2.6.4 薬物動態試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 12
2.6.4.3 吸収 13
2.6.4.4 分布 17
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.6 排泄 27
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 28
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 30
2.6.4.9 考察及び結論 31
2.6.4.10 図表 32
2.6.4.11 参考文献 32

2.6.4 薬物動態試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.4-1 に，関連化合物の名称を表 2.6.4-2 に示す.

表 2.6.4-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
^{14}C-	^{14}C 標識
^{3}H-	^{3}H 標識
α_1-AGP	α_1-酸性糖蛋白質
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC*h	投与後*時間までの AUC
AUCinf	投与後無限大時間までの AUC
AUClast	最終定量時点までの AUC
BA	生物学的利用率
BCRP	Breast cancer resistance protein
Binimetinib	ビニメチニブ
Bmax	最大結合数
BSEP	Bile salt export pump
CL	クリアランス
CLint	固有クリアランス
CLint,u	非結合型 CLint
Cmax	最高血漿中濃度
CYP	シトクロム P450
EC_{50}	50%有効濃度
Emax	最大効果
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
Kd	解離定数
Ki	阻害定数
Km	ミカエリス定数
Km,u	非結合型 Km
LC/MS	液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MEK	Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
Radio-HPLC	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
Rb	血液／血漿中濃度比
T1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間又は最高組織中濃度到達時間
UDPGA	ウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸

表 2.6.4-1　用語及び略号一覧（続き）

用語及び略号	内容又は日本語名称
UGT	ウリジン-5’-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vmax	最大速度
Vss	定常状態での分布容積

表 2.6.4-2　関連化合物の一覧

名称	その他の名称
Binimetinib	MEK162
AR00426032	M3

2.6.4.1 まとめ

薬物動態試験では，*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で binimetinib 又は ^{14}C-binimetinib の薬物動態を評価した．*In vivo* 試験では，有効性薬理試験及び毒性試験と同種のマウス（Athymic NCr-nu/nu），ラット（Sprague Dawley 系及び Wistar Hannover 系）及びサル（カニクイザル）を用いて，静脈内投与で評価した一部の試験を除き，臨床投与経路である経口投与で評価した．

生体試料中放射能濃度の分析には LSC，試料中放射能の組成分析には radio-HPLC，組織分布試験の分析には QWBA，血漿中 binimetinib 濃度の分析には LC/MS/MS を用いた．

2.6.4.1.1 吸収

マウス，ラット及びサルに binimetinib 又は ^{14}C-binimetinib を単回経口投与したとき，binimetinib は速やかに吸収され BA はいずれも約 50%であった．放射能から算出したラット及びサルでの吸収率はそれぞれ 49.2 及び 39.0%であったことから，初回通過効果をほとんど受けないと考えられた．T1/2 はラット及びサルでそれぞれ 4.7 及び 9.04 時間であった．マウス，ラット及びサルに binimetinib 又は ^{14}C-binimetinib を単回静脈内投与したとき，CL はそれぞれ 5.72，2.88 及び 5.00 mL/min/kg，Vss はそれぞれ 0.29，0.618 及び 1.06 L/kg であった．

マウスに binimetinib を 3～300 mg/kg で単回経口投与したとき，Cmax 及び AUC は 3～100 mg/kg では概ね投与量に比例して増加したが，300 mg/kg では投与量比未満の増加を示した．ラットに binimetinib を 10～100 mg/kg で単回経口投与したとき，Cmax 及び AUC は投与量比未満の増加を示した．サルに binimetinib を 1～10 mg/kg で単回経口投与したとき，Cmax 及び AUC は概ね投与量に比例して増加した．

サルに binimetinib を 1～10 mg/kg で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき，Cmax 及び AUC は 1 及び 3 mg/kg では投与 1 日目と 5 日目で同程度であったが，10 mg/kg では投与 1 日目と比較して 5 日目で低値傾向を示した．

Binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であったものの，Caco-2 細胞における binimetinib の頂端膜側から基底膜側への透過係数は P-gp 阻害剤存在下で 11.3×10^{-6} cm/s であり，膜透過性の高いプロプラノロールを含む複数の対照物質と比較して，受動的膜透過性が高いことが示された．

2.6.4.1.2 分布

白色及び有色ラットに ^{14}C-binimetinib を単回経口投与したとき，放射能は組織に広く分布し，放射能濃度の Tmax はほとんどの組織で 1～2 時間であった．脳及び脊髄への移行性は

低かった．有色ラットの皮膚中放射能濃度は，白色皮膚と比較してメラニンを含有する有色皮膚で高値を示し，放射能の消失が緩やかであった．一方，メラニンを含有するぶどう膜の放射能濃度推移は白色ラットと有色ラットで類似しており，いずれのラットでも投与後 168 時間の放射能濃度は定量下限未満であった．また，^{14}C-binimetinib の合成メラニンに対する結合親和性を *in vitro* で検討した結果，メラニン親和性は低いと考えられた．

Binimetinib の血漿蛋白結合率はマウス，ラット，サル及びヒトでそれぞれ 96.5，98.5，96.4 及び 97.2～97.4%であった．Binimetinib のヒト血漿中における主結合蛋白は HSA であると考えられた．また，Rb はマウス，ラット，サル及びヒトでそれぞれ 0.719，0.652，0.787 及び 0.718 であった．

MEK 阻害活性を有する代謝物である AR00426032 の血漿蛋白結合率はヒトで 95.26%であった．

2.6.4.1.3 代謝

マウス，ラット，サル及びヒト肝細胞と binimetinib 又は ^{14}C-binimetinib をインキュベーションしたとき，いずれの動物種でも *N*-脱メチル化体（AR00426032），未変化体のグルクロン酸抱合体が検出された．ヒト肝細胞における主な代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体（M10.2 及び M10.9）であり，M10.2 と比較して M10.9 が多く存在した．

ラットに ^{14}C-binimetinib を経口投与したとき，血漿中には主に未変化体が存在し，血漿中総放射能の 75.4%であった．ラット血漿中の主な代謝物はアミド体（M4），カルボン酸体（M11.1），M4 の *N*-脱メチル化体（M17.0）であり，いずれも血漿中総放射能の 8.52%以下であった．ラット血漿中には M10.9 及び AR00426032 も検出された．サルに ^{14}C-binimetinib を経口投与したとき，血漿中には主に未変化体が存在し，血漿中総放射能の 49.7%であった．サル血漿中の主な代謝物は M10.2 であり，血漿中総放射能の 20.5%であった．サル血漿中には AR00426032 及び M4 も検出された．AR00426032 はラット及びサルでそれぞれ血漿中総放射能の 1.14 及び 0.07%であった．

Binimetinib の主な代謝経路は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合と考えられ，ヒト肝ミクロソームにおいて binimetinib から M10.9 への代謝における UGT1A1 の寄与率は 90%と推定された．Binimetinib のグルクロン酸抱合には UGT1A3，UGT1A9 及び UGT2B7 も一部関与することが示された．また，binimetinib は一部酸化代謝も受け，binimetinib から AR00426032 への代謝には主に CYP1A2 及び CYP2C19 が関与することが示された．

Binimetinib はグルクロン酸抱合，*N*-脱メチル化及びアミド体への変換を含む複数の代謝経路で代謝され，推定代謝経路は動物種間で類似していた．

2.6.4.1.4 排泄

ラットに ^{14}C-binimetinib を経口投与したとき，尿及び糞中に投与放射能量の 23.1 及び 69.4%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 5.02 及び 21.8%であった．ラットに ^{14}C-binimetinib を静脈内投与したとき，尿及び糞中に投与放射能量の 45.6 及び 44.7%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 15.0 及び 15.6%であった．いずれの投与経路でも尿中の主な代謝物は M10.9 であり，糞中の主な代謝物は M4 であった．尿及び糞中の M10.9 と M4 の総和が投与放射能量に占める割合は経口投与時が 47.7%，静脈内投与時が 40.6%であった．胆管カニューレ処置したラットに ^{14}C-binimetinib を経口及び静脈内投与したとき，胆汁中に投与放射能量の 39.4 及び 49.9%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 1.0 及び 1.8%であった．胆汁中へ排泄された放射能量の約 90%が M10.9 であった．

サルに ^{14}C-binimetinib を経口投与したとき，尿及び糞中に投与放射能量の 42.6 及び 50.5%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 5.33 及び 16.0%であった．サルに ^{14}C-binimetinib を静脈内投与したとき，尿及び糞中に投与放射能量の 40.3 及び 39.4%が排泄され，未変化体排泄率はそれぞれ 2.04 及び 8.72%であった．いずれの投与経路でも尿中の主な代謝物は M10.2，M10.9 並びに M4 が *N*-脱メチル化及びグルクロン酸抱合を受けた代謝物（M11.0），糞中の主な代謝物は M4 であった．尿及び糞中の 4 種の主な代謝物（M10.2，M10.9，M11.0 及び M4）の総和が投与放射能量に占める割合は経口投与時が 52.0%，静脈内投与時が 28.7%であった．

2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームにおいて，binimetinib は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 50，6 及び 52 μmol/L であった．ヒト肝細胞において，binimetinib は CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性を誘導し，mRNA の発現誘導に対する EC_{50} 値は 3.56～15.4 μmol/L，Emax 値は 7.39～11.9 倍であった．Binimetinib は OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 23.6，29，18.1，27 及び 1.87 μmol/L であった．

非臨床薬物動態試験の概要を表 2.6.4.1-1 に示す．

表 2.6.4.1-1　非臨床薬物動態試験の概要

CTD 記載箇所	試験系	投与経路／用量，又は添加濃度	試験目的
吸収			
4.2.2.2-1	雌 athymic NCr-nu/nu マウス	経口／3，10，30，100，300 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	マウスにおける binimetinib の薬物動態を検討する．
4.2.2.2-2	雄 Wistar Hannover 系ラット	経口／4 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	ラットにおける ^{14}C-binimetinib の薬物動態を検討する．
4.2.2.2-3	雄 Sprague Dawley 系ラット	経口／10，30，100 mg/kg	ラットにおける binimetinib の薬物動態を検討する．
4.2.2.2-4	雄カニクイザル	経口／3 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	サルにおける ^{14}C-binimetinib の薬物動態を検討する．
4.2.2.2-5	雄カニクイザル	経口／1，3，10 mg/kg	サルにおける binimetinib の薬物動態を検討する．
分布			
4.2.2.3-1	雄 Sprague Dawley 系ラット及び雄 Long-Evans 系ラット	経口／30 mg/kg	ラットにおける ^{14}C-binimetinib の組織分布を検討する
4.2.2.3-2	合成メラニン	0.4～50 μ mol/L	^{14}C-binimetinib のメラニン親和性を検討する．
4.2.2.3-3	マウス，ラット，サル及びヒト血液並びに血漿	50～10000 ng/mL	超遠心法を用いて，マウス，ラット，サル及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合を検討する． ラット，サル及びヒトの血球移行を検討する．
5.3.2.1-1	HSA 及びヒト α_1-AGP 溶液	2 μ mol/L	ヒト血漿中主結合蛋白を明らかにする．
4.2.2.3-4	ヒト血漿	1 μ mol/L	平衡透析法を用いて，ヒトにおける AR00426032 の *in vitro* 血漿蛋白結合を検討する．
5.3.2.1-2	ヒト血漿	40 ng/mL	平衡透析法を用いて，ヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合を検討する．
代謝			
4.2.2.4-1	マウス，ラット，サル及びヒト肝細胞並びに肝ミクロソーム	5 μ mol/L	肝細胞及び肝ミクロソームにおける binimetinib の *in vitro* 代謝を検討する．

2.6.4 薬物動態試験の概要文
ビニメチニブ

CTD 記載箇所	試験系	投与経路／用量，又は 添加濃度	試験目的
5.3.2.2-1	ヒト肝細胞，ヒト肝ミクロソーム，ヒト CYP 発現系ミクロソーム及びヒト UGT 発現系ミクロソーム	10，45.9 μ mol/L	ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームにおける ^{14}C-binimetinib の *in vitro* 代謝を検討し，*in vitro* 代謝速度を評価する． ヒトにおける binimetinib の代謝に関与する代謝酵素を検討する．
4.2.2.2-2	雄 Wistar Hannover 系ラット血漿，尿及び糞	経口／4 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	ラットにおける ^{14}C-binimetinib の代謝を検討する．
4.2.2.4-2	雄 Wistar Hannover 系ラット血漿，尿及び糞	経口／4 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	ラットにおける ^{14}C-binimetinib の代謝物の構造を推定する．
4.2.2.4-3	雄 Wistar Hannover 系ラット胆汁	経口／4 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	ラットの胆汁中代謝物を検討する．
4.2.2.2-4	雄カニクイザル血漿，尿及び糞	経口／3 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	サルにおける ^{14}C-binimetinib の代謝を検討する．
5.3.2.2-2	ヒト CYP 発現系ミクロソーム	10～750 μ mol/L	Binimetinib の酸化代謝に関与する各 CYP 分子種の寄与率を推定する．
5.3.2.2-3	ヒト肝ミクロソーム及びヒト UGT 発現系ミクロソーム	5，20，50 μ mol/L	Binimetinib のグルクロン酸抱合に関与する主代謝酵素を検討する．
5.3.2.2-4	ヒト UGT 発現系ミクロソーム	10～1000 μ mol/L	Binimetinib のグルクロン酸抱合に関与する各 UGT 分子種の寄与率を推定する．
5.3.2.2-5	ヒト肝ミクロソーム	0.5～100 μ mol/L	各 CYP 分子種に対する binimetinib の阻害作用を検討する．
5.3.2.2-6	ヒト肝ミクロソーム	0.05～25 μ mol/L	UGT1A に対する binimetinib の阻害作用を検討する．
5.3.2.2-7	ヒト肝細胞	0.1～20 μ mol/L	CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対する binimetinib の誘導作用を検討する．
5.3.2.2-8	ヒト肝細胞	0.01～30 μ mol/L	CYP3A4 に対する binimetinib の誘導作用を検討する．
5.3.2.2-9	ヒト肝細胞	0.01～30 μ mol/L	CYP2C9 に対する binimetinib の誘導作用を検討する．

2.6.4 薬物動態試験の概要文
ビニメチニブ

CTD 記載箇所	試験系	投与経路／用量，又は添加濃度	試験目的
排泄			
4.2.2.2-2	雄 Wistar Hannover 系ラット	経口／4 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	ラットにおける ^{14}C-binimetinib の尿及び糞中排泄を検討する.
4.2.2.2-4	雄カニクイザル	経口／3 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	サルにおける ^{14}C-binimetinib の尿及び糞中排泄を検討する.
4.2.2.4-3	雄 Wistar Hannover 系ラット	経口／4 mg/kg 静脈内／1 mg/kg	ラットにおける ^{14}C-binimetinib の胆汁中排泄を検討する.
薬物相互作用			
5.3.2.2-10	Caco-2 細胞	1～100 μ mol/L	Binimetinb の膜透過性を検討する．Binimetinib が P-gp の基質となるかを検討する.
5.3.2.2-11	P-gp 発現細胞	0.1～100 μ mol/L	Binimetinib が P-gp の基質及び阻害剤となるかを検討する.
4.2.2.6-1	Caco-2 細胞及びマウス BCRP 発現細胞	9，12 μ mol/L	Binimetinib が BCRP の基質となるかを検討する.
5.3.2.2-12	ヒト肝細胞	8.7 μ mol/L	Binimetinib が OCT1, OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質となるか検討する.
5.3.2.2-13	P-gp 発現細胞及び BCRP 発現細胞	0.1～50 μ mol/L	Binimetinib が P-gp 及び BCRP の阻害剤となるかを検討する.
5.3.2.2-14	OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞	5～200 μ mol/L	Binimetinib が OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤となるかを検討する.
5.3.2.2-15	OAT1 発現細胞及び OAT3 発現細胞	0.1～50 μ mol/L	Binimetinib が OAT1 及び OAT3 の阻害剤となるかを検討する.
5.3.2.2-16	OCT1 発現細胞及び OCT2 発現細胞	1～100 μ mol/L	Binimetinib が OCT1 及び OCT2 の阻害剤となるかを検討する.
5.3.2.2-17	BSEP 発現膜ベシクル	0.1～25 μ mol/L	Binimetinib が BSEP 阻害剤となるかを検討する.
5.3.2.2-18	MATE1 発現細胞及び MATE2-K 発現細胞	1.57～50 μ mol/L	Binimetinib が MATE1 及び MATE2-K の阻害剤となるかを検討する.
その他			
4.2.2.7-1	ラット，サル及びヒト血漿 マウス，ラット，サル及びヒト肝細胞	血漿：5 μ mol/L 肝細胞：1 μ mol/L	血漿及び肝細胞中の binimetinib の代謝安定性を検討する.

2.6.4 薬物動態試験の概要文
ビニメチニブ

CTD 記載箇所	試験系	投与経路／用量，又は 添加濃度	試験目的
4.2.2.2-1	雌 athymic NCr-nu/nu マウス血漿	経口／30 mg/kg	マウスにおける binimetinib の代謝を検討する.
4.2.2.7-2	雌 athymic NCr-nu/nu マウス血漿	経口／30 mg/kg	マウスに抗生物質を前処置したときの binimetinib の代謝を検討する.

