2.6.4 薬物動態試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1 まとめ 4
1.1 分布 4
1.2 代謝 4
2 分析法 4
3 吸収 5
4 分布 5
4.1 ダブラフェニブ 5
4.1.1 担癌マウスにおける組織分布 5
4.1.2 マウスにおける組織分布 6
4.2 トラメチニブ 6
5 代謝 6
5.1 ダブラフェニブ 6
5.1.1 マウスにおけるダブラフェニブの代謝 6
5.2 トラメチニブ 7
5.2.1 マウスにおけるトラメチニブの代謝 7
6 排泄 7
7 薬物動態学的薬物相互作用 7
8 その他の薬物動態試験 7
9 考察及び結論 8

表 一 覧

Table 1-1 薬物動態試験一覧 4
Table 4-1 ダブラフェニブ 30 mg/kg/日を担癌マウスに 22 日間反復投与したときのダブラフェニブ及びその代謝物の最高組織内濃度（LC-MS） 5
Table 4-2 ダブラフェニブ 150 mg/kg/日をマウスに 14 日間反復投与後 0.5 時間におけるダブラフェニブ及びその代謝物の平均組織内濃度（LC-MS） 6

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
LC-MS	Liquid Chromatography - Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
MALDI-IMS	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Imaging Mass Spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化を用いたイメージング質量分析法

1 まとめ

本項では，悪性黒色腫の承認申請時以降に報告された薬物動態試験の概略を示す。マウスにおける分布及び代謝について検討した薬物動態試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 薬物動態試験一覧

試験番号	動物	放射性標識	投与量 (mg/kg)	投与経路	投与期間
2011N127421	マウス	非標識	30	経口	22 日間
2014N224534	マウス	非標識	150	経口	14 日間
2015N238830	マウス	^{14}C	100	経口	単回
2014N215519	マウス	^{14}C	0.3	経口	単回

1.1 分布

ヒト悪性黒色腫由来 A375P F11 細胞株を皮下移植したマウスにダブラフェニブ 30 mg/kg/日を 22 日間反復投与及び正常マウスに 150 mg/kg/日を 14 日間反復投与したときのダブラフェニブ及び代謝物（カルボン酸体 [M4，GSK2298683]，水酸化体 [M7，GSK2285403]及び脱メチル体 [M8，GSK2167542]）の組織分布を LC-MS 及び MALDI-IMS を用いて検討した。

ダブラフェニブ及び代謝物（カルボン酸体，水酸化体及び脱メチル体）は，担癌マウス腫瘍内に多く分布していた。特に，腫瘍内の化合物で最も多かったのはカルボン酸体であり，ダブラフェニブに比べて約 7 倍高い濃度であった。いずれの化合物も肺や脳への分布は非常に小さかった。

1.2 代謝

マウスに[^{14}C]ダブラフェニブ 100 mg/kg を単回投与したときの代謝を検討した。投与後 30 分では血漿中において未変化体のダブラフェニブ濃度が最も高かったが，その後はカルボン酸体が最も高かった。代謝物は主に胆汁を介して，糞中に排泄された。胆汁中の主代謝物はカルボン酸体であり，胆汁中及び尿中にダブラフェニブは検出されなかった。

同様に，マウスに[^{14}C]トラメチニブ 0.3 mg/kg を単回投与したときの代謝を検討した。投与後 2～24 時間のいずれの時点においても，血漿中においては未変化体のトラメチニブの放射能が最も高かった。代謝物として，脱アセチル体である M5 が血漿中で検出された。トラメチニブ及び代謝物は主に糞中に排泄され，そのほとんどが未変化体のトラメチニブであった。

2 分析法

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

3 吸収

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

4 分布

4.1 ダブラフェニブ

4.1.1 担癌マウスにおける組織分布

雌の担癌 CD-1 マウスにダブラフェニブ 30 mg/kg/日を 22 日間経口投与したときの，ダブラフェニブ及び代謝物（カルボン酸体，水酸化体及び脱メチル体）の組織内分布について，LC-MS（定量的）及び MALDI-IMS（半定量的）を用いて検討した [Table 2.6.5.5A]。

LC-MS の結果から，検討したすべての組織において，組織中の最高薬物濃度（Cmax）はカルボン酸体が最も高かった（Table 4-1）。ダブラフェニブ及び代謝物の腫瘍組織中 Cmax は，血漿中に比べて 0.3～1.8 倍であった。肝臓及び腎臓では，ダブラフェニブ及び代謝物のいずれも高濃度で存在していた。一方，肺や脳では，ダブラフェニブ，カルボン酸体及び脱メチル体は低濃度であり，水酸化体は定量できなかった。脳内において，ダブラフェニブ，カルボン酸体及び脱メチル体が検出されたが，これは脳組織内に残存した血液の影響と考えられた。

MALDI-IMS の結果については，カルボン酸体を除き，LC-MS と同様の結果が得られた。腎臓において，カルボン酸体（測定過程の中で脱カルボキシル化が生じるため測定したのは脱メチル体）は主に皮髄境界部に，ダブラフェニブ及び水酸化体は主に皮質に局在していた。

Table 4-1 ダブラフェニブ 30 mg/kg/日を担癌マウスに 22 日間反復投与したときのダブラフェニブ及びその代謝物の最高組織内濃度（LC-MS）

	Cmax (ng/g) (平均±標準偏差，n=3)			
	ダブラフェニブ	カルボン酸体	水酸化体	脱メチル体
肝臓	652 ± 784	9147 ± 8104	856 ± 1070	115 ± 97
腎臓	99 ± 119	2654 ± 1011	132 ± 177	45 ± 16
腫瘍	231 ± 224	1726 ± 1495	287 ± 272	213 ± 300
肺	6 ± 11	292 ± 296	定量できず	6 ± 8
脳	5 ± 6	25 ± 44	定量できず	4 ± 7
脳 a)	9 ± 1	114 ± 82	定量できず	定量できず
血漿 b)	477 ± 299	5260 ± 2440	159 ± 110	549 ± 197

Source: Table 2.6.5.5A

a) 別バッチにおけるデータ。

b) 比較のため，4.2.2.3-3-2011N125779_01 から引用。

4.1.2 マウスにおける組織分布

雌雄のマウスにダブラフェニブ 150 mg/kg/日を 14 日間経口投与したときのダブラフェニブ及び代謝物の最終投与後 0.5 時間における組織内分布について，LC-MS（定量的）及び MALDI-IMS（半定量的）を用いて検討した [Table 2.6.5.5B]。

