vitro	NA[#2]	2 µg/mL	NA	No	[redacted]	UH2009/00042/00	4.2.2.3.
Membran permiability and substrate of Pgp	MDCKII-MDR1 cell	NA	In vitro	A	5 µM	NA	No	[redacted]	UH2008/00115/03	4.2.2.3.
Membran permiability and substrate of Pgp (M4, M7, M8)	MDCKII-MDR1 cell	NA	In vitro	NA[#2]	5 µg/mL	NA	No	[redacted]	UD2010/00042/00	4.2.2.3.

#1: Expressed in terms of the parent compound. #2: Metabolites were used in this study. #3: [^{14}C]GSK2118436, NA: Not applicable.
A: GSK2118436 (free base), B: GSK2118436 (mesylate salt)
[redacted]GSK: GlaxoSmithKline

（続く）

Test Article: GSK2118436

Type of Study	Species (strain)	No./ Group	Method of Dosing	Salt Form	Concentration[#1]	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Distribution	(Continued)									
Substrate of Bcrp1 (Parent)	MDCKII-Bcrp1 cell	NA	In vitro	A	3 µg/mL	NA	No	GSK	UH2008/00115/03	4.2.2.3.
Substrate of OAT1 and OAT3 (M4)	S2-OAT1 and S2-OAT3 cell	NA	In vitro	NA[#2]	0.5, 1, 10 and 100 µM	NA	No	[redacted]	2014N222543_00	4.2.2.3.
Substrate of OCT1, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 and OATP2B1 (Parent, M4, M7, M8)	Human hepatocyte, HEK293 cell and HEK-MSRII cell	NA	In vitro	A	GSK2118436: 0.3, 1 µM M4: 0.5 - 100 µM M7, M8: 0.1 - 30 µM	NA	No	GSK	2014N204589_00	4.2.2.3.
Substrate of OATP1A2	HEK-MSRII cell	NA	In vitro	A	0.3 µM	NA	No	GSK	2014N218314_00	4.2.2.3.
Pgp inhibition (Parent)	MDCKII-MDR1 cell	NA	In vitro	B	0.3 - 30 µM	NA	No	GSK	CD2009/00143/01	4.2.2.3.
Pgp inhibition (M4, M7, M8)	MDCKII-MDR1 cell	NA	In vitro	NA[#2]	M4: 0.08 - 80 µM M7, M8: 0.1 - 100 µM	NA	No	GSK	2011N119324_01	4.2.2.3.
BCRP inhibition (Parent)	MDCKII-Bcrp1 cell	NA	In vitro	B	0.3 - 100 µM	NA	No	GSK	2011N112849_00	4.2.2.3.
BCRP inhibition (M4, M7, M8)	MDCKII-Bcrp1 cell	NA	In vitro	NA[#2]	0.6 - 200 µM	NA	No	GSK	2011N119323_00	4.2.2.3.
OATP1B1 and 1B3 inhibition (Parent)	CHO-OATP1B1 and HEK-MSRII-OATP1B3 cell	NA	In vitro	A	0.1 - 30 µM	NA	No	GSK	CD2009/00116/00	4.2.2.3.

#1: Expressed in terms of the parent compound. #2: Metabolites were used in this study, NA: Not applicable.
A: GSK2118436 (free base), B: GSK2118436 (mesylate salt)
GSK: GlaxoSmithKline, [redacted]

（続く）

Test Article: GSK2118436

Type of Study	Species (strain)	No./ Group	Method of Dosing	Salt Form	Dose[#1] (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Distribution	(Continued)									
OATP1B1 and 1B3 inhibition (M4)	HEK-MSRII-OATP1B1 and 1B3 cell	NA	In vitro	NA[#2]	0.01 - 100 µM	NA	No	GSK	2010N110987_00	4.2.2.3.
OATP1B1 and 1B3 inhibition (M7)	HEK-MSRII-OATP1B1 and 1B3 cell	NA	In vitro	NA[#2]	0.01 - 100 µM	NA	No	GSK	2010N110986_00	4.2.2.3.
OATP1B1 and 1B3 inhibition (M8)	HEK-MSRII-OATP1B1 and 1B3 cell	NA	In vitro	NA[#2]	0.1 - 100 µM	NA	No	GSK	CD2010/00386/00	4.2.2.3.
OAT1 and 3 inhibition (Parent, M4, M7, M8)	HEK-MSRII-OAT1 and 3 cell	NA	In vitro	A[#2]	0.027 - 100 µM	NA	No	GSK	2012N131808_01	4.2.2.3.
OCT2 inhibition	HEK293-OCT2 cell	NA	In vitro	A	0.003 - 50 µM	NA	No	[redacted]	2014N220059_00	4.2.2.3.
Metabolism										
Preliminary metabolite identification in hepatocytes	Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey, Human	NA	In vitro	A[#3]	20 µM	NA	No	GSK	CD2009/00471/00	4.2.2.4.
Bioactivation in liver microsomes	Human	NA	In vitro	A[#2]	10 µM	NA	No	GSK	CD2009/00061/00	4.2.2.4.
Preliminary metabolite identification in IPRL	Rat (Sprague Dawley)	2M	Ex vivo	A[#3]	9	NA	No	GSK	CD2009/00153/01	4.2.2.4.
Plasma metabolites	Mouse (CD1-*Foxn1*^{nu})	27F	Oral	A[#3]	30	Single	No	GSK	CD2009/00144/00	4.2.2.4.

#1: Expressed in terms of the parent compound, #2: Metabolites were used in this study, #3: [^{14}C]GSK2118436, NA: Not applicable.
A: GSK2118436 (free base), B: GSK2118436 (mesylate salt)
GSK: GlaxoSmithKline,[redacted]

（続く）

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: GSK2118436

Type of Study	Species (strain)	No./ Group	Method of Dosing	Salt Form	Dose[#1] (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Metabolism	(Continued)									
Metabolic profiling	Rat (Sprague Dawley)	3M/3F 3M BDC	Oral	A[#3]	10	Single	No	GSK	2011N111703_00	4.2.2.4.
Metabolic profiling	Rat (Sprague Dawley)	4M	Oral	B	20	Single	No	GSK	2011N126179_00	4.2.2.4.
Metabolic profiling	Rat (Sprague Dawley)	3M/3F	Oral	A	20, 200, 400	13 weeks (day 1, weeks 4, 13)	Yes	[redacted]	CD2010/00052/00	4.2.2.4.
Metabolic profiling	Dog (Beagle)	3M/3F	Oral	A[#3]	10	Single	No	GSK	2011N111704_00	4.2.2.4.
Metabolic profiling	Dog (Beagle)	3M/3F 5M/5F	Oral	A	1, 5, 50	4 weeks (days 1, 28)	Yes	GSK	CD2008/01503/02	4.2.2.4.
Oxidative metabolism	Human	NA	In vitro	A	0.5 µM	NA	No	GSK	CD2009/00079/00	4.2.2.4.
Metabolism in liver microsomes, recombinant CYPs	Human	NA	In vitro	A[#2]	5 µM	NA	No	GSK	CD2010/00233/01	4.2.2.4.
Oxidative metabolism in liver subcellular fractions, recombinant CYPs	Human	NA	In vitro	NA[#3]	Up - 100 µM	NA	No	GSK	2011N129873_00	4.2.2.4.
Enzyme induction	Human	NA	In vitro	A	0.1 - 100 µM	NA	No	GSK	CD2008/01428/00	4.2.2.4.
Enzyme inhibition	Human	NA	In vitro	B	0.1 - 100 µM	NA	No	GSK	2010N110340_00	4.2.2.4.
Enzyme inhibition	Human	NA	In vitro	A	0.05 - 25 µM 0.1 - 100 µM	NA	No	[redacted] GSK	UH2008/00115/03	4.2.2.4.

#1: Expressed in terms of the parent compound, #2: Metabolites were used in this study, #3: [^{14}C]GSK2118436, BDC: Bile duct cannulated animals, NA: Not applicable.
A: GSK2118436 (free base), B: GSK2118436 (mesylate salt)
[redacted]GSK: GlaxoSmithKline

（続く）

2.6.5.1. 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: GSK2118436

Type of Study	Species (strain)	No./ Group	Method of Dosing	Salt Form	Dose[#1] (mg/kg/day) or Concentration	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No.	Location in CTD
Metabolism	(Continued)									
Enzyme inhibition	Human	NA	In vitro	A	0.1 - 100 µM	NA	No	GSK	CD2009/00012/00	4.2.2.4.
Enzyme inhibition	Human	NA	In vitro	NA	0.1 - 100 µM	NA	No	GSK	2010N110991_00 2010N111279_00 2010N111291_01	4.2.2.4.
Excretion										
Elimination	Mouse (CD-1)	2M/2F 6M BDC	Oral	B[#2]	100	Single	No	[redacted]	2014N214313_00	4.2.2.5.
Elimination	Rat (Sprague Dawley)	3M/3F 3M BDC	Oral	A[#2]	10	Single	No	GSK	RD2008/01676/00	4.2.2.5.
Elimination	Dog (Beagle)	3M/3F	Oral	A[#2]	10	Single	Yes	GSK	RD2009/00137/00	4.2.2.5.

#1: Expressed in terms of the parent compound, #2: [^{14}C]GSK2118436, #3: Metabolites were used in this study, BDC: Bile duct cannulated animals, NA: Not applicable.
A: GSK2118436 (free base), B: GSK2118436 (mesylate salt)
[redacted]GSK: GlaxoSmithKline

2.6.5.2. 分析法及びバリデーション試験

2.6.5.2.1. マウス

Location in CTD:	4.2.2.1.	4.2.2.1.
Report No.	2010N111293_00	2010N109658_00
	Initially, a method for the determination of dabrafenib and its metabolites hydroxy dabrafenib and desmethyl-dabrafenib in mouse plasma has been validated using UHPLC-MS/MS. Dabrafenib and its metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib were extracted from mouse plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing isotopically labeled internal standards. Extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.	A follow-up method for the determination of the dabrafenib metabolite carboxy dabrafenib in mouse plasma has been validated using UHPLC-MS/MS. Metabolite carboxy-dabrafenib was extracted from mouse plasma by protein precipitation using 80/20 ethyl alcohol/water containing an isotopically labeled internal standard. Extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.
Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$	Linear weighted $1/x^2$
Validated Range	10 to 10000 ng/mL	5 to 5000 ng/mL
Precision (%CV) Within-Assay	≤12.3% for dabrafenib ≤10.5% for hydroxy-dabrafenib ≤8.9% for desmethyl-dabrafenib	≤7.0%
Precision (%CV) Between-Assay	NA	Negligible
Accuracy (%Bias)	-5.9%≤%Bias≤8.6% for dabrafenib -4.2%≤%Bias≤10.1% for hydroxy-dabrafenib -5.9%≤%Bias≤10.6% for desmethyl-dabrafenib	-1.2%≤%Bias≤7.3%
Stability in Mouse Plasma	At least 24h at ambient temperature	At least 24h at ambient temperature
Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles at -20°C	At least 3 cycles at -20°C
Stability in Mouse Blood	At least 4h at 37°C	At least 4h at 37°C
Recovery in Mouse Plasma	77.7 – 79.8% for dabrafenib 97.4 – 100.3% for hydroxy-dabrafenib 86.9 – 91.1% for desmethyl-dabrafenib	91.1 – 100.2%
Processed Extract Stability	At least 96h at ambient temperature	At least 72h at 8 to 10°C temperature

NA: Not applicable.

2.6.5.2.2. ラット

Location in CTD:	4.2.2.1.	4.2.2.1.
Report No.	CD2008/01640/00	CD2009/00412/00
	An initial rat plasma method for the determination of dabrafenib was validated using UHPLC-MS/MS. Dabrafenib was extracted from rat plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing an isotopically labeled internal standard. Extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The methods are selective and summaries of the validation data are tabulated below.	A follow-up rat plasma method for the determination of dabrafenib and its metabolite hydroxy-dabrafenib was validated using UHPLC-MS/MS. Dabrafenib and its metabolite hydroxy-dabrafenib were extracted from rat plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing isotopically labeled internal standards. Extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.
Calibration Model	Linear weighted $1/x^2$	Linear weighted $1/x^2$
Validated Range	5 to 5000 ng/mL	1 to 1000 ng/mL
Precision (%CV) Within-Assay	≤4.6%	≤6.9% for dabrafenib ≤5.8% for hydroxy-dabrafenib
Precision (%CV) Between-Assay	NA	NA
Accuracy (%Bias)	-2.4%≤%Bias≤12.0%	-13.2%≤%Bias≤10.3% for dabrafenib -7.7%≤%Bias≤6.8% for hydroxy-dabrafenib
Stability in Rat Plasma	At least 24h at ambient temperature	At least 24h at ambient temperature
Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles at -20°C	At least 3 cycles at -20°C
Stability in Rat Blood	NA	NA
Recovery in Rat Plasma	NA	NA
Processed Extract Stability	At least 96h at ambient temperature	NA

NA: Not applicable.

（続く）

2.6.5.2.2. ラット（続き）

Location in CTD:	4.2.2.1.	4.2.2.1.
Report No.	CD2009/00950/00	CD2010/00021/00
	The third rat plasma method for the determination of dabrafenib and its metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib was validated using UHPLC-MS/MS. Dabrafenib and its metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib were extracted from rat plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing isotopically labeled internal standards. Extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.	An initial method for the determination of the dabrafenib metabolite carboxy-dabrafenib in rat plasma was validated using UHPLC-MS/MS. Metabolite carboxy-dabrafenib was extracted from rat plasma by protein precipitation using 80/20 ethyl alcohol/water containing an isotopically labeled internal standard. Extracts were analyzed by UHPLC MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.
Calibration Model	Linear weighted 1/x2	Linear weighted 1/x2
Validated Range	10 to 10000 ng/mL	5 to 5000 ng/mL
Precision (%CV) Within-Assay	≤6.0% for dabrafenib ≤5.2% for hydroxy-dabrafenib ≤5.0% for desmethyl-dabrafenib	≤10.3%
Precision (%CV) Between-Assay	NA	NA
Accuracy (%Bias)	-5.1%≤%Bias≤1.2% for dabrafenib -11.3%≤%Bias≤-1.9% for hydroxy-dabrafenib -3.1%≤%Bias≤0.7% for desmethyl-dabrafenib	-1.9%≤%Bias≤12.4%
Stability in Rat Plasma	At least 24h at ambient temperature	At least 24h at ambient temperature
Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles at -20°C	At least 3 cycles at -20°C
Stability in Rat Blood	At least 4h at 37°C	At least 6h at 37°C
Recovery in Rat Plasma	58.6 – 103.7% for dabrafenib 63.9 – 101.5% for hydroxy-dabrafenib 64.9 – 105.1% for desmethyl-dabrafenib	94.8 – 111.4%
Processed Extract Stability	At least 96h at 8 to 10°C	At least 72h at 8 to 10°C

NA: Not applicable.

2.6.5.2.3. イヌ

Location in CTD:	4.2.2.1.	4.2.2.1.
Report No.	CD2008/01669/00	CD2009/00411/00
	An initial dog plasma method for the determination of dabrafenib was validated using UHPLC-MS/MS. Dabrafenib was extracted from dog plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing an isotopically labeled internal standard. Extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The methods are selective and summaries of the validation data are tabulated below.	A follow-up dog plasma method for the determination of dabrafenib and its metabolite hydroxy-dabrafenib was validated using UHPLC-MS/MS. Dabrafenib and its metabolite hydroxy-dabrafenib were extracted from dog plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing isotopically labeled internal standards. Extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.
Calibration Model	Linear weighted 1/x2	Linear weighted 1/x2
Validated Range	5 to 5000 ng/mL	1 to 1000 ng/mL
Precision (%CV) Within-Assay	≤8.3%	≤6.9% for dabrafenib ≤7.4% for hydroxy-dabrafenib
Precision (%CV) Between-Assay	≤2.5%	≤5.3% for dabrafenib ≤2.2% for hydroxy-dabrafenib
Accuracy (%Bias)	-6.7%≤%Bias≤6.7%	-0.9%≤%Bias≤13.2% for dabrafenib -1.6%≤%Bias≤7.8% for hydroxy-dabrafenib
Stability in Dog Plasma	At least 24h at ambient temperature	At least 24h at ambient temperature
Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles at -20°C	At least 3 cycles at -20°C
Stability in Dog Blood	NA	NA
Recovery in Dog Plasma	NA	NA
Processed Extract Stability	At least 72h at ambient temperature	At least 48h at ambient temperature

NA: Not applicable.

（続く）

Location in CTD:	4.2.2.1.	4.2.2.1.	4.2.2.1.
Report No.	CD2009/00897/00	CD2009/00902/00	CD2009/00953/01
	Additional methods for the determination of dabrafenib and its metabolites hydroxy dabrafenib and desmethyl-dabrafenib in dog plasma were validated using UHPLC-MS/MS. In the third method [Report CD2009/00897/00], dabrafenib and its metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib were extracted from dog plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing isotopically labeled internal standards for dabrafenib and its metabolite hydroxy-dabrafenib. In the fourth method [Report CD2009/00902/00], dabrafenib and its metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib were extracted from dog plasma by liquid-liquid extraction using ethyl acetate containing isotopically labeled internal standards for dabrafenib and its metabolites hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib. For both methods, extracts were analyzed by UHPLC-MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.		An initial method for the determination of the dabrafenib metabolite carboxy-dabrafenib in dog plasma was validated using UHPLC-MS/MS. Metabolite carboxy-dabrafenib was extracted from dog plasma by protein precipitation using 80/20 ethyl alcohol/water containing an isotopically labeled internal standard. Extracts were analyzed by UHPLC MS/MS using multiple reaction monitoring. The method is selective and a summary of the validation data is tabulated below.
Calibration Model	Linear weighted 1/x2	Linear weighted 1/x2	Linear weighted 1/x2
Validated Range	10 to 10000 ng/mL	10 to 10000 ng/mL	5 to 5000 ng/mL
Precision (%CV) Within-Assay	≤10.4% for dabrafenib ≤11.6% for hydroxy-dabrafenib ≤10.7% for desmethyl-dabrafenib	≤8.7% for dabrafenib ≤10.9% for hydroxy-dabrafenib ≤9.3% for desmethyl-dabrafenib	≤7.6%
Precision (%CV) Between-Assay	≤2.6% for dabrafenib ≤2.6% for hydroxy-dabrafenib ≤4.5% for desmethyl-dabrafenib	≤7.2% for dabrafenib ≤6.0% for hydroxy-dabrafenib ≤11.9% for desmethyl-dabrafenib	≤3.8%
Accuracy (%Bias)	-10.0%≤%Bias≤6.8% for dabrafenib -4.2%≤%Bias≤12.9% for hydroxy dabrafenib -4.5%≤%Bias≤13.0% for desmethyl-dabrafenib	-11.5%≤%Bias≤8.1% for dabrafenib -8.2%≤%Bias≤6.5% for hydroxy dabrafenib -10.0%≤%Bias≤14.5% for desmethyl-dabrafenib	-11.0%≤%Bias≤6.3%
Stability in Dog Plasma	At least 24h at ambient temperature	Not Assessed	At least 6h at ambient temperature
Freeze-Thaw Stability	At least 3 cycles at -20°C	Not Assessed	At least 3 cycles at -20°C
Stability in Dog Blood	Not Assessed	At least 4h at 37°C	At least 4h at 37°C
Recovery in Dog Plasma	Not Assessed	74.4 – 101.9% for dabrafenib 75.4 – 104.4% for hydroxy-dabrafenib 78.2 – 105.5% for desmethyl-dabrafenib	91.7 – 105.4%
Processed Extract Stability	At least 96h at 8 to 10°C	At least 96h at ambient temperature	At least 72h at 4 to 8°C

NA: Not applicable.

2.6.5.3. 薬物動態試験：単回投与後の吸収

Test Article: GSK2118436A
Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: UH2008/00115/03
Study Nos.: 07CDUP1767, 07CDUP1960, 07CDUP1958, 07CDUP1811, 07CDUP1949, 08CDUP0372

Sample:	Whole blood				
Analyte:	GSK2118436				
Assay:	HPLC-MS/MS				
Species:	Mouse	Rat	Dog	Monkey	
Gender (M/F)/Number of Animals:	3 (M) IV dose; 21 (M) oral dose	3 (M)	3 (M)	3 (M)	
Feeding Condition:	IV fed; oral fasted	IV fed; oral fasted	Fasted	Fasted	
Method of Dosing:	IV bolus[c]/ Oral (gavage)[c]	IV infusion[b]/ Oral (gavage)[c]	IV infusion[d]/ Oral (gavage)[e]	IV infusion[d]/ Oral (gavage)[e]	Oral (gavage)[f]
Dose (mg/kg):	2.5 IV / 10 oral	2 IV / 4 oral	0.6 IV / 0.7 oral	0.5 IV / 1 oral	20
Data source:	Table 2				Appendix 5

PK Parameters	2.5 mg/kg, iv	2 mg/kg, iv	0.6 mg/kg, iv	0.5 mg/kg, iv
Cmax (ng/mL)	3107 ± 331	1417 ± 289	1200 ± 154	373 ± 49
AUC0-t (ng.h/mL)	1211.8 ± 191.6	2104.3 ± 468.8	2697.8 ± 199.7	409.9 ± 46.1
AUC0-inf (ng.h/mL)	1228.8 ± 202.4	2126.8 ± 462.8	2706.6 ± 197.2	423.5 ± 45.7
CLb (mL/min/kg)	43.5 ± 6.8	17.6 ± 4.3	3.6 ± 0.3	22.5 ± 1.8
Vdss (L/kg)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1
$t_{1/2}$ (h)	0.3 ± 0.1	0.7 ± 0.1	2.8 ± 0.7	0.3 ± 0.1
MRT (h)	0.4 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.9 ± 0.3	0.3 ± 0.1
Oral F (%)	70[a]	77 ± 21	82 ± 12	46 ± 4

PK Parameters	20 mg/kg, po
tmax (h)	1.0 [0.3 - 1.0]
Cmax (ng/mL)	502 ± 511
AUC0-t (ng.h/mL)	849.7 ± 459.5
AUC0-inf (ng.h/mL)	671.8[g]
$t_{1/2}$ (h)	2.1[g]
Oral F (%)	5

PK Parameters	10 mg/kg, po	4 mg/kg, po	0.7 mg/kg, po	1 mg/kg, po
Cmax (ng/mL)	3910 ± 822.1	1210 ± 87	902 ± 125	219 ± 39
tmax (h)	0.3 [0.3 - 0.5]	0.7 [0.3 - 1.0]	1.0 [0.7 - 1.0]	0.7 [0.7 - 1.0]
AUC0-t (ng.h/mL)	2510.3	3133.7 ± 281.9	2717.4 ± 199.2	322.4 ± 12.9
AUC0-inf (ng.h/mL)	-	3180.7 ± 293.9	2737.4 ± 199.0	329.7 ± 8.1
t1/2 (h)	-	0.8 ± 0.2	3.0 ± 0.5	1.0 ± 0.2

Key:
Data are presented as the mean and standard deviation except for tmax, where appropriate (n=3). tmax is median value [range].
a = Non-crossover estimate of oral bioavailability based on composite oral data.
b = Vehicle was 1% v/v DMSO and 10% w/v Solutol™ in saline for IV administration.
c = Vehicle was 1% v/v DMSO and 10% w/v Solutol™ in water for oral solution administration.
d = Vehicle was 1% v/v DMSO and 30% v/v PEG400 in saline for IV administration.
e = Vehicle was 1% v/v DMSO and 30% v/v PEG400 in water for oral solution administration.

f = Vehicle was 0.5% HPMC / 0.1% Tween 80 in water (oral suspension).
g = Datum is presented as the mean (n=2).