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質

薬物動態試験では，^{14}C-binimetinib 及び非標識 binimetinib を使用した．^{14}C-binimetinib の構造式を図 2.6.4.2.1-1 に示した．

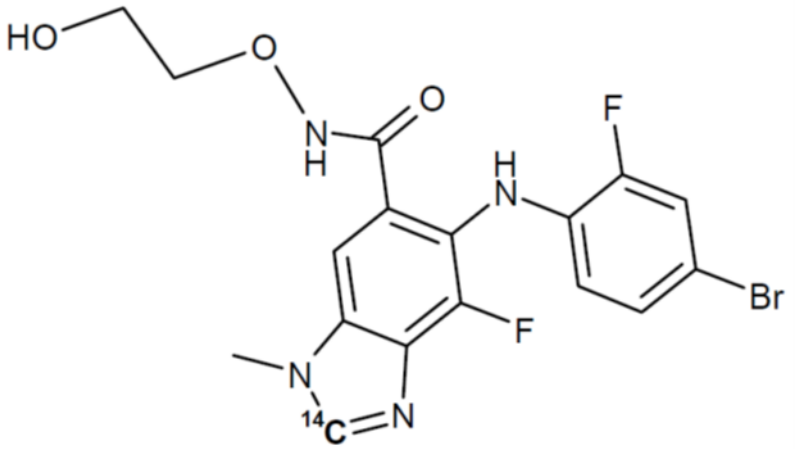


図 2.6.4.2.1-1 ^{14}C-binimetinib の構造式

2.6.4.2.2 標識化合物を用いた試験の分析法

生体試料中の放射能濃度は LSC，組織分布試験における放射能濃度は QWBA で分析した．代謝物の組成分析は radio-HPLC，構造推定は LC/MS 及び LC/MS/MS を用いた．

2.6.4.2.3 非標識化合物を用いた試験の分析法

［評価資料：4.2.2.1-1 及び 4.2.2.1-2］

Binimetinib 及びその代謝物の分析には LC/MS/MS を用いた．

バリデーションを実施した LC/MS/MS 法により，GLP 試験のラット及びサルの血漿中 binimetinib 濃度を分析した．内標準物質として binimetinib の類縁体（AR00428232：*N*-エチル体）を用いた．本分析法による定量範囲は 10～10000 ng/mL であった．本分析法は，直線性，真度及び精度（分析単位内及び分析単位間），選択性，マトリックス効果，回収率，キャリーオーバー，希釈妥当性，安定性（再注入，標準溶液，マトリックス中，前処理後試料中及び凍結融解）に関するすべてのバリデーション基準を満たした．

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 マウス

［評価資料：4.2.2.2-1］

マウス（雌 3 例／時点）に binimetinib を 3，10，30，100 及び 300 mg/kg で経口並びに 1 mg/kg で静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.1-1 に示した．経口投与時の Cmax 及び AUC は 3～100 mg/kg では概ね投与量に比例して増加したが，300 mg/kg では投与量比未満の増加であった．静脈内投与時の CL は 5.72 mL/min/kg，Vss は 0.29 L/kg であった．

表 2.6.4.3.1.1-1 マウスに binimetinib を 3～300 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	経口投与					静脈内投与
	3 mg/kg	**10 mg/kg**	**30 mg/kg**	**100 mg/kg**	**300 mg/kg**	**1 mg/kg**
Cmax (ng/mL)	606	1887	6800	20967	28967	NA
Tmax (h)	0.25	1	2	2	8	NA
AUCinf (ng·h/mL)	3727	13672	47256	122653*	252376*	2916
CL (mL/min/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	5.72
Vss (L/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	0.29
T1/2 (h)	NA	NA	NA	NA	NA	4.80
BA (%)	43	47	54	42	29	NA

データは各時点 3 例の平均血漿中濃度から算出した値を示す．
NA，not applicable
*AUClast

2.6.4.3.1.2 ラット

［評価資料：4.2.2.2-2 及び 4.2.2.2-3］

ラット（雄 3 例／群）に ^{14}C-binimetinib を 4 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの血漿中 binimetinib 濃度推移を図 2.6.4.3.1.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.2-1 に示した．

経口投与時の Tmax は 0.33 時間であり，binimetinib は速やかに吸収された．未変化体の T1/2 は 4.7 時間であった．放射能より算出された吸収率は 49.2%，BA は 47.1%であることから初回通過効果をほとんど受けないと考えられた．静脈内投与時の血漿中 binimetinib の濃度推移は 2 相性を示し，CL は 2.88 mL/min/kg，Vss は 0.618 L/kg であった．

ラット（雄 3 例／群）に binimetinib を 10，30 及び 100 mg/kg で経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.2-2 に示した．Binimetinib の Cmax 及び AUC は投与量比未満の増加を示した．

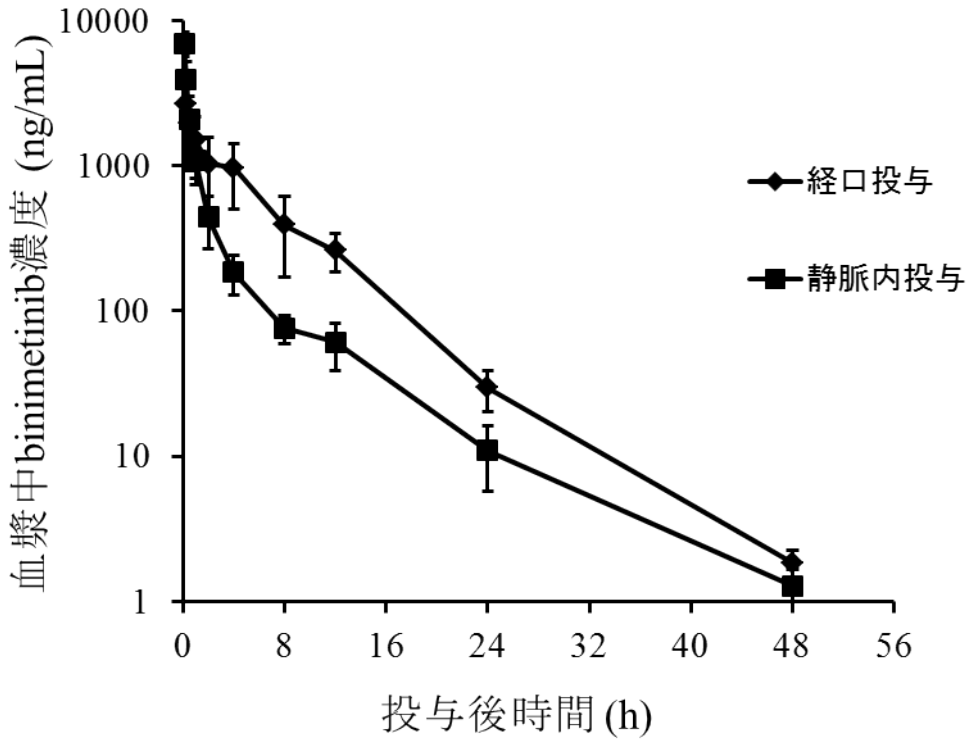


図 2.6.4.3.1.2-1　ラットに ^{14}C-binimetinib を 4 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの血漿中 binimetinib 濃度推移
データは 3 例の平均値±標準偏差を示す．

表 2.6.4.3.1.2-1　ラットに ^{14}C-binimetinib を 4 mg/kg で経口又は 1 mg/kg で静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	経口投与		静脈内投与	
	4 mg/kg		1 mg/kg	
	血漿中放射能	血漿中 binimetinib	血漿中放射能	血漿中 binimetinib
Cmax（ng eq./mL 又は ng/mL）	2830 ± 1640	2690 ± 1580	7330 ± 1420	6990 ± 1350
Tmax（h）	0.33 ± 0.14	0.33 ± 0.14	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00
AUCinf（ng eq.·h/mL 又は ng·h/mL）	15300 ± 5780	11100 ± 4640	7760 ± 945	5920 ± 1140
CL（mL/min/kg）	NA	NA	NA	2.88 ± 0.57
Vss（L/kg）	NA	NA	NA	0.618 ± 0.327
T1/2（h）	7.1 ± 0.58	4.7 ± 0.25	8.2 ± 1.2	6.6 ± 0.94
BA（%）	NA	47.1 ± 19.6	NA	NA
吸収率（%）	49.2 ± 18.6	NA	NA	NA

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す.
NA，not applicable

表 2.6.4.3.1.2-2　ラットに binimetinib を 10，30 及び 100 mg/kg で経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量（mg/kg）		
	10	30	100
Cmax（μg/mL）	5.38 ± 1.69	11.9 ± 3.4	20.2 ± 3.6
Tmax（h）	6.67 ± 2.31	1.42 ± 1.01	3.33 ± 1.15
AUCinf（μg·h/mL）	76.3 ± 9.8	159 ± 30	455 ± 70

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.4.3.1.3　サル

［評価資料：4.2.2.2-4 及び 4.2.2.2-5］

サル（経口投与：雄 3 例／群，静脈内投与：雄 2 例／群）に ^{14}C-binimetinib を 3 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.3-1 に示した.

経口投与時の Tmax は 0.67 時間であり，binimetinib は速やかに吸収された．未変化体の T1/2 は 9.04 時間であった．放射能より算出された吸収率は 39.0%，BA は 48.2%であったことから，初回通過効果をほとんど受けないと考えられた．静脈内投与時の CL は 5.00 mL/min/kg，Vss は 1.06 L/kg であった.

サル（雄 3 例／群）に binimetinib を 1，3 及び 10 mg/kg で経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.1.3-2 に示した．Binimetinib の Cmax 及び AUC は概ね投与量に比例して増加した.

表 2.6.4.3.1.3-1　サルに ^{14}C-binimetinib を 3 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	経口投与		静脈内投与	
	3 mg/kg		1 mg/kg	
	血漿中放射能	血漿中 binimetinib	血漿中放射能	血漿中 binimetinib
Cmax（ng eq./mL 又は ng/mL）	1050 ± 107	846 ± 221	6790	5240
Tmax（h）	0.67 ± 0.29	0.67 ± 0.29	0.083	0.083
AUCinf（ng eq.·h/mL 又は ng·h/mL）	9880 ± 1010	4820 ± 581	8450	3335
CL（mL/min/kg）	NA	NA	NA	5.00
Vss（L/kg）	NA	NA	NA	1.06
T1/2（h）	18.1 ± 4.01	9.04 ± 1.69	13.9	10.2
BA（%）	NA	48.2 ± 5.74	NA	NA
吸収率（%）	39.0 ± 4.00	NA	NA	NA

静脈内投与群は 2 例の平均値，経口投与群は 3 例の平均値±標準偏差を示す.
NA，not applicable

表 2.6.4.3.1.3-2　サルに binimetinib を 1，3 及び 10 mg/kg で単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量（mg/kg）		
	1	3	10
Cmax（μg/mL）	0.049 ± 0.012	0.330 ± 0.239	0.898 ± 0.483
Tmax（h）	2.83 ± 2.84	2.33 ± 1.53	2.17 ± 1.76
AUClast（μg·h/mL）	0.564 ± 0.030	2.50 ± 0.701	7.87 ± 1.39

データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す.

2.6.4.3.2　反復投与

［評価資料：4.2.2.2-5］

サル（雄 3 例／群）に binimetinib を 1，3 及び 10 mg/kg で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3.2-1 に示した．Cmax 及び AUC は，1 及び 3 mg/kg では投与 1 日目と 5 日目で同程度であったが，10 mg/kg では投与 1 日目と比較して 5 日目で低値傾向を示した.

表 2.6.4.3.2-1　サルに binimetinib を 1，3 及び 10 mg/kg で 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量（mg/kg）					
	1		3		10	
	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
Cmax（μg/mL）	0.072 ± 0.023	0.070 ± 0.025	0.297 ± 0.076	0.227 ± 0.089	0.877 ± 0.410	0.616
Tmax（h）	2.00 ± 1.73	2.00 ± 1.73	1.50 ± 0.87	0.67 ± 0.289	1.00 ± 0.866	0.50
AUC12h（μg·h/mL）	0.417 ± 0.029	0.490 ± 0.096	1.28 ± 0.35	1.18 ± 0.514	4.38 ± 1.69	2.69

10 mg/kg 群の投与 5 日目を除き，データは各群 3 例の平均値±標準偏差を示す.
10 mg/kg 群の投与 5 日目のデータは 2 例の平均値を示す.

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ラットにおける組織分布

［評価資料：4.2.2.3-1］

白色ラット（雄 1 例／時点）及び有色ラット（Long-Evans 系，雄 1 例／時点）に ^{14}C-binimetinib を 30 mg/kg で単回経口投与したときの組織中放射能濃度をそれぞれ表 2.6.4.4.1-1 及び表 2.6.4.4.1-2 に示した.

いずれのラットでも吸収された放射能は，組織に広く分布し，放射能濃度の Tmax はほとんどの組織で 1～2 時間であった．組織への放射能の分布は白色ラットと有色ラットで類似していた．いずれのラットでも脳及び脊髄への移行性は低かった．有色ラットの皮膚中放射能濃度は，白色皮膚と比較してメラニンを含有する有色皮膚で高値を示し，放射能の消失が緩やかであった．一方，メラニンを含有するぶどう膜の放射能濃度推移は白色ラットと有色ラットで類似しており，いずれのラットでも投与後 168 時間の放射能濃度は定量下限未満であった.

表 2.6.4.4.1-1　白色ラットに ^{14}C-binimetinib を 30 mg/kg で経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度（μg eq./g tissue）					
	1h	2h	4h	8h	24h	168h
血液	14.736	6.680	2.582	1.867	0.536	BQL
骨髄	4.538	2.081	1.584	0.926	0.480	BQL
胆汁	283.889	86.486	80.814	48.260	4.764	BQL
腎皮質	18.394	13.510	12.821	2.537	1.261	BQL
腎髄質	25.046	8.407	13.975	2.162	0.920	BQL
肝臓	11.001	7.498	6.741	3.210	1.942	BQL
膀胱	6.876	19.488	3.321	0.718	1.165	BQL
大脳	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
小脳	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
延髄	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
脊髄	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
副腎	10.284	5.457	3.804	2.393	2.683	BQL
下垂体	6.200	4.090	2.142	1.946	BQL	BQL
甲状腺	3.877	1.997	1.602	0.549	0.402	BQL
ハーダー氏腺	5.636	2.753	2.152	0.609	BQL	BQL
膵臓	4.819	2.434	1.689	1.783	BQL	BQL
脂肪（褐色）	6.836	3.952	2.096	1.036	0.370	BQL
脂肪（白色）	1.747	0.597	0.443	BQL	BQL	BQL
皮膚（有色）	NA	NA	NA	NA	NA	NA
皮膚（白色）	7.082	2.467	1.570	0.947	BQL	BQL
精巣上体	3.641	2.767	1.604	0.570	BQL	BQL
精巣	1.594	1.115	0.739	0.739	BQL	BQL
骨	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
心臓	5.452	3.640	1.889	0.837	BQL	BQL
骨格筋	2.490	1.161	1.127	BQL	BQL	BQL
肺	8.777	4.061	2.194	1.433	0.440	BQL
鼻甲介	2.101	1.607	0.583	0.775	BQL	BQL
盲腸	10.287	2.835	3.377	6.011	0.739	BQL
食道	7.422	3.173	1.242	0.750	BQL	BQL
大腸	4.748	3.420	2.502	1.211	1.445	BQL
小腸	6.192	530.267	132.155	6.006	1.336	BQL
胃（胃粘膜）	3.901	2.274	1.640	0.496	0.470	BQL
眼（ぶどう膜）	5.125	2.486	1.572	0.494	0.376	BQL
眼（水晶体）	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

データは 1 例の値を示す.
BQL，定量下限（0.336 μg eq./g tissue）未満
NA，not applicable

表 2.6.4.4.1-2　有色ラットに ^{14}C-binimetinib を 30 mg/kg で経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	組織中放射能濃度（μg eq./g tissue）			
	2h	8h	24h	168h
血液	13.601	6.318	0.430	BQL
骨髄	5.078	2.490	0.569	BQL
胆汁	122.615	109.704	13.488	BQL
腎皮質	18.692	7.834	1.240	BQL
腎髄質	21.076	7.517	1.469	BQL
肝臓	13.872	9.094	3.275	0.348
膀胱	16.352	3.775	0.975	BQL
大脳	BQL	BQL	BQL	BQL
小脳	0.495	BQL	BQL	BQL
延髄	BQL	BQL	BQL	BQL
脊髄	BQL	BQL	BQL	BQL
副腎	9.823	6.361	2.892	BQL
下垂体	5.690	2.403	BQL	BQL
甲状腺	5.572	2.542	BQL	BQL
ハーダー氏腺	4.735	2.951	BQL	BQL
膵臓	4.892	2.538	0.364	BQL
脂肪（褐色）	7.492	2.550	0.351	BQL
脂肪（白色）	2.482	0.719	BQL	BQL
皮膚（有色）	6.802	5.357	1.051	1.256
皮膚（白色）	3.676	2.350	0.420	BQL
精巣上体	3.651	1.614	0.374	BQL
精巣	2.874	1.021	BQL	BQL
骨	0.432	0.831	BQL	BQL
心臓	5.490	2.821	BQL	BQL
骨格筋	2.711	1.376	BQL	BQL
肺	10.717	5.417	0.529	BQL
鼻甲介	3.183	2.597	BQL	BQL
盲腸	7.894	92.451	11.423	BQL
食道	7.373	2.954	BQL	BQL
大腸	6.467	22.948	1.446	BQL
小腸	209.196	13.675	8.242	BQL
胃（胃粘膜）	4.937	1.994	0.339	BQL
眼（ぶどう膜）	8.582	2.916	0.866	BQL
眼（水晶体）	BQL	BQL	BQL	BQL

データは 1 例の値を示す.
BQL，定量下限（0.336 μg eq./g tissue）未満

2.6.4.4.2　*In vitro* におけるメラニンに対する結合親和性

［評価資料：4.2.2.3-2］

合成メラニンと ^{14}C-binimetinib（0.4～50 μmol/L）を 1 時間インキュベーションしたときの非結合型 binimetinib 濃度を LSC で分析し，Bmax，Kd 及び CR（Bmax/Kd）を算出した.

Binimetinib は合成メラニンに対して高親和性と低親和性の 2 つの結合部位を有することが示され，CR はそれぞれ 1.11 及び 0.52 であった．陽性対照であるクロロキンの CR は 53 以上であり，binimetinib の CR はクロロキンと比較して小さいことから，binimetinib のメラニン親和性は低いと考えられた．

2.6.4.4.3 *In vitro* における血漿蛋白結合

2.6.4.4.3.1 Binimetinib

［評価資料：4.2.2.3-3 及び 5.3.2.1-1］

超遠心法により検討した ^{14}C-binimetinib（50～10000 ng/mL）の血漿蛋白結合率はマウス，ラット，サル及びヒトでそれぞれ 96.5，98.5，96.4 及び 97.2%であり，いずれの動物種でも結合率は binimetinib 濃度によらず一定であった．

Binimetinib（2 μmol/L）の HSA（40 g/L）への結合率は 90.4%，HSA（40 g/L）及びヒト α$_1$-AGP（3.0 g/L）の混合溶液への結合率は 89.4%であり同程度であったことから，binimetinib の主結合蛋白は HSA であると考えられた．

2.6.4.4.3.2 AR00426032

［評価資料：4.2.2.3-4 及び 5.3.2.1-2］

平衡透析法により検討した AR00426032（1 μmol/L）のヒト血漿蛋白結合率は 95.26%であった．平衡透析法により分析した ^{14}C-binimetinib（40 ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率は 97.4%であり，未変化体と AR00426032 のヒト血漿蛋白結合率は同程度であった．

2.6.4.4.4 *In vitro* における血球移行

［評価資料：4.2.2.3-3］

^{14}C-binimetinib（50～10000 ng/mL）の Rb は，マウス，ラット，サル及びヒトでそれぞれ 0.719，0.652，0.787 及び 0.718 であった．いずれの動物種でも Rb は binimetinib 濃度によらず一定であった．

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝

［評価資料：4.2.2.4-1 及び 5.3.2.2-1］

2.6.4.5.1.1 肝細胞における *in vitro* 代謝

マウス，ラット，サル及びヒトの肝細胞と binimetinib（5 μmol/L）を 3 時間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を LC/MS/MS で分析した．未変化体の残存率は，マ

ウスで 56%，ラットで 99%以上，サルで 69%，ヒトで 87%であった．いずれの動物種でも代謝物として *N*-脱メチル化体（AR00426032），未変化体のグルクロン酸抱合体が検出された．

ヒト肝細胞と ^{14}C-binimetinib（45.9 μmol/L）を 24 時間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．主な代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体（M10.2 及び M10.9）であり，M10.2 と比較し M10.9 が多く存在した．^{14}C-binimetinib の消失速度と各代謝物の生成速度を算出し，未変化体の消失に占める各代謝物の割合を推定したところ，M10.2 及び M10.9 が合わせて 45.1%，アミド体（M4）が脱水素化及びグルクロン酸抱合を受けた代謝物（M10.5）が 5.9%，M4 が加水分解を受けたカルボン酸体（M15.9）が 5.1%，AR00426032 が 2.4%であった．以上より，ヒトにおける主代謝経路はグルクロン酸抱合と考えられた．

2.6.4.5.1.2 肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝

マウス，ラット，サル及びヒトの肝ミクロソームと binimetinib（5 μmol/L）を NADPH 存在下で 1 時間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を LC/MS/MS で分析した．未変化体の残存率はマウスで 47%，ラットで 86%，サルで 98%，ヒトで 99%以上であった．いずれの動物種でも代謝物として AR00426032 が検出された．

ヒト肝ミクロソームと ^{14}C-binimetinib（45.9 μmol/L）を NADPH 及び UDPGA 存在下で 30 分間インキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．主な代謝物は M10.9 であり，M10.2，AR00426032 及び M10.5 も検出された．

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1 ラット

［評価資料：4.2.2.2-2，4.2.2.4-2 及び 4.2.2.4-3］

ラット（雄 3 例／群）に ^{14}C-binimetinib を 4 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの血漿，尿及び糞中の未変化体並びに代謝物を radio-HPLC で分析した．血漿及び尿は投与後 48 時間，糞は投与後 48 又は 72 時間までの試料を分析した．経口投与時と静脈内投与時の代謝物組成は類似しており，血漿中総放射能（AUC48h）に占める未変化体の割合は経口投与時が 75.4%，静脈内投与時が 83.4%であった．血漿中の主な代謝物は M4，カルボン酸体（M11.1），M4 の *N*-脱メチル化体（M17.0）であり，いずれも血漿中総放射能の 8.52%以下であった．M10.9 及び AR00426032 も検出された．AR00426032 が血漿中総放射能に占める割合は経口投与時が 1.14%，静脈内投与時が 0.61%であった．尿中では M10.9 及び未変化体が，糞中では M4 及び未変化体が放射能の大部分を占めた．