LC-MS の結果から，ダブラフェニブの組織内濃度は雌に比べて雄で高かったが，代謝物については，雌と雄とで同程度であった（Table 4-2）。ダブラフェニブ及びその代謝物の組織内濃度が最も高かったのは，血漿中と同程度の肝臓であり，次いで腎臓，肺であった。脳においては，いずれの化合物もわずかに検出されたが，これは脳組織内に残存した血液の影響と考えられた。

MALDI-IMS を用いた結果では，脳内のダブラフェニブ，水酸化体及び脱メチル体（カルボン酸体含む）は脳室内に局在しており，脳組織内には局在していなかった。肺においては，ダブラフェニブ，水酸化体及び脱メチル体は，主に血管内に局在しており，間質領域においても検出された。肝臓においては，カルボン酸体及び脱メチル体が胆管に，腎臓においては，ダブラフェニブ及び水酸化体が皮質に主に局在していた。

Table 4-2 ダブラフェニブ 150 mg/kg/日をマウスに 14 日間反復投与後 0.5 時間におけるダブラフェニブ及びその代謝物の平均組織内濃度（LC-MS）

	最終投与後 0.5 時間における濃度 (µg/g) (平均，n=3)							
	ダブラフェニブ		カルボン酸体		水酸化体		脱メチル体	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	60	23	52	34	15	10	22	2.3
肝臓	51	21	30	27	39	24	2.3	2.3
腎臓	35	15	6.4	4.0	4.8	2.8	0.10	0.25
肺	11	5.6	4.6	2.8	2.0	1.8	0.29	0.22
脳	1.6	0.58	0.48	0.29	0.12	0.074	0.017	定量限界未満

Source: Table 2.6.5.5B

4.2 トラメチニブ

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

5 代謝

5.1 ダブラフェニブ

5.1.1 マウスにおけるダブラフェニブの代謝

雌雄の無処置マウス及び雄の胆管カニュレーション処置マウスに 100 mg/kg の[^{14}C]ダブラフェニブを単回経口投与後のダブラフェニブの代謝物プロファイルについて検討した [Table 2.6.5.9A]。雌雄マウスの代謝物プロファイルは同様であり，性差はみられなかった。無処置マウスにおいて，投与後 30 分の血漿中の主成分は未変化体であり，血漿中放射能の約 40%であった。その後，未

変化体は減少して投与後 24 時間には血漿中放射能の 2%に低下したのに対して，カルボン酸体が増加して血漿中の主成分となり，投与後 2～24 時間において血漿中放射能の 60%～79%となった。水酸化体及び脱メチル体においては，それぞれ血漿中放射能の約 17%以下及び約 7%以下であった。その他の代謝物（M6，M24，M36 及び M39）も血漿中でわずかに検出されたが，血漿中放射能の 1%未満であった。

無処置マウスの肝臓では，血漿中と同様に，投与後 30 分においてダブラフェニブが主成分であったがその後減少したのに対して，カルボン酸体が投与後に増加し，投与後 6～24 時間には主成分となった。

ダブラフェニブは，主に代謝により体内から消失し，代謝物については，胆汁を介して糞中に排泄される。胆管カニュレーション処置ラットにおいて，胆汁中には主にカルボン酸体が認められ（投与量の約 53%），ダブラフェニブは認められなかった。

無処置マウスにおいて，いずれの代謝物も糞中へ排泄されたが，最も多く排泄されたのはカルボン酸体で投与量の 27%，次いで脱メチル体で 21%，水酸化体は 4%であった。尿中における主代謝物はカルボン酸体であったが，投与量の約 2%であり，ダブラフェニブについては検出されなかった。

5.2 トラメチニブ

5.2.1 マウスにおけるトラメチニブの代謝

雌雄の無処置マウスに 0.3 mg/kg の[^{14}C]トラメチニブを単回経口投与後のトラメチニブの代謝について検討した [Table 2.6.5.9B]。代謝物プロファイルに性差はなかった。投与後 2～24 時間のいずれの時点においても，血漿中の主成分は未変化体であり，血漿中放射能の 62%～90%であった。その他の代謝物は，脱アセチル体である M5 で血漿中放射能の 9%以下，脱アセチル体が水酸化を受けた M7 で定量限界未満であった。糞中に最も多く排泄されたのは，未変化体のトラメチニブで投与量の 48%～63%，M5 が 1%未満，M7 が 5%～6%であった。

6 排泄

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

7 薬物動態学的薬物相互作用

結果は 2.7.2 臨床薬理試験に記載した。

8 その他の薬物動態試験

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

9 考察及び結論

雌の担癌マウスにダブラフェニブ 30 mg/kg/日を 22 日間反復投与したときの腫瘍中には，ダブラフェニブ及び代謝物（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，ダブラフェニブは腫瘍中に移行すると考えられた。雌雄のマウスにダブラフェニブ 150 mg/kg/日を 14 日間経口投与したときの脳においては，ダブラフェニブ，水酸化体及び脱メチル体（カルボン酸体含む）は脳室内に局在しており，脳組織内には局在していなかった。

ダブラフェニブをマウスに単回投与したとき，投与後 30 分では血漿中においてダブラフェニブ濃度が最も高かったが，その後はカルボン酸体が最も高かった。代謝物は主に胆汁を介して，糞中に排泄された。胆汁中の主代謝物はカルボン酸体であり，ダブラフェニブは検出されなかった。

2.6.5 薬物動態試験概要表

目　次

目　次 2
略号一覧 3
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧 4
2.6.5.2　薬物動態試験：分析方法 5
2.6.5.3　薬物動態試験：単回投与後の吸収 6
2.6.5.4　薬物動態試験：反復投与後の吸収 7
2.6.5.5A　薬物動態試験：ダブラフェニブの組織分布（担癌マウス） 8
2.6.5.5B　薬物動態試験：ダブラフェニブの組織分布（マウス） 12
2.6.5.6　薬物動態試験：血漿タンパク結合 14
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠動物における試験 15
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 16
2.6.5.9A　薬物動態試験：*in vivo* におけるダブラフェニブ代謝（マウス） 17
2.6.5.9B　薬物動態試験：*in vivo* におけるトラメチニブ代謝（マウス） 25
2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro* における代謝 28
2.6.5.11A　薬物動態試験：推定代謝経路（ダブラフェニブ） 29
2.6.5.11B　薬物動態試験：推定代謝経路（トラメチニブ） 31
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 32
2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄 33
2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄 34
2.6.5.15A　薬物動態試験：ダブラフェニブの薬物相互作用（BCRP での取り込み） 35
2.6.5.15B　薬物動態試験：ダブラフェニブの薬物相互作用（OCT1 及び OATP2B1 での取り込み） 37
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 39