（続く）

2.6.5.3.1. ラット

Test Article: GSK2118436B

Location in CTD: 4.2.2.2

Report No.: CD2009/00799/00 Study No.: D09171

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F
Feeding Condition:	Non-Fasted
Vehicle/Formulation:	Suspension in 0.5% v/v HPMC and 0.1% v/v Tween 80
Method of Dosing:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	20, 200, 400, 600
Sample:	Plasma
Assay:	UHPLC-MS/MS
Analyte:	GSK2118436
Data source:	Summary

Dose (mg/kg)	20	200	400	600
Gender	Male			
PK Parameters tmax (h)	2.00	2.00	2.00	1.00
	[1.00 - 2.00]	[2.00 - 4.00]	[2.00 - 4.00]	[0.50 - 1.00]
Cmax (µg/mL)	1.73 ± 0.40	2.67 ± 0.59	4.20 ± 0.89	9.69 ± 1.47
	[1.28 - 2.06]	[2.16 - 3.31]	[3.20 - 4.89]	[8.57 - 11.4]
AUC0-t (µg.h/mL)	8.70 ± 2.51	29.4 ± 15.0	48.0 ± 26.9	49.3 ± 2.2
	[7.18 - 11.6]	[19.6 - 46.6]	[28.4 - 78.7]	[47.2 - 51.5]
Gender	Female			
PK Parameters tmax (h)	1.00	2.00	2.00	1.00
	[1.00 - 1.00]	[2.00 - 2.00]	[2.00 - 24.0]	[1.00 - 1.00]
Cmax (µg/mL)	1.70 ± 0.38	2.39 ± 0.43	3.58 ± 0.25	16.9 ± 4.8
	[1.29 - 2.03]	[1.97 - 2.83]	[3.32 - 3.81]	[11.7 - 21.0]
AUC0-t (µg.h/mL)	6.61 ± 2.22	28.8 ± 14.6	42.3 ± 21.0	81.6 ± 15.7
	[4.15 - 8.48]	[12.4 - 40.5]	[28.4 - 66.5]	[63.6 - 92.2]

Key:
tmax is the median value and [range] (n=3). Cmax and AUC values are means and [range] (n=3).

（続く）

Test Article: GSK2118436B

Location in CTD: 4.2.2.2

Report No.: 2011N126179_00 Study No.: 11DMR045

Species:	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of Animals:	4M
Feeding Condition:	Ad libitum
Compound Dosed/Vehicle/Formulation:	GSK2118436B (micronized) in aqueous 0.5% HPMC (w/v)
Method of Dosing:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	20
Sample:	Plasma
Analytes:	GSK2118436
Assay:	UHPLC-MS/MS
Data source:	Table 1

PK Parameters

tmax (h)	1 [0.5 - 1]
Cmax (µg/mL)	10.6 [9.4 - 11.8]
AUC0-t (µg.h/mL)	22.1 [19.2 - 24.3]

Key:
tmax is the median value and [range] (n=4).
Cmax and AUC values are means and [range] (n=4).

2.6.5.3.2. イヌ

Test Article: GSK2118436A, GSK2118436B

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2008/01638/00 Study No.: 08DMM058
Report No.: CD2009/00595/00 Study No.: 09DMM036

Report No.:	CD2008/01638/00	CD2008/01638/00	CD2008/01638/00	CD2009/00595/00
Species (Strain):	Dog (Beagle)	Dog (Beagle)	Dog (Beagle)	Dog (Beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	4M	4M	4M	4M
Feeding Condition:	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	Avicel PH101 (50:50 API:Avicel PH101)	Avicel PH101 (50:50 API:Avicel PH101)	0.5% HPMC (K15)/0.1% Tween 80	Avicel PH101 (50:50 API:Avicel PH101)
Method of Dosing:	Oral (capsule)	Oral (capsule)	Oral (gavage)	Oral (capsule)
Salt Form:	GSK2118436A (micronized)	GSK2118436B (non-micronized)	GSK2118436B (non-micronized)	GSK2118436B (micronized)
Dose (mg/kg):	10	10	10	10
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Assay:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	UHPLC-MS/MS
Data source:	Table 1	Table 1	Table 1	Table 1

PK Parameters	GSK2118436A (micronized)	GSK2118436B (non-micronized)	GSK2118436B (non-micronized)	GSK2118436B (micronized)
tmax (h)	2.00 [1.50-4.00]	1.50 [1.50-4.00]	2.01 [1.00-2.03]	3.00 [2.00-4.00]
Cmax (μg/mL)	2.87 ± 1.16	5.20 ± 0.84	15.1 ± 4.2	6.65 ± 3.39
AUC0-t (μg.h/mL)	17.5 ± 8.3	27.8 ± 8.7	69.4 ± 23.3	26.8 ± 13.5

Key:
tmax is the median value and [range] (n=4).
Cmax and AUC values are means and standard deviation (n=4).

2.6.5.4. 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1. ラット

Test Article: GSK2118436A (micronized)

Location in CTD: 4.2.2.2

Report No.: CD2010/00052/00 Study No.: G09168

Species/Strain:	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v HPMC (K15M) and Tween 80 0.1% in deionized water
Method of Dosing:	Oral by gavage, once daily
Dose (mg/kg/day):	20, 200, 400
Duration of Dosing:	13 weeks
Sample:	Plasma
Assay:	HPLC-MS/MS
Data source:	Appendix 5 Table 2, 3

Daily Dose (mg/kg/day)		Male			Female		
		20	200	400	20	200	400
AUC0-t (µg.h/mL)	day 1	11.7 ± 3.1 [9.01-15.1]	14.5 ± 0.6 [13.8-14.9]	31.5 ± 11.2 [19.8-42.0]	11.2 ± 4.9 [6.32-16.1]	17.3 ± 2.1 [14.9-18.7]	24.6 ± 16.3 [8.35-40.9]
	Week 4	4.54 ± 1.66 [2.81-6.11]	6.41 ± 1.06 [5.24-7.31]	8.64 ± 2.03 [6.97-10.9]	6.32 ± 2.05 [4.71-8.62]	7.39 ± 3.13 [3.87-9.87]	12.6 ± 7.4 [7.32- 21.1]
	Week 13	6.32 ± 3.11 [3.19-9.41]	18.4 ± 4.0 [15.2-22.8]	16.8 ± 1.6 [15.0-17.9]	10.1 ± 1.9 [8.73-12.3]	21.2 ± 9.9 [11.2-30.9]	26.8 ± 8.4 [21.9-36.6]
Cmax (µg/mL)	day 1	1.42 ± 0.06 [1.38-1.49]	1.46 ± 0.19 [1.33-1.68]	1.76 ± 0.62 [1.12-2.36]	1.78 ± 0.35 [1.49-2.17]	1.95 ± 0.53 [1.42-2.47]	1.76 ± 0.60 [1.08-2.17]
	Week 4	0.840 ± 0.168 [0.648-0.958]	0.924 ± 0.170 [0.744-1.08]	0.824 ± 0.240 [0.591-1.07]	1.48 ± 0.22 [1.28-1.71]	1.36 ± 0.22 [1.11-1.53]	1.75 ± 0.52 [1.16-2.15]
	Week 13	1.16 ± 0.32 [0.794-1.39]	1.94 ± 0.25 [1.71-2.20]	1.69 ± 0.06 [1.63-1.74]	1.93 ± 0.42 [1.45-2.24]	5.83 ± 2.61 [3.09-8.28]	3.19 ± 0.47 [2.73-3.67]
tmax (h)	day 1	4.00 [1.00-4.00]	4.00 [4.00-8.00]	4.00 [2.00-8.00]	1.00 [1.00-4.00]	4.00 [1.00-8.00]	2.00 [1.00-4.00]
	Week 4	2.00 [1.00-4.00]	2.00 [0.50-1.00]	4.00 [4.00-8.00]	1.00 [0.50-1.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-1.00]
	Week 13	2.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-2.00]	2.00 [1.00-2.00]	0.50 [0.50-1.00]	0.50 [0.50-1.00]

Key:
tmax is the median value and [range] (n=3).
Cmax and AUC values are means and [range] (n=3).

2.6.5.4.2. イヌ

Test Article: GSK2118436A (micronized)

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2008/01503/02 Study No.: G08218

Species/Strain:	Dog (Beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F (1 and 5 mg/kg/day), 5M/5F (50 mg/kg/day)
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v HPMC (K15M) and Tween 80 0.1% in deionized water
Method of Dosing:	Oral by gavage, once daily
Dose (mg/kg/day):	1, 5, 50
Duration of Dosing:	up to 29 days
Sample:	Plasma
Assay:	HPLC-MS/MS
Data source:	Appendix 1 Table 1 - 2

Daily Dose (mg/kg/day)		Male			Female		
		1[a]	5[a]	50[b]	1[a]	5[a]	50[b]
AUC0-t (μg.h/mL)	day 1	4.47 ± 0.76 [3.62-5.07]	19.2 ± 4.2 [15.2-23.6]	48.9 ± 22.9 [23.5-72.4]	5.83 ± 4.90 [1.60-11.2]	17.3 ± 12.6 [8.68-31.7]	35.7 ± 13.3 [17.2-51.3]
	day28	4.10 ± 0.69 [3.34-4.68]	10.5 ± 3.4 [8.32-14.4]	40.2 ± 8.2 [26.4-46.8]	4.48 ± 2.57 [2.86-7.44]	14.0 ± 7.0 [7.35-21.4]	45.2 ± 25.3 [21.0-74.5]
Cmax (μg/mL)	day 1	1.13 ± 0.40 [0.754-1.55]	3.69 ± 1.68 [2.00-5.36]	8.87 ± 4.81 [3.53-15.0]	1.21 ± 0.78 [0.593-2.09]	3.23 ± 2.06 [1.57-5.53]	6.58 ± 1.74 [4.45-9.11]
	day28	0.893 ± 0.255 [0.599-1.04]	2.73 ± 1.19 [1.49-3.87]	8.41 ± 2.66 [4.88-11.4]	0.841 ± 0.099 [0.727-0.904]	2.62 ± 0.96 [1.51-3.21]	6.85 ± 1.87 [4.28-9.06]
tmax (h)	day 1	1.00 [1.00-1.00]	2.00 [1.00-2.00]	1.00 [0.50-4.00]	1.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-2.00]
	day28	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-4.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-1.00]

Key:
tmax is the median value and [range].
Cmax and AUC values are means and [range].
a: n=3
b: n=5
One of the 5 male animals at 50 mg/kg/day had an episode of emesis prior to the 24-hour timepoint.

2.6.5.4.3. GSK1120212 併用投与

Test Article: GSK2118436B, GSK1120212B

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2010/00051/00 Study No.: 804264
Report No.: 2011N112335_00 Study No.: G10260
Report No.: CD2010/00179/00 Study No.: 803421

Report No.:	CD2010/00051/00	2011N112335_00	CD2010/00179/00
Species (Strain):	Dog (beagle)	Dog (beagle)	Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	4M/4F	3M/3F	4-6M/4-6F
Vehicle:	GSK2118436B; gelatin capsules	GSK1120212B; 1.5% HPMC, 5% D-mannitol, 0.2% SLS GSK2118436B; gelatin capsule	GSK1120212B; 1.5% HPMC, 5% Mannitol P60, 0.2% SLS
Method of Administration:	Oral	Oral	Oral
Dose (mg/kg/day):	5, 20	GSK1120212B/GSK2118436B; 0.0075/5, 0.0225/20	0.0075, 0.0225
Frequency:	GSK2118436B; twice daily	GSK1120212B; once daily GSK2118436B; twice daily	GSK1120212B; once daily
Duration of Dosing:	13 Weeks	4 Weeks	13 Weeks
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	GSK2118436, carboxyl-dabrafenib, hydroxy-dabrafenib, demethyl-dabrafenib	GSK2118436, carboxyl-dabrafenib, hydroxy-dabrafenib, demethyl-dabrafenib GSK1120212,	GSK1120212
Analysis:	UHPLC-MS/MS	GSK1120212; HPLC-MS/MS GSK2118436, carboxyl-dabrafenib, hydroxy-dabrafenib, demethyl-dabrafenib; UHPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS

Test Article: GSK2118436B, GSK1120212B

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2010/00051/00 Study No.: 804264
Report No.: 2011N112335_00 Study No.: G10260
Report No.: CD2010/00179/00 Study No.: 803421

Parameter for GSK2118436

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 5 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	36.2 ± 13.4	25.7 ± 8.88	21.9 ± 9.28	8.88 ± 1.53
	Week 4	23.1 ± 11.0	31.1 ± 14.0	19.9 ± 6.81	11.1 ± 1.47
Cmax (μg/mL)	Day 1	4.05 ± 1.79	3.12 ± 1.45	2.08 ± 0.621	1.13 ± 0.392
	Week 4	2.38 ± 0.703	2.86 ± 1.09	1.88 ± 0.500	1.89 ± 0.473
tmax (h)	Day 1	2.00-10.00	4.00-10.00	1.00-12.00	1.00-10.00
	Week 4	2.00-9.00	2.00-12.00	9.00-12.00	1.00-1.00

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 20 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	76.5 ± 15.8	81.0 ± 53.7	76.3 ± 35.7	49.3 ± 15.5
	Week 4	82.1[a]	82.6 ± 36.4	92.8 ± 14.0	70.8 ± 11.5
Cmax (μg/mL)	Day 1	8.38 ± 1.50	7.30 ± 5.94	8.27 ± 4.21	5.09 ± 1.44
	Week 4	6.18[a]	7.13 ± 4.70	8.72 ± 0.880	7.66 ± 1.58
tmax (h)	Day 1	2.00-10.00	2.00-12.00	2.00-12.00	1.00-10.00
	Week 4	9.00, 9.00[a]	12.00-12.00	2.00-12.00	2.00-12.00

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

（続く）

Test Article: GSK2118436B, GSK1120212B

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2010/00051/00 Study No.: 804264
Report No.: 2011N112335_00 Study No.: G10260
Report No.: CD2010/00179/00 Study No.: 803421

Parameter for GSK2298683 (carboxy-dabrafenib)

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 5 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	1.46 ± 0.240	1.29 ± 0.336	0.973 ± 0.333	1.78 ± 0.284
	Week 4	1.50 ± 0.157	1.97 ± 0.411	1.03 ± 0.260	1.88 ± 0.302
Cmax (μg/mL)	Day 1	0.0947 ± 0.0176	0.0956 ± 0.0303	0.0713 ± 0.0254	0.132 ± 0.0189
	Week 4	0.100 ± 0.0173	0.108 ± 0.0183	0.0647 ± 0.0229	0.143 ± 0.0365
tmax (h)	Day 1	10.00-12.00	9.00-12.00	12.00-24.00	4.00-12.00
	Week 4	4.00-10.00	12.00-12.00	4.00-12.00	2.00-2.00

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 20 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	2.73 ± 0.971	2.18 ± 0.312	3.42 ± 0.889	2.25 ± 0.311
	Week 4	2.71[a]	2.38 ± 0.580	5.04 ± 1.21	3.25 ± 0.715
Cmax (μg/mL)	Day 1	0.176 ± 0.0503	0.136 ± 0.0227	0.211 ± 0.0569	0.138 ± 0.0242
	Week 4	0.143[a]	0.127 ± 0.0420	0.265 ± 0.0536	0.236 ± 0.116
tmax (h)	Day 1	10.00-24.00	4.00-24.00	4.00-12.00	2.00-24.00
	Week 4	9.00, 24.00[a]	0.00-12.00	4.00-12.00	2.00-12.00

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

（続く）

Test Article: GSK2118436B, GSK1120212B

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2010/00051/00 Study No.: 804264
Report No.: 2011N112335_00 Study No.: G10260
Report No.: CD2010/00179/00 Study No.: 803421

Parameter for GSK2285403 (hydroxy-dabrafenib)

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 5 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	8.87 ± 4.01	6.47 ± 0.453	5.05 ± 1.64	4.69 ± 1.50
	Week 4	6.20 ± 2.16	8.90 ± 2.42	4.82 ± 1.20	5.25 ± 1.06
Cmax (μg/mL)	Day 1	0.741 ± 0.314	0.572 ± 0.133	0.424 ± 0.192	0.491 ± 0.157
	Week 4	0.536 ± 0.120	0.645 ± 0.143	0.376 ± 0.117	0.689 ± 0.144
tmax (h)	Day 1	10.00-12.00	8.00-10.00	2.00-12.00	2.00-12.00
	Week 4	2.00-10.00	10.00-12.00	2.00-12.00	1.00-2.00

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 20 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	31.6 ± 17.7	22.8 ± 10.9	27.8 ± 11.2	20.9 ± 3.96
	Week 4	31.8[a]	25.5 ± 2.48	30.3 ± 8.40	23.8 ± 4.15
Cmax (μg/mL)	Day 1	2.50 ± 1.34	1.73 ± 0.869	2.04 ± 0.347	1.66 ± 0.398
	Week 4	1.81[a]	1.69 ± 0.492	2.17 ± 0.411	2.13 ± 0.386
tmax (h)	Day 1	10.00-24.00	4.00-24.00	2.00-12.00	2.00-24.00
	Week 4	8.50, 24.00[a]	12.00-12.00	2.00-12.00	2.00-12.00

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

（続く）

Test Article: GSK2118436B, GSK1120212B

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2010/00051/00 Study No.: 804264
Report No.: 2011N112335_00 Study No.: G10260
Report No.: CD2010/00179/00 Study No.: 803421

Parameter for GSK2167542 (desmethyl-dabrafenib)

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 5 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	0.506[b]	NA	NC	NC
	Week 4	0.443 ± 0.186	0.519 ± 0.103	0.130 ± 0.151	0.0556[b]
Cmax (μg/mL)	Day 1	0.0356 ± 0.0250	0.0210 ± 0.00740	0.0155 ± 0.00656	0.0145[a]
	Week 4	0.0322 ± 0.00944	0.0336 ± 0.00612	0.0203 ± 0.00371	0.0171 ± 0.00794[c]
tmax (h)	Day 1	24.00[b]	24.00-24.00	12.00-24.00	24.00, 24.00
	Week 4	0.50-24.00	24.00-24.00	0.00-10.00	12.00-24.00

Parameters	Period	Daily dose of GSK2118436B; 20 mg/kg/day			
		combination; GSK1120212B and GSK2118436B		GSK2118436B only	
		Male	Female	Male	Female
AUC(0-t) (μg・h/mL)	Day 1	1.19[b]	0.324[a]	0.362[a]	1.21[a]
	Week 4	1.36[a]	0.843 ± 0.301	1.21 ± 0.765	2.16 ± 1.23
Cmax (μg/mL)	Day 1	0.0591 ± 0.0426	0.0304 ± 0.00951	0.0288 ± 0.0123	0.0952 ± 0.131
	Week 4	0.0803[a]	0.0593 ± 0.0288	0.107 ± 0.0666	0.206 ± 0.158
tmax (h)	Day 1	24.00[b]	12.00-24.00	12.00-24.00	24.00, 24.00
	Week 4	8.00, 24.00[a]	9.00-24.00	0.500-10.00	10.00-12.00

Values are the mean ± SD or mean.
tmax: range
a: n=2, b: n=1, c: n=3
NA: Not applicable, NC: Not calculated

（続く）

Test Article: GSK2118436B, GSK1120212B

Location in CTD: 4.2.2.2
Report No.: CD2010/00051/00 Study No.: 804264
Report No.: 2011N112335_00 Study No.: G10260
Report No.: CD2010/00179/00 Study No.: 803421

Parameter for GSK1120212

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・h/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 (h)	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・h/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 (h)	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

2.6.5.5.1.1. 雄ラット

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3
Report No.: RD2009/00091/00 Study No.: 85-0813

Species: Rat (Long Evans)
Number of Animals/Gender (M/F): 7M
Vehicle/Formulation: 0.5% HPMC, 0.1% Tween 80
Method of Administration: Oral
Dose (mg/kg): 10
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (μCi/mg): 18.5
Sampling Times: 2h, 4h, 8h, 1 day, 3 days, 7 days, 35 days
Data source: Table 2

Tissue Type	Tissue	Concentration (μg eq/g tissue)						
		2h	4h	8h	1 day	3 days	7 days	35 days
Alimentary Canal	Cecum Mucosa	0.386	29.186	173.563	1.230	0.529	BLQ	BLQ
	Esophagus	0.175	0.391	0.097	0.072	BLQ	BLQ	BLQ
	Large Intestine Mucosa	0.247	0.414	79.192	0.488	0.770	BLQ	BLQ
	Large Intestine Contents	0.062	BLQ	1114.324[a]	12.871	10.820	BLQ	BLQ
	Rectum Mucosa	0.240	0.421	0.048	0.049	BLQ	BLQ	BLQ
	Small Intestine Mucosa	5.659	11.930	3.302	0.869	0.611	BLQ	BLQ
	Small Intestine Contents	1300.869[a]	1718.614[a]	12.744	5.339	1.920	BLQ	BLQ
	Stomach Mucosa	0.397	2.273	0.166	0.921	BLQ	BLQ	BLQ
CNS	Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Choroid Plexus	0.324	0.468	0.138	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Meninges	0.307	0.660	0.254	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Dermal	Skin (non-pigmented)	0.206	0.412	0.087	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Skin (pigmented)	0.227	0.333	0.122	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Endocrine	Adrenal Cortex	0.552	0.732	0.131	0.044	0.043	BLQ	BLQ
	Adrenal Medulla	0.447	0.680	0.216	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pineal Gland	0.370	0.540	0.187	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

（続く）

2.6.5.5.1.1. 雄ラット（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: RD2009/00091/00 Study No.: 85-0813

Tissue Type	Tissue	Concentration (µg eq/g tissue)						
		2h	4h	8h	1 day	3 days	7 days	35 days
Endocrine	Pituitary Gland	0.295	0.470	0.229	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thyroid Gland	0.387	0.522	0.167	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Excretory/Metabolic	Kidney	0.683	1.259	0.413	0.374	0.272	BLQ	BLQ
	Renal Cortex	0.934	1.555	0.710	0.624	0.256	BLQ	BLQ
	Renal Medulla	0.378	0.892	0.255	0.185	0.103	BLQ	BLQ
	Liver	12.207	12.872	5.399	0.696	0.426	0.055	BLQ
Fatty	Fat (brown)	0.750	0.889	0.260	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Fat (abdominal)	0.152	0.200	0.064	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ocular	Lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Uveal Tract	0.246	0.126	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Reproductive	Epididymis	0.098	0.261	0.120	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Prostate	0.196	0.214	0.080	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Testis	0.076	0.187	0.063	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Respiratory Tract	Lung	0.395	0.495	0.207	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Nasal Turbinates	0.179	0.135	0.088	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Secretory	Exorbital Lachrymal Gland	0.282	0.459	0.105	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Intra-orbital Lachrymal Gland	0.331	0.432	0.171	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Harderian Gland	0.699	0.582	0.192	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pancreas	0.321	0.406	0.122	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Salivary Gland	0.324	0.464	0.159	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal/Muscular	Muscle (skeletal)	0.148	0.188	0.061	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Myocardium (heart)	0.398	0.551	0.146	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vascular/Lymphatic	Aorta	0.211	0.675	0.089	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Blood (cardiac)	0.412	0.856	0.233	0.052	BLQ	BLQ	BLQ
	Bone Marrow	0.287	0.467	0.090	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mandibular Lymph Nodes	0.268	0.399	0.154	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Spleen	0.278	0.346	0.074	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thymus	0.184	0.349	0.094	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Key: BLQ = Below the limit of quantification (<0.040 µg eq/g) or tissue could not be visually identified because of non-detectable radioactivity.
a = Above the quantification limit (>344.569 µg eq/g).