胆管カニューレを施したラット（雄 3 例／群）に ^{14}C-binimetinib を 4 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの投与後 24 時間までの胆汁中の未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．いずれの投与経路でも胆汁中の主な代謝物は M10.9 であり，胆汁中総放射能の約 90%を占めたが，無処置のラットの糞中で M10.9 は検出されなかった．一方，無処置のラットの糞中には主に未変化体及び M4 が存在したが，胆汁中ではいずれも存在量はわずか若しくは検出されなかった．消化管において，M10.9 が脱抱合を受けて未変化体に変換する可能性及び未変化体が M4 に変換する可能性が考えられたため，M10.9 及び ^{14}C-binimetinib のラット糞中安定性を検討した．M10.9 を含むラットの胆汁を糞中で 24 時間インキュベーションしたとき，M10.9 は検出限界未満まで減少し，未変化体及び M4 が生成した．^{14}C-binimetinib をラット糞中で 20 時間インキュベーションしたとき，約 25%が M4 に変換した．したがって，ラット胆汁中の主な代謝物である M10.9 は消化管において脱抱合を受けて未変化体となり，更に M4 に変換されて糞中に排泄されると考えられた．

以上より，ラットにおける主な代謝経路はグルクロン酸抱合，酸化（カルボン酸体への変換及び *N*-脱メチル化）並びにアミド体への変換であると考えられた．

2.6.4.5.2.2 サル

［評価資料：4.2.2.2-4］

サル（経口投与：雄 3 例，静脈内投与：雄 2 例）に ^{14}C-binimetinib を 3 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したときの血漿，尿及び糞中代謝物を radio-HPLC で分析した．血漿は投与後 24 又は 48 時間，尿は投与後 72 時間，糞は投与後 72 又は 96 時間までの試料を分析した．経口投与時と静脈内投与時の代謝物組成は類似しており，血漿中総放射能（AUClast）に占める未変化体の割合は経口投与時が 49.7%，静脈内投与時が 47.2%であり，血漿中総放射能に占める M10.2 の割合は経口投与時が 20.5%，静脈内投与時が 42.1%であった．その他の主な代謝物は M17.0，M10.9 及び M17.0 のグルクロン酸抱合体（M11.0）であり，いずれも血漿中総放射能の 13.8%以下であった．AR00426032 及び M4 も検出された．AR00426032 が血漿中総放射能に占める割合は経口投与時が 0.07%，静脈内投与時が 0.04%であった．尿中の主な代謝物は M10.2，M10.9 及び M11.0 であり，糞中の主な代謝物は M4 であった．

以上より，サルにおける主な代謝経路はグルクロン酸抱合であり，酸化（*N*-脱メチル化）及びアミド体への変換も一部関与すると考えられた．

2.6.4.5.3 代謝酵素の推定

2.6.4.5.3.1 CYP

［評価資料：5.3.2.2-1 及び 5.3.2.2-2］

ヒト CYP 発現系ミクロソームと ^{14}C-binimetinib（45.9 μ mol/L）をインキュベーションしたときの未変化体及び代謝物を radio-HPLC で分析した．Binimetinib は CYP1A1，CYP1A2，CYP2C19 及び CYP3A4 で代謝された．CYP1A1，CYP1A2 及び CYP2C19 ではヒト肝ミクロソームで検出された AR00426032 が検出された．CYP1A1 での AR00426032 の生成量は CYP1A2 及び CYP2C19 と比較して極めて少なく，binimetinib の酸化代謝には主に CYP1A2 及び CYP2C19 が関与すると考えられた．CYP3A4 で検出された代謝物はいずれもヒト肝細胞及び肝ミクロソームでは検出されず，binimetinib の代謝における CYP3A4 の寄与は小さいと考えられた．

ヒト肝ミクロソーム，^{14}C-binimetinib（10 μ mol/L）及び CYP 分子種特異的阻害剤を NADPH 存在下でインキュベーションしたときの未変化体を radio-HPLC で分析し，CYP 分子種特異的阻害剤が binimetinib の代謝に及ぼす影響を検討した．Binimetinib の代謝に対する阻害率は，フラフィリン（CYP1A2 阻害剤）及びチクロピジン（CYP2B6 及び CYP2C19 阻害剤）がそれぞれ 62.2 及び 41.4%であった．ケトコナゾール（CYP3A 阻害剤），アザムリン（CYP3A 阻害剤），キニジン（CYP2D6 阻害剤），モンテルカスト（CYP2C8 阻害剤）及びスルファフェナゾール（CYP2C9 阻害剤）の阻害率は 8.6%以下であった．CYP 発現系ミクロソームを用いた検討と同様に，binimetinib の酸化代謝には CYP1A2 と CYP2C19 が関与し，CYP3A の寄与は小さいことが示された．

ヒト肝ミクロソームにおける主な酸化代謝物は AR00426032 であったことから，CYP1A2 及び CYP2C19 の発現系ミクロソームを用いて binimetinib から AR00426032 への代謝における CYP1A2 及び CYP2C19 の寄与率を推定した．Binimetinib を CYP1A2 及び CYP2C19 発現系ミクロソームとインキュベーションしたときの AR00426032 の生成速度から Vmax/Km,u を算出し，ヒト肝ミクロソームにおける CLint,u にスケールアップした．CLint,u はいずれの分子種も 0.023 mL/h/mg protein と算出され，binimetinib から AR00426032 への代謝における CYP1A2 及び CYP2C19 の寄与率はそれぞれ 50%と推定された．

以上より，binimetinib の酸化代謝（*N*-脱メチル化）への CYP1A2 及び CYP2C19 の寄与率は同程度であることが示された．

2.6.4.5.3.2 UGT

［評価資料：5.3.2.2-3 及び 5.3.2.2-4］

ヒト UGT 発現系ミクロソームと ^{14}C-binimetinib（5 及び 50 μ mol/L）をインキュベーションしたときの M10.2 及び M10.9 を LC/MS/MS で分析した．UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A7，UGT1A8，UGT1A9，UGT1A10，UGT2B4 及び UGT2B7 において M10.2 と M10.9 が検出された．M10.2 は UGT2B7 で最も多く検出された．M10.9 は UGT1A1 で最も多く検出され，続いて UGT1A3 及び UGT1A9 で多く検出された．

ヒト肝ミクロソーム，^{14}C-binimetinib（20 μ mol/L）及びアタザナビル（UGT1A1 及び UGT1A3 阻害剤）を UDPGA 存在下でインキュベーションしたときの M10.2 及び M10.9 を LC/MS/MS で分析し，アタザナビルが binimetinib から M10.2 又は M10.9 への代謝に及ぼす影響を検討した．アタザナビルは M10.9 の生成を 93.7%以上阻害した一方で，M10.2 の生成にはほとんど影響を及ぼさなかった．UGT 発現系ミクロソームを用いた検討と同様に，binimetinib から M10.9 への代謝には UGT1A1 及び UGT1A3 が主に関与することが示された．

更に，ヒト肝細胞において最も存在量の多い代謝物であった M10.9 の生成に主に関与する UGT1A1，UGT1A3 及び UGT1A9 の発現系ミクロソームを用いて，binimenitib から M10.9 への代謝における各 UGT 分子種の寄与率を推定した．^{14}C-binimetinib を UGT 発現系ミクロソームとインキュベーションしたときの M10.9 の生成速度から Vmax/Km,u を算出し，ヒト肝ミクロソームにおける CLint,u にスケールアップした．UGT1A1，UGT1A3 及び UGT1A9 の CLint,u はそれぞれ 0.40，0.013 及び 0.032 mL/h/mg protein と算出され，寄与率はそれぞれ 90，3.0 及び 7.0%と推定された．

以上の結果及びヒト肝細胞で M10.2 と比較して M10.9 が多く生成したことから，binimetinib のグルクロン酸抱合には主に UGT1A1 が関与し，UGT1A3，UGT1A9 及び UGT2B7 も一部関与すると考えられた．

2.6.4.5.4 推定代謝経路

ラット，サル及びヒトの *in vivo* 試験から推定された binimetinib の代謝経路を図 2.6.4.5.4-1 に示した．非臨床において *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検出された binimetinib の代謝物の多くは臨床試験においても検出された．ラット，サル及びヒトの *in vivo* で検出された代謝物を比較したところ，M3 の酸化体（M24.1）はヒト特異的代謝物と考えられたが，その存在量は血漿中総放射能の 2%以下とわずかであった［2.7.2.2.2.2］．Binimetinib の代謝経路はラット，サル及びヒトで類似していると考えられた．

In vitro 試験より推定されたヒトにおける binimetinib の代謝経路を図 2.6.4.5.4-2 に示した．^{14}C-binimetinib をヒト肝細胞とインキュベーションしたときの主な代謝物は未変化体のグル

クロン酸抱合体（M10.2 及び M10.9）であったことから，ヒトにおける binimetinib の主な代謝経路は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合であり，UGT1A3，UGT1A9 及び UGT2B7 も関与すると考えられた．Binimetinib の酸化代謝（*N*-脱メチル化）には主に CYP1A2 及び CYP2C19 が関与すると考えられた．

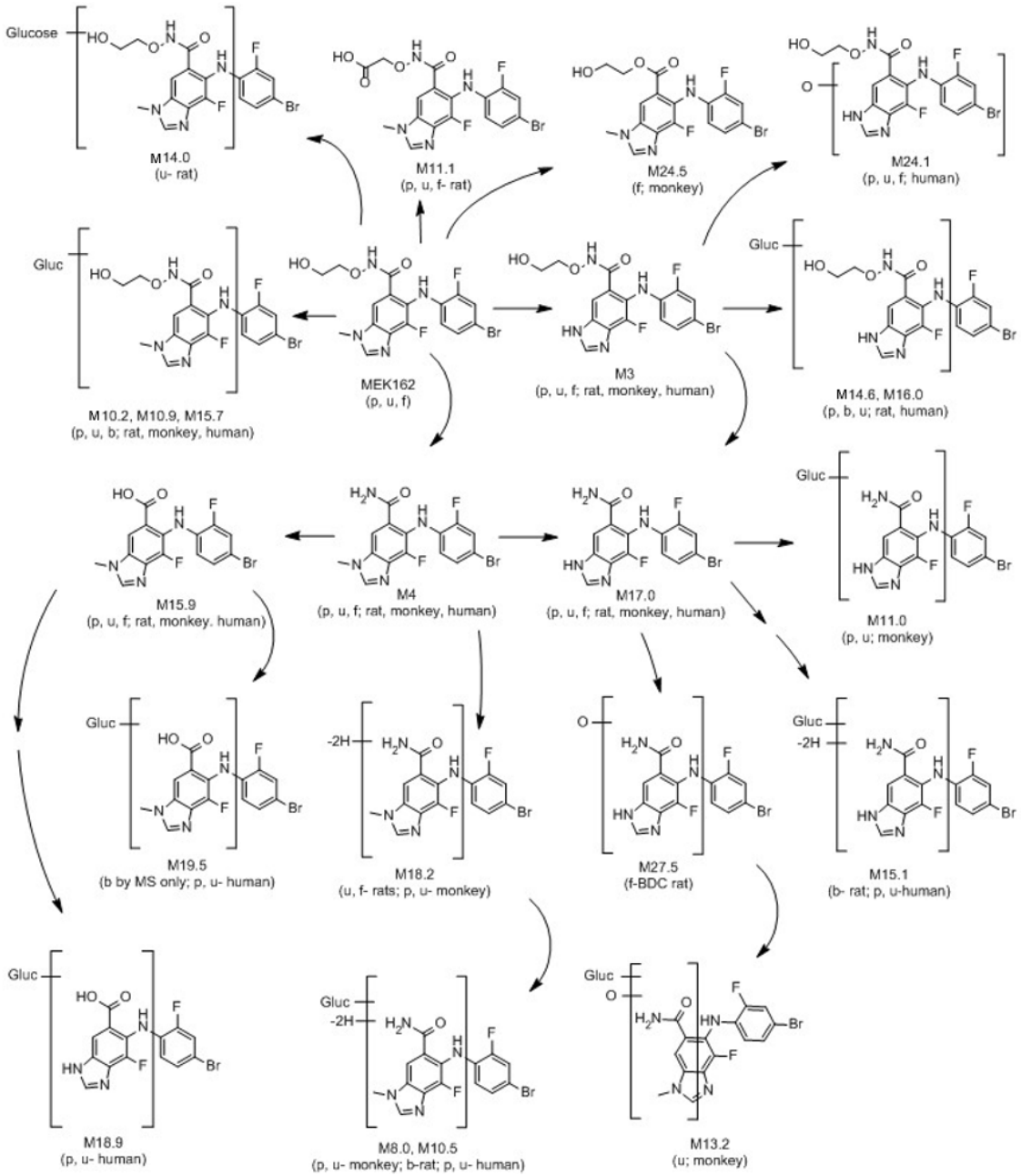


図 2.6.4.5.4-1　Binimetinib の主な推定代謝経路（*in vivo*）
p：plasma，u：urine，f：feces，b：bile

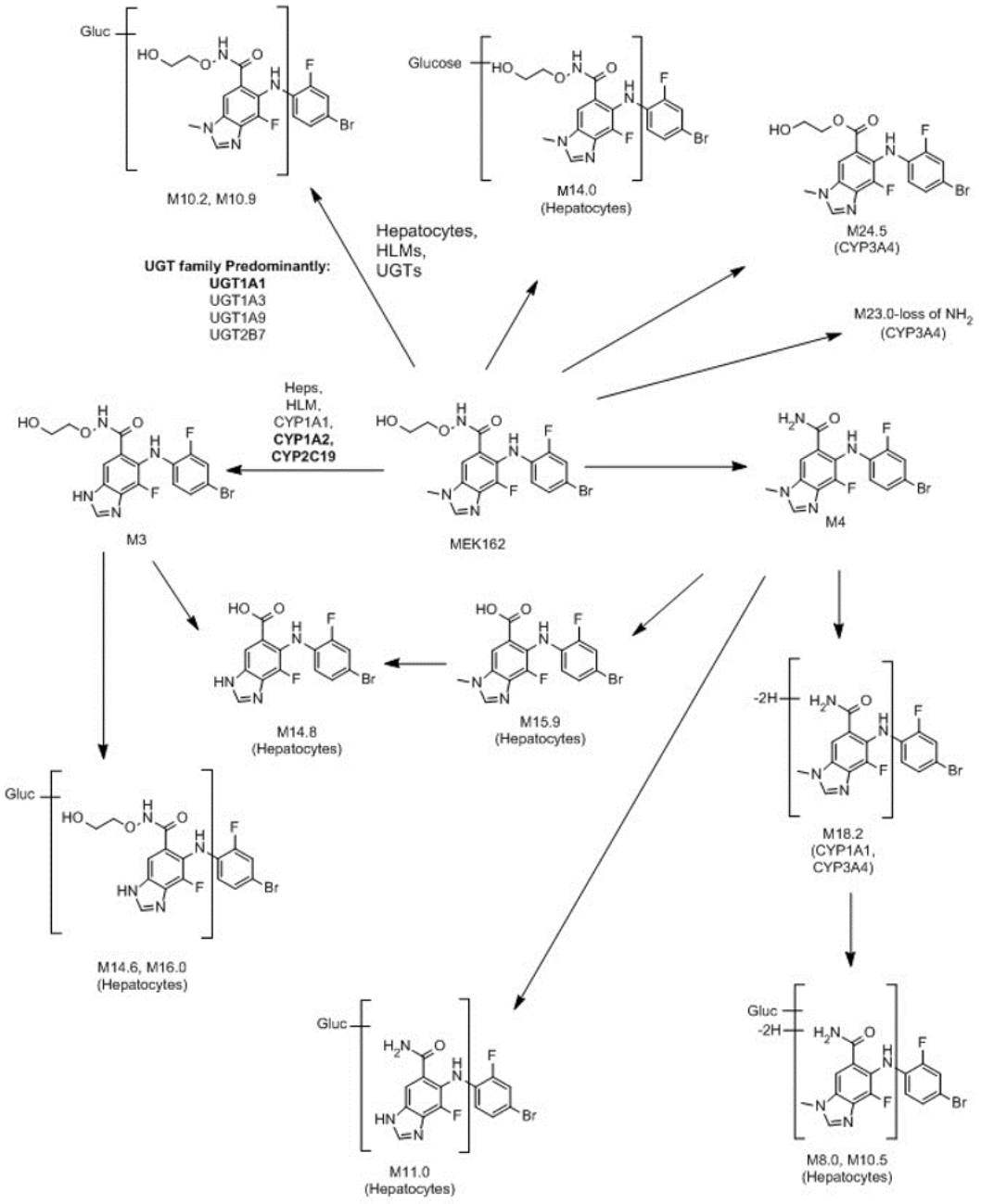


図 2.6.4.5.4-2　ヒトにおける binimetinib の主な推定代謝経路（*in vitro*）

2.6.4.5.5　　CYP 阻害作用

［評価資料：5.3.2.2-5］

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP の酵素活性に対する binimetinib（0.5～100 μ mol/L）の阻害作用を検討した．Binimetinib は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 を可逆的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 50，6 及び 52 μ mol/L であった．最も強く阻害した CYP2B6 に対する Ki 値は 1.73 μ mol/L であった．Binimetinib の CYP2A6，CYP2C8，CYP2C19，CYP2D6，

CYP2E1 及び CYP3A に対する IC_{50} 値は 100 μmol/L 以上であった．Binimetinib は CYP1A2，CYP2C9，CYP2D6 及び CYP3A のいずれに対しても時間依存的な阻害作用を示さなかった．

2.6.4.5.6 UGT 阻害作用

［評価資料：5.3.2.2-6］

ヒト肝ミクロソームを用いて，イリノテカン活性代謝物（SN-38）の UGT1A を介したグルクロン酸抱合活性に対する binimetinib（0.05～25 μmol/L）の阻害作用を検討した．検討した最高濃度（25 μmol/L）における阻害率は 20.3%であった．

2.6.4.5.7 CYP 誘導作用

［評価資料：5.3.2.2-7，5.3.2.2-8 及び 5.3.2.2-9］

ヒト肝細胞を binimetinib（CYP1A2 及び CYP2B6：0.1～20 μmol/L，CYP2C9 及び CYP3A4：0.01～30 μmol/L）存在下で 48 時間インキュベーションし，binimetinib の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 誘導作用を検討した．Binimetinib は CYP3A4 の mRNA を濃度依存的に誘導し，EC_{50} 値は 3.56～15.4 μmol/L，Emax 値は 7.39～11.9 倍であった．また，CYP3A4 の酵素活性を最大で 4.08 倍誘導した．Binimetinib は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 の mRNA を誘導したが，その誘導作用は陽性対照と比較すると弱く，また酵素活性への影響は認められなかった．

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄

2.6.4.6.1.1 ラット

［評価資料：4.2.2.2-2］

ラット（雄 3 例）に ^{14}C-binimetinib を 4 mg/kg で経口投与したとき，投与後 168 時間までに尿及び糞中に投与放射能量の 23.1 及び 69.4%が排泄された．未変化体排泄率はそれぞれ 5.02 及び 21.8%であった．

ラット（雄 3 例）に ^{14}C-binimetinib を 1 mg/kg で静脈内投与したとき，投与後 168 時間までに尿及び糞中に投与放射能量の 45.6 及び 44.7%が排泄された．未変化体排泄率はそれぞれ 15.0 及び 15.6%であった．

いずれの投与経路でも尿中の主な代謝物は M10.9 であり，糞中の主な代謝物は M4 であった．尿及び糞中の M10.9 と M4 の総和が投与放射能量に占める割合は経口投与時が 47.7%，静脈内投与時が 40.6%であった．

経口及び静脈内投与後の放射能回収率は，168 時間までがそれぞれ 94.6 及び 93.0%，48 時間までがそれぞれ 89.2 及び 76.4%であり，投与放射能量の大部分は投与後 48 時間までに尿及び糞中へ排泄された.

2.6.4.6.1.2 サル

［評価資料：4.2.2.2-4］

サル（雄 3 例）に ^{14}C-binimetinib を 3 mg/kg で経口投与したとき，投与後 168 時間までに尿及び糞中に投与放射能量の 42.6 及び 50.5%が排泄された．未変化体排泄率はそれぞれ 5.33 及び 16.0%であった.

サル（雄 2 例）に ^{14}C-binimetinib を 1 mg/kg で静脈内投与したとき，投与後 168 時間までに尿及び糞中に投与放射能量の 40.3 及び 39.4%が排泄された．未変化体排泄率はそれぞれ 2.04 及び 8.72%であった.