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BDC	bile duct-cannulated	胆管カニュレーション処置
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MALDI-IMS	Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization - Imaging Mass Spectrometry	マトリックス支援レーザー脱離イオン化を用いたイメージング質量分析法
ND	not detectable	検出できず
NQ	not quantifiable	定量できず
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
SD	standard deviation	標準偏差
UHPLC-MS/MS	ultra high performance liquid chromatography–tandem mass-spectrometry	超高速液体クロマトグラフータンデム型質量分析

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧

Type of study	Test system(s), Species, Strain, Sex, Feeding	Administration, Sample(s), Batch(es)	Duration of dosing	Test Compound(s), Dose(s), Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Organ distribution	Mouse, CD-1, female, tumor-bearing, non-fasted	Oral gavage	22 days	Dabrafenib, 30 mg/kg/day	Not required	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA	2011N127421_00	4.2.2.3-1
Organ distribution	Mouse, CD-1, female, tumor-bearing, non-fasted	Oral gavage	22 days	Dabrafenib, 30 mg/kg/day	Not required	GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA	2011N125779_01	4.2.2.3-3
Organ distribution	Mouse, CD-1, male and female, non-fasted	Oral gavage	14 days	Dabrafenib, 150 mg/kg/day	Not required	GlaxoSmithKline, Ware, Hertfordshire, UK	2014N224534_00	4.2.2.3-2
Metabolism in vivo and metabolic pathways	Mouse, CD-1, male and female, non-fasted	Oral gavage	Single dose	Dabrafenib, 100 mg/kg/day	Not required	GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA	2015N238830_00	4.2.2.4-1
Metabolism in vivo and metabolic pathways	Mouse, CD-1, male and female, non-fasted	Oral gavage	Single dose	Trametinib, 0.3 mg/kg	Not required	GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA	2014N215519_01	4.2.2.4-2
Drug-drug interactions, transporter substrate in vitro	MDCKII-BCRP cells	In vitro incubates	-	Dabrafenib and metabolites M4, M7 and M8, 5 µM	Not required	GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA	2015N235499_00	5.3.2.3-1
Drug-drug interactions, transporter substrate in vitro	Human hepatocytes and HEK-MSRII-OATP2B1 cells	In vitro incubates	-	Metabolites M7 and M8 of dabrafenib, 0.06-1 µM	Not required	GlaxoSmithKline, King of Prussia, PA, USA	2015N236957_00	5.3.2.3-2

2.6.5.2 薬物動態試験：分析方法

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.5A 薬物動態試験：ダブラフェニブの組織分布（担癌マウス）

Study title:	Exposure and distribution of GSK2118436 and its metabolites: GSK2298683 (M4), GSK2285403 (M7) and GSK2167542 (M8), in brain, lung, liver, kidney, and tumor tissues following 22 day repeat oral administration of GSK2118436A in female mice bearing A375P F11s tumor xenografts using MALDI-IMS and LC-MS	A Comparison of Systemic Exposure of GSK2118436 and its Metabolites GSK2298683 (M4), GSK2285403 (M7) and GSK2167542 (M8) Following 22 Days of Repeat Oral Administration of Two Different Batches of GSK2118436A to CD-1 Female Nude Mice Bearing a A375P F11s-Human Melanoma Tumor Xenograft (Bioanalysis and Pharmacokinetic Support for A375P F11s-GSK-e202)
Study no.	2011N127421_00	2011N125779_01
Location in CTD:	4.2.2.3-1	4.2.2.3-3
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Dabrafenib	
Species:	Mouse	
Gender(M/F) / strain / number of animals:	Female / CD-1 nude mice bearing xenograft A375P F11s-human melanoma tumor cells / 12 animals (3 per timepoint)	
Feeding condition:	Non-fasted	
Vehicle / formulation:	Suspension in 0.5% hydroxypropylmethylcellulose / 0.2% Tween 80 in distilled water, pH 8	
Method of administration:	Oral gavage	
Dose:	30 mg/kg/day for 22 days	
Radionuclide:	None	
Specific activity:	None	
Analyte / assay:	Dabrafenib (GSK2118436) and metabolites M4 (GSK2298683), M7 (GSK2285403) and M8 (GSK2167542) by LC-MS (quantitative) and MALDI-IMS (semi-quantitative)	Dabrafenib (GSK2118436) and metabolites M4 (GSK2298683), M7 (GSK2285403) and M8 (GSK2167542) by UHPLC-MS/MS
Sampling time:	0, 2, 6 and 12 h on Day 22	

Tissues / organs:	Concentrations of **dabrafenib** (GSK2118436) on Day 22 of dosing, determined by LC-MS (ng/g; mean ± SD; n = 3)			
	0 h	2 h	6 h	12 h
Liver	NQ	652 ± 784	466 ± 403	22 ± 23
Kidney	NQ	99 ± 119	82 ± 73	18 ± 5
Tumor	133 ± 126	231 ± 224	154 ± 142	84 ± 14
Lung	NQ	3 ± 6	6 ± 11	NQ
Brain	NQ	5 ± 6	2 ± 3	NQ
Brain (additional group of animals)	NQ	9 ± 1	NQ	NQ
Plasma [a)]	NQ	477 ± 299	370 ± 26.9	105 ± 14.0

Tissues / organs:	Concentrations of **M4** (GSK2298683) on Day 22 of dosing, determined by LC-MS (ng/g; mean ± SD; n = 3)			
	0 h	2 h	6 h	12 h
Liver	NQ	9147 ± 8104	5284 ± 5101	2574 ± 1559
Kidney	NQ	2654 ± 1011	1730 ± 1743	478 ± 374
Tumor	NQ	1227 ± 770	1726 ± 1495	353 ± 281
Lung	NQ	262 ± 304	292 ± 296	42 ± 63
Brain	NQ	22 ± 25	25 ± 44	NQ
Brain (additional group of animals)	NQ	114 ± 82	33 ± 37	NQ
Plasma [a)]	48.1 ± 5.6	5260 ± 2440	4230 ± 4350	1650 ± 400

Tissues / organs:	Concentrations of **M7** (GSK2285403) on Day 22 of dosing, determined by LC-MS (ng/g; mean ± SD; n = 3)			
	0 h	2 h	6 h	12 h
Liver	NQ	856 ± 1070	499 ± 467	12 ± 10
Kidney	NQ	132 ± 177	76 ± 78	30 ± 13
Tumor	287 ± 272	150 ± 92	126 ± 113	142 ± 73
Lung	NQ	NQ	NQ	NQ
Brain	NQ	NQ	NQ	NQ
Brain (additional group of animals)	NQ	NQ	NQ	NQ
Plasma [a)]	NQ	159 ± 110	117 ± 41.0	53.2 ± 19.9