2.6.5.5.1.2. 雌ラット

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2010N108408_00 Study No.: 85-1009

Species:	Rat (Long Evans)
Number of Animals/Gender (M/F):	7F
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC, 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	18.5
Sampling Times:	2h, 4h, 8h, 1 day, 3 days, 7 days, 14 days
Data source:	Table 2

Tissue Type	Tissue	Concentration (μg eq/g tissue)						
		2h	4h	8h	1 day	3 days	7 days	14 days
Alimentary Canal	Cecum Mucosa	4.362	0.827	0.578	0.053	BLQ	BLQ	BLQ
	Esophagus	0.277	0.336	0.288	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Large Intestine Mucosa	0.527	0.627	0.421	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Large Intestine Contents	NI	138.654	544.939[a]	7.188	0.043	BLQ	BLQ
	Rectum Mucosa	0.443	0.473	0.231	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Small Intestine Mucosa	4.397	15.305	2.621	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Small Intestine Contents	981.073[a]	140.429	18.470	1.566	BLQ	BLQ	BLQ
	Stomach Mucosa	1.112	0.983	1.754	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
CNS	Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Choroid Plexus	0.515	0.397	0.250	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Meninges	0.528	0.860	0.323	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Dermal	Skin (non-pigmented)	0.474	0.363	0.162	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Skin (pigmented)	0.235	0.430	0.124	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mammary Gland (or region)	0.227	0.328	0.150	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Endocrine	Adrenal Cortex	1.080	1.105	0.601	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Adrenal Medulla	0.922	0.934	0.562	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pineal Gland	0.370	0.883	0.223	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Pituitary Gland	0.509	0.613	0.282	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thyroid Gland	0.600	0.800	0.293	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

（続く）

2.6.5.5.1.2. 雌ラット（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2010N108408_00 Study No.: 85-1009

Tissue Type	Tissue	Concentration (µg eq/g tissue)						
		2h	4h	8h	1 day	3 days	7 days	14 days
Excretory/Metabolic	Renal Cortex	1.166	1.314	0.851	0.153	BLQ	BLQ	BLQ
	Renal Medulla	0.732	0.854	0.565	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Excretory/Metabolic	Liver	12.359	13.729	8.399	0.606	0.085	BLQ	BLQ
Fatty	Fat (brown)	1.142	1.329	0.622	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Fat (abdominal)	0.319	0.338	0.066	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Ocular	Lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Uveal Tract	0.231	0.292	0.142	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Reproductive	Ovary	0.746	0.713	0.440	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Uterus	0.485	0.590	0.239	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Vagina	0.383	0.729	0.312	0.051	BLQ	BLQ	BLQ
Respiratory Tract	Lung	0.885	0.872	0.521	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Nasal Turbinates	0.314	0.136	0.060	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Secretory	Exorbital Lachrymal Gland	0.586	0.580	0.295	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Intra-orbital Lachrymal Gland	0.499	0.516	0.268	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Harderian Gland	1.074	1.098	0.579	0.054	BLQ	BLQ	BLQ
	Pancreas	0.488	0.594	0.340	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Salivary Gland	0.543	0.705	0.302	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skeletal/Muscular	Muscle (skeletal)	0.191	0.242	0.095	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Myocardium (heart)	0.789	0.674	0.388	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Vascular/Lymphatic	Aorta	0.826	0.634	0.533	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Blood (cardiac)	0.938	1.073	0.559	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Bone Marrow	0.467	0.529	0.279	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mandibular Lymph Nodes	0.397	0.680	0.207	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Spleen	0.443	0.487	0.265	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Thymus	0.330	0.369	0.205	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Key: BLQ = Below the limite of quantification (<0.038 µg eq/g) or tissue could not be visually identified because of non-detectable radioactivity.
a = Above the quantification limit (>396.703 µg eq/g).
NI = Not identifiable during quantitative analysis.

Test Article: GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2011N112641_00 Study No.: 10DMM012

Report No.: RD2010/00439/00 Study No.: 10DMR014

Species (Strain):	Mouse (CD1-*Foxn1*^{nu})
Gender (M/F)/Number of Animals:	3F
Feeding Condition:	Ad libitum
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.2% Tween 80
Method of Administration:	Oral (gavage)
Duration of Dosing:	5 days
Dose (mg/kg):	30

Method: Plasma along with tumor, brain, kidney and liver tissues were obtained from nude female mice bearing A375pF11s tumor xenografts following daily oral administration of GSK2118436A at 30 mg/kg for 5 days. The samples were analyzed via UHPLC-MS/MS to determine the concentrations of GSK2118436 and its pharmacologically active metabolites, GSK2298683 (M4), GSK2285403 (M7) and GSK2167542 (M8).

For matrix assisted laser desorption/ionization (MALDI) imaging mass spectrometry (IMS), thin sections of frozen tissue were collected in a cryostat and mounted onto indium tin oxide coated glass microscope slides. Sections serial to those collected for IMS were taken for hematoxylin and eosin (H&E) staining to enable histological analysis. A matrix solution consisting of 2,5-dihydroxybenzoic acid (20 mg/mL) dissolved in water/methanol (1:1 v/v) was applied to the surface of the tissue using a Bruker ImagePrep automated spray device.

（続く）

2.6.5.5.1.3. 担癌マウス（続き）

Test Article: GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3
Report No.: 2011N112641_00 Study No.: 10DMM012
Report No.: RD2010/00439/00 Study No.: 10DMR014

Data source: 2011N112641_00 Table 1

Pahrmacokinetic Parameter

Matrix	Analyte	AUC(0-t) (µg.h/mL)	Cmax (µg/mL)	tmax (h)
Plasma	GSK2118436	1.72	0.193	6.00
	GSK2298683	36.0	6.45	2.00
	GSK2285403	0.490	0.0694	2.00
	GSK2167542	0.709	0.105	2.00
Xenograft Tumor	GSK2118436	1.25	0.117	2.00
	GSK2298683	7.18	0.684	2.00
	GSK2285403	0.221	0.0281	2.00
	GSK2167542	3.37	0.454	2.00
Brain[a]	GSK2118436	0.0366	0.00519	2.00
	GSK2298683	0.334	0.0599	2.00
	GSK2285403[b]	NA	NA	NA
	GSK2167542	0.204	0.0347	2.00
Kidney	GSK2118436	1.26	0.137	6.00
	GSK2298683	7.52	0.902	2.00
	GSK2285403	0.576	0.0572	2.00
	GSK2167542	6.69	0.717	2.00
Liver	GSK2118436	4.90	0.491	6.00
	GSK2298683	43.0	4.15	2.00
	GSK2285403	8.49	0.817	6.00
	GSK2167542	32.8	3.42	2.00

Key:
a. GSK2298683 (M4) did not degrade into GSK2167542 (M8) in brain tissue homogenates
b. GSK2285403 (M7) was not detected in brain tissue homogenates
NA = not applicable

（続く）

2.6.5.5.1.3. 担癌マウス（続き）

Data source: RD2010/00439/00 Table 1

MALDI-IMS

Proposed Structure (Biotransformation)	Liver	Kidney	Tumor	Brain
GSK2118436	✓	NI	NI	ND
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	✓	ND	ND	ND
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	✓	✓	NI	ND
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	✓	✓	NI	ND

Key:
✓ = Detected.
ND = Not detected.
NI = No image, ion detected but signal too low to generate ion image.

2.6.5.5.2. 脳内移行

Test Article: [^{18}F]GSK2118436

Location in CTD: 4.2.2.3
Report No.: 2011N113766_00

Species:	Landrace/Yorkshire Pig
Number of Animals/Gender (M/F):	1
Vehicle/Formulation:	2% DMSO in 30% cyclodextrin (w/v) in saline
Method of Administration:	Intravenous bolus injection in the femoral vein
Dose (mg/kg):	1.6 (98 MBq of [^{18}F]GSK2118436)
Radionuclide:	^{18}F
Specific Activity (μCi/mg):	Not reported
Sampling Times:	Up to 6h
Results:	There was no evidence for brain penetration of drug-related material (DRM), including circulating dabrafenib, hydroxy-dabrafenib and carboxy-dabrafenib, which were detected in the pig plasma.

2.6.5.6. 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6.1. 血漿蛋白結合率

2.6.5.6.1.1. 動物及びヒト血漿

Test Article: GSK2118436A, GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: UH2008/00115/03 Study No.: 08CDUP0660
Report No.: UH2009/00085/00 Study No.: 09CDUP0429
Report No.: UH2009/00043/00 Study No.: 09CDUP0044, 09CDUP0045

Study System: In vitro

Method: This study was conducted to assess the in vitro plasma protein binding of GSK2118436A, GSK2298683B, GSK2285403A and GSK2167542A in mouse, rat, dog, (monkey) and human at a target concentration of 2000 ng/mL using equilibrium dialysis.

Species	% Bound			
	GSK2118436	GSK2298683 (Carboxy-dabrafenib, M4)	GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7)	GSK2167542 (Desmethyl-dabrafenib, M8)
Data source	UH2008/00115/03	UH2009/00085/00 Table 1	UH2009/00043/00 Table 1	UH2009/00085/00 Table 2
Mouse	99.5 ± 0.1	93.3 ± 2.0	97.2 ± 0.2	99.2 ± 0.2
Rat	99.7 ± 0.1	99.3 ± 0.1	98.1 ± 0.1	99.7 ± 0.04
Dog	99.0 ± 0.2	95.1 ± 0.3	94.9 ± 0.5	99.2 ± 0.08
Monkey	98.4 ± 0.5[#1]	NA	95.7 ± 0.4	NA
Human	98.6 ± 0.5	99.2 ± 0.1	96.3 ± 0.4	99.9 ± 0.02

Additional Information:
Stock solutions were prepared in DMSO. The final solvent concentration in the experimental samples was 0.2% v/v.
Key:
Data are presented as the mean ± SD of n=4 replicates/species.
#1: n=3.

2.6.5.6.1.2. ヒト血漿

Test Articles: GSK2118436B, GSK2298683B, GSK2285403A,GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2011N129517_00 Study No.: 10DMM030

Study System: In vitro

Method: Pooled human plasma (3 donors) protein binding was assessed using a Rapid Equilibrium Dialysis (RED) followed by liquid-liquid extraction and HPLC-MS/MS analysis. Stock solutions were prepared in appropriate solvent. The binding of GSK2118436 and its 3 active metabolites to plasma proteins was determined using the equation: % Bound = [(Cr-Cf)/Cr]×100, where: Cr = concentration of drug in dialyzed plasma at equilibrium and Cf = concentration of drug in dialyzed buffer at equilibrium.

Data source: Table 1

Compound	Nominal Plasma Concentration (μg/mL)	% Bound in Human Plasma (Mean Value)
GSK2118436	5	99.7
	1	99.6
	0.1	ND
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	20	99.5
	5	99.5
	0.25[a]	ND
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	5	96.3
	1	96.3
	0.1	96.3
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	10[b]	99.9
	6[b]	99.9
	4[b]	99.9

Key:

a = Nominal plasma stock concentration was 0.25 μg/mL instead of 0.5 μg/mL due to a miscalculation while preparing plasma stock.

b = Nominal plasma stock concentrations were 10, 6 and 4 μg/mL instead of 5, 3 and 2 μg/mL, respectively, due to miscalculations while preparing plasma stocks.

ND = Not determined (concentration of analyte in ultrafiltrate was <LLQ).

2.6.5.6.2. 血液／血漿比

Test Article: GSK2118436A, GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: UH2008/00115/03 Study No.: 08CDUP0659
Report No.: UH2009/00084/00 Study No.: 09CDUP0429
Report No.: UH2009/00042/00 Study No.: 09CDUP0044, 09CDUP0045

Study System: In vitro

Method: Blood and plasma concentrations were determined by HPLC-MS/MS. Blood to plasma concentration ratios were calculated using the following equations: Ratio = CF*[Cb]/[Cp] with CF = [Cp control]/[Cb control] where [Cb] and [Cp] are mean peak area ratios of blood and plasma samples of each spike, respectively; CF is the correction factor; [Cb control] and [Cp control] are mean peak area ratios of blood and plasma control samples of each species, respectively.

Species	Blood:Plasma Ratio			
	GSK2118436	GSK2298683 (Carboxy-dabrafenib, M4)	GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7)	GSK2167542 (Desmethyl-dabrafenib, M8)
Data source	UH2008/00115/03	UH2009/00084/00 Table 3	UH2009/00042/00 Table 2	UH2009/00084/00 Table 2
Mouse	0.63 ± 0.04	0.57 ± 0.02	0.61 ± 0.10	0.53 ± 0.06
Rat	0.58 ± 0.01	0.52 ± 0.004	0.66 ± 0.08	0.45 ± 0.03
Dog	0.49 ± 0.01	0.52 ± 0.04	0.50 ± 0.08	0.71 ± 0.03
Monkey	0.53 ± 0.02	NA	0.64 ± 0.02	NA
Human	0.54 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.55 ± 0.05	0.56 ± 0.08

Additional Information:
Stock solutions were prepared in DMSO and blood samples were spiked with a volume of stock solution that resulted in a test compound concentration of 2000 ng/mL and a final DMSO concentration of 0.4% v/v.

Key:
Data are presented as the mean ± SD of n=3 replicates/species.

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

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. 受動的膜透過性及びトランスポーターによる輸送

2.6.5.8.1.1. Pgp による輸送

2.6.5.8.1.1.1. GSK2118436

Test Article: GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: UH2008/00115/03 Study No.:08CDUP019208, CDUP0220

Type of Study: In vitro (polarized Madin-Darby canine kidney cell line heterologously expressing human P-glycoprotein; MDCKII-MDR1 - NIH line).

Method: Cells were pre-incubated for 30 minutes with buffer or GF120918 in both the apical and basolateral compartments at pH 7.4 ± 0.2. Each test compound (5 μM) was dosed into the apical side of duplicate wells for apical-to-basolateral (A to B) assessment, then each compound was dosed into the basolateral side for basolateral-to-apical (B to A) assessment. Samples were removed from the donor and receiver compartments after a 90 minute incubation (37°C) and analyzed for test compound concentration by HPLC-MS/MS analysis using a minimum 6 point standard curve.

Data source: Appendix 6 Table 2

P-glycoprotein (Pgp) Permeability

Test Compound	Efflux Ratio		A-to-B Papp (nm/s) + 2 μM GF120918X	Pgp Substrate	Permeability Classification
	No Inhibitor	+ 2 μM GF120918X			
GSK2118436A	36	1.0	148	Yes	High
Amprenavir	97	1.0	110	Yes	High

Additional Information:

Data presented are the mean of 2 replicates. Compounds were classified as Pgp substrates if apical efflux ratio >2 (without inhibitor). Papp values are the efflux of the test compound in the presence of GF120918 in the B to A direction (GF120918 was used in both the donor and receiver compartments at 2 μM). Amprenavir was used as a positive control (Pgp substrate with high permeability). Test compounds, GF120918 and amprenavir stock solutions were made in Hanks balanced salt solution fortified with glucose (HBSSg) or in HPLC grade water and diluted with HBSSg.

2.6.5.8.1.1.2. 代謝物

Test Article: GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: UD2010/00042/00 Study No.: 09CDUP0599

Type of Study: In vitro (polarized Madin-Darby canine kidney cell line heterologously expressing human P-glycoprotein; MDCKII-MDR1 - NIH line).

Method: Cells were pre-incubated for 30 minutes with buffer or GF120918 in both the apical and basolateral compartments at pH 7.4 ± 0.2. Each test compound (5 μM) was dosed into the apical side of duplicate wells for apical-to-basolateral (A to B) assessment, then each compound was dosed into the basolateral side for basolateral-to-apical (B to A) assessment. Samples were removed from the donor and receiver compartments after a 90 minute incubation (37°C) and analyzed for test compound concentration by HPLC-MS/MS analysis using a minimum 6 point standard curve.

Data source: Table 2

MDR1-MDCK Permeability

Test Compound	Efflux Ratio		A to B Papp (nm/s) + 2 μM GF120918X	Pgp Substrate	Permeability Classification
	No Inhibitor	+ 2 μM GF120918X			
GSK2298683B (Carboxy-dabrafenib, M4)	1.8	1.3	1.82	No	Low
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	121	1.0	77.1	Yes	High
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	21	0.9	374	Yes	High
Amprenavir	84 65	1.1 1.0	192 202	Yes Yes	High High

Additional Information:

Data presented are the mean of 2 replicates. Compounds were classified as Pgp substrates if apical efflux ratio >2 (without inhibitor). Papp values are the efflux of the test compound in the presence of GF120918 in the B to A direction (GF120918 was used in both the donor and receiver compartments at 2 μM). Amprenavir was used as a positive control (Pgp substrate with high permeability). Test compounds, GF120918 and amprenavir stock solutions were made in Hanks balanced salt solution fortified with glucose (HBSSg) or in HPLC grade water and diluted with HBSSg.

2.6.5.8.1.2. Bcrp1 による輸送

Test Article: GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: UH2008/00115/03 Study No.: 08CDUP0192

Type of Study: In vitro (polarized Madin-Darby canine kidney cell line heterologously expressing murine Bcrp1; Bcrp1-MDCKII).

Method: Cells were pre-incubated for 30 minutes with buffer or GF120918 in both the apical and basolateral compartments at pH 7.4 ± 0.2. Each test compound (3 μM) was dosed into the apical side of duplicate wells for apical-to-basolateral (A to B) assessment, then each compound was dosed into the basolateral side for basolateral-to-apical (B to A) assessment. Samples were removed from the donor and receiver compartments after a 90 minute incubation (37°C) and analyzed for test compound concentration by HPLC-MS/MS analysis using a minimum 6 point standard curve.

Data source: Appendix 6 Table 3

Breast Cancer Resistance Protein (Bcrp1) Permeability

Test Compound	Apical Efflux Ratio		Bcrp Substrate	Ave A-to-B Papp (nm/s) + 5 μM GF120918	Intrinsic Permeability
	No Inhibitor	+ 5 μM GF120918			
GSK2118436A	22	3.1	Yes	415 ± 63	High
Ofloxacin	8.8	1.7	Yes	91 ± 15	High

Additional Information:

GSK2118436 was a substrate of murine Bcrp1 in vitro.

The intrinsic apparent permeability of GSK2118436 was high across MDCK cell monolayers (415 ± 63 nm/s in Bcrp-MDCK cells).

2.6.5.8.1.3. OAT1 及び OAT3 による輸送

Test Article: GSK2298683A

Location in CTD: 4.2.2.3

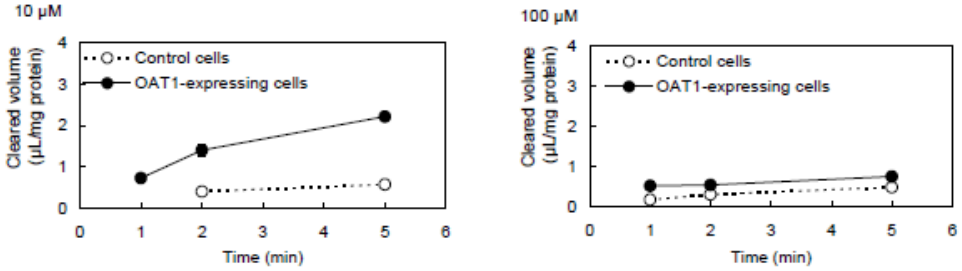
Report No.: 2014N222543_00 Study No.: XS-0555

Study System: S2 cells expressing OAT1 or OAT3 (S2 cells derived from an interstitial renal proximal tubule of transgenic mice carrying a temperature sensitive simian virus 40 large T antigen gene, transfected with a vector including human OAT1 or OAT3 cDNA) and control cells (S2 cells transfected with vector only) were used.

Method: After the pre-incubation, the buffer was replaced with 0.3 mL of D-PBS solution containing [^{3}H]PAH, [^{3}H]ES or GSK2298683, and each mixture was incubated at 37°C for the designated time. Radioactivity in each sample was counted for 2 min using an LSC. GSK2298683 in each samples was determined using an LC-MS/MS.

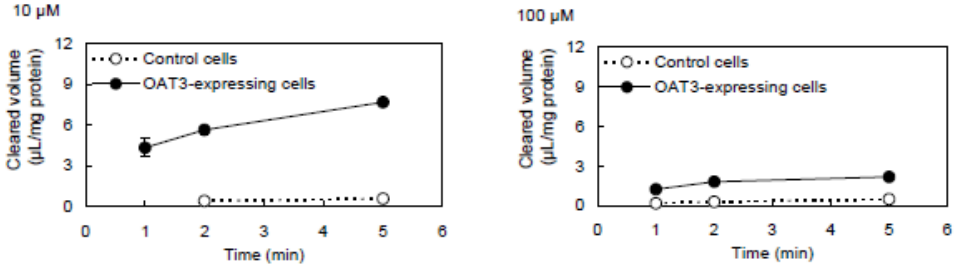
Data source: Figure 1 and 2

Uptake in OAT1 Expressing Cells



Each point represents the mean ± SD of three samples.

Uptake in OAT3 Expressing Cells



Each point represents the mean ± SD of three samples.