いずれの投与経路でも尿中の主な代謝物は M10.2，M10.9 及び M11.0 であり，糞中の主な代謝物は M4 であった．尿及び糞中の 4 種の主な代謝物（M10.2，M10.9，M11.0 及び M4）の総和が投与放射能量に占める割合は経口投与時が 52.0%，静脈内投与時が 28.7%であった.

投与後の放射能の回収率は，経口投与後 168 時間までが 99.0%，静脈内投与後 336 時間までが 85.0%であった.

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

［評価資料：4.2.2.4-3］

胆管カニューレ処置したラット（雄 3 例／群）に ^{14}C-binimetinib を 4 mg/kg で経口及び 1 mg/kg で静脈内投与したとき，投与後 48 時間までに胆汁中に投与放射能量のそれぞれ 39.4 及び 49.9%が排泄された．胆汁中の未変化体排泄率はそれぞれ 1.0 及び 1.8%であった.

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 輸送に関与するトランスポーター

［評価資料：5.3.2.2-10，5.3.2.2-11，4.2.2.6-1 及び 5.3.2.2-12］

Caco-2 細胞，P-gp 発現細胞及びマウス BCRP 発現細胞を用いた双方向性の経細胞輸送試験により，binimetinib の P-gp 及び BCRP に対する基質性を検討した．Caco-2 細胞における binimetinib（1～100 μmol/L）の透過係数比（透過係数比＝基底膜側から頂端膜側への透過係数／頂端膜側から基底膜側への透過係数）は 2.1 以上であり，排出トランスポーターの関与が示唆された．Caco-2 細胞における binimetinib（10 μmol/L）の透過係数比はベラパミル（P-gp 阻害剤）の存在下で 5.8 から 1.7 に低下し，P-gp 発現細胞における binimetinib（0.1～

100 μ mol/L）の透過係数比もベラパミルの存在下で低下した．また，Caco-2 細胞における ^{14}C-binimetinib（12 μ mol/L）の透過係数比は 11.5 であり，Ko143（BCRP 阻害剤），LY335979（P-gp 阻害剤）及び GF120918（P-gp 及び BCRP 阻害剤）の存在下でそれぞれ 8.39，2.37 及び 1.23 に低下した．更に，マウス BCRP 発現細胞における ^{14}C-binimetinib（9 μ mol/L）透過係数比は Ko143 の存在下で 23.1 から 1.57 に低下した．以上より，binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であると考えられた．

Caco-2 細胞における binimetinib（10 μ mol/L）の頂端膜側から基底膜側への透過係数は，ベラパミルの存在下で 11.3×10^{-6} cm/s であり，膜透過性の高いプロプラノロールを含む複数の対照物質と比較して，受動的膜透過性は高いことが示された．

^{14}C-binimetinib（8.7 μ mol/L）の肝取り込みにおける OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の関与について，ヒト肝細胞及び各トランスポーターの阻害剤カクテル（OCT1：decynium 22，OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1：rifamycin SV，アトルバスタチン，MK571）を用いて検討した．^{14}C-binimetinib の肝細胞への取り込みは阻害剤カクテルの影響を受けず，binimetinib は OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 の基質ではないと考えられた．

2.6.4.7.2 トランスポーター阻害作用

［評価資料：5.3.2.2-11，5.3.2.2-13，5.3.2.2-14，5.3.2.2-15，5.3.2.2-16，5.3.2.2-17 及び 5.3.2.2-18］

ヒト P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，BSEP，MATE1 及び MATE2-K に対する binimetinib の阻害作用をトランスポーター発現細胞又は膜ベシクルを用いて検討した．

P-gp 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（100 μ mol/L）まで P-gp を介したジゴキシンの輸送を阻害しなかった．また，P-gp 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（50 μ mol/L）まで P-gp を介した Rhodamine 123 の輸送を阻害しなかった．

BCRP 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（50 μ mol/L）まで BCRP を介した bodipy FL prazosin の輸送を阻害しなかった．

OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞において，binimetinib は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した ^{3}H-estradiol 17 β -glucuronide の輸送を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 23.6 及び 29 μ mol/L であった．

OCT1 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（100 μ mol/L）まで OCT1 を介した ^{3}H-methyl-4-phenylpyridinium の輸送を阻害しなかった．

OCT2 発現細胞において，binimetinib は OCT2 を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送を阻害し，IC_{50} 値は 18.1 μ mol/L であった．

OAT1 発現細胞において，binimetinib は OAT1 を介した ^{3}H-cidofovir の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 27 μmol/L であった．

OAT3 発現細胞において，binimetinib は OAT3 を介した ^{3}H-estrone-3-sulfate の輸送を阻害し，IC_{50} 値は 1.87 μmol/L であった．

BSEP 発現膜ベシクルにおいて，BSEP を介したタウロコール酸の輸送に対する binimetinib の最大阻害率は，検討した濃度範囲（0.1～25 μmol/L）で 21.2%であった．

MATE1 発現細胞において，MATE1 を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送に対する binimetinib の最大阻害率は，検討した濃度範囲（1.57～50 μmol/L）で 32.9%であった．

MATE2-K 発現細胞において，binimetinib は検討した最高濃度（50 μmol/L）まで MATE2-K を介した ^{14}C-メトホルミンの輸送を阻害しなかった．

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1 血漿中安定性及び肝細胞中安定性

［参考資料：4.2.2.7-1］

ラット，サル及びヒト血漿と binimetinib（5 μmol/L）を 60 分間インキュベーションしたときの未変化体を LC/MS/MS で分析した．いずれの動物種でも binimetinib の残存率は 98%以上であった．

マウス，ラット，サル及びヒトの肝細胞と binimetinib（1 μmol/L）を 2 時間インキュベーションしたときの未変化体を LC/MS/MS で分析した．Binimetinib の残存率から算出した肝抽出率は，いずれの動物種でも 28%以下であった．

2.6.4.8.2 腸内細菌による binimetinib の代謝

［評価資料：4.2.2.2-1］

［参考資料：4.2.2.7-2］

マウス（雌 3 例／時点）に抗生物質（ストレプトマイシン，ネオマイシン及びバシトラシン）を各 200 mg/kg で 1 日 2 回 5 日間反復経口投与後に binimetinib を 30 mg/kg で単回経口投与し，血漿中の未変化体及び代謝物を LC/MS/MS で分析した．

無処置のマウス及び抗生物質を処置したマウスのいずれにおいても，binimetinib を経口投与したときに血漿中に未変化体，AR00426032 及び M4 が検出されたが，抗生物質を処置したマウスでは無処置のマウスと比較して M4 の存在量が顕著に少なく，未変化体から M4 への代謝には腸内細菌が関与することが示唆された．

2.6.4.9 考察及び結論

マウス，ラット及びサルに binimetinib 又は ^{14}C-binimetinib を単回経口投与したとき，binimetinib は速やかに吸収され，BA は約 50%と吸収は良好であった．また，ラット及びサルにおいて BA と吸収率が同程度であることから，初回通過効果をほとんど受けないと考えられた．T1/2 はラット及びサルでそれぞれ 4.7 及び 9.04 時間であった．マウス，ラット及びサルに binimetinib 又は ^{14}C-binimetinib を単回静脈内投与したとき，CL はそれぞれ 5.72，2.88 及び 5.00 mL/min/kg，Vss はそれぞれ 0.29，0.618 及び 1.06 L/kg であった．ラットに ^{14}C-binimetinib を経口投与したとき，放射能は組織に広く分布したが脳及び脊髄にはほとんど移行しなかった．Binimetinib が P-gp 及び BCRP の基質であることが，脳及び脊髄への移行性が低い理由と考えられた．

ラット及びサルに ^{14}C-binimetinib を経口及び静脈内投与したとき，いずれの投与経路でも血漿中では未変化体が放射能の大部分を占めた．主な血漿中代謝物はラットでは M4，サルでは M10.2 であった．ラット及びサルで検出された代謝物は *in vitro* と *in vivo* で類似していた．ラット及びサルにおいて binimetinib は尿及び糞中へ主に代謝物として排泄され，binimetinib は主に代謝により消失すると考えられた．ヒトに ^{14}C-binimetinib を経口投与したときに検出された代謝物の多くは，ヒト試料を用いた *in vitro* 試験並びにラット及びサルの *in vivo* 試験において検出された．Binimetinib の推定代謝経路は動物種間で概ね類似しており，主な代謝経路はグルクロン酸抱合，*N*-脱メチル化及びアミド体への変換であった．^{14}C-binimetinib を経口投与したとき，MEK 阻害活性を有する代謝物である AR00426032 はヒト血漿中総放射能の 7.3%を占め［2.7.2.2.2.2］，ラット及びサルではそれぞれ血漿中総放射能の 1.14 及び 0.07%であった．

In vitro において binimetinib の主代謝酵素は UGT1A1 であったことから，臨床において UGT1A1 阻害剤及び誘導剤との併用は binimetinib の血漿中曝露量に影響を及ぼす可能性が考えられた．なお，臨床試験では UGT1A1 阻害作用を有する encorafenib との併用は binimetinib の血漿中曝露量に大きな影響を及ぼさなかった［2.7.2.2.3.2］．

Binimetinib は CYP1A2 及び CYP2C19 によっても代謝されるが，binimetinib の代謝における CYP の寄与は小さいことから CYP1A2 及び CYP2C19 の阻害剤との併用により薬物相互作用が引き起こされる可能性は低いと考えられた．

Binimetinib は *in vitro* で CYP1A2，CYP2B6 及び CYP2C9 を阻害した．薬物相互作用ガイドライン[1) 2) 3)]に従い，日本人がん患者に binimetinib を 45 mg で反復経口投与したときの定常状態における Cmax（805 ng/mL，1.82 μ mol/L）［2.7.2.2.2.2］を用いて静的薬物速度論モデルで検討した結果，いずれの分子種でも AUCR は 1.25 未満であり，臨床において binimetinib が各 CYP 分子種を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

Binimetinib は *in vitro* で CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性を誘導し，臨床で CYP3A4 を誘導する可能性が考えられた．しかし，臨床薬物相互作用試験において binimenitib は CYP3A 基質であるミダゾラムの血漿中曝露量に影響を与えなかった［2.7.2.2.2.2］．

Binimetinib は P-gp 及び BCRP の基質であるが，受動的膜透過性が高く，ヒトにおける吸収率は 50%以上である［2.7.2.2.2.2］ことから，P-gp 阻害剤及び BCRP 阻害剤との併用により binimetinib の血漿中曝露量が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた．

Binimetinib は *in vitro* で OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 を阻害したが，薬物相互作用ガイドライン [1) 2) 3)] に従い，IC_{50} 値及び日本人がん患者に binimetinib を 45 mg で反復経口投与したときの定常状態における Cmax（1.82 μmol/L）を用いて検討した結果，binimetinib は臨床において各トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた．

2.6.4.10 図表

図表は本文中に記載した．

2.6.4.11 参考文献

1） Guideline on the Investigation of Drug Interactions (Final). European Medicines Agency, 2012

2） Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE): Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Clinical Pharmacology, February 2012

3） 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），厚生労働省, 2014 年 7 月

2.6.5 薬物動態試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験の概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 9
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 10
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 15
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 16
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 19
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 23
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 24
2.6.5.9 薬物動態試験：*In vitro* における代謝 25
2.6.5.10 薬物動態試験：*In vivo* における代謝 29
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 36
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 44
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 49
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 51
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 52
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 58

2.6.5 薬物動態試験の概要表

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.5-1 に，関連化合物の名称を表 2.6.5-2 に示す.

表 2.6.5-1 用語及び略号一覧

用語又は略号	内容又は日本語名称
^{14}C-	^{14}C 標識
^{3}H-	^{3}H 標識
α_1-AGP	α_1-酸性糖蛋白質
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC*h	投与後*時間までの AUC
AUCinf	投与後無限大時間までの AUC
AUClast	最終定量時点までの AUC
BA	生物学的利用率
BCRP	Breast cancer resistance protein
Binimetinib	ビニメチニブ
Bmax	最大結合数
BSEP	Bile salt export pump
CL	クリアランス
CLint	固有クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	シトクロム P450
EC_{50}	50%有効濃度
Emax	最大効果
FMO	フラビンモノオキシゲナーゼ
fu,mic	ミクロソーム反応液中の非結合型分率
HSA	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	50%阻害濃度
IV	静脈内投与
Kd	解離定数
Ki	阻害定数
Km	ミカエリス定数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
MRT	平均滞留時間
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PEG	ポリエチレングリコール
P-gp	P-糖蛋白質
PO	経口投与
QWBA	定量的全身オートラジオグラフィー
Radio-HPLC	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー

表 2.6.5-1　用語及び略号一覧（続き）

用語又は略号	内容又は日本語名称
SD	標準偏差
T1/2	消失半減期
Tmax	最高血漿中濃度到達時間
UDPGA	ウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸
UGT	ウリジン-5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素
Vmax	最大速度
Vss	定常状態での分布容積

表 2.6.5-2　関連化合物の一覧

名称	その他の名称
Binimetinib	ARRY-162，ARRY-215311，ARRY-438162，MEK162
AR00426032	M3
AR00426618	M4

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Binimetinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study/Report No.	Location in CTD
Absorption					
Pharmacokinetics (single dose)	Mouse, Athymic nu/nu Female NCr	PO, IV	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-043	4.2.2.2-1
Pharmacokinetics (single dose); ^{14}C-MEK162	Rat, Wistar Hannover	PO, IV	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00228	4.2.2.2-2
Pharmacokinetics (single dose)	Rat, Sprague Dawley	PO, IV	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-049	4.2.2.2-3
Pharmacokinetics (single dose); ^{14}C-MEK162	Monkey, Cynomolgus	PO, IV	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00796-01	4.2.2.2-4
Pharmacokinetics (single dose, 5-day repeat-dose)	Monkey, Cynomolgus	PO, IV	[redacted] Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-050	4.2.2.2-5
Distribution					
Distribution (QWBA)	Rat, Long-Evans and Sprague Dawley	PO	[redacted]	DM[redacted]-001	4.2.2.3-1
Distribution (melanin binding)	Synthetic melanin	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00541	4.2.2.3-2
Distribution (plasma protein binding); ^{14}C-MEK162	Mouse, Rat, Monkey, Human plasma	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00217	4.2.2.3-3
Distribution (α_1-AGP and HSA binding)	α_1-AGP, HSA	*In vitro*	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-037	5.3.2.1-1
Distribution (plasma protein binding of primary metabolite AR00426032)	Mouse, Rat, Monkey, Human plasma	*In vitro*	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-002	4.2.2.3-4
Distribution (plasma protein binding); ^{14}C-MEK162	Human plasma	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00621a	5.3.2.1-2

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Binimetinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study/Report No.	Location in CTD
Distribution (blood-to-plasma partitioning); ^{14}C-MEK162	Mouse, Rat, Monkey, Human blood	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00217	4.2.2.3-3
Metabolism					
Metabolism (staibility and metabolite ID)	Liver microsomes, Hepatocytes	*In vitro*	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-038	4.2.2.4-1
Metabolism (metabolite ID); ^{14}C-MEK162	Liver microsomes, Hepatocytes, Recombinant CYPs, FMOs, and UGTs	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00166	5.3.2.2-1
Metabolism (metabolite ID); ^{14}C-MEK162	Rat, Wistar Hannover; Monkey, Cynomolgus; Human	PO, IV	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00228 DMPK R[redacted]00796-01 DMPK R[redacted]00065 DMPK R[redacted]00168 CMEK162A2102	4.2.2.2-2 4.2.2.2-4 4.2.2.4-2 4.2.2.4-3 5.3.3.1-3
Metabolism (CYP reaction phenotyping)	Human liver microsomes	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00166	5.3.2.2-1
Metabolism (MEK162; Relative contribution of CYPs)	Recombinant CYPs	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00493	5.3.2.2-2
Metabolism (^{14}C- MEK162; Relative contribution of UGTs)	Recombinant UGTs, Human liver microsomes	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00332 DMPK R[redacted]00494	5.3.2.2-3 5.3.2.2-4
Metabolism (CYP inhibition)	Human liver microsomes	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00704	5.3.2.2-5
Metabolism (UGT inhibition)	Human liver microsomes	*In vitro*	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-035	5.3.2.2-6
Metabolism (CYP induction)	Cryopreserved human hepatocytes	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00864 DMPK R[redacted]00947 DMPK R[redacted]00900	5.3.2.2-7 5.3.2.2-8 5.3.2.2-9

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Binimetinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study/Report No.	Location in CTD
Excretion					
Excretion in urine and feces (single dose); ^{14}C-MEK162	Rat, Wistar Hannover	PO, IV	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00228	4.2.2.2-2
Excretion in urine and feces (single dose); ^{14}C-MEK162	Monkey, Cynomolgus	PO, IV	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00796-01	4.2.2.2-4
Excretion in bile (single dose); ^{14}C-MEK162	Rat, Wistar Hannover	PO, IV	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00168	4.2.2.4-3
Drug-drug interactions					
Bidirectional permeability and potential interaction with P-gp	Caco-2 cells	*In vitro*	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-042-A1	5.3.2.2-10
Potential interaction with P-gp	P-gp-expressing LLC-PK1 cells	*In vitro*	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-042-A2	5.3.2.2-11
Potential interaction with BCRP	Caco-2 cells and mBCRP-expressing MDCK cells	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00722	4.2.2.6-1
^{14}C-MEK162 uptake	Cryopreserved human hepatocytes	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00398	5.3.2.2-12
Transporter inhibition	Transporter-expressing cells and membrane vesicles	*In vitro*	Novartis Pharmaceuticals	DMPK R[redacted]00165 DMPK R[redacted]00433 DMPK R[redacted]00819 DMPK R[redacted]00760 DMPK R[redacted]00791 DMPK R[redacted]00790	5.3.2.2-13 5.3.2.2-14 5.3.2.2-15 5.3.2.2-16 5.3.2.2-17 5.3.2.2-18

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

Test Article: Binimetinib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study/Report No.	Location in CTD
Other					
Metabolism (stability)	Hepatocytes, Plasma	*In vitro*	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-027	4.2.2.7-1
Pharmacokinetics (metabolite ID); MEK162	Mouse, Athymic nu/nu Female NCr	PO	Array BioPharma Inc.	DM[redacted]-043 DM[redacted]-044	4.2.2.2-1 4.2.2.7-2

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Species	Rat	Monkey
Location in CTD	4.2.2.1-1	4.2.2.1-2
Report No.	[redacted]	[redacted]
Testing facility	[redacted]	[redacted]
Matrix	Plasma	Plasma
Anticoagulant	EDTA	EDTA
Sample preparation	Protein precipitation after addition of ammonium hydroxide	Protein precipitation after addition of ammonium hydroxide
Method type	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Analyte	ARRY-215311	ARRY-215311
Internal standard	AR00428232 N-ethyl analogue of ARRY-215311	AR00428232 N-ethyl analogue of ARRY-215311
Matrix sample size	25 µL	25 µL
Calibration curve range (ng/mL)	10 to 10000	10 to 10000
Validation dilution method	10-fold dilution	10-fold dilution
Matrix stability, room temperature	48 h	48 h
Matrix stability, stored at temperature	94 days; -20°C	58 days, -20°C
Extract stability, stored at autosampler temperature	74 h; 2 to 8°C	72 h; 2 to 8°C
Matrix freeze/thaw stability, temperature	3 cycles; -20°C	4 cycles; -20°C

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 マウス

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-1
Study No.: DM[redacted]-043

Species	Athymic nu/nu female NCr mice					
Gender, Number of animals	Female n=30/group (3/timepoint)					Female n=30 (3/timepoint)
Feeding Condition	Fed					Fed
Vehicle/Formulation	Solution using 1% CMC and 0.5% Tween 80 in water					Solution using 40% PEG 400 and 20% ethanol in saline
Method of Administration	PO					IV
Dose (mg/kg)	3, 10, 30, 100, 300					1
Sample	Plasma					Plasma
Analyte	ARRY-438162					ARRY-438162
Assay	LC/MS/MS					LC/MS/MS
Pharmacokinetic Parameters (Mean)						
Dose (mg/kg)	3	10	30	100	300	1
AUCinf (ng·h/mL)	3727	13672	47256	122653[a]	252376[a]	2916
Cmax (ng/mL)	606	1887	6800	20967	28967	-
Tmax (h)	0.25	1	2	2	8	-
CL (mL/min/kg)	-	-	-	-	-	5.72
Vss (L/kg)	-	-	-	-	-	0.29
T1/2 (h)	-	-	-	-	-	4.80
MRT (h)	-	-	-	-	-	0.85
BA (%)	43	47	54	42[b]	29[b]	-