Tissues / organs:	Concentrations of **M8** (GSK2167542) on Day 22 of dosing, determined by LC-MS (ng/g; mean ± SD; n = 3)			
	0 h	2 h	6 h	12 h
Liver	NQ	115 ± 97	90 ± 79	20 ± 29
Kidney	NQ	45 ± 16	37 ± 35	30 ± 27
Tumor	65 ± 62	61 ± 46	213 ± 300	42 ± 21
Lung	NQ	3 ± 4	6 ± 8	NQ
Brain	NQ	3 ± 5	4 ± 7	NQ
Brain (additional group of animals)	NQ	NQ	NQ	NQ
Plasma [a)]	NQ	549 ± 197	263 ± 75.7	122 ± 44.1

NQ: not quantifiable

a) Plasma concentrations in same animals from the report 4.2.2.3-3-2011N125779_01 for comparison

追加情報:

脳内において，ダブラフェニブに関連する化合物が検出されたが，これは脳組織内に残存した血液の影響と考えられた。

肝臓，腎臓及び腫瘍組織におけるダブラフェニブ（GSK2118436），代謝物であるカルボン酸体（M4，GSK2298683），水酸化体（M7，GSK2285403）及び脱メチル体（M8，GSK2167542）の濃度について，MALDI-IMS を用いて測定した。MALDI-IMS の結果については，カルボン酸体を除き，LC-MS と同様の結果が得られた。腎臓において，カルボン酸体（測定過程の中で脱カルボキシル化が生じるため，測定したのは脱メチル体）は主に皮髄境界部に，ダブラフェニブ及び水酸化体は主に皮質に局在していた。

2.6.5.5B 薬物動態試験：ダブラフェニブの組織分布（マウス）

Study title:	Investigation into the distribution of GSK2118436 and its metabolites GSK2167542 (M8), GSK2285403 (M7) and GSK2298683 (M4), in brain, lung, liver and kidney following repeat oral administration of GSK2118436B to mice for 2 weeks as part of a 26 week oral toxicity study	Study no. 2014N224534_00
Location in CTD:	4.2.2.3-2	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Dabrafenib	
Species:	Mouse	
Gender(M/F) / strain / number of animals:	Male and female / CD-1 / 3 animals per gender	
Feeding condition:	Non-fasted	
Vehicle / formulation:	Suspension in 25 mM citrate buffer with 0.5% (w/v) hydroxypropylmethylcellulose (K15M), pH 4.0 in ultra-pure water	
Method of administration:	Oral gavage	
Dose:	150 mg/kg/day for 14 days	
Radionuclide:	None	
Specific activity:	None	
Analyte / assay:	Dabrafenib (GSK2118436) and metabolites M4 (GSK2298683), M7 (GSK2285403) and M8 (GSK2167542) by LC-MS (quantitative) and MALDI-IMS (semi-quantitative)	
Sampling time:	0.5 h on Day 14	

Tissues / organs:	Concentrations at 0.5 h on Day 14 of dosing, determined by LC-MS (µg/g; mean (range) of n = 3)							
	Dabrafenib (GSK2118436)		M4 (GSK2298683)		M7 (GSK2285403)		M8 (GSK2167542)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Plasma	60 (47 - 80)	23 (11 - 34)	52 (48 - 58)	34 (23 - 46)	15 (13 - 19)	10 (3.4 - 18)	22 (15 - 30)	2.3 (1.5 - 2.9)
Liver	51 (45 - 54)	21 (9.6 - 32)	30 (21 - 37)	27 (19 - 37)	39 (35 - 43)	24 (13 - 31)	2.3 (1.4 - 2.8)	2.3 (1.6 - 2.6)
Kidney	35 (18 - 55)	15 (11 - 20)	6.4 (5.6 - 6.9)	4.0 (3.1 - 4.7)	4.8 (2.5 - 8.1)	2.8 (1.3 - 3.6)	0.10 (0.052 - 0.13)	0.25 (0.057 - 0.35)
Lung	11 (9.3 - 13)	5.6 (2.5 - 10)	4.6 (3.4 - 6.5)	2.8 (2.0 - 3.5)	2.0 (1.6 - 2.3)	1.8 (1.2 - 2.9)	0.29 (0.16 - 0.45)	0.22 (0.16 - 0.28)
Brain	1.6 (0.92 - 2.7)	0.58 (0.12 - 1.2)	0.48 (0.43 - 0.58)	0.29 (0.24 - 0.39)	0.12 (0.091 - 0.16)	0.074 (0.027 - 0.13)	0.017 (0.0069 - 0.028)	< LLOQ (0 - 0.010)

追加情報:

脳において，いずれの化合物もわずかに検出されたが，これは脳組織内に残存した血液の影響と考えられた。

肝臓，腎臓，肺，脳組織のダブラフェニブ（GSK2118436），カルボン酸体（M4，GSK2298683），水酸化体（M7，GSK2285403）及び脱メチル体（M8，GSK2167542）については，MALDI-IMS を用いた分析も実施した。LC-MS で得られた結果との比較から，カルボン酸体は MALDI 測定過程の中で脱カルボキシル化が生じ脱メチル体として測定していることが示された。MALDI-IMS を用いた結果では，脳については，ダブラフェニブ，水酸化体及び脱メチル体（カルボン酸体含む）は脳室内に局在しており，脳組織内には分布していなかった。肺においては，ダブラフェニブ，水酸化体及び脱メチル体は，主に血管内に局在しており，間質領域においても検出された。肝臓においては，カルボン酸体及び脱メチル体が胆管に，腎臓においては，ダブラフェニブ及び水酸化体が皮質に主に局在していた。

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿タンパク結合

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠動物における試験

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.9A 薬物動態試験：*in vivo* におけるダブラフェニブ代謝（マウス）

Study title:	Metabolism of GSK2118436 following a single oral administration of [^{14}C]GSK2118436 at 100 mg/kg to intact and bile duct-cannulated mice	Study No. 2015N238830_00
Location in CTD:	4.2.2.4-1	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Dabrafenib	
Species / Strain:	Mouse / CD-1	
Gender(M/F) / Number of animals:	38 intact males, 38 intact females: 8 males and 8 females per timepoint for blood sampling, 6 males and 6 females for excreta collection 6 bile duct-cannulated males for collection of bile, feces and urine	
Feeding condition:	Non-fasted	
Vehicle / Formulation:	25 mM citrate buffer with 0.5% hydroxypropylmethylcellulose in pure water	
Route of dosing:	Oral gavage	
Dose:	100 mg/kg (referring to free base)	
Radionuclide:	^{14}C	
Specific activity:	0.74 MBq/mg mesylate salt	
Sampling time(s):	See below	
Sample preparation:	Extraction and re-constitution (plasma), homogenization, extraction and re-constitution (liver, feces) or direct analysis (urine, bile)	
Analysis:	Metabolite profiles: on-line or off-line radio-HPLC Metabolite structures: LC/MS^n	