2.6.5.8.1.4. OCT1、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 による輸送

Test Article: GSK2118436A, GSK2285403A, GSK2167542A, GSK2298683A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2014N204589_00 Study No.: 13DMM028

Study System: Plated cryopreserved human hepatocytes, the Human Embryonic Kidney MSRII cell line, transduced with BacMam baculovirus containing the human organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3) or 1A2 (OATP1A2), and the Human Embryonic Kidney cell line which transiently over-expresses OATP1B1*1a cDNA were used for the in vitro hepatocyte, OATP1B1, OATP1B3 and OATP1A2 uptake assays.

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 GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542 and GSK2298683 at the concentration range listed above. Rosuvastatin (5 µM) was used as positive control substrate in a separate set of incubations under the conditions stated. The compounds selected for the cocktail inhibit multiple uptake transporters found in hepatocytes. They included the OATP1B1 and OATP1B3 inhibitor rifamycin SV, the OATP1B1 and OATP1B3 inhibitor cyclosporine A, the OATP2B1 inhibitor montelukast and the OCT1 inhibitor quinidine.

Data source: Tabulated summary

Uptake in Cryopreserved Human Hepatocytes

Compound Number	Concentration (µM)	Km (µM)	Vmax (pmol/min/million cells)	Pdiff (pmol/min/million cells)	Fucell
GSK2118436A	0.3 and 1	No active uptake observed			
GSK2298683A (Carboxy-dabrafenib, M4)	1 - 100	2.3 ± 0.40	9.4 ± 0.89	0.092 ± 0.015	0.99 ± 0.15
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	0.1 - 30	0.99 ± 0.26	11 ± 2.5	5.1 ± 0.32	0.10 ± 0.0061
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	0.1 - 30	1.8 ± 0.56	62 ± 19	21 ± 2.0	0.067 ± 0.0054

Uptake in OATP1B1 Expressing Cells

Compound Number	Concentration (µM)	Km (µM)	Vmax (pmol/min/million cells)	Pdiff (pmol/min/million cells)	Fucell
GSK2118436A	Not tested	Not tested			
GSK2298683A (Carboxy-dabrafenib, M4)	1- 100	15 ± 3.1	48 ± 10	0.19 ± 0.10	1.0 ± 0.54
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	1	No active uptake observed			
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	1	No active uptake observed			

（続く）

Test Article: GSK2118436A, GSK2285403A, GSK2167542A, GSK2298683A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2014N204589_00

Study No.: 13DMM028

Uptake in OATP1B3 Expressing Cells

Compound Number	Concentration (µM)	Km (µM)	Vmax (pmol/min/million cells)	Pdiff (pmol/min/million cells)	Fucell
GSK2118436A	Not tested	Not tested			
GSK2298683A (Carboxy-dabrafenib, M4)	1 - 100	3.0 ± 0.96	12 ± 2.6	0.42 ± 0.060	1.0 ± 0.14
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	1	No active uptake observed			
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	1	No active uptake observed			

Uptake in OATP1A2 Expressing Cells

Compound Number	Concentration (µM)	Km (µM)	Vmax (pmol/min/million cells)	Pdiff (pmol/min/million cells)	Fucell
GSK2118436A	Not tested	Not tested			
GSK2298683A (Carboxy-dabrafenib, M4)	0.5 - 50	2.0 ± 1.5	0.88 ± 0.46	0.28 ± 0.031	1.0 ± 0.010
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	Not tested	Not tested			
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	Not tested	Not tested			

2.6.5.8.1.5. OATP1A2 による輸送

Test Article: GSK2118436A, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2014N218314_00 Study No.: 14DMM013

Study System: The Human Embryonic Kidney MSRII cell line, transduced with BacMam baculovirus containing the human organic anion transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) was used for the in vitro OATP1A2 uptake assays.

Method: Cell monolayers were pre-incubated at 37°C with buffer alone or buffer containing transporter inhibitors. After pre-incubation of 20 minutes, cells were incubated in triplicate for a time range of 30 seconds to 60 minutes with GSK2118436, GSK2285403 and GSK2167542 at 0.3 and 3 μM. [^{3}H]Estrone Sulfate (0.025 μM) was used as positive control substrate in a separate set of incubations under the conditions stated.

Data source: Tabulated summary

Uptake in OATP1A2 Expressing Cells

Compound Number	Concentration (μM)	Km (μM)	Vmax (pmol/min/million cells)	Pdiff (pmol/min/million cells)	Fucell
GSK2118436A	0.3	No active uptake observed			
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	0.3 and 3	No active uptake observed			
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	0.3	No active uptake observed			

2.6.5.8.2. トランスポーター阻害作用

2.6.5.8.2.1. Pgp 阻害作用

Test Articles: GSK2118436B, GSK2285403A, GSK2298683B, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: CD2009/00143/01 Study No.: 09DMM003

Report No.: 2011N119324_01 Study No.: 11DMM026

Study System: Polarized Madin-Darby canine kidney MDCKII-MDR1 cell line heterologously expressing human Pgp.

Method: The effect of GSK2118436 and its metabolites GSK2285403, GSK2167542 and GSK2298683 on the Pgp-mediated transport of [^{3}H]-digoxin was assessed by determining the basolateral (donor well) to apical (receiver well) ([B to A]) transport of [^{3}H]-digoxin for 90 minutes in the absence or presence of GSK2118436, GSK2285403 or GSK2167542 at target concentrations of 0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 μM or GSK2298683 at target concentrations of 0.08, 0.24, 0.8, 2.4, 8, 24 and 80 μM to account for purity (applied in both apical and basolateral wells). GF120918, a potent inhibitor of Pgp, was included at a nominal concentration of 2 μM as a positive control for Pgp inhibition.

Data source: CD2009/00143/01; Table 1 and 2011N119324_01;Table 1 - 3

	Compound	Conc. (μM)	Digoxin Transport Rate (pmole/cm^2/h) ± SD	Digoxin Transport Rate (% Control) ± SD
GSK2118436	GSK2118436B	0.3	2.0 ± 0.094	100 ± 5.0
		1	2.4 ± 0.20	120 ± 10
		3	1.9 ± 0.22	97 ± 12
		10	1.7 ± 0.28	89 ± 15
		30	1.7 ± 0.19	90 ± 10
	Digoxin Only	0.03	1.9 ± 0.28	100 ± 15
	GF120918A	2	0.44 ± 0.11	23 ± 5.9
Carboxy-dabrafenib (M4)	GSK2298683B	0.08	2.1 ± 0.19	146 ± 13
		0.24	1.6 ± 0.08	108 ± 5.5
		0.8	1.8 ± 0.23	125 ± 16
		2.4	1.8 ± 0.14	127 ± 9.9
		8	1.6 ± 0.22	113 ± 15
		24	1.9 ± 0.34	135 ± 23
		80	2.3 ± 0.51	158 ± 35
	Digoxin Only	0.03	1.5 ± NA	100 ± NA
	GF120918A	2	0.23 ± 0.04	16 ± 2.6

（続く）

	Compound	Conc. (μM)	Digoxin Transport Rate (pmole/cm^2/h) ± SD	Digoxin Transport Rate (% Control) ± SD
Hydroxy-dabrafenib (M7)	GSK2285403A	0.1	1.8 ± NA	121 ± NA
		0.3	1.7 ± 0.22	117 ± 15
		1	1.9 ± 0.56	129 ± 39
		3	1.8 ± 0.07	125 ± 5.0
		10	1.9 ± 0.29	133 ± 20
		30	1.8 ± 0.14	127 ± 9.6
		100	2.5 ± 0.53	174 ± 37
	Digoxin Only	0.03	1.5 ± NA	100 ± NA
	GF120918A	2	0.23 ± 0.04	16 ± 2.6
Desmethyl-dabrafenib (M8)	GSK2167542A	0.1	1.1 ± 0.14	86 ± 11
		0.3	1.2 ± 0.17	90 ± 12
		1	1.3 ± 0.13	97 ± 9.8
		3	1.3 ± 0.04	101 ± 2.7
		10	1.9 ± 0.29	140 ± 23
		30	1.6 ± 0.18	122 ± 14
		100	1.2 ± 0.08	92 ± 6.1
	Digoxin Only	0.03	1.3 ± NA	100 ± NA
	GF120918A	2	0.26 ± 0.05	19 ± 3.6

Additional Information:
GSK2118436 and its metabolites carboxy-dabrafenib, hydroxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib did not inhibit human transport of digoxin via human P-glycoprotein in vitro at the concentration ranges tested.
Key:
SD = Standard deviation.
Data are the mean and standard deviation from sets of 3 wells, unless otherwise indicated.
NA = Calculation based on 2 data points.
Quality control parameters were within acceptable limits unless otherwise indicated (acceptable values: Lucifer yellow P7.4 ≤50 nm/sec; digoxin mass balance 80 to 120%; digoxin transport rate ≥1.5 pmoles transported/cm^2/h; digoxin transport rate in the presence of 2 μM GF120918 ≤30% of uninhibited rate).

2.6.5.8.2.2. BCRP 阻害作用

Test Article: GSK2118436B, GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3
Report No.: 2011N112849_00 Study No.: 11DMM008
Report No.: 2011N119323_00 Study No.: 11DMM025

Study System: Polarized Madin-Darby canine kidney MDCKII-BCRP cell line heterologously expressing human BCRP

Method: The effect of GSK2118436 and its metabolites carboxy-dabrafenib, hydroxy-dabrafenib, desmethyl-dabrafenib and on the BCRP-mediated transport of [^{14}C]cimetidine was assessed by determining the basolateral (donor well) to apical (receiver well) ([B to A]) transport of [^{14}C]cimetidine for 90 minutes in the absence or presence of GSK2118436 at target concentrations of 0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 µM or GSK2285403A, GSK2167542A or GSK2298683B at target concentrations of 0.6, 2, 6, 20, 50, 100 and 200 µM (applied in both apical and basolateral wells). GF120918, a potent inhibitor of BCRP, was included at a nominal concentration of 2 µM as a positive control for Bcrp inhibition.

Data source: 2011N112849_00; Table 1 and 2011N119323_00; Table 1, 3 and 4

GSK2118436

Compound	Conc. (µM)	Cimetidine Transport Rate (pmole/cm^2/h) ± SD	Cimetidine Transport Rate (% Control) ± SD
GSK2118436B	0.3	2.14 ± 0.15	84.2 ± 5.81
	1	1.95 ± 0.12	76.7 ± 4.83
	3	1.64 ± 0.29	64.7 ± 11.3
	10	1.22 ± 0.25	47.9 ± 9.8
	30	1.43 ± 0.11	56.3 ± 4.26
Cimetidine Only	0.1	2.54 ± 0.15	100 ± 5.81
GF120918A	2	0.48 ± 0.11	19.1 ± 4.26

（続く）

Test Article: GSK2118436B, GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3
Report No.: 2011N112849_00 Study No.: 11DMM008
Report No.: 2011N119323_00 Study No.: 11DMM025

Data source: 2011N112849_00; Table 1 and 2011N119323_00; Table 1, 3 and 4

Carboxy-dabrafenib

Compound	Conc. (μM)	Cimetidine Transport Rate (pmole/cm2/h) ± SD	Cimetidine Transport Rate (% Control) ± SD
GSK2298683B (Carboxy-dabrafenib, M4)	0.6	2.3 ± 0.33	130 ± 19
	2.0	2.0 ± 0.11	110 ± 6.1
	6.0	2.0 ± 0.20	120 ± 12
	20	2.6 ± NA	150 ± NA
	50	2.1 ± 0.21	120 ± 12
	100	1.5 ± 0.07	82 ± 3.9
	200	1.0 ± NA	58 ± NA
Cimetidine Only GF120918A	0.1	1.8 ± NA	100 ± NA
	2	0.45 ± 0.11	29 ± 7.1

Hydroxy-dabrafenib

Compound	Conc. (μM)	Cimetidine Transport Rate (pmole/cm^2/h) ± SD	Cimetidine Transport Rate (% Control) ± SD
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	0.6	2.2 ± 0.17	98 ± 7.4
	2.0	2.1 ± 0.33	95 ± 15
	6.0	2.4 ± 0.24	100 ± 11
	20	2.0 ± 0.24	89 ± 11
	50	1.5 ± 0.14	65 ± 6.1
	100	1.1 ± 0.12	48 ± 5.4
	200	0.92 ± 0.17	41 ± 7.4
Cimetidine Only GF120918A	0.1	2.3 ± 0.08	100 ± 3.5
	2	0.28 ± 0.01	12 ± 0.01

（続く）

Test Article: GSK2118436B, GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3
Report No.: 2011N112849_00 Study No.: 11DMM008
Report No.: 2011N119323_00 Study No.: 11DMM025

Desmethyl-dabrafenib

Compound	Conc. (µM)	Cimetidine Transport Rate (pmole/cm^2/h) ± SD	Cimetidine Transport Rate (% Control) ± SD
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	0.6	2.0 ± 0.08	90 ± 6.5
	2.0	1.7 ± NA	76 ± NA
	6.0	1.2 ± NA	51 ± NA
	20	0.84 ± 0.32	37 ± 14
	50	0.46 ± 0.05	21 ± 2.0
	100[a]	0.99 ± NA	44 ± NA
	200[b]	5.6 ± 0.54	250 ± 24
Cimetidine Only	0.1	2.3 ± 0.08	100 ± 3.5
GF120918A	2	0.28 ± 0.01	12 ± 0.01

Key: Data are the mean and standard deviation from 3 monolayers.
a = Data point excluded from IC50 analysis as it represents an outlier.
b = Data point excluded from IC50 analysis as it did not meet LY acceptance criteria (<50 nM/sec).
SD = The standard deviation.
NA = Calculated with only n=2 data points.

IC50 Values for BCRP Inhibition

Compound	IC50 (µM)	Data source
GSK2118436B	52% at 10 µM[a] 44% at 30 µM[a]	2011N112849_00 Table 1
GSK2298683B (Carboxy-dabrafenib, M4)	42% at 200 µM[a]	2011N119323_00 Table 2, 3 and 5
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	82 ± 12	
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	5.4 ± 0.79	

Key:
a = Data insufficient to calculate an IC50.

2.6.5.8.2.3. OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用

Test Article: GSK2118436A, GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No (Study No).: CD2009/00116/00 (09DMM002), 2010N110987_00 (10DMM023), 2010N110986_00 (10DMM025), CD2010/00386/00 (10DMM020)

Study System: Chinese Hamster Ovary cell lines heterologously expressing human organic anion transporting polypeptide 1B1 (CHO-OATP1B1). Human Embryonic Kidney MSRII cell line transduced with BacMam baculovirus containing the human organic anion transporting polypeptide 1B1 or 1B3 (OATP1B1 or OATP1B3).

Method: Cell monolayers are pre-incubated separately at 37°C with GSK2118436A, its metabolites GSK2285403A, GSK2298683B, GSK2167542A and rifamycin without the substrate [^{3}H] estradiol 17β-D-glucuronide ([^{3}H]EG). After the pre-incubation period, cells are incubated in triplicate for 3 or 5 minutes for OATP1B1 and 10 minutes for OATP1B3 with GSK2118436, its metabolites GSK2298683 (M4), GSK2285403 (M7), GSK2167542 (M8) at the concentration range listed above. As a positive control, 10 μM rifamycin is incubated in a separate set of incubations under the conditions stated.

Inhibition of [^{3}H] EG Uptake in CHO-OATP1B1 Cells or HEK-MSRII Cells Transduced with OATP1B1 BacMam

Data source		CD2009/00116/00 Table 1		2010N110987_00 Table 1		2010N110986_00 Table 1		CD2010/00386/00 Table 1	
		GSK2118436[f]		GSK2298683[g] (Carboxy-dabrafenib, M4)		GSK2285403[g] (Hydroxy-dabrafenib, M7)		GSK2167542[g] (Desmethyl-dabrafenib, M8)	
Test Compound	Conc. (μM)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)
[^{3}H]EG only	None	6.5[a] ± 0.46	100 ± 7.0	6.3 ± 0.10	100 ± 1.7	7.2 ± 0.14	100 ± 1.9	8.6 ± 0.28	100 ± 3.3
[^{3}H]EG + GSK2118436 or Metabolite	0.1	7.3 ± 0.03	112 ± 0.39	6.6 (n=2)[d]	110 (n=2)[d]	6.7 ± 0.52	92 ± 7.2	7.3 ± 0.52	85 ± 6.1
	1	4.6 ± 0.22	70 ± 3.4	6.0 ± 1.4	95 ± 22	5.7 ± 0.35	78 ± 4.8	4.5 ± 0.15	53 ± 1.7
	3	2.5 ± 0.18	38 ± 2.8	5.7 ± 0.65	90 ± 10	4.9 ± 0.41	67 ± 5.7	2.5[d]	29[d]
	10	1.3 ± 0.05	20 ± 0.76	4.5 ± 0.076	72 ± 1.2	2.7 ± 0.095	37 ± 1.3	1.3 ± 0.082	15 ± 0.95
	30	0.84 ± 0.02	13 ± 0.23	2.9 ± 0.075	46 ± 1.2	1.3 (n=2)[d]	17 (n=2)[d]	1.2 ± 0.075	14 ± 0.87
	100	NR[c]	NR[c]	1.9 ± 0.35	30 ± 5.5	0.96 ± 0.088	13 ± 1.2	0.93[d]	11[d]
[^{3}H]EG + 10 μM rifamycin	None	0.91 ± 0.05	14[b] ± 0.72	0.9 (n=2)[d]	14[e] (n=2)[d]	0.77 ± 0.032	11[e] ± 0.44	1.0 ± 0.037	12[e] ± 0.43

Key: Data is the mean ± standard deviation from 3 wells after background correction.

a = Acceptance criteria ≥6 fmoles/cm2/min., b = Acceptance criteria ≤15% of control [^{3}H]EG value., c = Not reported due to cell viability issues., d = n=2, no standard deviation was calculated., e = Acceptance criteria ≤30% of control [^{3}H]EG value., f = Assay performed in CHO-OATP1B1 cells., g = Assay performed in HEK-MSRII cells transduced with OATP1B1 BacMam.

（続く）

Test Article: GSK2118436A, GSK2298683B, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No (Study No).: CD2009/00116/00 (09DMM002), 2010N110987_00 (10DMM023), 2010N110986_00 (10DMM025), CD2010/00386/00 (10DMM020)

Inhibition of [^{3}H] EG Uptake in HEK-MSRII Cells Transduced with OATP1B3 BacMam

Data source		CD2009/00116/00 Table 2		2010N110987_00 Table 2		2010N110986_00 Table 2		CD2010/00386/00 Table 2	
Test Compound	Conc. (μM)	GSK2118436		GSK2298683 (Carboxy-dabrafenib, M4)		GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7)		GSK2167542 (Desmethyl-dabrafenib, M8)	
		Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (fmoles/cm^2/min)	Uptake Rate of [^{3}H]EG (% Control)
[^{3}H]EG only	None	3.5 ± 0.02	100 ± 0.68	1.2 ± 0.17	100 ± 14	1.9 ± 0.11	100 ± 5.9	2.1 ± 0.23	100 ± 11
[^{3}H]EG + GSK2118436 or Metabolite	0.1	3.3 ± 0.10	93 ± 2.9	0.95 (n=1)[c]	76 (n=1)[c]	1.6 ± 0.24	82 ± 12	2.0 ± 0.36	92 ± 17
	1	3.1 ± 0.05	89 ± 1.4	0.98 ± 0.29	78 ± 23	1.6 ± 0.23	83 ± 12	1.5 ± 0.15	71 ± 7.1
	3	2.5 ± 0.08	70 ± 2.2	0.99 ± 0.17	79 ± 13	1.8 ± 0.23	95 ± 12	1.2 ± 0.24	57 ± 11
	10	1.1 ± 0.02	33 ± 0.54	0.92 ± 0.10	74 ± 8.4	1.5 ± 0.027	77 ± 1.4	0.82 ± 0.11	38 ± 5.3
	30	0.55 ± 0.02	16 ± 0.71	0.71 ± 0.051	57 ± 4.1	0.8 ± 0.032	41 ± 1.7	0.42 ± 0.006	19 ± 0.27
	100	NR[b]	NR[b]	0.41 ± 0.024	33 ± 1.9	0.40 ± 0.030	21 ± 1.6	0.29 ± 0.020	14 ± 0.96
[^{3}H]EG + 10 μM rifamycin	None	0.50 ± 0.02	14[a] ± 0.55	0.28 ± 0.002	22 ± 0.13	0.42 ± 0.038	22[a] ± 2.0	0.31 ± 0.026	14[a] ± 1.2

Key: Data is the mean ± standard deviation from 3 wells after background correction.
a = Acceptance criteria ≤33% of control [^{3}H]EG value.
b = Not reported due to cell viability issues.
c = n=1, due to two outliers, this concentration point was not used in the IC50 calculation and Grafit plot.

IC50 Values for OATP1B1 and OATP1B3 Inhibition

Compound	IC50 (μM)		Data source
	OATP1B1	OATP1B3	
GSK2118436A	1.4	4.7	CD2009/00116/00 Table 3 and 4
GSK2298683B (Carboxy-dabrafenib, M4)	18	20	2010N110987_00 Table 3 and 4
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	4.3	23	2010N110986_00 Table 3 and 4
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	0.83	4.3	CD2010/00386/00 Table 3 and 4

2.6.5.8.2.4. OAT1 及び OAT3 阻害作用

Test Article: GSK2118436A, GSK2298683A, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2012N131808_01 Study No.: 11DMW048

Study System: Human Embryonic Kidney MSRII (HEK-MSRII) cell line transduced with OAT1 or OAT3 BacMam baculovirus

Method: Cells were seeded into poly-D-lysine coated, polystyrene 96 well assay plates at a density of 5 x 104 cells/well and placed in a humidified incubator at 37°C with 5% CO2 in air to allow attachment (~4h). OAT1 or OAT3 BacMam was added to give a multiplicity of infection (MOI) of 100. GSK2118436A, GSK2298683A, GSK2285403A or GSK2167542A at 0.027, 0.09, 0.3, 1, 2.7, 9, 30 and 100 μM plus the probe substrate 6-Carboxyfluorescein (6-CFL) at 5 μM was added to the wells. Positive control wells containing the OAT inhibitor benzbromarone were also used.