[a]AUCinf could not be calculated for the 100 and 300 mg/kg doses, AUClast were reported.
[b]Calculated using AUClast
-: not applicable

2.6.5.3.2 ラット（放射性標識体）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-2
Report No.: DMPK R[redacted]00228

Species	Wistar Hannover rats			
Gender, Number of animals	Male, n = 3		Male, n = 3	
Feeding Condition	Fed		Fed	
Vehicle/Formulation	Suspension of ^{14}C-MEK162 (58.05 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80		Solution of ^{14}C-MEK162 (96.73 µCi/mg) in saline containing 20% ethanol and 30% PEG 400	
Method of Administration	PO		IV	
Dose (mg/kg)	4		1	
Radionuclide	^{14}C		^{14}C	
Sample	Plasma		Plasma	
Analyte	Radioactivity, MEK162		Radioactivity, MEK162	
Assay	LSC, LC/MS/MS		LSC, LC/MS/MS	
Pharmacokinetic Parameters (Mean ± SD)				
	Based on radioactivity in plasma	Based on parent drug in plasma	Based on radioactivity in plasma	Based on parent drug in plasma
Cmax (ng eq./mL or ng/mL)	2830 ± 1640	2690 ± 1580	7330 ± 1420	6990 ± 1350
Tmax (h)	0.33 ± 0.14	0.33 ± 0.14	0.08 ± 0.00[a]	0.08 ± 0.00[a]
AUClast (ng·h/mL)	-	11100 ± 4720	-	5900 ± 1140
AUC168h (ng eq.·h/mL)	15000 ± 6100	-	7700 ± 937	-
AUCinf (ng eq.·h/mL or ng·h/mL)	15300 ± 5780	11100 ± 4640	7760 ± 945	5920 ± 1140
CL (mL/min/kg)	-	-	-	2.88 ± 0.57
Vss (L/kg)	-	-	-	0.618 ± 0.327
T1/2 (h)	7.1 ± 0.58	4.7 ± 0.25	8.2 ± 1.2	6.6 ± 0.94
Fraction absorbed (%)	49.2 ± 18.6	-	-	-
BA (%)	-	47.1 ± 19.6	-	-

[a]First timepoint
-: not applicable

2.6.5.3.3 ラット（非標識体）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-3
Study No.: DM[redacted]-049

Species	Sprague Dawley rats			
Gender, Number of animals	Male, n = 3/group			Male, n = 3
Feeding Condition	Fed			Fed
Vehicle/Formulation	Solution using 1% CMC and 0.5% Tween 80 in water for 10 mg/kg, and 1% CMC in water for 30 and 100 mg/kg.			Solution using 40% PEG 400 and 20 % ethanol in saline
Method of Administration	PO			IV
Dose (mg/kg)	10, 30, 100			1
Sample	Plasma			Plasma
Analyte	ARRY-215311			ARRY-215311
Assay	LC/MS/MS			LC/MS/MS
Pharmacokinetic Parameters (Mean ± SD)				
Dose (mg/kg)	10	30	100	1
AUCinf (µg·h/mL)	76.3 ± 9.8	159 ± 30	455 ± 70	10.0 ± 0.9
Cmax (µg/mL)	5.38 ± 1.69	11.9 ± 3.4	20.2 ± 3.6	-
Tmax (h)	6.67 ± 2.31	1.42 ± 1.01	3.33 ± 1.15	-
CL (mL/min/kg)	-	-	-	1.67 ± 0.15
Vss (L/kg)	-	-	-	0.189 ± 0.009
T1/2 (h)	-	-	-	2.37 ± 0.22
BA (%)	76.4 ± 9.8	53.1 ± 10.0	45.5 ± 7.0	-

-: not applicable

2.6.5.3.4 サル（放射性標識体）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-4
Report No. DMPK R[redacted]00796-01

Species	Cynomolgus monkeys			
Gender, Number of animals	Male, n = 3		Male, n = 2	
Feeding Condition	Fed		Fed	
Vehicle/Formulation	Suspension of ^{14}C-MEK162 (8.3 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80		Solution of ^{14}C-MEK162 (25 µCi/mg) in saline containing 10% ethanol and 25% PEG 400	
Method of Administration	PO		IV	
Dose (mg/kg)	3		1	
Radionuclide	^{14}C		^{14}C	
Sample	Plasma		Plasma	
Analyte	Radioactivity, MEK162		Radioactivity, MEK162	
Assay	LSC, LC/MS/MS		LSC, LC/MS/MS	
Pharmacokinetic Parameters (Mean or Mean ± SD)				
	Based on radioactivity in plasma	Based on parent drug in plasma	Based on radioactivity in plasma	Based on parent drug in plasma
Cmax (ng eq./mL or ng/mL)	1050 ± 107	846 ± 221	6790	5240
Tmax (h)	0.67 ± 0.29	0.67 ± 0.29	0.083[a]	0.083[a]
AUClast (ng eq.·h/mL or ng·h/mL)	8850 ± 740	4810 ± 581	8170	3325
AUCinf (ng eq.·h/mL or ng·h/mL)	9880 ± 1010	4820 ± 581	8450	3335
CL (mL/min/kg)	-	-	-	5.00
Vss (L/kg)	-	-	-	1.06
T1/2 (h)	18.1 ± 4.01	9.04 ± 1.69	13.9	10.2
Fraction absorbed (%)	39.0 ± 4.00	-	-	-
BA (%)	-	48.2 ± 5.74	-	-

[a]first timepoint
-: not applicable

2.6.5.3.5 サル（非標識体）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-5
Study No.: DM[redacted]-050

Species	Cynomolgus monkeys			
Gender, Number of animals	Male, n = 3/group			Male, n = 3
Feeding Condition	Fed			Fed
Vehicle/Formulation	Solution using 1% CMC and 0.5% Tween 80 in water			Solution using 10% ethanol and 25% PEG 400 in saline
Method of Administration	PO			IV
Dose (mg/kg)	1, 3, 10			3
Sample	Plasma			Plasma
Analyte	ARRY-215311			ARRY-215311
Assay	LC/MS/MS			LC/MS/MS
Pharmacokinetic Parameters (Mean ± SD)				
Dose (mg/kg)	1	3	10	3
AUCinf (µg·h/mL)	-	-	-	6.60 ± 1.82
AUClast (µg·h/mL)	0.564 ± 0.030	2.50 ± 0.701	7.87 ± 1.39	6.34 ± 1.67
Cmax (µg/mL)	0.049 ± 0.012	0.330 ± 0.239	0.898 ± 0.483	-
Tmax (h)	2.83 ± 2.84	2.33 ± 1.53	2.17 ± 1.76	-
CL (mL/min/kg)	-	-	-	8.05 ± 2.60
Vss (L/kg)	-	-	-	1.04 ± 0.58
T1/2 (h)	8.48 ± 0.72	7.7 ± 0.95	7.93 ± 0.27	5.48 ± 2.11
BA(%)	26.7 ± 1.4	39.4 ± 11.1	37.2 ± 6.6	-

-: not applicable

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-5
Study No.: DM[redacted]-050

Species	Cynomolgus monkeys					
Gender, Number of animals	Male, n = 3/group except for n = 2 at 10 mg/kg on Day 5					
Feeding Condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Solution using 1% CMC and 0.5% Tween 80 in water					
Duration	5 days					
Dose (mg/kg)	1, 3, 10					
Sample	Plasma					
Method of Administration	PO					
Analyte	ARRY-215311					
Assay	LC/MS/MS					
Pharmacokinetic parameters (Mean ± SD)						
Dose (mg/kg/day)	1		3		10	
Sampling time	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5	Day 1	Day 5[a]
Cmax (µg/mL)	0.072 ± 0.023	0.070 ± 0.025	0.297 ± 0.076	0.227 ± 0.089	0.877 ± 0.410	0.616
Tmax (h)	2.00 ± 1.73	2.00 ± 1.73	1.50 ± 0.87	0.67 ± 0.289	1.00 ± 0.866	0.50
AUC12h (µg·h/mL)	0.417 ± 0.029	0.490 ± 0.096	1.28 ± 0.35	1.18 ± 0.514	4.38 ± 1.69	2.69
AUC12h/Dose ([µg·h/mL]/[mg/kg/day])	0.417 ± 0.029	0.490 ± 0.096	0.426 ± 0.118	0.395 ± 0.171	0.438 ± 0.169	0.269

[a]SD was not calculated on day 5 as n = 2.

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織分布

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Study No.: DM[redacted]-001

Species	Sprague Dawley rats						Long-Evans rats			
Gender, Number of animals	Male, n = 6 (1/timepoint)						Male, n = 4 (1/timepoint)			
Sampling time	1, 2, 4, 8, 24, 168 h						2, 8, 24, 168 h			
Feeding Condition	Fasted overnight (12 h prior to dose and 4 h post-dose administration).						Fasted overnight (12 h prior to dose and 4 h post-dose administration).			
Vehicle/Formulation	Solution of ^{14}C-ARRY-438162 (2.506 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80						Solution of ^{14}C-ARRY-438162 (2.506 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80			
Method of Administration	PO/single dose						PO/single dose			
Dose (mg/kg)	30						30			
Radionuclide	^{14}C						^{14}C			
Assay	QWBA						QWBA			
	Concentration (µg eq./g tissue)									
	Albino Rat						**Pigmented Rat**			
Tissue/Organ	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**168 h**	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**168 h**
Blood (cardiac)	14.736	6.680	2.582	1.867	0.536	BQL	13.601	6.318	0.430	BQL
Bone Marrow	4.538	2.081	1.584	0.926	0.480	BQL	5.078	2.490	0.569	BQL
Bile (in duct)	283.889	86.486	80.814	48.260	4.764	BQL	122.615	109.704	13.488	BQL
Renal Cortex	18.394	13.510	12.821	2.537	1.261	BQL	18.692	7.834	1.240	BQL
Renal Medulla	25.046	8.407	13.975	2.162	0.920	BQL	21.076	7.517	1.469	BQL
Liver	11.001	7.498	6.741	3.210	1.942	BQL	13.872	9.094	3.275	0.348
Urinary Bladder	6.876	19.488	3.321	0.718	1.165	BQL	16.352	3.775	0.975	BQL
Brain (cerebrum)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Brain (cerebellum)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.495	BQL	BQL	BQL
Brain (medulla)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
Spinal Cord	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

2.6.5.5.1 組織分布（続き）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.3-1
Study No.: DM[redacted]-001

	Concentration (µg eq./g tissue)									
	Albino Rat						Pigmented Rat			
Tissue/Organ	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**168 h**	**2 h**	**8 h**	**24 h**	**168 h**
Adrenal Gland	10.284	5.457	3.804	2.393	2.683	BQL	9.823	6.361	2.892	BQL
Pituitary Gland	6.200	4.090	2.142	1.946	BQL	BQL	5.690	2.403	BQL	BQL
Thyroid	3.877	1.997	1.602	0.549	0.402	BQL	5.572	2.542	BQL	BQL
Harderian Gland	5.636	2.753	2.152	0.609	BQL	BQL	4.735	2.951	BQL	BQL
Pancreas	4.819	2.434	1.689	1.783	BQL	BQL	4.892	2.538	0.364	BQL
Adipose (brown)	6.836	3.952	2.096	1.036	0.370	BQL	7.492	2.550	0.351	BQL
Adipose (white)	1.747	0.597	0.443	BQL	BQL	BQL	2.482	0.719	BQL	BQL
Skin (pigmented)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.802	5.357	1.051	1.256
Skin (non-pigmented)	7.082	2.467	1.570	0.947	BQL	BQL	3.676	2.350	0.420	BQL
Epididymis	3.641	2.767	1.604	0.570	BQL	BQL	3.651	1.614	0.374	BQL
Testis	1.594	1.115	0.739	0.739	BQL	BQL	2.874	1.021	BQL	BQL
Bone	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.432	0.831	BQL	BQL
Heart	5.452	3.640	1.889	0.837	BQL	BQL	5.490	2.821	BQL	BQL
Skeletal Muscle	2.490	1.161	1.127	BQL	BQL	BQL	2.711	1.376	BQL	BQL
Lung	8.777	4.061	2.194	1.433	0.440	BQL	10.717	5.417	0.529	BQL
Nasal Turbinates	2.101	1.607	0.583	0.775	BQL	BQL	3.183	2.597	BQL	BQL
Cecum	10.287	2.835	3.377	6.011	0.739	BQL	7.894	92.451	11.423	BQL
Esophagus	7.422	3.173	1.242	0.750	BQL	BQL	7.373	2.954	BQL	BQL
Large Intestine	4.748	3.420	2.502	1.211	1.445	BQL	6.467	22.948	1.446	BQL
Small Intestine	6.192	530.267	132.155	6.006	1.336	BQL	209.196	13.675	8.242	BQL
Stomach (gastric mucosa)	3.901	2.274	1.640	0.496	0.470	BQL	4.937	1.994	0.339	BQL
Eye (uveal tract)	5.125	2.486	1.572	0.494	0.376	BQL	8.582	2.916	0.866	BQL
Eye (lens)	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL

NA = Not applicable
BQL = Below Limit of Quantification i.e below the lower limit of quantification (LLOQ) or could not be visualized on autoradioluminograph due to BQL radioactivity.
LLOQ = 0.00084264 µCi/g / 0.002506 µCi/µg = 0.336 µg equivalent/g tissue
Upper limit of quantification (ULOQ) = 8.177 µCi/g / 0.002506 µCi/µg = 3262.969 µg equivalent/g tissue

2.6.5.5.2 メラニンに対する結合親和性

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.3-2
Report No.: DMPK R[redacted]00541

Study System	*In vitro*						
Method	Synthetic melanin was incubated with ^{14}C-MEK162 at 25°C and 1000 rpm for 1 h						
Radionuclide	^{14}C						
Analyte	Radioactivity						
Assay	LSC						
	Melanin (mg/mL)	Bmax1 (nmol/g)	Kd1 (µmol/L)	CR1[a]	Bmax2 (nmol/g)	Kd2 (µmol/L)	CR2[a]
MEK162	1.5	19	37	0.52	2.2	1.97	1.11
Chloroquine (positive control)	0.025	332	6.2	53	95	0.34	279

Binding parameters Bmax and Kd were calculated from the obtained melanin binding curve by a Langmuir type of multiple-site linear regression.
[a]CR = Bmax/Kd

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6.1 Binimetinib の血漿蛋白結合（超遠心法）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.3-3
Report No.: DMPK R[redacted]00217

Study System	*In vitro*	
Test system, method	Plasma from whole blood, ultracentrifugation	
Radionuclide	^{14}C	
Analyte	Radioactivity	
Assay	LSC	
Species	^{14}C-MEK162 concentrations (ng/mL)	Plasma protein binding (% Bound ± SD)[c]
Mouse[a]	50, 100, 1000, 5000, 10000	96.5 ± 0.9
Rat[a]	50, 100, 1000, 5000, 10000	98.5 ± 0.8
Monkey[a]	50, 100, 1000, 5000, 10000	96.4 ± 1.3
Human[b]	50, 100, 1000, 5000, 10000	97.2 ± 0.4

[a]Pooled plasma ($n \geq 3$), data was obtained from triplicate analyses.
[b]Mean data were obtained from the three individual subjects.
[c]Values reported are averages over the range of concentrations because there was no evidence of concentration dependence.

2.6.5.6.2 主結合蛋白

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.1-1
Study No.: DM[redacted]-037

Study System	*In vitro*				
Test system, method	HSA and human α_1-AGP mixed solutions incubated with ARRY-162 (2 µmol/L), equilibrium dialysis				
Analyte	ARRY-162				
Assay	LC/MS/MS				
HSA concentration (g/L)	40	40	40	40	40
human α_1-AGP concentration (g/L)	0	0.6	1.2	2.0	3.0
ARRY-162 (% Bound ± SD)[a]	90.4 ± 0.4	89.8 ± 1.2	90.2 ± 0.7	90.0 ± 0.2	89.4 ± 1.1

[a]Values represent the average of tripricate determinations ± SD.

2.6.5.6.3 AR00426032 の血漿蛋白結合

Test Article: AR00426032
Location in CTD: 4.2.2.3-4
Study No.: DM[redacted]-002

Study System	*In vitro*
Test system, method	Pooled plasma with 1 µmol/L AR00426032, equilibrium dialysis
Analyte	AR00426032
Assay	LC/MS/MS

Species	Plasma protein binding (% Bound ± SD)[a]
Mouse	97.43 ± 0.21
Rat	99.28 ± 0.02
Monkey	94.12 ± 0.11
Human	95.26 ± 0.28

[a]Values represent the average of tripricate determinations ± SD.

2.6.5.6.4 Binimetinib の血漿蛋白結合（平衡透析法）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.1-2
Report No.: DMPK R[redacted]00621a

Study System	*In vitro*		
Test system, method	Plasma, equilibrium dialysis		
Radionuclide	^{14}C		
Analyte	Radioactivity		
Assay	LSC		
Species	^{14}C-MEK162 concentration (ng/mL)	Fraction unbound Mean ± SD (%)[a]	Fraction bound (%)
Human	40	2.58 ± 0.141	97.4

[a]Pooled plasma (n = 3), data was obtained from quadruplicate analyses.

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

実施せず.

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.3-3
Report No.: DMPK R[redacted]00217

Study System	*In vitro*	
Test system and method	Whole blood was incubated with ^{14}C-MEK162 at 37°C 30 min	
Radionuclide	^{14}C	
Analyte	Radioactivity	
Assay	LSC	
Species	^{14}C-MEK162 concentrations (ng/mL)	Mean Blood/Plasma Ratio ± SD[c]
Mouse[a]	50, 100, 1000, 5000, 10000	0.719 ± 0.07
Rat[a]	50, 100, 1000, 5000, 10000	0.652 ± 0.08
Monkey[a]	50, 100, 1000, 5000, 10000	0.787 ± 0.07
Human[b]	50, 100, 1000, 5000, 10000	0.718 ± 0.04

[a]Pooled blood ($n \geq 3$), data was obtained from triplicate analyses.
[b]Mean data were obtained from the three individual subjects.
[c]Values reported are averages over the range of concentrations because there was no evidence of concentration dependence.

2.6.5.9 薬物動態試験：*In vitro* における代謝

2.6.5.9.1 肝細胞及び肝ミクロソーム中での安定性

Test Article: Binimetinib
Location in CTD:4.2.2.4-1
Study No.: DM[redacted]-038

Study system	*In vitro*	
Test system	Hepatocytes from CD-1 mice, Sprague Dawley rats, cynomolgus monkeys and humans.	Liver Microsomes from CD-1 mice, Sprague Dawley rats, cynomolgus monkeys and humans.
Method	Binimetinib (5 µmol/L) was incubated with hepatocytes at 37°C for 180 min.	Binimetinib (5 µmol/L) was incubated with liver microsomes supplemented with NADPH at 37°C for 60 min.
Assay	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Species	**Ratio of the ARRY-215311 peak area and the corresponding time-zero sample (Mean, n=6 for each sample) (%)**	
Mouse	56	47
Rat	>99	86
Monkey	69	98
Human	87	>99

2.6.5.9.2 肝細胞及び肝ミクロソーム中での代謝物組成

Test Article: Binimetinib
Location in CTD:4.2.2.4-1
Study No.: DM[redacted]-038

Study system			*In vitro*							
Test system			Hepatocytes (1.0×10^6/mL) from CD-1 mice, Sprague Dawley rats, cynomolgus monkeys and humans.				Liver Microsomes from CD-1 mice, Sprague Dawley Rats, cynomolgus monkeys and humans.			
Method			ARRY-215311 (5 µmol/L) was incubated with hepatocytes at 37°C for 180 min.				ARRY-215311 (5 µmol/L) was incubated with liver microsomes supplemented with NADPH at 37°C for 60 min.			
Assay			LC/MS/MS				LC/MS/MS			
Parent/Metabolite	**Identification**		**Relative intensity of peak area with respect to the time-zero sample**							
	m/z[a]	**t_r (min)[b]**	**Mouse**	**Rat**	**Monkey**	**Human**	**Mouse**	**Rat**	**Monkey**	**Human**
Parent	441	3.69	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
N-desmethyl (M3; AR00426032)	427	3.82	++	+	+	+	++	+	+	+
Direct glucuronide	617	3.62	+	+	+	+++	-	-	-	-
Amide	381	4.30	-	-	-	-	-	-	-	-
Amide+glucuronide	557	3.65	+	++	++	++	-	-	-	-
N-desmethyl + glucuronide conjugates	603	3.39	+	+	+	+	-	-	-	-
N-desmethyl amide + glucuronide conjugates	543	3.89	+	+	+	+	-	-	-	-

In this table, analytes were relabelled to be consistent with later reports: N-desmethyl (M3; AR00426032) metabolite (m/z = 427), the direct glucuronide (m/z = 617), the amide (m/z = 381), the Amide + glucuronide (m/z = 557), the N-desmethyl glucuronide conjugates (m/z = 603) and the N-desmethyl amide + glucuronide conjugate (m/z = 543) were labelled as M4, M1, M2, M3, M5 and M6 respectively in DM05-038. The assigned metabolite identification was based on the retention times from ion chromatograms.