Matrix	% Sample radioactivity (ng equivalents [^{14}C]dabrafenib/g) Plasma (intact mice) [a]							
Gender	Male	Male	Male	Male	Female	Female	Female	Female
Sampling time	0.5 h	2 h	6 h	24 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
Compound								
Dabrafenib	38.0 (37747)	11.6 (19135)	3.1 (836)	0.7 (4)	42.5 (46506)	10.5 (17489)	3.1 (622)	3.5 (88)
M4	32.2 (31988)	60.3 (99283)	78.7 (20964)	68.7 (471)	33.1 (36244)	63.7 (105804)	73.4 (14872)	78.9 (1979)
M6	0.6 (542)	0.7 (1172)	ND (ND)	ND (ND)	0.5 (553)	0.5 (804)	ND (ND)	ND (ND)
M7	15.9 (15808)	13.3 (21902)	1.9 (497)	ND (ND)	17.0 (18626)	11.9 (19700)	2.6 (534)	2.3 (57)
M8	2.5 (2450)	6.0 (9906)	7.2 (1912)	7.3 (50)	2.8 (3062)	6.3 (10406)	6.7 (1349)	6.0 (149)
M24	0.4 (366)	0.7 (1134)	ND (ND)	ND (ND)	0.3 (372)	0.5 (841)	ND (ND)	0.8 (21)
M36	ND (ND)	ND (ND)	0.6 (166)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)	0.7 (136)	0.5 (13)
M39	0.6 (625)	0.5 (826)	ND (ND)	ND (ND)	0.5 (594)	ND (ND)	ND (ND)	ND (ND)
Total radioactive material assigned	90.2 (89526)	93.2 (153358)	91.5 (24375)	81.1 (556)	96.8 (105957)	93.4 (155044)	86.5 (17513)	92.9 (2332)
Total in sample	(91952)	(160124)	(25911)	(634)	(109442)	(162852)	(19078)	(2509)

ND: Not detectable

a) Pools across 8 animals per gender and timepoint

Matrix	% Sample radioactivity (ng equivalents [^{14}C]dabrafenib/g) Liver (intact mice) [a)]							
Gender	Male	Male	Male	Male	Female	Female	Female	Female
Sampling time	0.5 h	2 h	6 h	24 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
Compound								
Dabrafenib	39.3	17.7	4.2	2.6	36.3	16.5	4.9	3.4
	(59634)	(35302)	(1661)	(66)	(52070)	(31969)	(1413)	(159)
M1	0.6	2.3	1.9	ND	0.8	2.8	1.2	ND
	(833)	(4579)	(748)	(ND)	(1179)	(5398)	(346)	(ND)
M4	11.7	21.6	44.9	24.8	13.1	22.0	43.3	37.6
	(17735)	(43252)	(17882)	(631)	(18840)	(42671)	(12487)	(1748)
M7	35.2	36.9	10.3	2.9	35.4	39.2	11.4	7.5
	(53354)	(73821)	(4094)	(74)	(50861)	(75984)	(3297)	(351)
M8	2.9	6.5	10.1	7.9	3.3	6.5	9.7	8.5
	(4354)	(12984)	(4026)	(202)	(4706)	(12556)	(2806)	(394)
M10	1.8	1.9	ND	ND	2.4	1.5	ND	ND
	(2786)	(3730)	(ND)	(ND)	(3486)	(2829)	(ND)	(ND)
M25	ND	ND	ND	ND	1.1	0.7	ND	ND
	(ND)	(ND)	(ND)	(ND)	(1562)	(1430)	(ND)	(ND)
M26	0.4	1.2	5.4	5.3	0.6	1.4	5.5	3.9
	(674)	(2303)	(2151)	(135)	(833)	(2724)	(1593)	(182)
M28	ND	0.7	3.3	3.9	ND	0.6	3.1	2.8
	(ND)	(1294)	(1315)	(98)	(ND)	(1101)	(898)	(132)
M32	0.5	1.1	1.2	<LLQ	0.7	1.0	1.2	1.2
	(826)	(2130)	(474)	(<LLQ)	(1050)	(1874)	(341)	(56)
M35	ND	0.7	2.4	<LLQ	ND	0.8	2.5	2.0
	(ND)	(1381)	(950)	(<LLQ)	(ND)	(1476)	(721)	(93)

Matrix	% Sample radioactivity (ng equivalents [^{14}C]dabrafenib/g) Liver (intact mice) [a)]							
Gender	Male	Male	Male	Male	Female	Female	Female	Female
Sampling time	0.5 h	2 h	6 h	24 h	0.5 h	2 h	6 h	24 h
Compound								
M36	0.8 (1176)	0.7 (1394)	ND (ND)	ND (ND)	1.2 (1660)	0.7 (1255)	ND (ND)	ND (ND)
Total radioactive material assigned	93.3 (141372)	91.2 (182170)	85.6 (34093)	49.8 (1265)	95.7 (137412)	94.3 (182941)	84.8 (24460)	69.0 (3207)
Total in sample	(146444)	(194694)	(38614)	(1866)	(143607)	(191261)	(27479)	(3884)

ND: Not detectable

a) Pools across 8 animals per gender and timepoint

	Mean % sample radioactivity (mean % administered dose)			
Matrix	Feces (intact mice; 0-48 h) [a)]		Urine (intact mice; 0-24 h) [a)]	
Gender	Male	Female	Male	Female
Compound				
Dabrafenib	7.4	9.9	ND	ND
	(7.0)	(9.0)	(ND)	(ND)
M4	26.1	32.6	49.6	58.2
	(24.6)	(29.5)	(1.63)	(1.64)
M6	ND	ND	8.8	9.9
	(ND)	(ND)	(0.28)	(0.27)
M7	4.1	4.1	0.7	0.3
	(3.9)	(3.7)	(0.02)	(0.01)
M8	25.5	19.9	8.2	8.1
	(24.3)	(17.9)	(0.27)	(0.23)
M10	1.8	1.8	ND	ND
	(1.7)	(1.6)	(ND)	(ND)
M15	0.9	0.2	ND	ND
	(0.8)	(0.2)	(ND)	(ND)
M24	0.3	1.3	6.7	4.1
	(0.3)	(1.1)	(0.22)	(0.11)
M25	1.7	1.6	ND	ND
	(1.6)	(1.4)	(ND)	(ND)
M26	2.2	2.0	0.7	0.9
	(2.1)	(1.8)	(0.02)	(0.02)
M28/M29	0.8	1.0	1.5	2.2
	(0.8)	(0.9)	(0.05)	(0.06)
M32	0.7	0.5	2.6	1.4
	(0.6)	(0.5)	(0.08)	(0.04)