Analysis: Fluorescent detection

Data source: Table 1 - 11

Inhibition of 6-CFL Uptake in HEK293 MSRII Cells Transduced with OAT1 BacMam

Test Compound	Conc. (μM)	GSK2118436 Uptake of 6-CFL by OAT1 (% Control) ± SD	GSK2298683 (Carboxy-dabrafenib, M4) Uptake of 6-CFL by OAT1 (% Control) ± SD	GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7) Uptake of 6-CFL by OAT1 (% Control) ± SD	GSK2167542 (Desmethyl-dabrafenib, M8) Uptake of 6-CFL by OAT1 (% Control) ± SD
6-CFL only	NA	100 ± 9.3	100 ± 9.3	100 ± 8.9	100 ± 8.9
6-CFL + GSK2118436 or metabolite	0.027	110 ± 7.1	110 ± 10	99 ± 13	110 ± 7.3
	0.09	110 ± 7.2	110 ± 7.4	96 ± 15	110 ± 8.2
	0.3	100 ± 6.5	100 ± 7.5	99 ± 9.1	100 ± 3.7
	1	92 ± 1.0	100 ± 3.1	97 ± 5.0	93 ± 6.0
	2.7	77 ± 9.7	110 ± 6.0	96 ± 8.9	86 ± 5.0
	9	48 ± 6.2	110 ± 9.0	77 ± 12	58 ± 3.6
	30	21 ± 1.2	79 ± 9.5	50 ± 8.1	26 ± 1.5
	100	6.1 ± 0.90	35 ± 4.5	20 ± 5.3	7.4 ± 0.79
6-CFL + benzbromarone	None	2.0 ± 0.21	2.0 ± 0.21	2.2 ± 0.45	2.2 ± 0.45

（続く）

Inhibition of 6-CFL Uptake in HEK293 MSRII Cells Transduced with OAT3 BacMam

Test Compound	Conc. (μM)	GSK2118436 Uptake of 6-CFL by OAT3 (% Control) ± SD	GSK2298683 (Carboxy-dabrafenib, M4) Uptake of 6-CFL by OAT3 (% Control) ± SD	GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7) Uptake of 6-CFL by OAT3 (% Control) ± SD	GSK2167542 (Desmethyl-dabrafenib, M8) Uptake of 6-CFL by OAT3 (% Control) ± SD
6-CFL only	NA	100 ± 12	100 ± 12	100 ± 13	100 ± 13
6-CFL + GSK2118436 or metabolite	0.027	120 ± 3.2	110 ± 7.3	110 ± 1.6	110 ± 6.3
	0.09	110 ± 7.4	110 ± 7.5	110 ± 6.6	120 ± 2.2
	0.3	110 ± 1.0	110 ± 6.3	120 ± 6.8	110 ± 0.70
	1	87 ± 8.2	91 ± 14	100 ± 5.5	92 ± 2.4
	2.7	69 ± 5.7	87 ± 6.2	85 ± 18	70 ± 9.8
	9	29 ± 6.4	59 ± 7.2	55 ± 15	28 ± 1.7
	30	9.9 ± 1.8	29 ± 3.2	22 ± 4.8	10 ± 0.61
	100	7.2 ± 1.3	13 ± 3.0	10 ± 1.3	8.2 ± 0.34
6-CFL + benzbromarone	None	6.7 ± 0.76	6.7 ± 0.76	7.6 ± 0.48	7.6 ± 0.48

IC50 Values for OAT1 and OAT3 Inhibition

Compound	IC50 (μM)	
	OAT1	OAT3
GSK2118436A	6.9	3.4
GSK2298683A (Carboxy-dabrafenib, M4)	a	9.0
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	29	7.3
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	10	3.4

Key:
Data are the mean ± standard deviation from 3 monolayers.
a = GSK2298683 inhibited human OAT1 in vitro by 65% at the highest test concentration of 100 μM. The amount of inhibition was not sufficient to calculate an IC50 value.

2.6.5.8.2.5. OCT2 阻害作用

Test Article: GSK2118436A, GSK2298683A, GSK2285403A, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.3

Report No.: 2014N220059_00 Study No.: XS-0547

Study System:	HEK293 cells expressing OCT2 (HEK293 cells transfected with a vector containing human OCT2 cDNA) and control cells (HEK293 cells transfected with vector only) were used. Prior to the initiation of experiments, cells were cultured in 75-cm^2 bottom flasks and subjected to passage every 3 to 4 days. The cells were seeded in Collagen I-Coated 24-well plates at a density of 2.4 to 2.6×10^5 cells/well and incubated in a CO_2 incubator (37°C, CO_2: 5%) for 2 days.
Method:	This study was designed to evaluate the ability of GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542 and GSK2298683 to inhibit the human renal transporter, OCT2. The inhibitory potency of GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542 and GSK2298683 was determined in vitro by measuring the transporter-mediated transport activity of the transporter in the presence or absence of GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542 or GSK2298683. These in vitro experiments were designed to determine the inhibitor potential of GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542 or GSK2298683, and where present determine the inhibitory constant (IC50 value). In the inhibition assay, after incubating the test article (GSK2118436A, GSK2298683A, GSK2285403A and GSK2167542A; 0.003 - 50 μM, cimetidine; 0.1 - 1000 μM) and [^{14}C]metformin (10 μM) with the transporter expressing cells, the cells were separated from the drug-containing buffer and washed before measuring their contents for transported radiolabeled probe substrate by liquid scintillation counting (LSC). These assays provide information on a potential interaction between the SLC transporter and GSK2118436, GSK2285403, GSK2167542 or GSK2298683.
Analysis:	Liquid scintillation counter
Data source:	Table 1

Compound	IC50 (μM)	Percent of control at highest concentration (%)
GSK2118436A	9.31 ± 2.45	21.3
GSK2298683A (Carboxy-dabrafenib, M4)	-	104.6
GSK2285403A (Hydroxy-dabrafenib, M7)	-	77.2
GSK2167542A (Desmethyl-dabrafenib, M8)	27.9 ± 3.3	33.2
Cimetidine	36.9 ± 5.4	3.3

Key:
IC50 value represents the mean ± SE. Average data obtained from triplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC50 values.

2.6.5.9. 薬物動態試験：In Vivo における代謝

2.6.5.9.1. 血漿中代謝物

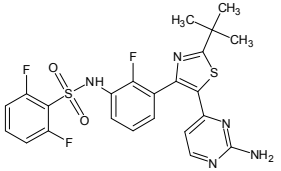
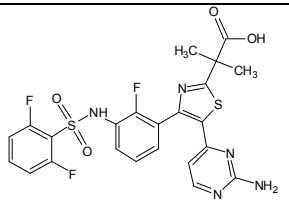
2.6.5.9.1.1. マウス

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00144/00 Study No.: 09DMM007

Species (Strain):	Mouse (CD1-*Foxn1^{nu}*)
Gender (M/F)/Number of Animals:	27F
Feeding Condition:	Ad libitum
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.2% Tween 80 (final pH 7.5)
Method of Administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	30
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	18.5
Matrixes:	Plasma
Analysis:	LSC, Radio-HPLC, HPLC-MS/MS
Data source:	Table 3

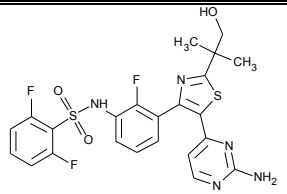
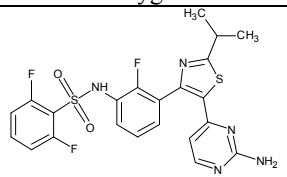
Metabolite ID	Proposed Structure/ Metabolite Description	% Plasma Radioactivity (ng eq. parent/g plasma)[a]					
		0.5h	2h	4h	8h	12h	24h[d]
Dabrafenib GSK2118436		26.8 (1332)	11.6 (907)	8.70 (528)	7.83 (296)	6.18 (137)	ND (ND)
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	 Oxidation to carboxylic acid	41.6 (2070)	58.1 (4535)	62.6 (3802)	69.1 (2609)	67.4 (1489)	ND (ND)

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00144/00 Study No.: 09DMM007

Metabolite ID	Proposed Structure/ Metabolite Description	% Plasma Radioactivity (ng eq. parent/g plasma)[a]					
		0.5h	2h	4h	8h	12h	24h[d]
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	 Mono-oxygenation	11.3 (562)	6.52 (509)	3.71 (225)	4.07 (154)	3.87 (85.4)	ND (ND)
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	 Oxidation and decarboxylation	11.7 (582)	16.1 (1255)	17.3 (1051)	14.1 (532)	14.6 (322)	ND (ND)
Total Quantified		91.3 (4546)	92.3 (7205)	92.3 (5607)	95.0 (3590)	92.1 (2033)	ND (ND)
Concentration (ng eq. parent/g Mouse Plasma)[b]		4957	7807	5897	3774	2129	16
% Overall Recovery[c]		99.6	100	97.1	99.9	96.4	ND

Key:
a = Percent 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 corrected for overall recovery.
c = % recovery of radioactivity following extraction, evaporation and reconstitution of plasma samples.
d = Due to low radioactivity, the radioactive components in the 24h plasma sample extract could not be quantified.
HPLC = High performance liquid chromatography.
LSC = Liquid scintillation counting.
MS = Mass spectrometry.
ND = Not detected.

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00144/00 Study No.: 09DMM007

Data source: Table 4

PK Parameters for Parent and Metabolites

Peak ID	Metabolite Structure	AUC0-t (µg.h/mL)	Cmax (µg/mL)	tmax (h)	Metabolite:Parent Ratio[a] (AUC0-t)
Dabrafenib GSK2118436	Parent	5.8	1.3	0.50	NA
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	Oxidation to carboxylic acid	34	4.5	2.0	5.9
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	Mono-oxygenation	2.9	0.56	0.50	0.50
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	Oxidation and decarboxylation	8.5	1.3	2.0	1.5

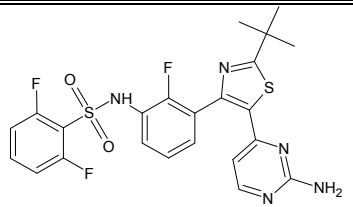
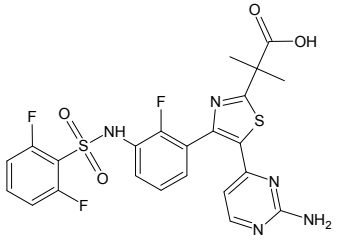
Key:
a = Ratio of metabolite to GSK2118436 AUC0-t., NA = Not applicable.

2.6.5.9.1.2. ラット

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4
Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F (Intact)
Feeding Condition:	Ad libitum
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	18.5
Matrixes:	Plasma/Urine/Bile/Feces/Liver
Analysis:	LSC, Radio-HPLC, HPLC-MSn
Data source:	Table 2

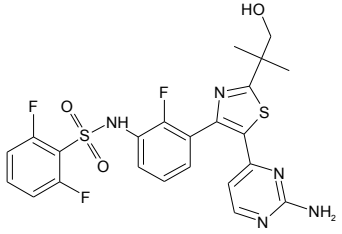
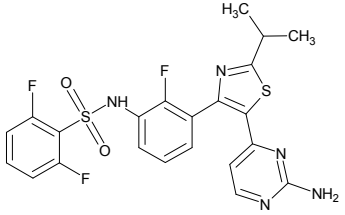
Metabolite ID	Metabolite Structure	% Radioactivity in Plasma[a] (ng eq. parent/g plasma)[b]					
		Male			Female		
		2h	4h	24h	2h	4h	24h
Dabrafenib GSK2118436		23.3 (340)	20.2 (321)	<LLQ (<LLQ)	26.2 (386)	10.9 (180)	3.5 (5.3)
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	 Oxidation	8.4 (122)	14.8 (235)	11.7 (4.6)	2.7 (39.2)	3.90 (64.9)	8.9 (13.4)

（続く）

2.6.5.9.1.2. ラット（続き）

Test Article: GSK2118436 (parent)

Location in CTD: 4.2.2.4
Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

Metabolite ID	Metabolite Structure	% Radioactivity in Plasma[a] (ng eq. parent/g plasma)[b]					
		Male			Female		
		2h	4h	24h	2h	4h	24h
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	 Oxidation	51.7 (753)	49.1 (781)	51.0 (19.9)	62.5 (919)	77.9 (1285)	69.0 (105)
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	 Oxidation and decarboxylation	3.6 (52.3)	4.1 (65.8)	<LLQ (<LLQ)	<LLQ (<LLQ)	<LLQ (<LLQ)	3.0 (4.5)
Total Quantified		87.0 (1268)	88.3 (1403)	62.7 (24.5)	91.4 (1344)	92.7 (1530)	84.3 (128)
Concentration (ng eq. parent/g plasma)[c]		1438	1548	24.4	1443	1662	153
% Overall Recovery[d]		100	96.5	100	97.0	100	91.1

Key:
a = Percent radioactivity recovered under each peak, corrected by the overall sample preparation recovery.
b = Expressed as ng eq. of GSK2118436 per g of plasma.
c = Total radioactivity concentrations in plasma expressed as ng eq. per g of plasma [Report RD2008/01676/00].
d = Percent recovery of radioactivity following solvent extraction, evaporation and reconstitution of plasma samples.
LLQ = Lower Limit of Quantitation.

（続く）

2.6.5.9.1.2. ラット（続き）

Test Article: GSK2118436B (mesylate salt)

Location in CTD: 4.2.2.4
Report No.: 2011N126179_00 Study No.: 11DMR045

Species:	Sprague Dawley Rat
Gender (M/F)/Number of Animals:	4M
Feeding Condition:	Ad libitum
Compound Dosed/Vehicle/Formulation:	GSK2118436B (micronized) in aqueous 0.5% HPMC (w/v)
Method of Dosing:	Oral gavage
Dose (mg/kg):	20
Sample (Whole Blood, Plasma, Serum, etc.):	Plasma
Analytes:	GSK2118436 and active metabolites
Assay:	UHPLC-MS/MS
Data source:	Table 1

Analyte		GSK2118436	GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7)	GSK2298683 (Carboxy-dabrafenib, M4)	GSK2167542 (Desmethyl-dabrafenib, M8)
PK Parameters	tmax (h)	1 [0.5 to 1]	2 [2.0 to 4.0]	2 [2.0 to 4.0]	4 [2.0 to 4.0]
	Cmax (µg/mL)	10.6 [9.4 to 11.8]	8.73 [7.03 to 10.9]	2.36 [1.02 to 2.90]	0.07 [0.03 to 0.09]
	AUC0-t (µg.h/mL)	22.1 [19.2 to 24.3]	42.4 [39.5 to 46.8]	19.9 [7.79 to 26.4]	0.39 [0.15 to 0.57]

Key:
tmax is the median value and [range] (n=4).
Cmax and AUC values are means and [range] (n=4).

（続く）

2.6.5.9.1.2. ラット（続き）

Test Article: GSK2118436A (micronized)

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2010/00052/00 Study No.: G09168

Species/Strain:	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v HPMC (K15M) and Tween 80 0.1% in deionized water
Method of Dosing:	Oral by gavage, once daily
Dose (mg/kg/day):	20, 200, 400
Duration of Dosing:	13 weeks
Sample:	Plasma
Assay:	HPLC-MS/MS
Data source:	Appendix 5 Table 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12

（続く）

2.6.5.9.1.2. ラット（続き）

Daily Dose (mg/kg/day)			Male			Female		
			20	200	400	20	200	400
GSK2118436	AUC0-t (µg.h/mL):	day 1	11.7 [9.01-15.1]	14.5 [13.8-14.9]	31.5 [19.8-42.0]	11.2 [6.32-16.1]	17.3 [14.9-18.7]	24.6 [8.35-40.9]
		Week 4	4.54 [2.81-6.11]	6.41 [5.24-7.31]	8.64 [6.97-10.9]	6.32 [4.71-8.62]	7.39 [3.87-9.87]	12.6 [7.32-21.1]
		Week 13	6.32 [3.19-9.41]	18.4 [15.2-22.8]	16.8 [15.0-17.9]	10.1 [8.73-12.3]	21.2 [11.2-30.9]	26.8 [21.9-36.6]
	Cmax (µg/mL):	day 1	1.42 [1.38-1.49]	1.46 [1.33-1.68]	1.76 [1.12-2.36]	1.78 [1.49-2.17]	1.95 [1.42-2.47]	1.76 [1.08-2.17]
		Week 4	0.840 [0.648-0.958]	0.924 [0.744-1.08]	0.824 [0.591-1.07]	1.48 [1.28-1.71]	1.36 [1.11-1.53]	1.75 [1.16-2.15]
		Week 13	1.16 [0.794-1.39]	1.94 [1.71-2.20]	1.69 [1.63-1.74]	1.93 [1.45-2.24]	5.83 [3.09-8.28]	3.19 [2.73-3.67]
	tmax (h):	day 1	4.00 [1.00-4.00]	4.00 [4.00-8.00]	4.00 [2.00-8.00]	1.00 [1.00-4.00]	4.00 [1.00-8.00]	2.00 [1.00-4.00]
		Week 4	2.00 [1.00-4.00]	2.00 [0.50-1.00]	4.00 [4.00-8.00]	1.00 [0.50-1.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-1.00]
		Week 13	2.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-2.00]	2.00 [1.00-2.00]	0.50 [0.50-1.00]	0.50 [0.50-1.00]
GSK2298683 Carboxy-dabrafenib (M4)	AUC0-t (µg.h/mL):	day 1	8.11 [7.65-8.41]	14.1 [11.2-18.2]	25.4 [22.9-30.0]	6.77 [3.41-13.3]	16.1 [9.48-23.8]	17.1 [7.81-22.7]
		Week 4	5.75 [3.76-7.70]	17.7 [9.69-24.5]	12.8 [6.90-16.9]	5.86 [2.38-8.26]	23.6 [7.10-51.6]	15.1 [11.4-18.2]
		Week 13	12.9 [8.06-20.0]	50.5 [30.7-62.3]	31.1 [20.3-39.6]	11.4 [7.36-13.9]	55.4 [21.9-98.3]	39.4 [25.7-48.6]
	Cmax (µg/mL):	day 1	0.617 [0.540-0.689]	0.971 [0.774-1.26]	1.90 [1.33-2.83]	0.366 [0.213-0.663]	1.26 [0.641-2.23]	1.36 [0.434-2.36]
		Week 4	0.466 [0.322-0.620]	1.25 [0.873-1.65]	0.916 [0.572-1.24]	0.469 [0.165-0.654]	1.62 [0.618-3.27]	0.999 [0.831-1.28]
		Week 13	0.902 [0.587-1.39]	2.72 [2.30-3.17]	1.67 [1.22-2.05]	0.870 [0.580-1.20]	4.67 [2.27-7.81]	2.41 [1.86-3.03]
	tmax (h):	day 1	8.00 [8.00-8.00]	8.00 [8.00-8.00]	24.00 [24.00-24.00]	8.00 [4.00-8.00]	8.00 [8.00-24.0]	24.0 [8.00-24.0]
		Week 4	8.00 [4.00-8.00]	4.00 [4.00-24.00]	8.00 [8.00-8.00]	4.00 [4.00-24.0]	4.00 [4.00-24.0]	8.00 [4.00-24.0]
		Week 13	4.00 [4.00-8.00]	24.00 [4.00-24.0]	8.00 [4.00-8.00]	4.00 [4.00-24.0]	2.00 [1.00-4.00]	2.00 [0.00-4.00]
GSK2285403 Hydroxy-dabrafenib (M7)	AUC0-t (µg.h/mL):	day 1	30.2 [28.1-32.9]	41.0 [33.1-52.9]	89.2 [54.4-113]	61.4 [43.0-85.8]	88.5 [82.3-95.5]	105 [53.3-142]
		Week 4	14.7 [10.9-18.2]	16.8 [10.1-23.1]	19.1 [16.2-24.5]	27.2 [22.3-30.2]	33.9 [18.1-46.0]	37.6 [33.3-45.8]
		Week 13	12.4 [7.66-15.3]	34.5 [25.8-43.0]	34.9 [32.3-39.8]	34.6 [27.7-45.3]	57.9 [32.7-74.7]	74.0 [49.1-112]
	Cmax (µg/mL):	day 1	2.65 [2.43-2.79]	3.59 [3.13-4.41]	5.16 [2.54-6.56]	5.01 [3.67-7.10]	6.67 [5.04-7.89]	5.98 [4.75-7.35]
		Week 4	1.45 [0.926-1.73]	1.51 [1.18-1.94]	1.58 [1.28-2.05]	2.56 [1.82-3.06]	3.15 [2.11-3.74]	2.76 [2.06-3.40]
		Week 13	1.30 [0.910-1.57]	2.72 [2.56-2.95]	2.58 [2.20-3.01]	2.97 [2.15-3.52]	8.41 [4.62-11.3]	5.51 [3.92-6.70]
	tmax (h):	day 1	4.00 [4.00-4.00]	8.00 [4.00-8.00]	8.00 [8.00-24.0]	4.00 [4.00-8.00]	8.00 [4.00-24.00]	8.00 [8.00-24.00]
		Week 4	4.00 [4.00-4.00]	4.00 [4.00-4.00]	8.00 [4.00-8.00]	2.00 [1.00-4.00]	4.00 [2.00-24.00]	4.00 [2.00-8.00]
		Week 13	4.00 [2.00-4.00]	4.00 [2.00-4.00]	4.00 [2.00-8.00]	4.00 [2.00-24.00]	2.00 [1.00-2.00]	2.00 [2.00-8.00]
GSK2167542 Desmethyl-dabrafenib (M8)	AUC0-t (µg.h/mL):	day 1	1.53 [0.995-1.88]	2.18 [1.74-2.47]	7.81 [3.67-10.3]	0.684 [0.508-0.895]	1.69 [1.61-1.76]	2.32 [2.04-2.73]
		Week 4	0.281 [0.150-0.358]	1.86 [0.949-2.35]	2.01 [0.375-3.31]	0.330 [0.256-0.404]	2.44 [1.06-4.67]	3.21 [2.09-5.01]
		Week 13	NC	1.50 [0.713-1.99]	0.621 [0.334-0.775]	0.130[a]	1.28 [0.598-2.23]	1.13 [0.829-1.36]
	Cmax (µg/mL):	day 1	0.121 [0.105-0.141]	0.202 [0.186-0.230]	0.670 [0.223-0.987]	0.078 [0.049-0.127]	0.144 [0.108-0.214]	0.207 [0.198-0.225]
		Week 4	0.059 [0.047-0.070]	0.279 [0.164-0.410]	0.283 [0.065-0.553]	0.113 [0.098-0.129]	0.488 [0.187-1.03]	0.346 [0.308-0.407]
		Week 13	0.016 [0.015-0.019]	0.106 [0.052-0.168]	0.034 [0.017-0.044]	0.020[b] [0.017-0.022]	0.121 [0.053-0.220]	0.065 [0.054-0.082]
	tmax (h):	day 1	8.00 [4.00-8.00]	4.00 [4.00-8.00]	24.00 [24.00-24.00]	4.00 [4.00-8.00]	8.00 [4.00-24.00]	24.0 [8.00-24.00]
		Week 4	2.00 [2.00-4.00]	4.00 [2.00-4.00]	4.00 [4.00-4.00]	2.00 [0.50-2.00]	2.00 [2.00-2.00]	2.00 [2.00-24.00]
		Week 13	4.00 [4.00-8.00]	24.00 [8.00-24.00]	8.00 [8.00-8.00]	14.0[b] [4.00-24.00]	2.00 [1.00-4.00]	2.00 [1.00-24.00]