[a]The predicted mass-to-charge ratio (m/z) of the analyte.

[b]The mean retention time of the peak of interest.

(-): not detected; (+, ++ and +++): detected with increasing intensity in the ions chromatograms

2.6.5.9.3 ヒト肝細胞中での代謝物組成

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-1
Report No.: DMPK R[redacted]00166

Test system	*In vitro*						
Study System	Pooled cryopreserved human hepatocytes						
Method	^{14}C-MEK162 (45.9 µmol/L) was incubated with hepatocytes at 37°C up to 24 h.						
Assay	Radio-HPLC						
	Peak areas as a percentage of total integrated peaks in the HPLC radio-chromatograms						Contribution of MEK162 Metabolism (%)
Time (h)	0	1	2	4	8	24	
MEK162	96.8	85.8	76.4	57.2	37.6	17.3	NA
M3 (N-desmethyl) [a]	-	0.83	1.04	1.15	1.59	0.88	2.4
M10.2 and M10.9 (Direct glucuronide conjugates)[b]	-	7.32	14.5	27.5	41.0	53.4	45.1
M15.9 (Carboxylic acid)[c]	-	1.72	2.62	3.65	4.70	8.87	5.1
M10.5 (Indirect glucuronide of M4)[d]	-	1.45	3.00	5.84	8.86	10.1	5.9
M4 (Amide; AR00426618)[e]	3.19	2.88	2.40	2.74	1.79	1.66	NA
M8.0 (Indirect glucuronide of M4)	-	-	-	-	-	+	NA
M14.0 (Direct glucose conjugate)	-	-	-	-	+	+	NA
M14.8 (N-desmethyl, hydrolyzed carboxylic acid)	-	-	-	-	+	+	NA

(+): detected in radiochromatograms; (–): not detected in radiochromatograms; NA: not applicable
[a]Oxidative metabolites represent the formation of the N-demethylated metabolite of MEK162 (M3; synthetic standard = AR00426032).
[b]Conjugates represent the formation of direct glucuronide metabolites of MEK162 (M10.2 and M10.9).
[c]Hydrolysis metabolites represent the formation of the carboxylic acid metabolite of MEK162 (M15.9).
[d]Conjugate of a dehydrogenated MEK162 impurity (synthetic standard = AR00426618).
[e]The M4 analyte was an impurity in these hepatocyte incubations with ^{14}C-MEK162 as noted as its presence in the control (0 min) incubation.

2.6.5.9.4 ヒト肝ミクロソーム中での代謝物組成

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-1
Report No.: DMPK R[redacted]00166

Study system	*In vitro*
Test system	Human liver microsomes supplemented with NADPH and/or UDPGA
Method	^{14}C-MEK162 (45.9 µmol/L) was incubated with human liver microsomes supplemented with NADPH and/or UDPGA at 37°C for 30 min.
Assay	Radio-HPLC

MEK162-Derived Analyte/Metabolite	Control Incubation (no cofactor supplement)	Oxidative Metabolism (+ NAPDH)	Conjugative Metabolism (+ UDPGA)	Oxidative and Conjugative Metabolism (+ NADPH + UDPGA)
M3 (N-desmethyl; AR00426032)	-	+	-	+
M10.2 (Direct glucuronide conjugate)	-	-	+	+
M10.5 (Indirect glucuronide of M4)	-	-	-	+
M10.9 (Direct glucuronide conjugate)	-	-	+	+
M4 (Amide; AR00426618)[a]	+	+	+	+

(+): detected in radiochromatograms; (-): not-detected in radiochromatograms
[a]The M4 analyte was an impurity in these microsomal incubations with ^{14}C-MEK162 as noted as its presence in the control incubation with no co-factor supplements.

2.6.5.10 薬物動態試験：*In vivo* における代謝

2.6.5.10.1 ラット血漿

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-2, 4.2.2.4-2
Report No.: DMPK R[redacted]00228, DMPK R[redacted]00065

Species		Wistar Hannover rats			
Gender, Number of animals		Male, n=3		Male, n=3	
Feeding Condition		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation		Suspension of ^{14}C-MEK162 (58.05 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80		Solution of ^{14}C-MEK162 (96.73 µCi/mg) in saline containing 20% ethanol and 30% PEG 400	
Method of Administration		PO		IV	
Dose (mg/kg)		4		1	
Radionuclide		^{14}C		^{14}C	
Sample		Plasma		Plasma	
Analyte/assay		Radioactivity		Radioactivity	
Assay		Radio-HPLC		Radio-HPLC	
Analyte/Metabolite	**Measured mass MH$^+$ (m/z)**	**AUClast (ng eq.·h/mL)**	**Percent of total radioactivity**	**AUClast (ng eq.·h/mL)**	**Percent of total radioactivity**
MEK162	443.0385	19200	75.4	6740	83.4
M10.5 (Indirect glucuronide of M4)	557.0342	Trace peak detected / not quantified		Trace peak detected / not quantified	
M10.9 (Direct glucuronide)	619.0734	93.9	0.37	53.1	0.66
M11.1 (Oxidation of alcohol to carboxylic acid)	457.0715	1420	5.60	301	3.73
M3 (N-desmethyl; AR00426032)	429.0235	291	1.14	49.4	0.61
M15.9 (Carboxylic acid)	384.0025	Trace peak detected / not quantified		Trace peak detected / not quantified	
M17.0 (N-desmethyl amide)	369.0031	1060	4.17	189	2.33
M4 (Amide; AR00426618)	383.0177	2170	8.52	366	4.52
P18.8	--	624	2.45	208	2.58
Other	--	587	2.30	177	2.20
Total	--	25500	100	8079	100

2.6.5.10.2 ラット糞尿

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-2, 4.2.2.4-2
Report No.: DMPK R[redacted]00228, DMPK R[redacted]00065

Species		Wistar Hannover rats					
Gender, Number of animals		Male, n=3			Male, n=3		
Feeding Condition		Fed			Fed		
Vehicle/Formulation		Suspension of ^{14}C-MEK162 (58.05 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80			Solution of ^{14}C-MEK162 (96.73 µCi/mg) in saline containing 20% ethanol and 30% PEG 400		
Method of Administration		PO			IV		
Dose (mg/kg)		4			1		
Radionuclide		^{14}C			^{14}C		
Sample		Urine, feces			Urine, feces		
Analyte/assay		Radioactivity			Radioactivity		
Assay		Radio-HPLC			Radio-HPLC		
		Mean Radioactivity, % of Dose; n = 3			**Mean Radioactivity, % of Dose; n = 3**		
Excretion (Collection) Period (h)		**0-48**	**0-48**	**Total Excreta**	**0-48**	**0-72**	**Total Excreta**
Analyte/Metabolite	**Measured mass MH^+ (m/z)**	**Urine**	**Feces**		**Urine**	**Feces**	
MEK162	443.0385	5.02	21.8	26.8	15.0	15.6	30.7
M10.5 (Indirect glucuronide of M4)	557.0342	0.44	ND	0.44	0.80	ND	0.80
M10.9 (Direct glucuronide)	619.0734	13.4	ND	13.4	21.7	ND	21.7
M11.1 (Oxidation of alcohol to carboxylic acid)	457.0715	0.48	0.06	0.54	0.69	ND	0.69
M3 (N-desmethyl; AR00426032)	429.0235	0.11	ND	0.11	0.31	0.15	0.46
M15.9 (Carboxylic acid)	384.0025	0.14	1.38	1.52	0.21	1.32	1.53
M17.0 (N-desmethyl amide)	369.0031	0.27	3.56	3.84	0.30	2.58	2.87
M18.2 (-2H, Metabolite of M4)	381.0027	0.25	0.76	1.02	0.22	0.47	0.69
M4 (Amide; AR00426618)	383.0177	0.08	34.2	34.2	0.10	18.8	18.9
P18.8	--	ND	ND	ND	0.08	ND	0.08
Other	--	1.79	5.27	7.06	2.21	4.06	6.27
Total	--	22.0	67.0	89.0	41.6	43.0	84.6

M10.2 (direct glucuronide) and M14.0 (direct glucose conjugate) only detected as trace but not quantified in urine for IV route
ND, not detected in radiochromatograms

2.6.5.10.3 ラット胆汁

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.4-3
Report No.: DMPK R[redacted]00168

Species		Wistar Hannover rats (bile duct-cannulated rats)	
Gender, Number of animals		Male, n=3	Male, n=3
Feeding condition		Fed	Fed
Vehicle/Formulation		Suspension of ^{14}C-MEK162 (25.5 µCi/mg) containing 1% CMC and 0.5% Tween 80	Solution of ^{14}C-MEK162 (125 µCi/mg) containing 20% ethanol and 30% PEG 400
Method of Administration		PO	IV
Dose (mg/kg)		4	1
Radionucolide		^{14}C	^{14}C
Sample		Bile	Bile
Analyte		Radioactivity	Radioactivity
Assay		Radio-HPLC	Radio-HPLC
		Mean Radioactivity, % of Dose; n = 3	**Mean Radioactivity, % of Dose; n = 3**
Excretion (Collection) Period (h)		**0-24**	**0-24**
Analyte/Metabolite	**Theoretical mass MH^+ (m/z)**	**Bile**	**Bile**
MEK162	441.0368	1.0	1.8
M8.0 (Indirect glucuronide M4)	555.0321	0.5	0.2
M15.1 (Glucuronide of M17.0)	541.0165	0.1	0.2
M14.6 (Glucuronide of M3)	603.0533	0.7	0.8
M10.2 (Direct glucuronide)	617.0689	0.2	0.2
M15.7 (Direct glucuronide)	617.0689	0.1	0.0
M16.0 (Glucuronide of M3)	603.0533	0.5	0.6
M10.5 (Indirect glucuronide of M4)	555.0321	1.2	1.2
M10.9 (Direct glucuronide)	617.0689	35.3	45.0
	Total	39.5	50.0

2.6.5.10.4 サル血漿

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-4
Report No.: DMPK R[redacted]00796-01

Species		Cynomolgus monkeys			
Gender, Number of animals		Male, n=3		Male, n=2	
Feeding Condition		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation		Suspension of ^{14}C-MEK162 (8.3 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80		Solution of ^{14}C-MEK162 (25 µCi/mg) in saline containing 10% ethanol and 25% PEG 400	
Method of Administration		PO		IV	
Dose (mg/kg)		3		1	
Radionuclide		^{14}C		^{14}C	
Sample		Plasma		Plasma	
Analyte		Radioactivity		Radioactivity	
Assay		Radio-HPLC		Radio-HPLC	
Analyte/Metabolite	**Measured mass MH$^+$ (m/z)**	**AUClast (ng eq.·h/mL)**	**Percent of total radioactivity**	**AUClast (ng eq.·h/mL)**	**Percent of total radioactivity**
MEK162	443.0394	4150	49.7	3400	47.2
M8.0 (Indirect glucuronide of M4)	557.0357	33.6	0.40	23.1	0.32
P9.4	Not determined	53.2	0.64	67.1	0.93
M10.2 (Direct glucuronide)	619.0730	1710	20.5	3030	42.1
M10.5 (Indirect glucuronide of M4)	557.0356	214	2.57	104	1.45
M10.9 (Direct glucuronide) /M11.0 (Glucuronide of M17.0)	619.0729/ 545.0355	537	6.43	246	3.41
M3 (N-desmethyl; AR00426032)	429.0238	5.77	0.07	2.69	0.04
M15.9 (Carboxylic acid)	384.0020	0.77	0.01	13.8	0.19
M17.0 (N-desmethyl amide)	369.0022	1150	13.8	198	2.74
M4 (Amide; AR00426618) /M18.2 (-2H, Metabolite of M4)	381.0180 /381.0020	187	2.24	104	1.44
Other	--	308	3.69	13.6	0.19
Total	--	8346	100	7210	100

2.6.5.10.5 サル糞尿

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-4
Report No.: DMPK R[redacted]00796-01

Species	Cynomolgus monkeys					
Gender, Number of animals	Male, n=3			Male, n=2		
Feeding Condition	Fed			Fed		
Vehicle/Formulation	Suspension of ^{14}C-MEK162 (8.3 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80			Solution of ^{14}C-MEK162 (25 µCi/mg) in saline containing 10% ethanol and 25% PEG 400		
Method of Administration	PO			IV		
Dose (mg/kg)	3			1		
Radionuclide	^{14}C			^{14}C		
Sample	Urine, feces			Urine, feces		
Analyte	Radioactivity			Radioactivity		
Assay	Radio-HPLC			Radio-HPLC		
	Mean Radioactivity, % of Dose; n = 3			**Mean Radioactivity, % of Dose; n = 2**		
Excretion (Collection) Period (h)	**0-72**	**0-96**	**Total Excreta**	**0-72**	**0-72**	**Total Excreta**
Analyte/Metabolite	**Urine**	**Feces**		**Urine**	**Feces**	
MEK162	5.33	16.0	21.4	2.04	8.72	10.8
P5.1	ND	0.64	0.64	ND	0.83	0.83
M8.0 (Indirect glucuronide of M4)	0.60	ND	0.60	0.37	ND	0.37
P9.4	0.71	ND	0.71	0.53	ND	0.53
M10.2 (Direct glucuronide)	12.7	ND	12.8	8.75	ND	8.75
M10.5 (Indirect glucuronide of M4)	1.70	ND	1.70	0.86	ND	0.86
M10.9 (Direct glucuronide) /M11.0 (Glucuronide of M17.0)	16.8	ND	16.8	9.35	ND	9.35
M13.2 (O-glucuronide conjugate of M4)	0.75	ND	0.75	0.33	ND	0.33
M3 (N-desmethyl; AR00426032)	0.14	0.58	0.72	0.08	0.38	0.46
M15.9 (Carboxylic acid)	0.11	1.22	1.33	0.03	0.97	1.01
M17.0 (N-desmethyl amide)	0.57	3.48	4.05	0.13	2.53	2.65
M4 (Amide; AR00426618) /M18.2 (-2H, Metabolite of M4)	0.45	ND	0.45	0.33	ND	0.33
M4 (Amide; AR00426618)	ND	22.5	22.5	ND	10.6	10.6

2.6.5.10.5　　サル糞尿（続き）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-4
Report No.: DMPK R[redacted]00796-01

	Mean Radioactivity, % of Dose; n = 3			Mean Radioactivity, % of Dose; n = 2		
Excretion (Collection) Period (h)	**0-72**	**0-96**	**Total Excreta**	**0-72**	**0-72**	**Total Excreta**
Analyte/Metabolite	**Urine**	**Feces**		**Urine**	**Feces**	
P20.5	ND	0.68	0.68	ND	0.61	0.61
M24.5	ND	0.03	0.03	ND	ND	ND
Other	0.23	3.20	3.43	0.59	3.31	3.90
Total	40.1	48.3	88.4	23.4	27.9	51.3

ND, not detected in radiochromatograms

2.6.5.10.6 *In vivo* における代謝の種間比較

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Locaition in CTD: 4.2.2.2-2, 4.2.2.2-4, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 5.3.3.1-3
Report No.: DMPK R[redacted]00228, DMPK R[redacted]00796-01,
DMPK R[redacted]00065, DMPK R[redacted]00168, CMEK162A2102

Metabolite	Putative Structural Description	MH^+ (m/z)	Plasma			Urine			Feces			Bile
			Rat	Monkey	Human	Rat	Monkey	Human	Rat	Monkey	Human	Rat
M8.0	Indirect glucuronide of M4	555	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+
M10.2	Direct glucuronide	617	-	++	+	+	+	+	-	-	-	+
M10.5	Indirect glucuronide of M4	555	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
M10.9	Direct glucuronide	617	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
M11.0	Glucuronide of M17.0	545	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
M11.1	Oxidation	457	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-
M13.2	O-glucuronide conjugate of M4	575	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
M14.0	Direct glucose conjugate	605	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
M14.6	Glucuronide of M3	603	-	-	+	+(BDC)[a]	-	+	-	-	-	+
M15.1	Glucuronide of M17.0	541	-	-	+	+(BDC)[a]	-	+	-	-	-	+
M3; AR00426032	N-desmethyl	427	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
M15.7	Glucuronide	617	-	-	+	+(BDC)[a]	-	-	-	-	-	+
M15.9	Carboxylic acid	382	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
M16.0	Glucuronide of M3	603	-	-	+	+(BDC)[a]	-	+	-	-	-	+
MEK162	Parent drug	441	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+
M17.0	N-demethylation of M4	367	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
M18.2	Dehydrogenated M4	381	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-
M18.9	Indirect glucuronide of M15.9	544	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
M4	Amide	381	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
M19.5	Glucuronide of M15.9	558	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+
M24.1	Monooxygenated M3	443	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
M24.5	Loss of NH from MEK162	428	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

-, indicates metabolite not detected; +, indicates metabolite detected; ++ indicates metabolite detected at >10% of radioactive dose of ^{14}C-MEK162 as circulating in plasma
[a]Only in bile duct-cannulated rats

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

2.6.5.11.1 代謝に関与する分子種

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-1
Report No.: DMPK R[redacted]00166

Study system	*In vitro*
Test system	Human recombinant CYP, FMO, and UGT enzymes CYPs: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 (Arg_{144}, Ile_{359}), CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11, CYP4F2, CYP4F3A, CYP4F3B, CYP4F12 FMOs: FMO1, FMO3, FMO5 UGTs: UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17
Method	^{14}C-MEK162 (45.9 µmol/L) was incubated with human recombinant CYP, FMO, and UGT enzymes at 37ºC for 30 min.
Assay	Radio-HPLC

Metabolic Pathway	Oxidative				Conjugative			
Enzymes mediating ^{14}C-MEK162 metabolism[a]	CYP1A1	CYP1A2	CYP2C19	CYP3A4	UGT1A1	UGT1A3	UGT1A7	UGT1A9
M3 (N-desmethyl)	+	+	+	-	-	-	-	-
M10.9 (Direct glucuronide)	-	-	-	-	+	+	+	+
M18.2 (Dehydrogenated M4)	+	-	-	+	-	-	-	-
M23.0 (Loss of NH_2 from MEK162)	-	-	-	+ (minor)	-	-	-	-
M24.5	-	-	-	+ (minor)	-	-	-	-
P8.5 (putative metabolite/unidentified)	-	-	+	+	-	-	-	-

[a]Only activity recombinant enzymes with detectable metabolism of ^{14}C-MEK162 are summarized in the table; all other enzymes were negative. Values are noted as detected (+) or not-detected (-) in the radio-chromatograms.