	Mean % sample radioactivity (mean % administered dose)			
Matrix	Feces (intact mice; 0-48 h) [a)]		Urine (intact mice; 0-24 h) [a)]	
Gender	Male	Female	Male	Female
Compound				
M33	1.1	1.2	ND	ND
	(1.1)	(1.0)	(ND)	(ND)
M34	1.4	1.2	1.5	1.5
	(1.3)	(1.1)	(0.05)	(0.04)
M35	0.8	0.6	ND	ND
	(0.7)	(0.6)	(ND)	(ND)
M36	0.9	0.4	ND	ND
	(0.8)	(0.3)	(ND)	(ND)
M37	ND	ND	1.3	0.4
	(ND)	(ND)	(0.04)	(0.01)
M38	0.3	1.3	ND	ND
	(0.3)	(1.1)	(ND)	(ND)
Total radioactive material assigned	76.5	78.9	82.1	87.3
	(72.6)	(71.3)	(2.7)	(2.5)
(% dose in sample analyzed)	(79.5)	(77.9)	(3.0)	(2.7)
(% dose in total sample)	(95.2)	(95.2)	(3.4)	(3.3)
% centrifugation recovery	83.8	86.1	91.3	96.1

ND: Not detectable

a) Pools across 6 animals per gender

	Mean % sample radioactivity (mean % administered dose)		
Matrix	Bile (BDC mice) [a)]	Feces (BDC mice) [a)]	Urine (BDC mice) [a)]
Gender	Male	Male	Male
Compound			
Dabrafenib	ND	26.5	ND
	(ND)	(4.2)	(ND)
M1	0.1	ND	ND
	(0.1)	(ND)	(ND)
M4	66.6	13.8	56.5
	(52.5)	(2.6)	(0.85)
M6	4.5	ND	6.2
	(3.6)	(ND)	(0.08)
M7	0.6	26.1	1.1
	(0.5)	(4.8)	0.02
M8	7.4	3.7	7.5
	(5.9)	(0.7)	(0.11)
M10	0.9	ND	ND
	(0.7)	(ND)	(ND)
M15	ND	5.1	ND
	(ND)	(0.9)	(ND)
M23	1.6	ND	ND
	(1.3)	(ND)	(ND)
M24	4.9	ND	7.2
	(3.9)	(ND)	(0.10)
M26	ND	ND	0.8
	(ND)	(ND)	(0.01)
M32	3.0	ND	3.1
	(2.3)	(ND)	(0.05)

	Mean % sample radioactivity (mean % administered dose)		
Matrix	Bile (BDC mice) [a)]	Feces (BDC mice) [a)]	Urine (BDC mice) [a)]
Gender	Male	Male	Male
Compound			
M36	ND	1.3	ND
	(ND)	(0.3)	(ND)
M37	ND	ND	1.1
	(ND)	(ND)	(0.02)
Total radioactive material assigned	91.4	76.5	86.2
	(72.0)	(13.5)	(1.3)
(% dose in sample analyzed)	(78.7)	(14.9)	(1.4)
(% dose in total sample)	(79.0)	(18.3)	(1.7)
% centrifugation recovery	100	82.1	93.6

ND: Not detectable

a) Excreta pooled across 5 animals (urine) or 6 animals (bile, feces) and time segments with relevant excretion of radioactivity in respective matrix: bile 0-24 h, 0-48 h or 0-72 h; feces 0-48 h or 0-72 h; urine 0-24 h or 8-24 h

2.6.5.9B 薬物動態試験：*in vivo* におけるトラメチニブ代謝（マウス）

Study title:	Metabolism of GSK1120212 in male and female intact mice following a single oral administration of [^{14}C]GSK1120212 at a dose level of 0.3 mg/kg	Study No. 2014N215519_01
Location in CTD:	4.2.2.4-2	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Trametinib	
Species / Strain:	Mouse / CD-1	
Gender(M/F) / Number of animals:	38 males, 38 females: 8 males and 8 females per timepoint for blood sampling, 6 males and 6 females for excreta collection	
Feeding condition:	Non-fasted	
Vehicle / Formulation:	1.5% hydroxypropylmethylcellulose, 5% mannitol and 0.2% sodium lauryl sulfate in reverse osmosis water	
Route of dosing:	Oral gavage	
Dose:	0.3 mg/kg (referring to free compound)	
Radionuclide:	^{14}C	
Specific activity:	2.89 MBq/mg DMSO solvate	
Sampling time(s):	See below	
Sample preparation:	Extraction and re-constitution (plasma) or homogenization, extraction and re-constitution (feces)	
Analysis:	Metabolite profiles: off-line radio-HPLC	
	Metabolite structures: LC/MS^{n}	

Matrix	% Sample radioactivity (ng equivalents [^{14}C]trametinib/g) Plasma [a)]							
Gender	Male	Male	Male	Male	Female	Female	Female	Female
Sampling time	2 h	4 h	8 h	24 h	2 h	4 h	8 h	24 h
Compound								
Trametinib	89.1 (95.4)	90.3 (128)	73.2 (76.1)	73.1 (18.3)	83.1 (67.9)	80.5 (77.9)	61.8 (35.2)	89.6 (17.8)
M5	< LLOQ (< LLOQ)	< LLOQ (< LLOQ)	9.28 (9.65)	< LLOQ (< LLOQ)	4.23 (3.46)	4.04 (3.91)	5.01 (2.85)	< LLOQ (< LLOQ)
M7	ND (ND)	ND (ND)	< LLOQ (< LLOQ)	< LLOQ (< LLOQ)	< LLOQ (< LLOQ)	< LLOQ (< LLOQ)	< LLOQ (< LLOQ)	ND (ND)
Total quantified	89.1 (95.4)	90.3 (128)	82.5 (85.8)	73.1 (18.3)	87.3 (71.4)	84.6 (81.8)	66.8 (38.1)	89.6 (17.8)
Total in sample	107	142	104	25.1	81.7	96.7	57.0	17.9

< LLOQ: Below the lower limit of quantification (3 x background)

ND: Not detectable

a) Pools across 8 animals per gender and timepoint

Matrix	Mean % radioactivity in feces (mean % administered dose) Feces (0-120 h) [a]	
Gender	Male	Female
Compound		
Trametinib	63.3 (63.3)	51.1 (47.6)
M5	0.6 (0.6)	< LLOQ (< LLOQ)
M7	5.6 (5.6)	5.4 (5.0)
A [b]	6.3 (6.3)	6.6 (6.2)
B [b]	4.0 (4.0)	5.4 (5.1)
Total quantified	79.9 (79.9)	68.5 (63.9)
Total in sample	100.0	93.9