Key:
tmax is the median value and [range] (n=3)., Cmax and AUC values are means and [range] (n=3).
NC: Not caluculated
a: n=1, b: n=2

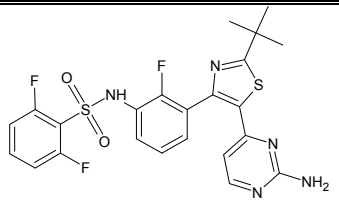
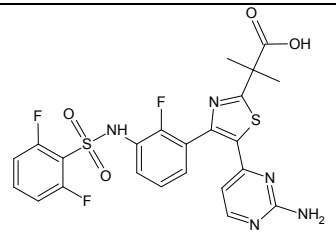
2.6.5.9.1.3. イヌ

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4
Report No.: 2011N111704_00 Study No.: 09DMM005

Species (Strain):	Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F (intact)
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	3.95
Matrixes:	Plasma/Feces (urine was not analyzed due to low levels of DRM (drug-related material)
Analysis:	LSC, Radio-HPLC, HPLC-MS^n
Data source:	Table 2

Quantification of the Major Radioactive Components in Reconstituted Dog Plasma Extracts

Metabolite ID	Metabolite Structure	% Radioactivity in Plasma[a] (ng eq. parent/g plasma)[b]							
		Male				Female			
		2h	4h	8h	24h[c]	2h	4h	8h	24h[c]
Dabrafenib GSK2118436		72.0 (702)	68.1 (364)	56.2 (48.9)	63.9 (273)	80.4 (470)	75.7 (314)	53.5 (50.8)	39.9 (44.8)
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	 Oxidation	ND (ND)	<LLQ (<LLQ)	<LLQ (<LLQ)	5.00 (21.6)	ND (ND)	ND (ND)	<LLQ (<LLQ)	<LLQ (<LLQ)

（続く）

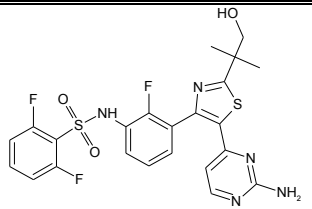
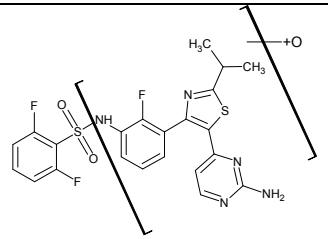
2.6.5.9.1.3. イヌ（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111704_00 Study No.: 09DMM005

Quantification of the Major Radioactive Components in Reconstituted Dog Plasma Extracts

Metabolite ID	Metabolite Structure	% Radioactivity in Plasma[a] (ng eq. parent/g plasma)[b]							
		Male				Female			
		2h	4h	8h	24h[c]	2h	4h	8h	24h[c]
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	 Oxidation	14.4 (141)	17.8 (94.9)	<LLQ (<LLQ)	20.4 (87.3)	14.3 (83.5)	17.6 (72.7)	24.9 (23.7)	<LLQ (<LLQ)
M26	 (Oxidation decarboxylation) and oxidation	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	7.00 (30.1)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	<LLQ (<LLQ)
Total Quantified[a,b]		86.4 (842)	85.9 (459)	56.2 (48.9)	96.3 (412)	94.7 (553)	93.3 (386)	78.4 (74.5)	39.9 (44.8)
Concentration (ng eq parent/g plasma)[d]		975	534	87.0	428	584	414	95.0	112
% Overall Recovery[e]		100	100	100	100	100	100	100	93.6

Key:
a = Percent radioactivity recovered under each peak, corrected by the overall sample preparation recovery.
b = Expressed as ng eq. of GSK2118436 per g of plasma.
c = Individual dog plasma samples (male MH01666, female FH01668).
d = Total radioactivity concentrations in plasma expressed as ng eq. per g of plasma [Report RD2009/00137/00].
e = Percent recovery of radioactivity following solvent extraction, evaporation and reconstitution of plasma samples.
LLQ = Lower Limit of Quantitation. ND = Not detected.

（続く）

Test Article: GSK2118436A (micronized)

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2008/01503/02 Study No.: G08218

Species/Strain:	Dog (Beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F (1 and 5 mg/kg/day), 5M/5F (50 mg/kg/day)
Vehicle/Formulation:	0.5% w/v HPMC (K15M) and Tween 80 0.1% in deionized water
Method of Dosing:	Oral by gavage, once daily
Dose (mg/kg/day):	1, 5, 50
Duration of Dosing:	up to 29 days
Sample:	Plasma
Assay:	HPLC-MS/MS
Data source:	Appendix 1 Table 1 - 2

Daily Dose (mg/kg/day)			Male			Female		
			1[a]	5[a]	50[b]	1[a]	5[a]	50[b]
GSK2118436	AUC0-t (µg.h/mL):	day 1	4.47 [3.62-5.07]	19.2 [15.2-23.6]	48.9 [23.5-72.4]	5.83 [1.60-11.2]	17.3 [8.68-31.7]	35.7 [17.2-51.3]
		day28	4.10 [3.34-4.68]	10.5 [8.32-14.4]	40.2 [26.4-46.8]	4.48 [2.86-7.44]	14.0 [7.35-21.4]	45.2 [21.0-74.5]
	Cmax (µg/mL):	day 1	1.13 [0.754-1.55]	3.69 [2.00-5.36]	8.87 [3.53-15.0]	1.21 [0.593-2.09]	3.23 [1.57-5.53]	6.58 [4.45-9.11]
		day28	0.893 [0.599-1.04]	2.73 [1.49-3.87]	8.41 [4.88-11.4]	0.841 [0.727-0.904]	2.62 [1.51-3.21]	6.85 [4.28-9.06]
	tmax (h):	day 1	1.00 [1.00-1.00]	2.00 [1.00-2.00]	1.00 [0.50-4.00]	1.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-2.00]
		day28	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-4.00]	1.00 [1.00-1.00]	1.00 [1.00-2.00]	1.00 [1.00-1.00]
GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7)	AUC0-t (µg.h/mL):	day 1	0.950 [0.554-1.15]	6.55 [3.42-11.6]	17.2 [11.5-25.5]	1.08 [0.403-1.59]	6.15 [2.45-12.1]	13.5 [8.49-21.9]
		day28	1.00 [0.847-1.15]	2.91 [1.83-4.37]	16.3 [11.4-26.7]	1.03 [0.885-1.29]	4.55 [2.79-6.97]	20.1 [12.5-28.8]
	Cmax (µg/mL):	day 1	0.162 [0.107-0.198]	0.927 [0.447-1.82]	1.85 [0.760-2.90]	0.145 [0.131-0.153]	0.539 [0.297-0.782]	1.49 [0.860-2.55]
		day28	0.144 [0.117-0.186]	0.420 [0.274-0.674]	2.20 [1.49-3.77]	0.137 [0.119-0.155]	0.538 [0.348-0.699]	1.75 [1.34-1.97]
	tmax (h):	day 1	2.00 [2.00-4.00]	4.00 [2.00-4.00]	4.00 [2.00-24.00]	2.00 [1.00-2.00]	4.00 [2.00-4.00]	4.00 [2.00-8.00]
		day28	2.00 [1.00-2.00]	2.00 [1.00-2.00]	2.00 [1.00-4.00]	2.00 [1.00-2.00]	2.00 [2.00-4.00]	2.00 [1.00-4.00]

Key:
tmax is the median value and [range].
Cmax and AUC values are means and [range].
a: n=3
b: n=5
One of the 5 male animals at 50 mg/kg/day had an episode of emesis prior to the 24-hour timepoint.

（続く）

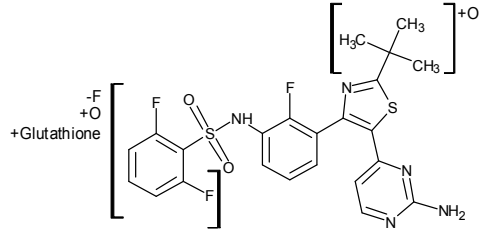
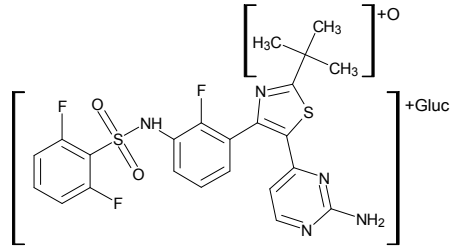
2.6.5.9.2. 単離肝臓における代謝（in situ 代謝）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00153/01 Study No.: 08DMM101

Test System:	In situ
Method:	Isolated perfused rat liver dosed with [^{14}C]GSK2118436, nominally eq. to 9 mg/kg
Vehicle/Formulation:	Dimethylsulfoxide
Matrixes:	Bile
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	111.2
Analysis:	LSC, Radio-HPLC, HPLC-MS^n
Data source:	Table 1

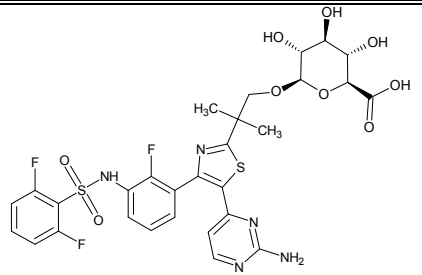
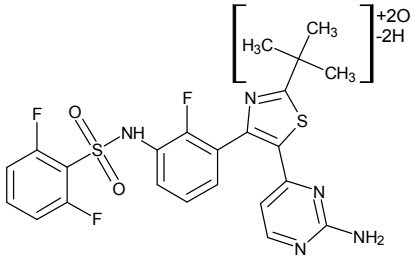
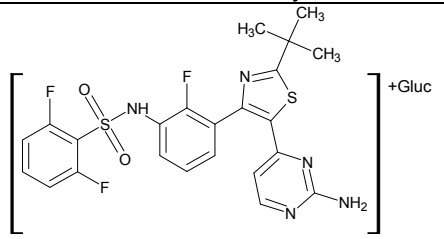
Metabolite ID	Proposed Structure/Metabolite Description
M1	 Di-oxidation, glutathione conjugation, loss of fluorine
M2	 Oxidation, N-glucuronidation

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00153/01 Study No.: 08DMM101

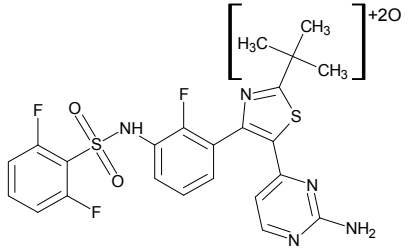
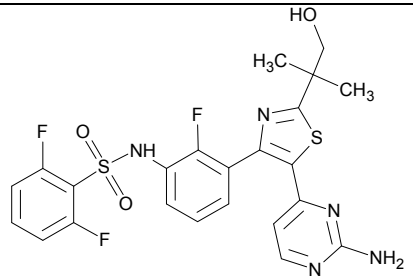
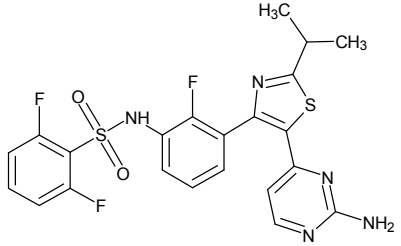
Metabolite ID	Proposed Structure/Metabolite Description
M3	 Oxidation, glucuronidation
Carboxyl-dabrafenib GSK2298683 (M4)	 Oxidation to a carboxylic acid
M5	 N-glucuronidation
A	Unknown

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00153/01 Study No.: 08DMM101

Metabolite ID	Proposed Structure/Metabolite Description
M6	 Di-oxidation
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	 Oxidation
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	 Oxidation and decarboxylation

2.6.5.9.3. 尿糞及び胆汁中代謝物

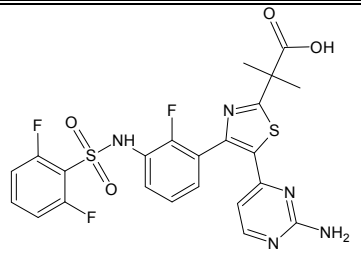
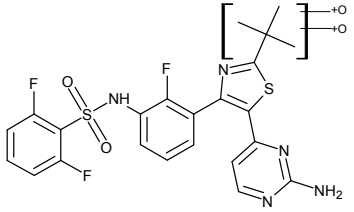
2.6.5.9.3.1. ラット

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

Species (Strain):	Rat (Sprague Dawley)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F (Intact); 3M (BDC)
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	18.5
Matrixes:	Plasma/Urine/Bile/Feces/Liver
Analysis:	LSC, Radio-HPLC, HPLC-MS^n

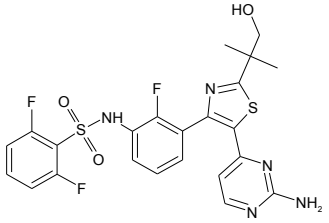
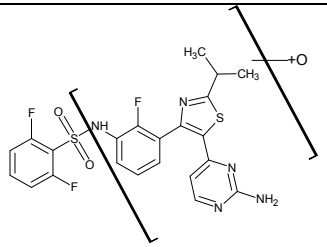
Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Urine[a] (Mean % Administered Dose)[b]	
		Intact Female	BDC Male
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	 Oxidation	4.9 (0.11)	2.6 (0.12)
M6	 Oxidation	24.6 (0.54)	57.8 (2.17)

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Urine[a] (Mean % Administered Dose)[b]	
		Intact Female	BDC Male
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	 Oxidation	40.0 (0.93)	4.4 (0.17)
M26	 (Oxidation-decarboxylation) and oxidation	9.9 (0.22)	0.4 (0.02)
Total Quantified[a,b]		79.4 (1.80)	65.2 (2.47)
% Dose in Sample Analyzed[c]		2.21	3.80
% Dose in Total Sample[d]		3.09	4.22
% Centrifugation Recovery[e]		97.7	97.8

Key:
a = Mean percent radioactivity recovered under each peak, corrected for centrifugation recovery for urine.
b = Mean percent of administered dose recovered under each peak, corrected for centrifugation recovery for urine.
c = Mean percent of dose in (pooled) samples used for profiling, corrected for centrifugation recovery for urine.
d = Mean percent of dose excreted via urine [Report RD2008/01676/00].
e = Mean percent recovery of radioactivity following centrifugation for urine.

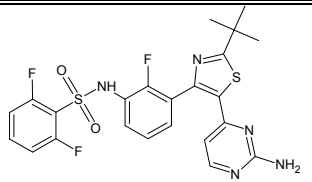
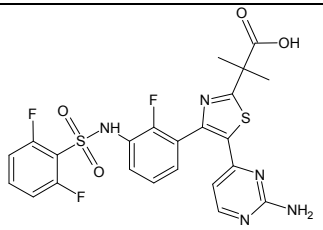
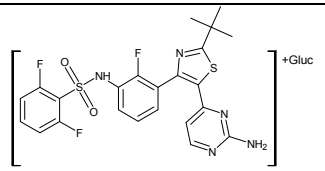
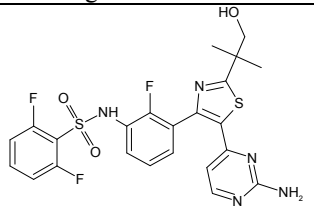
（続く）

2.6.5.9.3.1. ラット（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

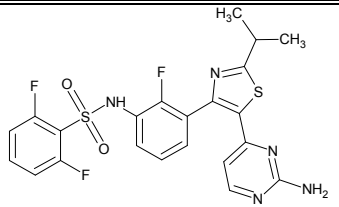
Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Feces[a] (Mean % Administered Dose)[b]		
		Intact Male	Intact Female	BDC Male
Dabrafenib GSK2118436		64.0 (59.1)	64.8 (57.7)	86.4 (55.3)
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	 Oxidation	2.2 (2.0)	1.7 (1.5)	ND (ND)
M5	 N-glucuronidation	ND (ND)	2.3 (2.0)	ND (ND)
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	 Oxidation	12.5 (11.6)	13.2 (11.8)	9.6 (5.9)

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Feces[a] (Mean % Administered Dose)[b]		
		Intact Male	Intact Female	BDC Male
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	 Oxidation and decarboxylation	14.5 (13.4)	8.4 (7.6)	1.6 (1.0)
Total Quantified[a,b]		93.1 (86.1)	90.4 (80.6)	97.7 (62.2)
% Dose in Sample Analyzed[c]		91.7	87.6	63.7
% Dose in Total Sample[d]		92.9	90.2	64.4
% Overall Recovery[e]		99.2	98.2	99.9

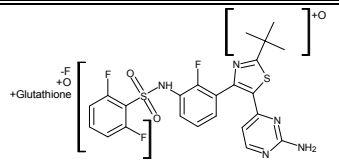
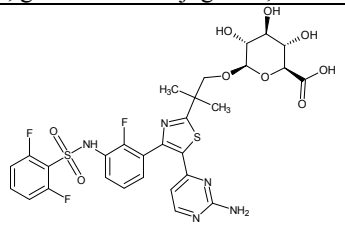
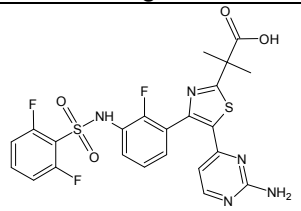
Key:
a = Mean percent radioactivity recovered under each peak, corrected for overall sample preparation recovery for feces.
b = Mean percent of administered dose recovered under each peak, corrected for overall sample preparation recovery for feces.
c = Mean percent of dose in (pooled) samples used for profiling, corrected for overall sample preparation recovery for feces.
d = Mean percent of dose excreted via feces [Report RD2008/01676/00].,
e = Mean percent recovery of radioactivity following solvent extraction, evaporation and reconstitution for feces.
ND = Not detected.

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Bile[1] (Mean % Administered Dose)[2]
		BDC Male
M1	 Oxidation, glutathione conjugation, loss of fluorine	4.0 (1.3)
M3	 Oxidation and glucuronidation	19.9 (5.7)
Carboxy-dabrafenib[3] GSK2298683 (M4)	 Oxidation	26.0 (8.3)

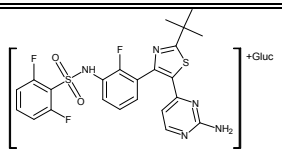
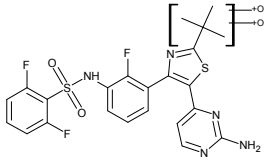
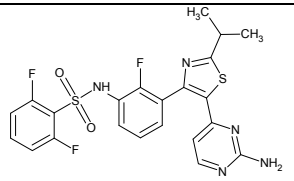
（続く）

2.6.5.9.3.1. ラット（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111703_00 Study No.: 08DMM114

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Bile[1] (Mean % Administered Dose)[2]
		BDC Male
M5	 N-glucuronidation	5.8 (1.7)
M6	 Oxidation	10.9 (3.6)
Desmethyl-dabrafenib[4] GSK2167542 (M8)	 Oxidation and decarboxylation	6.2 (2.0)
Total Quantified[1,2]		72.8 (22.7)
% Dose in Sample Analyzed[5]		31.2
% Dose in Total Sample[6]		32.2
% Centrifugation Recovery[7]		100

Key:
1 = Mean percent radioactivity recovered under each peak, corrected for centrifugation recovery for bile.
2 = Mean percent of administered dose recovered under each peak, corrected for centrifugation recovery for bile.
3 = M4 was determined to be identical to the synthetic standard GSK2298683 based on chromatographic retention time, accurate mass and MS/MS fragmentation patterns.
4 = M8 was determined to be identical to the synthetic standard GSK2167542 based on chromatographic retention time, accurate mass and MS/MS fragmentation patterns.
5 = Mean percent of dose in (pooled) samples used for profiling, corrected for centrifugation recovery for bile.
6 = Mean percent of dose excreted via bile [Report RD2008/01676/00]., 7 = Mean percent recovery of radioactivity following centrifugation for bile.

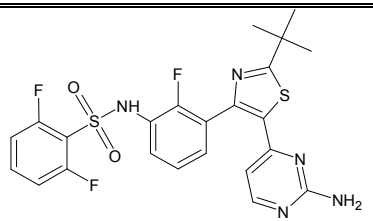
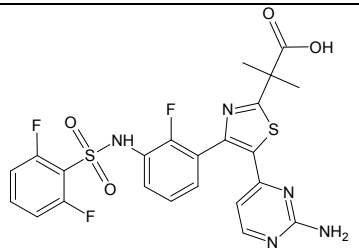
2.6.5.9.3.2. イヌ

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4
Report No.: 2011N111704_00 Study No.: 09DMM005

Species (Strain):	Dog (beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F (intact)
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.1% Tween 80
Method of Administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	3.95
Matrixes:	Plasma/Feces (urine was not analyzed due to low levels of DRM (drug-related material)
Analysis:	LSC, Radio-HPLC, HPLC-MS^n

Quantification of Radio-Metabolites in Pooled Fecal Extracts from Dogs

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Feces[1] (Mean % Administered Dose)[2]	
		Male	Female
Dabrafenib GSK2118436		91.9 (92.3)	93.2 (95.1)
Carboxy-dabrafenib[3] GSK2298683 (M4)	 Oxidation	0.63 (0.64)	0.81 (0.84)

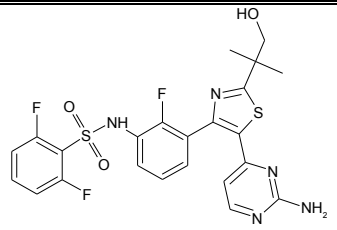
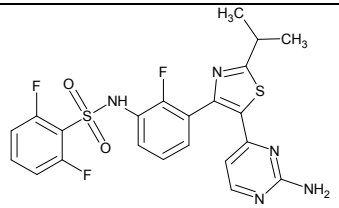
（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N111704_00 Study No.: 09DMM005

Quantification of Radio-Metabolites in Pooled Fecal Extracts from Dogs

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mean % Radioactivity in Feces[1] (Mean % Administered Dose)[2]	
		Male	Female
Hydroxy-dabrafenib[4] GSK2285403 (M7)	 Oxidation	1.36 (1.37)	1.37 (1.41)
Desmethyl-dabrafenib[5] GSK2167542 (M8)	 Oxidation and decarboxylation	1.54 (1.54)	1.43 (1.48)
Total Quantified[1,2]		95.4 (95.9)	96.8 (98.8)
% Dose in Sample Analyzed[6]		98.6	101
% Dose in Total Sample[7]		101	103
% Overall Recovery[8]		98.2	98.4

Key:
1 = Mean percent radioactivity recovered under each peak, corrected for overall sample preparation recovery for feces.
2 = Mean percent of administered dose recovered under each peak, corrected for overall sample preparation recovery for feces.
3 = M4 was determined to be identical to the synthetic standard GSK2298683 based on chromatographic retention time, accurate mass and MS/MS fragmentation patterns.
4 = M7 was determined to be identical to the synthetic standard GSK2285403 based on chromatographic retention time, accurate mass and MS/MS fragmentation patterns.
5 = M8 was determined to be identical to the synthetic standard GSK2167542 based on chromatographic retention time, accurate mass and MS/MS fragmentation patterns.
6 = Mean percent of dose in (pooled) samples used for profiling, corrected for overall sample preparation recovery for feces.
7 =Mean percent of dose excreted via feces [Report RD2009/00137/00].
8 = Mean percent recovery of radioactivity following solvent extraction, evaporation and reconstitution for feces.