2.6.5.11.2 代謝に関与する CYP 分子種（代表的なヒト CYP 阻害剤を用いた検討）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-1
Report No.: DMPK R[redacted]00166

Study system	*In vitro*
Test system	Human liver microsomes
Method	^{14}C-MEK162 (10 µmol/L) was incubated with human liver microsomes and a CYP inhibitor at 37°C for 30 min.
Assay	Radio-HPLC

Substrate/Inhibitor	CYP Isoform Inhibited	Concentration Range Used (µmol/L)	Median Reported K_i or IC_{50} value (µmol/L)	IC_{50} value (µmol/L)	%Maximal Inhibition[a]
Ketoconazole	CYP3A	0-1	0.100	NI	0.7
Azamulin	CYP3A	0-5	0.150	NI	4.9
Ticlopidine	CYP2B6/CYP2C19	0-10	1.70	>10	41.4
Montelukast	CYP2C8	0-2	0.0140 (0.18-0.71)[b]	NI	0.3
Furafylline	CYP1A2	0-10	2.00	2.4	62.2
Quinidine	CYP2D6	0-2	0.0605	NI	8.6
Sulfaphenazole	CYP2C9	0-5	0.510	NI	8.0

NI, no inhibition
[a]Percent maximal inhibition of total ^{14}C-MEK162 oxidative metabolism at the concentrations of inhibitor examined
[b]The value in parenthesis is the range of IC_{50}s for CYP2C8 inhibition using a human liver microsomal concentration of 0.3-1.0 mg/mL (Walsky et al 2005). Due to the non-specific microsomal protein binding of montelukast, the IC_{50} value varies with protein concentration. The microsomal protein concentration used in this study was 1.0 mg/mL.

2.6.5.11.3 代謝に関与する CYP 分子種（寄与率の算出）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-2
Report No.: DMPK R[redacted]00493

Study system	*In vitro*					
Test system	Human recombinant CYP enzymes					
Method	Varied concentrations of MEK162 was incubated with CYP1A2 and CYP2C19 at 37°C for 5 min. Relative activity factors (RAFs) and the intersystem extrapolation factor (ISEF) approach were used to interpret data with quantitative scaling.					
Assay	LC/MS/MS					
	Kinetic Parameters for MEK162 Metabolism			Prediction of Contribution to Human Liver Microsomal Metabolism of MEK162		
	Km (µmol/L) (Km,u, µmol/L)[a]	Vmax (nmol/h/nmol P450)[b] (nmol/h/mg protein)[c]	Vmax/Km,u, (mL/h/nmol P450)	Vmax/RAF[d], (nmol/h/mg protein)	CLint,u[e] (mL/h/mg protein)	% of Total CYP Contribution[f] (%)
Total metabolism by CYP1A2[g]	88.7 ± 12 (78.9 ± 10.7)	98.8 ± 3.4 (22.0 ± 0.76)	1.3	1.9	0.023	50
Total metabolism by CYP2C19[g]	48.0 ± 4.8 (43.2 ± 4.3)	275.4 ± 0.84 (78.7 ± 0.70)	6.4	1.0	0.023	50

[a]Unbound Km, Km,u, was calculated as Km × fumic; fumic for MEK162 was calculated to be 0.89 for a microsomal protein concentration of 0.45 mg protein/mL (CYP1A2), 0.90 for 0.35 mg protein/mL (CYP2C19).
[b]Vmax for CYP1A2; Vmax,eff for CYP2C19
[c]Vmax was converted to nmol/h/mg protein based on the P450 content for each CYP.
[d]Relative Activity Factor (RAF); for CYP1A2 and CYP2C19 was calculated to be 11.3 and 75.5, respectively.
[e]Unbound intrinsic clearance (CLint,u) in human liver microsomes, calculated as [Vmax/RAF]/ Km,u.
[f]% contribution calculated as total CYP CLint,u/∑ CLint,u CYP *100.
[g]Formation of M3 from MEK162

2.6.5.11.4 代謝に関与する UGT 分子種

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-3
Report No.: DMPK R[redacted]00332

Study system	*In vitro*			
Test system	Human recombinant UGT enzymes: UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10, UGT2B15, UGT2B17			
Method	^{14}C-MEK162 (5 and 50 µmol/L) was incubated with human recombinant UGT enzymes at 37°C for 30 min.			
Assay	LC/MS/MS			
	5.0 µmol/L ^{14}C-MEK162		50 µmol/L ^{14}C-MEK162	
	Absolute peak area M10.2	Absolute peak area M10.9	Absolute peak area M10.2	Absolute peak area M10.9
Control	ND	ND	ND	ND
UGT1A1	631	853000	3360	4180000
UGT1A3	218	78700	4170	1160000
UGT1A4	ND	ND	453	1320
UGT1A6	ND	ND	ND	ND
UGT1A7	ND	31800	292	191000
UGT1A8	ND	15000	549	114000
UGT1A9	118	52200	1630	463000
UGT1A10	249	7720	1640	59900
UGT2B4	ND	ND	1810	347
UGT2B7	3180	3650	32000	34200
UGT2B10	ND	ND	ND	ND
UGT2B15	ND	ND	ND	ND
UGT2B17	ND	ND	ND	ND

ND, not detected

2.6.5.11.5 代謝に関与する UGT 分子種（代表的な UGT 阻害剤を用いた検討）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-3
Report No.: DMPK R[redacted]00332

Study system	*In vitro*				
Test system	Human liver microsomes (HLM) Human recombinant UGT enzymes: UGT1A1 and UGT2B7				
Method	^{14}C-MEK162 (20 µmol/L) was incubated with human liver microsomes or human recombinant UGT enzymes and a UGT1A inhibitor (atazanavir) at 37°C for 30 min.				
Assay	LC/MS/MS				
		MEK162 Glucuronide Metabolite			
		M10.2		M10.9	
Enzyme Source	Concentration of atazanavir (µmol/L)	Absolute peak area M10.2	%Inhibition	Absolute peak area M10.9	%Inhibition
HLM	0	13220	-	1055578	-
HLM	2.5	11930	9.8	66299	93.7
HLM	0	12480	-	1019772	-
HLM	10	12957	NI	46772	95.4
UGT1A1	0	3715	-	3361728	-
UGT1A1	2.5	ND	100	51355	98.5
UGT1A1	0	3580	-	3287097	-
UGT1A1	10	ND	100	16235	99.5
UGT2B7	0	40791	-	43206	-
UGT2B7	2.5	39169	NI	42445	NI
UGT2B7	0	35954	-	39132	-
UGT2B7	10	38029	NI	41102	NI

ND, not detected
NI, no inhibition

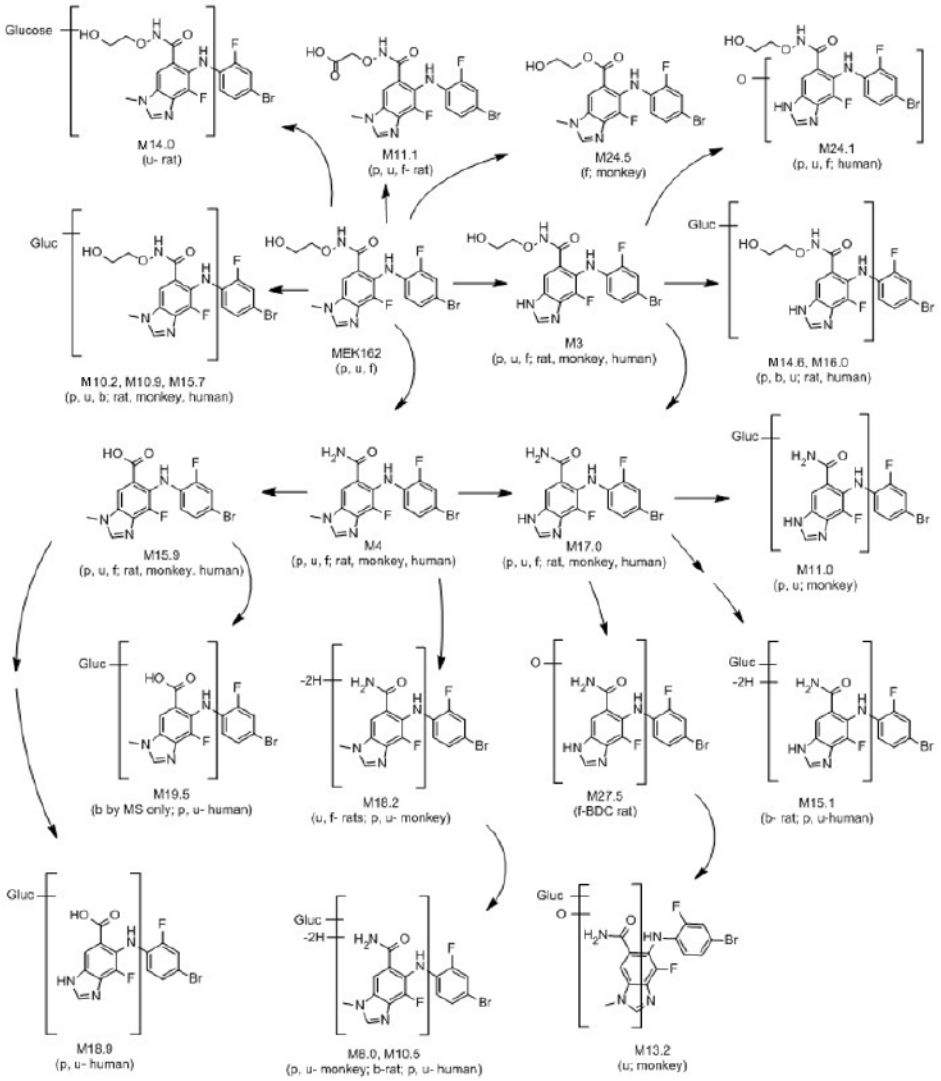
2.6.5.11.6 代謝に関与する UGT 分子種（寄与率の算出）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-4
Report No.: DMPK R[redacted]00494

Study system	*In vitro*				
Test system	Human recombinant UGT enzymes				
Method	Varied concentrations of MEK162 was incubated with human recombinant UGT enzymes at 37°C for 30 min.				
Assay	LC/MS/MS				
UGT isoform	CLint,u (Vmax or Vmax,eff/Km,u) (mL/h/mg protein)	Expression level of UGT (nmol rhUGT/mg protein)	CLint,u (mL/h/nmol UGT)[a]	Scaled CLint,u (mL/h/mg protein)[b,c]	% Total UGT Contribution[d]
UGT1A1	10.76	2.64	4.08	0.40	90
UGT1A3	0.60	2.34	0.26	0.013	3.0
UGT1A9	1.21	2.37	0.51	0.032	7.0

[a]CLint,u (mL/h/nmol UGT) = CLint,u (mL/h/mg protein)/UGT content in insect membranes (nmol UGT/mg protein)
[b]The expression levels of individual UGT enzymes in human liver microsomes (HLM) were 0.097, 0.049, and 0.062 nmol/UGT/mg protein for UGT1A1, UGT1A3, and UGT1A9, respectively.
[c]Scaled individual CLint,u values were calculated, using: Scaled CLint,u (mL/h/mg protein) = CLint,u (mL/h/nmol UGT)×individual UGT content in human liver microsomes (nmol UGT/mg protein).
[d]The % contribution of UGTs to overall human liver microsomal clearance via the direct glucuronidation pathway (M10.9 formation) was calculated using: % Contribution to Scaled CLint = Scaled CLint,u/∑ Scaled CLint,u

2.6.5.11.7 Binimetinib の推定代謝経路（*in vivo*）



Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-2, 4.2.2.2-4, 4.2.2.4-2, 4.2.2.4-3, 5.3.3.1-3
Report No.: DMPK R[redacted]00228, DMPK R[redacted]00796-01,
DMPK R[redacted]00065, DMPK R[redacted]00168, CMEK162A2102

p: plasma

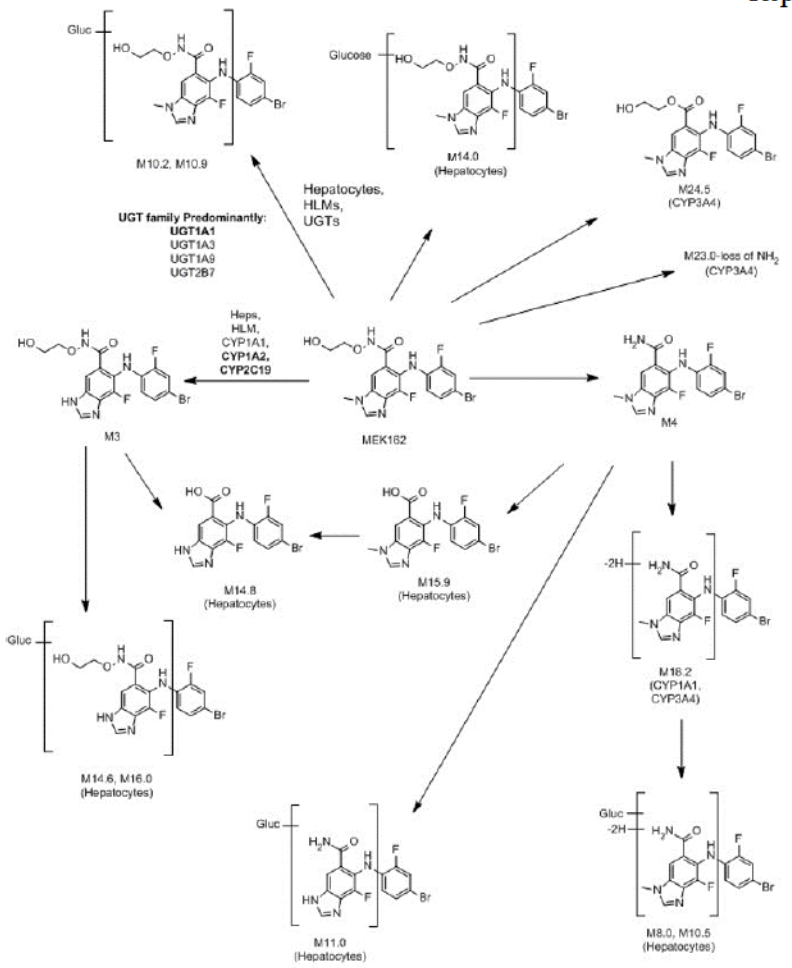
u: urine

f: feces

b: bile (rat)

2.6.5.11.8 ヒトにおける binimetinib の推定代謝経路（*in vitro*）

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-1, 5.3.2.2-2, 5.3.2.2-3, 5.3.2.2-4
Report No.: DMPK R[redacted]00166, DMPK [redacted]00493, DMPK R[redacted]00332, DMPK R[redacted]00494



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 ヒト CYP に対する直接阻害

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-5
Report No.: DMPK R[redacted]00704

Study system	*In vitro*		
Test system	Human liver microsomes		
Method	MEK162 (0.5 to 100 µmol/L) was incubated with human liver microsomes and probe substrates at 37°C for 8 to 20 min (n = 3).		
Assay	LC/MS/MS		
CYP isoform	Probe Reaction	IC_{50} (µmol/L) (unbound)[a]	Ki value (µmol/L)
1A2	phenacetin O-deethylation	~ 50 (42.5)	ND
2A6	coumarin 7-hydroxylation	> 100 (98.1)	ND
2B6	bupropion hydroxylation	~ 6 (5.5)	1.73
2C8	amodiaquine N-deethylation	> 100 (98.1)	ND
2C9	diclofenac 4′-hydroxylation	~ 52 (50.9)	ND
2C19	S-mephenytoin 4′-hydroxylation	> 100 (85)	ND
2D6	bufuralol 1′-hydroxylation	> 100 (96.7)	ND
2E1	chlorzoxazone 6-hydroxylation	> 100 (96.7)	ND
3A	midazolam 1′-hydroxylation	> 100 (98.1)	ND
3A	testosterone 6β-hydroxylation	> 100 (98.1)	ND

ND, not determined
[a]The unbound IC_{50} was calculated as the fu,mic × IC_{50}. fu,mic were 0.981, 0.967, and 0.850 for 0.025, 0.05, and 0.5 mg/microsomal protein, respectively.

2.6.5.12.2 ヒト UGT1A に対する阻害

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-6
Study No.: DM[redacted]-035

Study system	*In vitro*		
Test system	Human liver microsomes		
Method	ARRY-162 (0.05 to 25 µmol/L) was incubated with human liver microsomes and probe substrates at 37°C for 45 min (n = 2).		
Assay	LC/MS/MS		
UGT isoform	Probe Substrate (µmol/L)	IC_{50} (µmol/L) of ARRY-162	% Inhibition with 25 µmol/L ARRY-162
UGT1A	SN-38 (10)	> 25	20.3

Positive control UGT1A1 inhibitor saquinavir was used in the assay.

2.6.5.12.3 CYP 誘導（mRNA 及び酵素活性）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-7
Report No.: DMPK R[redacted]00864

Study system	*In vitro*
Test system	Cryopreserved primary human hepatocytes (3 donors)
Method	Hepatocytes were treated with MEK162 at 37°C for 48 h. After treatment, mRNA expression level was measured by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) method. In addition, activity of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 amd CYP3A4 were determined.

	mRNA[a]		Activity[a, b]	
Treatment (Concentration, μmol/L)	Range of Fold Induction	Range of Percent of Positive Control	Range of Fold Induction	Range of Percent of Positive Control
CYP3A4				
MEK162 (0.1)	1.88 – 3.00	1.17 – 2.91	0.682 – 1.48	<1 – 4.48
MEK162 (1)	3.48 – 6.15	2.68 – 7.49	0.978 – 2.05	<1 – 9.74
MEK162 (10)	9.73 – 20.4	5.70 – 28.1	0.983 –2.97	<1 – 18.4
MEK162 (20)	22.0 – 37.2	13.7 – 52.6	0.929 – 4.08	<1 – 28.6
Positive control: rifampicin (10)	61.7 – 154	100	4.87 – 11.7	100
CYP2C9				
MEK162 (0.1)	1.09 – 1.14	4.89 – 7.38	0.893 – 1.06	<1 – 2.20
MEK162 (1)	1.28 – 1.59	10.9 – 48.7	0.743 – 1.11	<1 – 4.11
MEK162 (10)	1.50 – 1.91	34.1 – 41.3	0.518 – 0.954	<1
MEK162 (20)	1.88 – 2.24	47.9 – 72.7	0.400 – 0.993	<1
Positive control: rifampicin (10)	2.21 – 3.59	100	1.84 – 3.88	100
CYP2B6				
MEK162 (0.1)	1.17 – 1.82	3.17 – 8.57	1.06 – 1.10	1.23 – 2.81
MEK162 (1)	1.11 – 2.37	0.973 – 14.4	0.789 – 0.98	<1
MEK162 (10)	1.13 – 2.32	1.11 – 13.8	0.781 – 1.06	<1 – 1.65
MEK162 (20)	1.39 – 2.63	2.70 – 17.2	0.610 – 1.23	<1 – 6.67
Positive control: phenobarbital (1000)	6.47 – 12.4	100	4.45 – 5.57	100

2.6.5.12.3 CYP 誘導（mRNA 及び酵素活性）（続き）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-7
Report No.: DMPK R[redacted]0864

	mRNA[a]		Activity[a, b]	
Treatment (Concentration, µmol/L)	Range of Fold Induction	Range of Percent of Positive Control	Range of Fold Induction	Range of Percent of Positive Control
CYP1A2				
MEK162 (0.1)	1.67 – 2.12	0.346 – 1.39	0.995 – 1.80	<1 – 4.87
MEK162 (1)	2.14 – 4.78	1.16 – 2.37	1.29 – 1.49	1.13 – 2.98
MEK162 (10)	3.44 – 10.2	2.82 – 5.07	1.10 – 1.30	<1 – 1.85
MEK162 (20)	4.06 – 16.5	4.75 – 6.38	0.850 – 1.15	<1
Positive control: omeprazole (50)	49.0 – 326	100	17.4 – 26.3	100

[a]Values are reported as the range across 3 hepatocyte cultures (i.e., separate incubations, n = 3, from each individual human donor).
[b]Selective CYP marker activities were tracked by the formation of metabolites from appropriate probes including 1'-hydroxymidazolam from midazolam for CYP3A, 4'-hydroxydiclofenac from diclofenac for CYP2C9, hydroxybupropion from buproprion for CYP2B6, or acetaminophen from phenacetin for CYP1A2.