< LLOQ: Below the lower limit of quantification (3 x background)

a) Pools across 6 animals per gender; urine not analyzed because urinary excretion of radioactivity 0-168 h ≤ 1% of dose

b) Metabolite of unknown structure

2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝

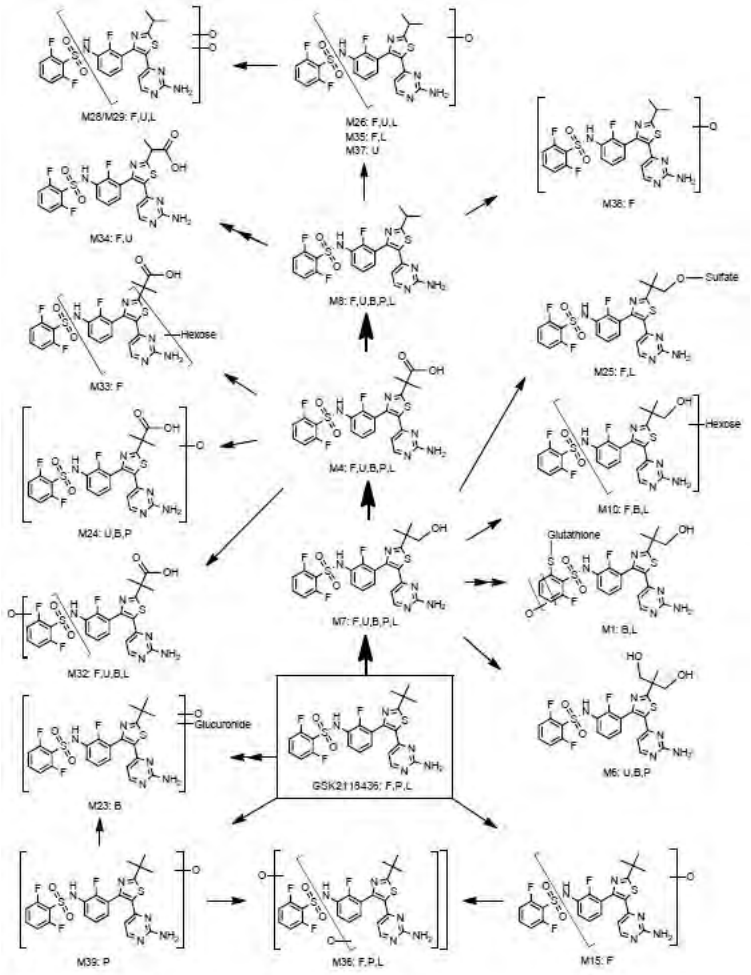
悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.11A 薬物動態試験：推定代謝経路（ダブラフェニブ）

Study title:	Metabolism of GSK2118436 following a single oral administration of [^{14}C]GSK2118436 at 100 mg/kg to intact and bile duct-cannulated mice	Study no. 2015N238830_00
Location in CTD:	4.2.2.4-1	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Dabrafenib (GSK2118436)	
Species / Strain:	Mouse / CD-1	
Route of administration:	Oral gavage	
Dose:	100 mg/kg	

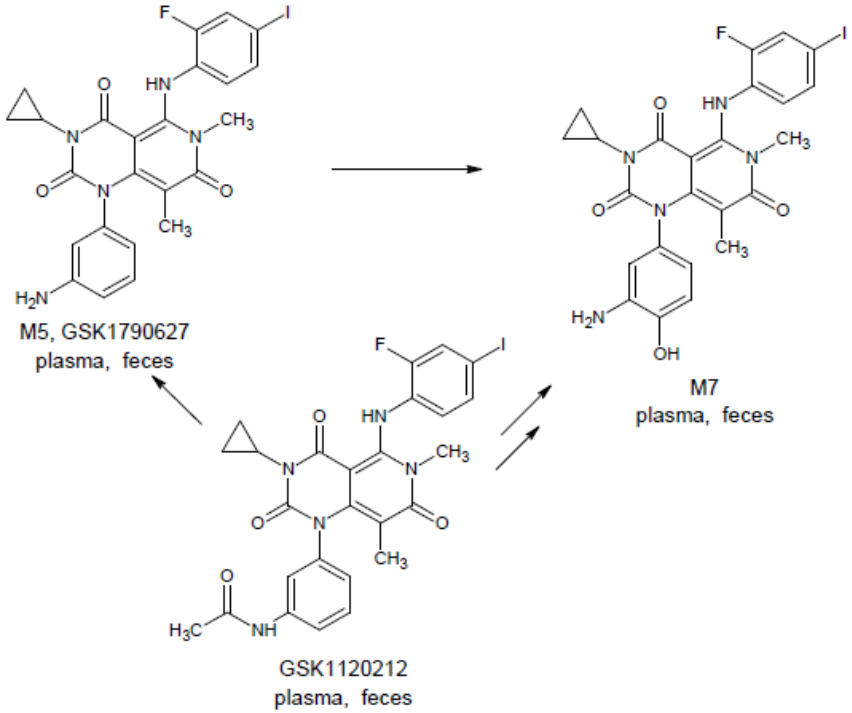
Study title:	Metabolism of GSK2118436 following a single oral administration of [^{14}C]GSK2118436 at 100 mg/kg to intact and bile duct-cannulated mice	Study no. 2015N238830_00

Metabolic pathways:



Notes: F = feces, U = urine, B = bile, P = plasma, L = liver
Major pathways denoted by larger arrows

2.6.5.11B 薬物動態試験：推定代謝経路（トラメチニブ）

Study title:	Metabolism of GSK1120212 in male and female intact mice following a single oral administration of [^{14}C]GSK1120212 at a dose level of 0.3 mg/kg	Study no. 2014N215519_01
Location in CTD:	4.2.2.4-2	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Trametinib (GSK1120212)	
Species / Strain:	Mouse / CD-1	
Route of administration:	Oral gavage	
Dose:	0.3 mg/kg	
Metabolic pathways:		