2.6.5.10. 薬物動態試験：In vitro における代謝

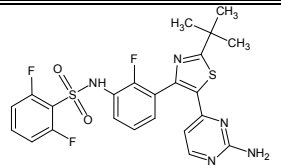
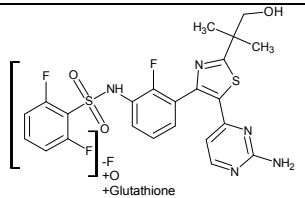
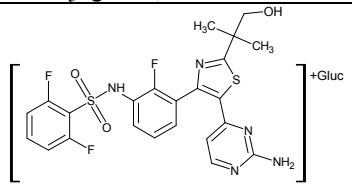
2.6.5.10.1. 肝細胞による代謝

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00471/00 Study No.: 08DMM100

Species/Study System: Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human hepatocytes
Radionuclide: ^{14}C
Specific Activity (μCi/mg): 111.2
Method: [^{14}C]GSK2118436 (20 μM) was incubated with hepatocytes for 6 or 24h
Analysis: LSC, radio-HPLC, HPLC-MS^n

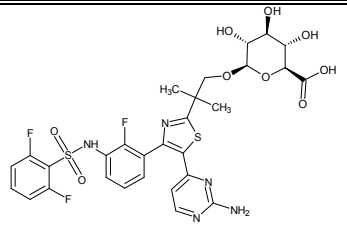
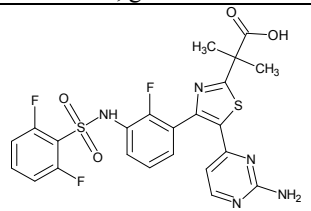
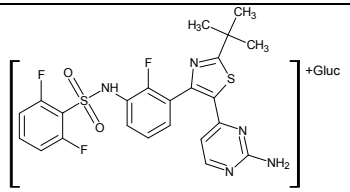
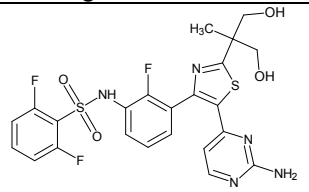
Metabolite ID	Metabolite Structure	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
Dabrafenib GSK2118436		✓	✓	X	✓	X	✓
M1	 Oxidation, glutathione conjugation, loss of fluorine	X	✓	X	X	X	X
M2	 Oxidation, N-glucuronidation	X	✓	✓	X	X	✓

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00471/00 Study No.: 08DMM100

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
M3	 Oxidation, glucuronidation	X	✓	✓	✓	✓	✓
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	 Oxidation	✓	✓	✓	✓	✓	✓
M5	 N-glucuronidation	X	✓	✓	✓	X	✓
M6	 Oxidation	✓	✓	✓	✓	✓	X

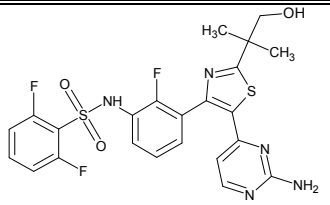
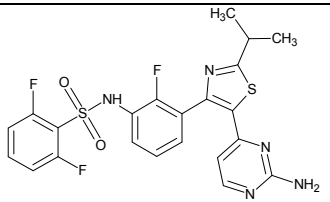
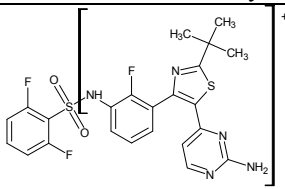
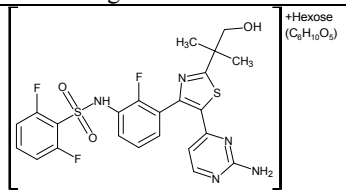
（続く）

2.6.5.10.1. 肝細胞による代謝（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00471/00 Study No.: 08DMM100

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	 Oxidation	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	 Oxidation and decarboxylation	✓	✓	✓	X	✓	✓
M9	 N-glucuronidation	X	X	X	✓	X	✓
M10	 Oxidation, hexose conjugation	X	X	X	X	X	✓

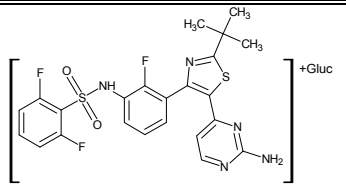
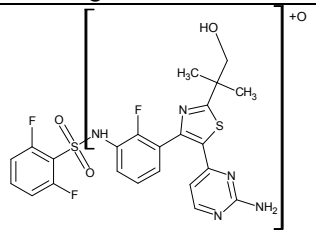
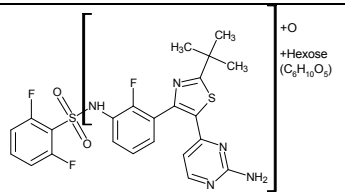
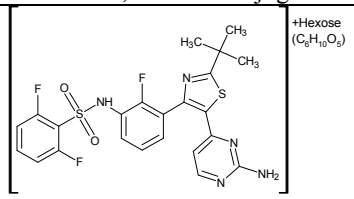
（続く）

2.6.5.10.1. 肝細胞による代謝（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00471/00 Study No.: 08DMM100

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
M11	 N-glucuronidation	X	X	X	X	X	✓
M12	 Oxidation	X	✓	X	X	✓	✓
M13	 Oxidation, Hexose conjugation	X	X	X	X	X	✓
M14	 N-Hexose conjugation	X	X	X	X	X	✓

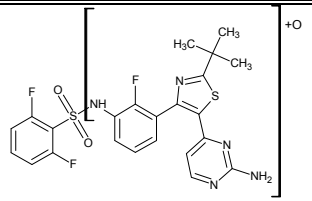
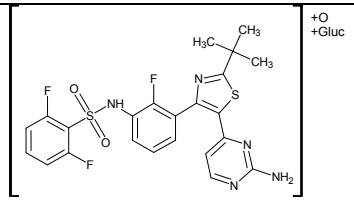
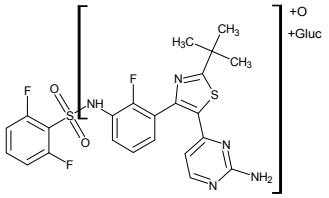
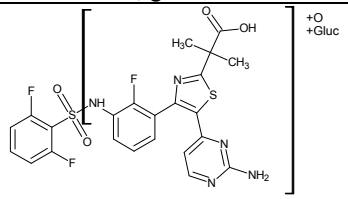
（続く）

2.6.5.10.1. 肝細胞による代謝（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00471/00 Study No.: 08DMM100

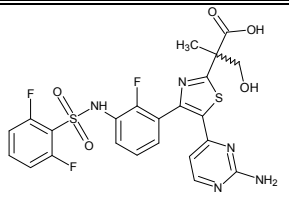
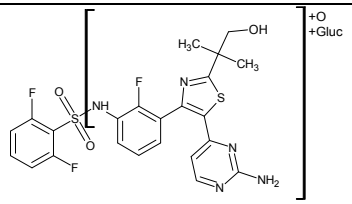
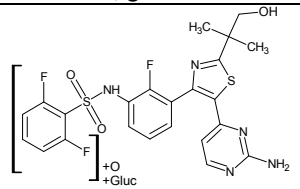
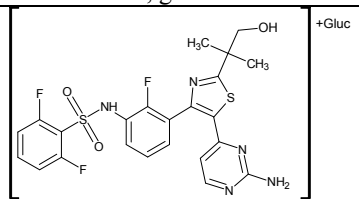
Metabolite ID	Metabolite Structure	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
M15	 Oxidation	✓	✓	X	✓	X	X
M16	 Oxidation, glucuronidation	X	X	X	✓	X	X
M17	 Oxidation, glucuronidation	X	X	X	✓	X	X
M18	 Oxidation, glucuronidation	X	X	X	X	✓	X

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00471/00 Study No.: 08DMM100

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
M19	 Oxidation	X	X	X	X	✓	X
M20	 Oxidation, glucuronidation	X	X	X	X	✓	X
M21	 Oxidation, glucuronidation	X	X	X	X	✓	X
M22	 Oxidation, glucuronidation	X	X	X	X	✓	X

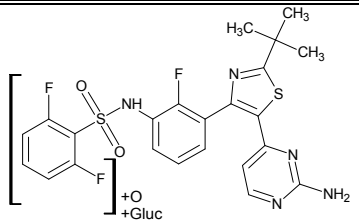
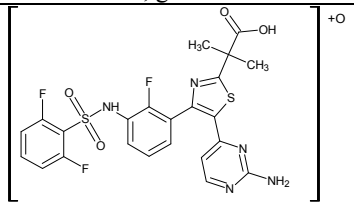
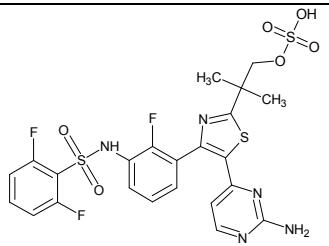
（続く）

2.6.5.10.1. 肝細胞による代謝（続き）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00471/00 Study No.: 08DMM100

Metabolite ID	Metabolite Structure	Mouse	Rat	Rabbit	Dog	Monkey	Human
M23	 Oxidation, glucuronidation	X	X	X	X	✓	X
M24	 Oxidation	X	X	✓	X	X	X
M25	 Oxidation, sulfate conjugation	X	X	✓	X	X	X

Key:
✓ = Detected.
X = Not detected.

2.6.5.10.2. ヒト肝ミクロソームによる代謝

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00061/00 Study No.: 08DMM111

Species/Study System: Human liver microsomes

Radionuclide: ^{14}C

Specific Activity (μCi/mg): 111

Method: Incubations contained pooled human liver microsomes (0.5 mg total protein), 0.1 mL of either NADPH regenerating system or 2% sodium bicarbonate solution as a negative control and [^{14}C]GSK2118436 (10 μM) at 37°C for up to 60 minutes. Incubations were also conducted in an identical manner with [^{14}C]acetaminophen (10 μM) as a positive control.

Analysis: Sample filtration, radiometric analysis

	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
GSK2118436	0	0	39.8 ± 3.7	55.4 ± 3.0	39.8	55.4
Acetaminophen Control	NA[1]	17.2 ± 2.5	NA[1]	242 ± 13.3	NA[1]	225

Key:

1 = Acetaminophen control incubations were performed for 60 minutes only.

2.6.5.10.3. 代謝酵素の同定

2.6.5.10.3.1. GSK2118436

Test Article: GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00079/00 Study No.: 08DMM113

Study System: Human Liver Microsomes and Supersomes™

Method: Test 1: 0.5 μM GSK2118436A was incubated with either 0.5 mg/mL human liver microsomes (HLM) or 20 pmol/mL of expressed CYP enzymes in the absence and presence of a NADPH regenerating system at 37°C.

Test 2: 0.5 μM GSK2118436A was incubated with 0.5 mg/mL human liver microsomes in the absence and presence of the selective CYP3A4 inhibitor azamulin (5 μM final concentration) and in the absence and presence of a NADPH regenerating system at 37°C in a shaking water bath.

In both tests, at 0, 3, 6, 9, 12, 18, 30 minutes, an aliquot of the incubation mixture was removed and the reaction terminated by adding an equal volume of acetonitrile. In addition, control incubations were also performed in the absence of test compound.

Analysis: HPLC-MS/MS

Intrinsic Clearance of GSK2118436 in Recombinant CYP Enzymes

CYP Enzyme	Clint[a,b] (mL/min/pmole)	CLi[c]RAF[d] (pmole/mg protein)	Scaled CLint (mL/min/mg protein)	Percent to Total Scaled CLint of CYP450
CYP1A2	0.0008	6.1	0.005	1.9%
CYP2B6	0.0006	30	0.018	6.9%
CYP2C8	0.0025	59	0.147	56%
CYP2C9	0.0017	16	0.027	10%
CYP2C19	0.0011	3.7	0.004	1.5%
CYP2D6	0.0004	1.3	0.001	0.4%
CYP3A4	0.0022	27	0.060	23%

Notes:

a = Clint: Intrinsic clearance (mL/min/mg protein) in microsomes was calculated using the following formula: $\mathrm{CliHLM} = \frac{\text{rate}}{\text{min}} \times \frac{\text{mL}}{\text{0.5 mg protein}}$

b = Clint: Intrinsic clearance (mL/min/mg protein) in supersomes was calculated using the following formula: $\mathrm{CliCYP} = \frac{\text{rate}}{\text{min}} \times \frac{\text{mL}}{\text{pmol CYP inc.}}$

c = CLi: Rate of CYP metabolism for GSK2118436A as determined from the slope of the log transformed concentration time curve using the software package Grafit Version 5.0.12 (Erithacus Software Ltd).

d = RAF: Relative activity factor determined for each individual CYP in a specific lot of human liver microsomes.

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2010/00233/01 Study No.: 09DMM038

Study System: Human Liver Microsomes, Supersomes™ and Insect Control Supersomes

Method: Test 1: [^{14}C]GSK2118436 (5 µM) was incubated with pooled human liver microsomes (1.0 mg/mL protein) in the absence and presence of a NADPH regenerating system for 8 minutes at 37°C in a shaking water bath.
Test 2: [^{14}C]GSK2118436 (5 µM) was incubated with Supersomes™ containing overexpressed individual CYP enzymes (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A4 at 300 pmol/mL) for 8 minutes at 37°C in a shaking water bath.
Test 3: [^{14}C]GSK2118436 (5 µM) was incubated with pooled human liver microsomes (1.0 mg/mL protein) in the absence and presence of selective CYP inhibitors: 5 µM azamulin (3A4), 10 µM sulphaphenazole (2C9), 1 µM quinidine (2D6), 1 µM montelukast (2C8), 5 µM N-3-benzylnirvanol (2C19) and 10 µM furafylline (1A2) for 8 minutes at 37°C in a shaking water bath.
In all tests, control incubations were also performed in the absence of microsomes, in the absence of a NADPH regenerating system and in the absence of test compound.
Test 4: Incubations were performed for 8 minutes in Supersomes™ containing overexpressed individual enzymes of either CYP2C8 or CYP3A4 (60 pmol/mL) to determine the kinetic parameters of [^{14}C]GSK2118436 metabolism. A final concentration range of 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 40 and 50 µM [^{14}C]GSK2118436 was used in the incubations. Appropriate amounts of insect control protein were added to each incubation such that the protein concentration was maintained at a constant amount in all incubations.

Radionucleotide: ^{14}C

Specific Activity: 59.2 mCi/mmol

Analysis: Radio-HPLC, HPLC-MS

Metabolite ID	HLM-NCF	HLM	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
GSK2118436	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
GSK2298683[a] (Carboxy-dabrafenib, M4)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	✓
GSK2285403[a] (Hydroxy-dabrafenib, M7)	NA	✓	NA	✓	✓	✓	NA	✓
M15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	✓
M27	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	✓

Key:
a = M4 and M7 were determined to be identical to the synthetic standard GSK2298683 and GSK2285403, respectively, based on chromatographic retention time, accurate mass and MS/MS fragmentation patterns from tandem mass spectrometry.
✓ = Detected by HPLC with radio-detection and/or HPLC-MS^n., NA = No associated significant radio-peak.

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2010/00233/01 Study No.: 09DMM038

Inhibition of GSK2118436 Metabolism in Human Liver Microsomes by Selective CYP Inhibitors

Inhibitor	Mean % Inhibition GSK2285403 (Hydroxy-dabrafenib, M7)
Furafylline (10 µM) / CYP1A2	0
Montelukast (1 µM) / CYP2C8	35
Sulphaphenazole (10 µM) / CYP2C9	3
N-3-Benzylnirvanol (5 µM) / CYP2C19	0
Quinidine (1 µM) / CYP2D6	0
Azamulin (5 µM) / CYP3A4	20

Total % Contribution of Individual CYP to GSK2118436 Metabolism and Total % Inhibition of GSK2118436 Metabolism by Selective CYP Inhibitors

CYP	% CYP Contribution[a]	% Total Inhibition by Selective CYP Inhibitors[b]
1A2	0	0
2C8	67	35
2C9	4.0	2.8
2C19	5.0	0
2D6	0	0
3A4	24	20

Key:
a = Values represent the normalized (scaled) rates of total metabolite formation (expressed as a percentage) of individual CYPs with respect to the total normalized metabolite rates.
b = Values represent the inhibition of total metabolite production in the presence of inhibitor expressed as a percentage of total metabolite production in the absence of inhibitor.

2.6.5.10.3.2. 代謝物

Test Article: GSK2298683A, GSK2285403B, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: 2011N129873_00 Study No.: 11DMM058

Study System:	Pooled Human Liver Microsomes (PHLM) (mixed gender of 15 livers), Pooled Human Liver Cytosol (mixed gender 200 livers) and recombinant CYP450 enzymes (Supersomes™)
Method:	Incubations in PHLM and recombinant expressed CYP450 enzymes were performed at 0.5 µM test compound and 0.5 mg/mL human liver microsomes or 20 pmol/mL of CYP450 enzymes and in the presence of a NADPH regenerating system at 37°C. Samples were removed from the incubations after 0, 3, 6, 9, 12, 18 and 30 minutes. Human liver cytosol reactions were performed with GSK2285403 to determine any potential involvement of ADH and ALDH in the metabolism of GSK2285403 (M7) following incubation of test compound at 10 or 20 µM in the presence and absence of co-factor (NAD) or selective ADH and ALDH inhibitors 4-methylpyrazole (4-MP) and disulfiram. Incubations were performed over a time course of 0, 10, 20, 30, 60, 120 and 180 minutes at 37°C.
Salt Form:	Not applicable as metabolites were used.
Analysis:	HPLC-MS/MS

Intrinsic Clearance - Recombinant CYP Enzyme Incubations

Compound	CYP Enzyme	CLint (mL/min/pmole)	CLiaISEF (pmole/mg protein)	CYP Abundance	Scaled CLint (mL/min/mg protein)	Percent to Total Scaled CLint of CYP450
Carboxy-dabrafenib GSK2298683 (M4)	CYP1A2	<0.0003	0.14	52	<0.009	0%
	CYP2B6	<0.0003	0.77	34	<0.009	0%
	CYP2C8	<0.0003	0.92	59	<0.009	0%
	CYP2C9	<0.0003	0.17	89	<0.009	0%
	CYP2C19	<0.0003	0.19	20	<0.009	0%
	CYP2D6	<0.0003	0.13	10	<0.009	0%
	CYP3A4	<0.0003	0.25	121	<0.009	0%
Hydroxy-dabrafenib GSK2285403 (M7)	CYP1A2	<0.0003	0.14	52	<0.009	0%
	CYP2B6	<0.0003	0.77	34	<0.009	0%
	CYP2C8	<0.0003	0.92	59	<0.009	0%
	CYP2C9	<0.0003	0.17	89	<0.009	0%
	CYP2C19	<0.0003	0.19	20	<0.009	0%
	CYP2D6	<0.0003	0.13	10	<0.009	0%
	CYP3A4	0.00045	0.25	121	0.014	100%

（続く）

2.6.5.10.3.2. 代謝物（続き）

Test Article: GSK2285403A, GSK2298683B, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.4

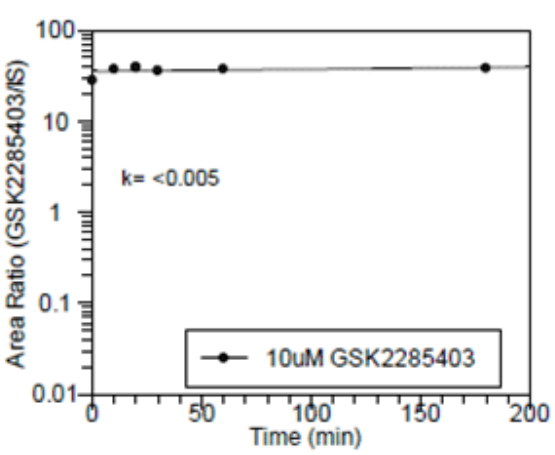
Report No.: 2011N129873_00 Study No.: 11DMM058

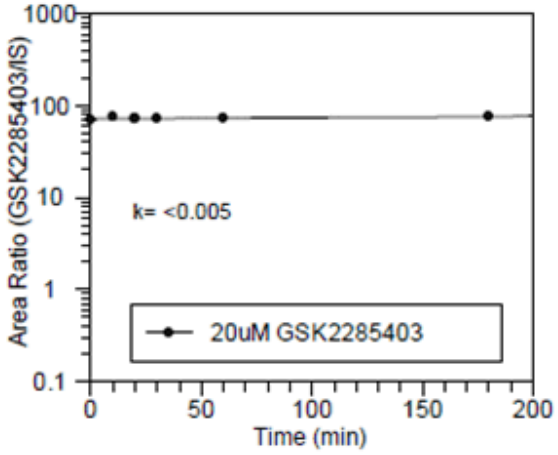
Intrinsic Clearance - Recombinant CYP Enzyme Incubations

Compound	CYP Enzyme	CLint (mL/min/pmole)	CLi[a]ISEF (pmole/mg protein)	CYP Abundance	Scaled CLint (mL/min/mg protein)	Percent to Total Scaled CLint of CYP450
Desmethyl-dabrafenib GSK2167542 (M8)	CYP1A2	<0.0003	0.14	52	<0.009	0%
	CYP2B6	<0.0003	0.77	34	<0.009	0%
	CYP2C8	<0.0003	0.92	59	<0.009	0%
	CYP2C9	0.00032	0.17	89	0.0048	9.6%
	CYP2C19	0.0029	0.19	20	0.011	22%
	CYP2D6	<0.0003	0.13	10	<0.009	0%
	CYP3A4	0.0011	0.25	121	0.034	69%

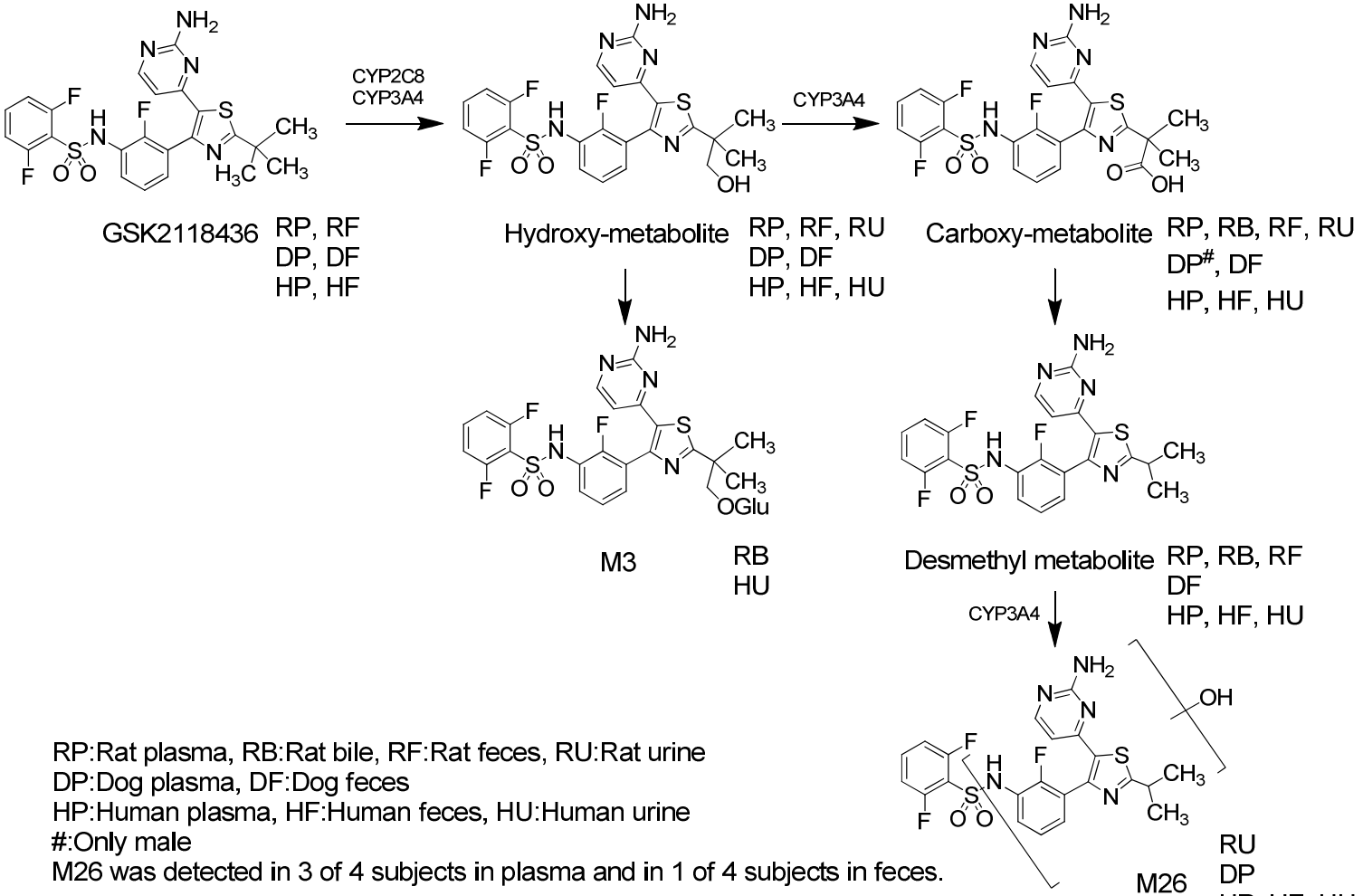
Key:
a = CLi: Rate of CYP metabolism for GSK compound.

Rate constant for the loss of hydroxy-dabrafenib (GSK2285403, M7) over time in Human Liver Cytosol





2.6.5.11. 推定代謝経路



RP:Rat plasma, RB:Rat bile, RF:Rat feces, RU:Rat urine
DP:Dog plasma, DF:Dog feces
HP:Human plasma, HF:Human feces, HU:Human urine
#:Only male
M26 was detected in 3 of 4 subjects in plasma and in 1 of 4 subjects in feces.

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

Test Article: GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2008/01428/00 Study No.: 08DMM028

Study System: Human hepatocytes were obtained from CellzDirect™ (Pittsboro, NC) as cultured monolayers on a collagen substratum with a Matrigel overlay.

Method: Pre-warmed duplicate culture medium solutions containing GSK2118436 (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10, 30, 50 and 100 μM), omeprazole (50 μM), phenytoin (50 μM) or rifampicin (10 μM) were added to human hepatocytes. Hepatocytes were also exposed to solvent control in quadruplicate. All cells were then incubated with change of drug/control once daily for 48h. At the end of the incubation period, the culture medium was removed, cells were rinsed with ice-cold PBS then lysed and stored at -80°C for subsequent RNA extraction. Total RNA was extracted by column extraction using a Promega SV 96 Total RNA Isolation System. Genomic DNA was removed from the samples using DNase provided in the kit. cDNA was prepared by performing reverse transcription using an oligo (dT)12-18 primer and catalyzed by Superscript II enzyme. The plate was incubated at 42°C for 50 minutes followed by 70°C for 10 minutes. The specific mRNA level was quantitatively detected for the following genes: CYP1A2, 2B6, 3A4 and the housekeeping gene, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH).

Mean Effects of GSK2118436 and Prototypical CYP Inducers on the mRNA Levels of Cytochrome P450s

Treatment	Mean Effect on mRNA Level (Mean Ratio of Treated Over Control and % Induction Relative to the Prototypic Inducer)					
	CYP1A2[a]		CYP2B6[b]		CYP3A4[b]	
	Ratio	%	Ratio	%	Ratio	%
0.1% DMSO	1.00	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
0.1 μM GSK2118436	0.82	<1	1.1	2.5	2.2	7.7
0.3 μM GSK2118436	0.70	<1	1.1	<1	2.5	8.8
1.0 μM GSK2118436	0.84	<1	2.6	18	8.1	33
3.0 μM GSK2118436	0.54	<1	5.3	49	16	69
10 μM GSK2118436	0.48	<1	8.9	80	19	85
30 μM GSK2118436	1.1	<1	32	320	30	150
50 μM GSK2118436[d]	1.7	1.8	30	320	23	90
Prototypical inducer[c]	70	100	15	100	27	100

Key:

Controls are defined as 0.1% v/v DMSO. Data presented to 2 significant figures. 3 donors incubated for 48h.

a = Increase in mRNA level of ≥5 mean ratio of treated over control is considered as a notable induction response for both omeprazole and GSK test compound.

b = Increase in mRNA level of ≥3 mean ratio of treated over control is considered as a notable induction response for phenytoin and rifampicin. Increase in mRNA level of ≥2 mean ratio of treated over control is considered as a notable induction response for GSK test compound.

c = Prototypical CYP inducers: 50 μM omeprazole (CYP1A2), 50 μM phenytoin (CYP2B6), 10 μM Rifampicin (CYP3A4).

d = 50 μM GSK2118436 were average results from two donors.

2.6.5.12.2. 酵素阻害

Test Article: GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.2

Report No.: UH2008/00115/03 Study No.: 07CDUP1622, 07CDUP1943, 08CDUP0022

Type of Study: In vitro (human liver microsomes)

Concentration Range: Direct Inhibition : 0.05-25μM / Metabolism-dependent Inhibition: 0.1-100μM

Method: Inhibition of P450 activity was assessed using selective probe substrates and human liver microsomes. For concentration-dependent inhibition (AP8783v1), the following substrates (and isozymes) were employed: ethoxyresorufin (1A2); tolbutamide (2C9), S-mephenytoin (2C19), dextromethorphan (2D6), midazolam and testosterone (3A4). Test compounds (0.05-25μM) were incubated with human liver microsomes and NADPH in the presence of the appropriate probe substrate (at a concentration approximating the Michaelis-Menten constant). For metabolism-dependent inhibition (AP6886v1), the following substrates/isoforms were employed: phenacetin (1A2), diclofenac (2C9), S-mephenytoin (2C19), bufuralol (2D6) and nifedipine (3A4). Two sets of pre-incubations were performed in parallel, one in the presence of NADPH and the other in the absence of NADPH. Test compounds (0.1-100 μM) were pre-incubated for 30min, then incubated for 10min and terminated by the addition of a stop solution. Samples were analyzed by HPLC-MS/MS or fluorescence spectrophotometry, and percentage control activity versus GSK2118436 concentration data were fitted to estimate IC50 values.

Concentration-Dependent Inhibition (07CDUP1622)

Enzyme (Substrate)	CYP1A2 (Ethoxyresorufin)	CYP2C19 (S-mephenytoin)	CYP2C9 (Tolbutamide)	CYP2D6 (Dextromethorphan)	CYP3A4 (Midazolam)	CYP3A4 (Testosterone)
IC50	>25 μM	11.0	10.9	>25	15.6	18.6

Metabolism-Dependent Inhibition (07CDUP1943, 08CDUP0022)

Enzyme (Substrate)	IC50, μM (n=3)		IC50 Fold Decrease
	Without NADPH Pre-Incubation	With NADPH Pre-Incubation	
CYP1A2 (Phenacetin)	47	22	2.1
CYP2C9 (Diclofenac)	15	12	No change
CYP2C19 (S-mephenytoin)	31	42	No change
CYP2D6 (Bufuralol)	>100	>100	NE
CYP3A4 (Nifedipine)	>100	81 ± 6.4	NE

Key:

NE = Not estimated as the initial IC50 appeared to be >100 μM and could not be quantified; therefore, an exact fold shift in IC50 could not be determined.

（続く）

2.6.5.12.2. 酵素阻害（続き）

Test Articles: GSK2118436A, GSK2118436B, GSK2285403A, GSK2298683B, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00012/00	Study No.: 09DMM001
Report No.: 2010N110340_00	Study No.: 10DMM018
Report No.: 2010N111279_00	Study No.: 10DMM019
Report No.: 2010N110991_00	Study No.: 10DMM024
Report No.: 2010N111291_01	Study No.: 10DMM021

Study System: Human Liver Microsomes

Concentration Range: 0.1, 0.33, 1, 3.3, 10, 33, 100 μM

Method: To determine the inhibitory potential of GSK2118436 and 3 circulating metabolites: GSK2285403 (M7), GSK2298683 (M4) and GSK2167542 (M8), two sets of incubations performed in duplicate at each concentration listed above were prepared ('co-factor-pre-incubation' and 'control pre-incubation'). All samples were incubated at 37°C in a shaking water bath. To examine metabolism-dependent inhibition, the 'co-factor-pre-incubations' were performed by incubating GSK2118436 and microsomes with a NADPH regenerating system for 20 minutes prior to initiation of reaction by addition of probe substrate. To examine the direct inhibition, the 'control pre-incubations' were performed for 20 minutes with GSK21184368, microsomes and probe substrate and the reaction initiated by the addition a NADPH regenerating system.

Analysis: LC-MS/MS

Direct Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes by GSK2118436, GSK2285403 (M7), GSK2298683 (M4) and GSK2167542 (M8)

		Direct Inhibition Control pre-inc[a] IC50 (μM)			
CYP	Substrate	GSK2118436	GSK2285403 (M7)	GSK2298683 (M4)	GSK2167542 (M8)
1A2	Phenacetin	87	83	>100	>100
2A6	Coumarin	>100[c]	>100	>100	>100
2B6	Bupropion	>100[c]	>100	>100	78
2C8	Rosiglitazone	8.2 [c]	>100	>100	47
2C9	Diclofenac	7.2	29	>100	6.3
2C19	S-Mephenytoin	22.4	>100	>100	36
2D6	Bufuralol	>100	>100	>100	>100
3A4	Atorvastatin	16[c]	>100	>100	20
3A4	Midazolam	>100[c]	44	>100	17
3A4	Nifedipine	32[c]	>100	>100	28

（続く）

2.6.5.12.2. 酵素阻害（続き）

Test Articles: GSK2118436A, GSK2118436B, GSK2285403A, GSK2298683B, GSK2167542A

Location in CTD: 4.2.2.4

Report No.: CD2009/00012/00	Study No.: 09DMM001
Report No.: 2010N110340_00	Study No.: 10DMM018
Report No.: 2010N111279_00	Study No.: 10DMM019
Report No.: 2010N110991_00	Study No.: 10DMM024
Report No.: 2010N111291_01	Study No.: 10DMM021

Metabolism-Dependent Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes by GSK2118436, GSK2285403 (M7), GSK2298683 (M4) and GSK2167542 (M8)

		GSK2118436			GSK2285403 (M7)			GSK2298683 (M4)			GSK2167542 (M8)		
CYP	Substrate	Control Pre-inc[a] IC50 (μM)	NADPH Pre-inc[b] IC50 (μM)	Fold Δ in IC50	Control Pre-inc[a] IC50 (μM)	NADPH Pre-inc[b] IC50 (μM)	Fold Δ in IC50	Control Pre-inc[a] IC50 (μM)	NADPH Pre-inc[b] IC50 (μM)	Fold Δ in IC50	Control Pre-inc[a] IC50 (μM)	NADPH Pre-inc[b] IC50 (μM)	Fold Δ in IC50
1A2	Phenacetin	87	70	1.2	83	>100	ND	>100	>100	ND	>100	>100	ND
2A6	Coumarin	>100	>100	ND	>100	>100	ND	>100	>100	ND	>100	>100	ND
2B6	Bupropion	>100	>100	ND	>100	>100	ND	>100	>100	ND	78	88	0.9
2C8	Rosiglitazone	7.7	9.3	0.83	>100	>100	ND	>100	>100	ND	47	30	1.6
2C9	Diclofenac	7.2	7.2	1.0	29	28	1.0	>100	>100	ND	6.3	6.1	1.0
2C19	S-Mephenytoin	22.4	24.2	0.93	>100	>100	ND	>100	>100	ND	36	30	1.2
2D6	Bufuralol	>100	>100	1.0	>100	>100	ND	>100	>100	ND	>100	>100	ND
3A4	Atorvastatin	19	13	1.5	>100	98	ND	>100	>100	ND	20	11	1.7
3A4	Midazolam	>100	24	≥4.2	44	47	0.94	>100	>100	ND	17	7.9	2.2
3A4	Nifedipine	39	19	2.1	>100	>100	ND	>100	>100	ND	28	12	2.3

Key:
a = Microsomes, buffer and compound pre-incubated for 20 minutes with probe substrate prior to initiation of reaction with NADPH.
b = Microsomes, buffer and compound pre-incubated for 20 minutes with NADPH prior to initiation of reaction with probe substrate.
c = Data obtained from direct inhibition assay conditions performed on a separate plate from control pre-incubation plate.
ND = Not determined.

2.6.5.13. 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.13.1. マウス

Test Article: [^{14}C]GSK2118436B

Location in CTD: 4.2.2.5

Report No.: 2014N214313_00 Study No.: 8302948

Species (Strain):	Mouse (CD-1)
Gender (M/F)/Number of Animals:	2M/2F
Vehicle/Formulation:	25 mM citrate buffer (pH 4.0) with 0.5% HPMC (K15M) in pure water
Method of Dosing:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	100
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	20.1
Assay:	LSC
Data source:	Table 3-4

Mean Recovery of Radioactivity in Urine and Feces

Collection Interval (h)	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)			
	Male		Female	
	Urine	Feces	Urine	Feces
0-8	2.30	NA	1.84	NA
8-24	1.00	NA	0.993	NA
0-24	NA	93.5	NA	88.2
24-48	0.0682	1.31	0.215	2.16
48-72	0.0219	0.329	0.149	0.193
72-96	0.0108	0.0429	0.0946	0.106
Total	3.40	95.2	3.29	90.7

Values are the mean of 2 animals.
NA: Not applicable

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436B

Location in CTD: 4.2.2.5
Report No.: 2014N214313_00 Study No.: 8302948

Total Mean Recovery of Radioactivity

Matrix	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)	
	Male	Female
Feces (0-96 h)	95.2	90.7
Urine (0-96 h)	3.40	3.29
Cage Rinse (0-72 h)	0.143	0.366
Cage Wash (96 h)	0.0601	0.410
Cage Wipe (96 h)	0.0877	0.243
Carcass (Residual) (96 h)	0.0442	0.0385
Total	99.0	95.0

Values are the mean of 2 animals.
NA: Not applicable

2.6.5.13.2. ラット

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.5

Report No.: RD2008/01676/00 Study No.: 08DMR078

Species (Strain):	Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.1% Tween 80
Method of Dosing:	Oral
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	18.5
Assay:	LSC
Data source:	Appendix 2, 3

Collection Interval (h)	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)			
	Male		Female	
	Urine	Feces	Urine	Feces
0-24	0.66 ± 0.09	81.6 ± 4.47	2.24 ± 0.28	76.0 ± 10.3
24-48	0.08 ± 0.05	10.8 ± 3.87	0.53 ± 0.11	12.4 ± 10.90
48-72	0.01 ± 0.01	0.38 ± 0.27	0.18 ± 0.09	1.42 ± 0.83
72-96	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.28 ± 0.24
96-120	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.02
120-144	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.02	0.00 ± 0.00
144-168	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00
Total	0.76 ± 0.14	92.9 ± 1.25	3.09 ± 0.09	90.2 ± 1.32

Values are the mean ± SD of 3 animals.

At 168 h, 0.02 ± 0.01 and 93.6 ± 1.10% in males and 0.16 ± 0.11 and 93.4 ± 1.40% of administrered dose in females were present in cage wash and total recovery, respectively.

2.6.5.13.3. イヌ

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.5

Report No.: RD2009/00137/00 Study No.: 8102-105

Species (Strain):	Dog (Beagle)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M/3F
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.1% Tween 80
Method of Dosing:	Oral
Dose (mg/kg):	10
Analyte:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	3.95
Assay:	LSC
Data source:	Table 2, 3

Mean Recovery of Radioactivity in Urine and Feces

Collection Interval (h)	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)			
	Male		Female	
	Urine	Feces	Urine	Feces
0-12	0.08 ± 0.07	NA	0.12 ± 0.05	NA
12-24	0.11 ± 0.07	NA	0.10 ± 0.09	NA
0-24	NA	96.5 ± 5.06	NA	98.3 ± 4.16
24-48	0.18 ± 0.18	4.14 ± 4.81	0.14 ± 0.13	4.28 ± 4.97
48-72	0.08 ± 0.07	0.16 ± 0.04	0.04 ± 0.04	0.25 ± 0.16
72-96	0.04 ± 0.03	0.14 ± 0.09	0.02 ± 0.02	0.12 ± 0.07
96-120	0.03 ± 0.02	0.08 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.06 ± 0.01
120-144	0.02 ± 0.01	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.02
144-168	0.02 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.03
Total	0.57 ± 0.37	101 ± 0.00	0.46 ± 0.23	103 ± 4.42

Values are the mean ± SD of 3 animals.

NA: Not applicable

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.5

Report No.: RD2009/00137/00 Study No.: 8102-105

Total Mean Recovery of Radioactivity

Matrix	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)	
	Male	Female
Feces	101 ± 0.00	103 ± 4.42
Urine	0.57 ± 0.37	0.46 ± 0.23
Cage Pan/Screen Rinse	0.28 ± 0.13	0.19 ± 0.10
Cage Debris	0.02 ± 0.03	0.08 ± 0.09
Cage Wash	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.03
Cage Wipe	0.39 ± 0.05	0.31 ± 0.20
Vomitus/Emesis	BLQ[#1]	NS
Total	102 ± 0.58	104 ± 4.73

Values are the mean ± SD of 3 animals.
BLQ: Below the limit of quantitation.
NS: No samples collected since no emesis was observed for female animals.
#1: Vomitus was collected from one male animal only.

2.6.5.14. 薬物動態試験：胆汁中排泄

2.6.5.14.1. マウス

Test Article: [^{14}C]GSK2118436B

Location in CTD: 4.2.2.5

Report No.: 2014N214313_00 Study No.: 8302948

Species (Strain):	Mouse (CD-1)
Gender (M/F)/Number of Animals:	6M
Vehicle/Formulation:	25 mM citrate buffer (pH 4.0) with 0.5% HPMC (K15M) in pure water
Method of Dosing:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	100
Analyte:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	20.1
Assay:	LSC
Data source:	Table 3, 5

Mean Recovery of Radioactivity in Urine, Feces and Bile

Collection Interval (h)	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)		
	Urine	Feces	Bile
0-8	0.540 ± 0.557	NA	59.6 ± 15.1
8-24	1.18 ± 1.25	NA	16.1 ± 5.95
0-24	NA	14.8 ± 4.55	NA
24-48	0.152 ± 0.112	3.08 ± 2.44	2.46 ± 2.79
48-72	0.0396 ± 0.0283	0.376 ± 0.409	0.760 ± 1.49
72-96	0.0148 ± 0.0160	0.0363 ± 0.0607	0.00664 ± 0.00731
Total	1.93 ± 1.43	18.3 ± 6.02	79.0 ± 7.42

Values are the mean ± SD of 6 animals.
NA: Not applicable

（続く）

Test Article: [^{14}C]GSK2118436B

Location in CTD: 4.2.2.5

Report No.: 2014N214313_00 Study No.: 8302948

Total Mean Recovery of Radioactivity

Matrix	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)
Feces (0-96 h)	18.3 ± 6.02
Bile (0-96 h)	79.0 ± 7.42
Urine (0-96 h)	1.93 ± 1.43[#1]
Cage Rinse (0-72 h)	0.340 ± 0.220
Cage Wash (96 h)	0.0876 ± 0.0415
Cage Wipe (96 h)	0.154 ± 0.0538
Carcass (Residual) (96 h)	0.0903 ± 0.0388
Bile Cannula (96 h)	0.0166 ± 0.0130
Jacket Rinse (96 h)	0.00171 ± 0.000621
Total	99.9 ± 0.927

Values are the mean ± SD of 6 animals.
NA: Not applicable
#1: Values for urine and urine wipe are reported together.

2.6.5.14.2. ラット

Test Article: [^{14}C]GSK2118436A

Location in CTD: 4.2.2.5

Report No.: RD2008/01676/00 Study No.: 08DMR078

Species (Strain):	Rat (SD)
Gender (M/F)/Number of Animals:	3M
Vehicle/Formulation:	0.5% HPMC with 0.1% Tween 80
Method of Dosing:	Oral
Dose (mg/kg):	10
Analyte:	^{14}C
Specific Activity (μCi/mg):	18.5
Assay:	LSC
Data source:	Appendix 4

Collection Interval (h)	Recovery of Radioactivity (% of administered dose)		
	Urine	Feces	Bile
0-8	NA	NA	14.2 ± 6.41
8-24	NA	NA	15.9 ± 9.45
0-24	2.82 ± 2.19	60.7 ± 12.5	NA
24-48	0.42 ± 0.50	3.35 ± 2.42	2.04 ± 1.10
48-72	0.11 ± 0.13	0.35 ± 0.53	0.05 ± 0.03
72-96	0.04 ± 0.05	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Total	3.39 ± 1.93	64.4 ± 13.3	32.2 ± 13.3

Values are the mean ± SD of 3 animals.

At 96 h, 0.16 ± 0.17 and 100 ± 13.7% of administrered dose were present in cage wash and total recovery, respectively.

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