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。

2.6.5.15A 薬物動態試験：ダブラフェニブの薬物相互作用（BCRP での取り込み）

Study title:	An in vitro investigation of the transport via heterologously expressed human breast cancer resistance protein of GSK2118436, GSK2285403, GSK2298683 and GSK2167542 in MDCKII cells	Study no. 2015N235499_00
Location in CTD:	5.3.2.3-1	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Dabrafenib (GSK2118436) and its metabolites M4 (GSK2298683), M7 (GSK2285403) and M8 (GSK2167542)	
Type of study:	Transporter substrate *in vitro*	
In vitro system:	Monolayer of polarized Madin-Darby canine kidney cells heterologously expressing human breast cancer resistance protein (BCRP) (MDCKII-BCRP cell line) on a filter support between two compartments mimicking the intestinal apical and basolateral side, respectively	
Method:	Measurement of the transport of dabrafenib and selected metabolites (5 µM) or of the positive control substrate [^{14}C]cimetidine (3 µM) across a polarized monolayer of MDCKII-BCRP cells in apical-to-basolateral (A→B) and basolateral-to-apical (B→A) direction in absence or presence of the BCRP inhibitor GF120918 (2 µM). Pre-incubation with GF120918 for 30 min at 37°C; main incubation for 90 min at 37°C.	
Analysis:	Liquid scintillation counting for [^{14}C]cimetidine, LC-MS/MS for dabrafenib and its metabolites	

Compound	Rate A→B (nmol/h/cm^2)	Rate B→A (nmol/h/cm^2)	Apical efflux ratio	BCRP substrate	A→B mass balance (%)	B→A mass balance (%)
5 µM dabrafenib	0.41 ± 0.048	1.5 ± 0.11	3.6	Yes	100 ± 1.1	99 ± 0.16
5 µM dabrafenib + 2 µM GF120918	0.60 ± 0.097	0.77 ± 0.02	1.3	-	84 ± 2.4	83 ± 2.2
5 µM M4	0.018 ± 0.004	0.013 ± 0.004	0.70	No	88 ± 3.5	91 ± 5.3
5 µM M4 + 2 µM GF120918	0.019 ± 0.005	0.020 ± 0.006	1.1	-	87 ± 7.9	87 ± 7.6
5 µM M7	0.057 ± 0.009	0.71 ± 0.039	13	Yes	100 ± 13	100 ± 9.0
5 µM M7 + 2 µM GF120918	0.17 ± 0.021	0.22 ± 0.077	1.3	-	95 ± 6.9	100 ± 8.4
5 µM M8	0.28 ± 0.022	1.9 ± 0.069	6.6	Yes	110 ± 1.9	100 ± 7.4
5 µM M8 + 2 µM GF120918	0.77 ± 0.066	1.0 ± 0.059	1.3	-	96 ± 7.8	110 ± 3.7
3 µM [^{14}C]cimetidine	0.029 ± 0.006	0.16 ± 0.057	5.7 ± 1.9	Yes	100 ± 1.9	100 ± 1.9
3 µM [^{14}C]cimetidine + 2 µM GF120918	0.029 ± 0.004	0.032 ± 0.008	1.1 ± 0.017	-	100 ± 0.048	100 ± 0.092

追加情報:

データは，3 つの単層膜から得られた平均 ± 標準偏差で示す。

すべてのドナー側には，単層膜の完全性（合致基準: P7.4 ≤ 50 nm/s）を検討するためにルシファーイエローCH を， 指定されたウェルのドナー側及びレシーバー側に BCRP の阻害剤である 2 µM GF120918 を添加した。

[^{14}C]シメチジンを陽性対照として用いた（合致基準: シメチジンの Apical 側の Efflux ratio が 2 以上，阻害剤の存在下では約 1 となる）。

阻害剤 GF120918 非存在下における Apical 側の Efflux ratio が 2 以上，かつ阻害剤 GF120918 存在下では Efflux ratio が約 1 になるとき，化合物は BCRP の基質として分類される。阻害剤 GF120918 存在下で Efflux ratio が 2 以上である場合，化合物の輸送の不完全な阻害を示す。

2.6.5.15B 薬物動態試験：ダブラフェニブの薬物相互作用（OCT1 及び OATP2B1 での取り込み）

Study title:	Mechanistic in vitro investigation of hepatic uptake of GSK2285403 and GSK2167542	Study no. 2015N236957_00
Location in CTD:	5.3.2.3-2	
GLP compliance:	Not required	
Test article:	Dabrafenib metabolites M7 (GSK2285403) and M8 (GSK2167542)	
Type of study:	Transporter substrate *in vitro*	
In vitro system:	Cryopreserved human hepatocytes for characterization of uptake transport by the organic cation transporter 1 (OCT1)	
	HEK-MSRII cells overexpressing human organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1) and respective control cells	
Method:	Measurement of the uptake of the dabrafenib metabolites M7 (0.35 µM) and M8 (0.06 µM) into hepatocytes in presence vs. absence of the OCT1 inhibitor imipramine (100 µM); [^{14}C]metformin (5 µM) used as positive control substrate for OCT1	
	Measurement of the uptake of the dabrafenib metabolites M7 (1 µM) and M8 (1 µM) into HEK-MSRII cells overexpressing human OATP2B1 in the presence vs. absence of the OATP2B1 inhibitor montelukast (10 µM) and into respective control cells; [^{3}H]estrone sulfate (0.025 µM) used as positive control substrate for OATP2B1	
	Pre-incubation with transporter inhibitors for 15-30 min at 37°C; incubation with M7 or M8 for up to 60 min, with [^{14}C]metformin for 15 min or with [^{3}H]estrone sulfate for 0.5 min at 37°C, followed by separation and washing of the cells and measurement of transporter substrates in the cell fraction	
Analysis:	Liquid scintillation counting for positive control substrates, LC-MS/MS for M7 and M8	

	Uptake into cryopreserved human hepatocytes via OCT1
Compound	Result
Metabolite M7	No active uptake observed: No inhibition of uptake of M7 by the OCT1 inhibitor imipramine
Metabolite M8	No active uptake observed: No inhibition of uptake of M8 by the OCT1 inhibitor imipramine

	Uptake into human OATP2B1 overexpressing HEK-MSRII cells
Compound	Result
Metabolite M7	No active uptake observed: No major effect of the OATP2B1 inhibitor montelukast on uptake of M7 and similar uptake of M7 into OATP2B1 expressing cells, compared to control cells
Metabolite M8	No active uptake observed: No major effect of the OATP2B1 inhibitor montelukast on uptake of M8 and similar uptake of M8 into OATP2B1 expressing cells, compared to control cells

追加情報:

アッセイは 3 回実施した。

凍結肝細胞における[^{14}C]メトホルミン（OCT1 の陽性対照基質）の能動的な取り込みが確認された。OCT1 の阻害剤であるイミプラミンによってその取り込みが阻害されたことから，実験系において OCT1 は機能的に発現していることが示された。

OATP2B1 過剰発現 HEK-MSRII 細胞における[^{3}H]エストロン 3 硫酸（OATP2B1 の陽性対照基質）の能動的な取り込みが確認された。OATP2B1 の阻害剤であるモンテルカストによってその取り込みが阻害されたことから，実験系において OATP2B1 は機能的に発現していることが示された。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

悪性黒色腫における承認申請時以降，新たな知見は得られていない。