2.6.5.12.4 CYP 誘導（mRNA 及び誘導パラメータ）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-8, 5.3.2.2-9
Report No.: DMPK R[redacted]00947, DMPK R[redacted]00900

Study system	*In vitro*				*In vitro*
Test system	Primary human hepatocytes from 2 donors				Primary human hepatocytes from 2 donors
Method	Hepatocytes were treated with MEK162 at 37°C for 48 h. After treatment, mRNA expression level was measured by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) method.				Hepatocytes were treated with MEK162 at 37°C for 48 h. After treatment, mRNA expression level was measured by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR) method.
CYP isoform	Range of Fold Induction for CYP3A4 mRNA[a]				Range of Fold Induction for CYP2C9 mRNA[a]
MEK162 (0.01)	1.22 – 1.84				1.21 – 1.26
MEK162 (0.05)	1.54 – 2.42				1.27 – 1.32
MEK162 (0.1)	1.64 – 2.27				1.19 – 1.24
MEK162 (1)	2.39 – 2.50				1.28 – 1.46
MEK162 (5)	2.96 – 4.30				1.42 – 1.45
MEK162 (10)	4.89 – 7.37				1.6 – 1.66
MEK162 (20)	6.82 – 7.03				1.76 – 1.83
MEK162 (30)	7.60 – 9.65				1.78 - 2.68
Rifampicin (0.01)	1.61 – 2.24				1.28 – 1.37
Rifampicin (0.05)	2.54 – 5.33				1.16 – 1.44
Rifampicin (0.1)	3.84 – 7.34				1.14 – 1.51
Rifampicin (0.25)	7.41 – 45.3				1.49 – 2.4
Rifampicin (0.5)	11.7 – 42.6				1.66 – 2.61
Rifampicin (1)	19.7 – 47.1				1.57 – 2.69
Rifampicin (5)	41.2 – 56.6				1.82 – 2.87
Rifampicin (10)	40.4 – 54.6				1.63 – 2.7
Rifampicin (25)	37.4 – 50.7				1.43 – 2.54
	EC_{50} (µmol/L) for mRNA Induction		Emax (mRNA Fold Induction)		
	Donor 1	Donor 2	Donor 1	Donor 2	
MEK162	15.4	3.56	11.9	7.39	
Positive control: rifampicin	0.969	0.165	39.6	50.4	

[a]Values are reported as the range across 2 hepatocyte cultures (i.e., separate incubations, n = 4, from each individual human donor).

2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.13.1 ラット

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-2
Report No.: DMPK R[redacted]00228

Species	Wistar Hannover rats (Intact rats)			
Gender, Number of animal	Male, n=3		Male, n=3	
Feeding condition	Fed		Fed	
Vehicle/Formulation	Suspension of ^{14}C-MEK162 (58.05 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80		Solution of ^{14}C-MEK162 (96.73 µCi/mg) in saline containing 20% ethanol and 30% PEG 400	
Method of Administration	PO		IV	
Dose (mg/kg)	4		1	
Radionuclide	^{14}C		^{14}C	
Sample	Urine, feces		Urine, feces	
Analyte	Radioactivity		Radioactivity	
Assay	LSC		LSC	
	% of dose excreted (Mean ± SD, n=3)		**% of dose excreted (Mean ± SD, n=3)**	
Time (h)	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-24	18.9 ± 2.29	55.8 ± 7.33	39.0 ± 4.40	21.4 ± 12.1
24-48	3.18 ± 1.59	11.3 ± 6.15	3.30 ± 2.26	12.7 ± 6.87
48-72	0.53 ± 0.305	1.01 ± 0.677	1.83 ± 1.02	5.38 ± 7.08
72-96	0.28 ± 0.175	0.3 ± 0.088	0.89 ± 0.64	4.37 ± 6.23
96-168	0.23 ± 0.069	0.97 ± 1.17	0.54 ± 0.29	0.84 ± 0.38
Sub-total	23.1 ± 1.99	69.4 ± 6.77	45.6 ± 5.35	44.7 ± 2.21
Cage Wash	2.11 ± 1.53		2.57 ± 1.28	
Total	94.6 ± 5.74		93.0 ± 2.34	

2.6.5.13.2 サル

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-4
Report No.: DMPK R[redacted]00796-01

Species	Cynomolgus monkeys			
Gender, Number of animal	Male, n=3		Male, n=2	
Feeding condition	Fed		Fed	
Vehicle/Formulation	Suspension of ^{14}C-MEK162 (8.3 µCi/mg) in water containing 1% CMC and 0.5% Tween 80		Solution of ^{14}C-MEK162 (25 µCi/mg) in saline containing 10% ethanol and 25% PEG 400	
Method of Administration	PO		IV	
Dose (mg/kg)	3		1	
Radionuclide	^{14}C		^{14}C	
Sample	Urine, feces		Urine, feces	
Analyte	Radioactivity		Radioactivity	
Assay	LSC		LSC	
	% of dose excreted (Mean ± SD, n=3)		**% of dose excreted (Mean, n=2)**	
Time (h)	**Urine**	**Feces**	**Urine**	**Feces**
0-24	23.4 ± 12.5	9.22 ± 14.4	33.4	25.3
0-168	42.6 ± 11.1	50.5 ± 2.68	40.3	39.4
	Total + Cage Wash		Total + Cage Wash	
0-168	99.0 ± 10.9		83.7	
0-336	ND		85.0	

ND, not determined

2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.4-3
Report No.: DMPK R[redacted]00168

Species	Wistar Hannover rats (bile duct-cannulated rats)	
Gender, Number of animals	Male, n=3	Male, n=3
Feeding condition	Fed	Fed
Vehicle/Formulation	Suspension of ^{14}C-MEK162 (25.5 µCi/mg) containing 1% CMC and 0.5% Tween 80	Solution of ^{14}C-MEK162 (125 µCi/mg) containing 20% ethanol and 30% PEG 400
Method of Administration	PO	IV
Dose (mg/kg)	4	1
Radionuclide	^{14}C	^{14}C
Sample	Bile	Bile
Analyte	Radioactivity	Radioactivity
Assay	LSC	LSC
	% of the dose excreted (Mean ± SD, n=3)	**% of the dose excreted (Mean ± SD, n=3)**
Time (h)	**Bile**	**Bile**
0-2	9.14 ± 4.54	34.5 ± 10.8
2-4	14.3 ± 7.52	9.34 ± 2.50
4-8	6.22 ± 4.28	2.72 ± 0.82
8-24	8.83 ± 3.69	3.17 ± 1.08
24-48	0.91 ± 0.26	0.23 ± 0.05
Sub-total	39.4 ± 15.1	49.9 ± 6.52

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1 P-gp による輸送及び P-gp 阻害作用（Caco-2 細胞）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-10
Study No.: DM[redacted]-042-A1

Study system	*In vitro*			
Test system	Caco-2 cells			
Method	ARRY-215311 was incubated for 2 h in Caco-2 cells with a P-gp inhibitor (verapamil) or a P-gp substrate (digoxin). The apparent permeability coefficient (Papp) of ARRY-215311 or digoxin in the direction from apical to basolateral (A to B) and basolateral to apical (B to A) were determined.			
	ARRY-215311 Cell Permeability and Efflux (Mean of duplicates from a single experiment)			
Test article/Inhibitor (μmol/L)	Papp (A to B) ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Papp (B to A) ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Ratio (B to A/A to B)[a]	Permeability[b]
ARRY-215311 (1)	4.9	30.7	6.3	Medium
ARRY-215311 (10)	4.7	27.1	5.8	Medium
ARRY-215311 (100)	6.2	12.7	2.1	Medium
ARRY-215311 (10) + P-gp inhibitor:Verapamil (100)	11.3	18.7	1.7	High
	Digoxin Cell Permeability and Efflux – Effect of ARRY-215311 on Digoxin Transport (Mean of duplicates from a single experiment)			
Digoxin (10): substrate for P-gp transport	1.3	12.5	9.5	Low
ARRY-215311 (1) / Digoxin (10)	1.1	13.5	11.9	Low
ARRY-215311 (3) / Digoxin (10)	1.3	14.3	10.7	Low
ARRY-215311 (10) / Digoxin (10)	1.2	8.8	7.6	Low
ARRY-215311 (30) / Digoxin (10)	1.9	11.3	6.1	Low
ARRY-215311 (100) / Digoxin (10)	2.0	11.8	6.0	Low

Verapamil, progeseterone and propranolol, all high permeability compounds, sulfasalazine, a medium permeability compound, and erythromycin, a low permeability compound, were used as controls in the assay.

[a]Ratios > 2.0 are indicative of compounds considered to be efflux substrates (e.g., P-gp substrates).

[b]Based on the controls evaluated: Papp < 2×10^{-6} cm/s, Low Permeability; Papp > 2×10^{-6} cm/s, Papp < 8×10^{-6} cm/s, Medium Permeability; Papp > 8×10^{-6} cm/s, High Permeability.

2.6.5.15.2 P-gp による輸送及び P-gp 阻害作用（P-gp 発現細胞）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-11
Study No.: DM[redacted]-042-A2

Study system	*In vitro*
Test system	P-gp-expressing LLC-PK1 cells
Method	ARRY-438162 was incubated for 2 h in P-gp-expressing LLC-PK1 cells with a P-gp inhibitor (verapamil) or a P-gp substrate (digoxin). The apparent permeability coefficient (Papp) of ARRY-215311 or digoxin in the direction from apical to basolateral (A to B) and basolateral to apical (B to A) were determined.

	ARRY-438162 Cell Permeability and Efflux (Mean of triplicates)			
Test article/Inhibitor (μmol/L)	Papp (A to B) ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Papp (B to A) ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Ratio (B to A/A to B)[a]	Permeability[b]
ARRY-438162 (0.1)	1.78	34.7	19.5	Low
ARRY-438162 (0.3)	1.79	32.1	17.9	Low
ARRY-438162 (1)	1.44	36.9	25.6	Low
ARRY-438162 (3)	1.41	34.9	24.7	Low
ARRY-438162 (10)	1.47	33.5	22.8	Low
ARRY-438162 (30)	1.66	30.6	18.4	Low
ARRY-438162 (100)	0.86	29.5	34.3	Low
ARRY-438162 (0.1) / P-gp inhibitor -Verapamil (100)	6.98	30.7	4.40	Medium
ARRY-438162 (0.3) / P-gp inhibitor -Verapamil (100)	5.61	37.0	6.59	Medium
ARRY-438162 (1) / P-gp inhibitor -Verapamil (100)	8.19	26.2	3.20	High
ARRY-438162 (3) / P-gp inhibitor -Verapamil (100)	11.7	24.6	2.10	High
ARRY-438162 (10) / P-gp inhibitor -Verapamil (100)	4.57	20.6	4.51	Medium
ARRY-438162 (30) / P-gp inhibitor -Verapamil (100)	7.78	18.0	2.31	Medium
ARRY-438162 (100) / P-gp inhibitor -Verapamil (100)	13.8	18.3	1.33	High

2.6.5.15.2 P-gp による輸送及び P-gp 阻害作用（P-gp 発現細胞）（続き）

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-11
Study No.: DM[redacted]-042-A2

	Digoxin Cell Permeability and Efflux (Mean of duplicates)			
Test article / Inhibitor (µmol/L)	Papp (A to B) ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Papp (B to A) ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Ratio (B to A / A to B)[a]	Permeability[b]
Digoxin (10): P-gp substrate	0.51	13.5	26.4	Low
ARRY-438162 (0.1) / Digoxin (10)	0.23	11.6	50.5	Low
ARRY-438162 (1) / Digoxin (10)	0.27	13.0	48.2	Low
ARRY-438162 (10) / Digoxin (10)	0.34	13.2	38.8	Low
ARRY-438162 (30) / Digoxin (10)	0.34	12.6	37.1	Low
ARRY-438162 (100) / Digoxin (10)	0.43	14.0	32.7	Low

Propranolol, a high permeability compound, sulfasalazine, a medium permeability compound, and cefuroximine, a low permeability compound, were used as negative controls for P-gp efflux. Erythromycin and acebutolol, both low permeability compounds, digoxin, a medium permeability compound, and quinidine, a high permeability compound, were used as positive controls for P-gp efflux.

[a]Ratios > 2.0 are indicative of compounds considered to be efflux substrates (e.g., P-gp substrates).

[b]Based on the controls evaluated: Papp < 2×10^{-6} cm/s, Low Permeability; Papp > 2×10^{-6} cm/s, Papp < 8×10^{-6} cm/s, Medium Permeability; Papp > 8×10^{-6} cm/s, High Permeability

2.6.5.15.3 BCRP による輸送

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.6-1
Report No.: DMPK R[redacted]00722

Study system	*In vitro*			
Test system	Caco-2 cells and mBCRP-transfected MDCK cells			
Method	^{14}C-MEK162 was incubated for 2 h in Caco-2 cells or mBCRP-transfected MDCK cells with an inhibitor. The apparent permeability coefficient (Papp) of ^{14}C-MEK162 in the direction from apical to basolateral (A to B) and basolateral to apical (B to A) were determined.			
Test article (μmol/L)	Inhibitor (μmol/L)	^{14}C-MEK162 Cell Permeability and Efflux in Caco-2 cells[a]		
		Papp (A to B) ($\times 10^{-5}$ cm/min)	Papp (B to A) ($\times 10^{-5}$ cm/min)	Ratio (B to A/A to B)
^{14}C-MEK162 (12)	None	11.8 ± 0.75	136 ± 3.0	11.5 ± 0.77
^{14}C-MEK162 (12)	Ko143 (1.0)[b]	16.1 ± 0.56	135 ± 7.1	8.39 ± 0.53
^{14}C-MEK162 (12)	LY335979 (1.0)[b]	41.4 ± 1.8	98.3 ± 5.2	2.37 ± 0.16
^{14}C-MEK162 (12)	GF120918 (2.0)[b]	63.2 ± 1.8	77.8 ± 2.6	1.23 ± 0.054
^{14}C-MEK162 (12)	MK571 (10)[b]	20.4 ± 1.1	132 ± 2.2	6.48 ± 0.36
^{3}H-estrone-3-sulfate (0.046) positive control	None	13.0 ± 1.1	98.3 ± 3.4	7.58 ± 0.73
^{3}H-estrone-3-sulfate (0.046) positive control	Ko143 (1.0)[b]	24.1± 2.8	24.3 ± 2.1	1.01 ± 0.14
Test article (μmol/L)	Inhibitor (μmol/L)	^{14}C-MEK162 Cell Permeability and Efflux in mBCRP-Transfected MDCK Cell Monolayers		
		Papp (A to B) ($\times 10^{-5}$ cm/min)	Papp (B to A) ($\times 10^{-5}$ cm/min)	Ratio (B to A / A to B)
^{14}C-MEK162 (9.0)	None	8.34 ± 4.8	192 ± 27	23.1 ± 14
^{14}C-MEK162 (9.0)	Ko143 (1.0)[b]	64.8 ± 1.2	102 ± 6.2	1.57 ± 0.10
^{14}C-MEK162 (9.0)	LY335979 (1.0)[b]	5.44 ± 1.0	206 ± 17	37.7 ± 7.7
^{14}C-STI571 (2.5) positive control	None	5.56 ± 0.8	198 ± 18	35.6 ± 5.9
^{14}C-STI571 (2.5) positive control	Ko143 (1.0)[b]	50.1 ± 3.2	88.5 ± 17	1.77 ± 0.25

[a]Values represent the mean ± SD of quadruplicate measurements.
[b]Ko143 is an inhibitor of BCRP, LY335979 is an inhibitor of P-gp, GF120918 is an inhibitor of P-gp and BCRP, and MK571 is an inhibitor of MRP.

2.6.5.15.4 OCT1，OATP1B1，OATP1B3 及び OATP2B1 による輸送

Test Article: ^{14}C-binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-12
Report No.: DMPK R[redacted]00398

Study system	*In vitro*
Test system	Suspensions of cryopreserved human hepatocytes
Method	Hepatocytes were incubated with ^{14}C-MEK162 at 37°C for 4 min.

Test article (µmol/L)	Cellular Uptake (pmol/mg protein)		Fold Stimulation in Uptake Caused by Active Transport[c]
	Control[a] (Mean ± SD of six replicates)	With Inhibitor Cocktail[b] (Mean ± SD of six replicates)	
^{14}C-MEK162 (8.7)	457.5 ± 14	476.1 ± 24	0.96
^{3}H-estradiol 17β-glucuronide (0.61)[d]	17.5 ± 2.0	5.43 ± 1.3[f]	3.2
^{3}H-methyl-4-phenylpyridinium (0.009)[e]	0.41 ± 0.02	0.14 ± 0.01[f]	2.9

[a]Control refers to uptake in the absence of transport protein inhibitors.
[b]Cocktail consisted of inhibitors of the major hepatic uptake transporters OCT1, OATP1B1, OATP1B3 and OATP2B1; rifamycin SV, atorvastatin, decynium 22 and MK571. The final concentration of each inhibitor was 10 µmol/L.
[c]Fold stimulation in uptake caused by active transport was calculated by dividing uptake in the absence of transport protein inhibitors (control) by uptake in the presence of transport protein inhibitors (with inhibitor cocktail).
[d]Substrate for OATP transport
[e]Substrate for OCT transport
[f]Significantly different from control, $P<0.05$, two-tailed *t*-test

2.6.5.15.5 トランスポーターに対する阻害

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 5.3.2.2-13, 5.3.2.2-14, 5.3.2.2-15, 5.3.2.2-16, 5.3.2.2-17, 5.3.2.2-18
Report No.: DMPK R[redacted]00165, DMPK R[redacted]00433, DMPK R[redacted]00819, DMPK R[redacted]00760, DMPK R[redacted]00791, DMPK R[redacted]00790

Study system	*In vitro*
Test system	Human transporter-expressing cells (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K) and membrane vesicles (BSEP)
Method	Inhibitory effects of MEK162 on transporter activity were assessed by incubation of cells or membrane vesicles with MEK162 and a substrate at 37°C.

Transporter	Substrate (µmol/L)	Incubation time (min)	IC_{50} (µmol/L)
P-gp	Rhodamine 123 (0.1)	90	> 50[a]
BCRP	Bodipy FL prazosin (0.05)	60	> 50[a]
OATP1B1	^{3}H-estradiol 17β-glucuronide (1.1)	2.5	23.6[b]
OATP1B3	^{3}H-estradiol 17β-glucuronide (1.1)	2.5	~ 29[c]
OAT1	^{3}H-cidofovir (1.4)	4	~ 27[c]
OAT3	^{3}H-estrone-3-sulfate (0.75)	4	1.87[b]
OCT1	^{3}H-methyl-4-phenylpyridinium (0.0088)	5	> 100[d]
OCT2	^{14}C-metformin (14.2)	5	18.1[b]
BSEP	^{3}H-taurocholic acid (0.12)	10	> 25[e]
MATE1	^{14}C-metformin (14.8)	5	> 50[d]
MATE2-K	^{14}C-metformin (14.8)	5	> 50[d]

[a]The values shown are the result of n =1 for each concentration of MEK162.
[b]The values shown are the result of one experiment conducted in triplicate and estimated by non-linear regression analysis.
[c]The values shown are the result of one experiment conducted in triplicate and estimated by visual inspection.
[d]The values shown are the result of one experiment conducted in triplicate.
[e]The values shown are the result of one experiment conducted in quadruplicate.

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

2.6.5.16.1 血漿中及び肝細胞中安定性

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.7-1
Study No.: DM[redacted]-027

Study system	*In vitro*				*In vtiro*	
Test system	Rat, monkey and human plasma				Mouse, rat, monkey and human hepatocytes	
Method	ARRY-215311 (5 µmol/L) was incubated with plasma at 37°C up to 60 min.				ARRY-215311 (1 µmol/L) was incubated with hepatocytes at 37°C for 120 min.	
Time	0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	
Species	% Remaining[a]				% Remaining[b]	ER (%)[b,c]
CD-1 mouse	ND	ND	ND	ND	67 ± 5	28 ± 3.4
Sprague Dawley rat	100	96	105	104	99 ± 1	<3.6
Cynomolgus monkey	100	91	102	98	90 ± 1	7.4 ± 0.9
Human	100	95	98	105	80 ± 4	23 ± 4.1

ND, not determined
[a]Values represent the mean of duplicate determinations.
[b]Values represent the mean ± SD of six replicates.
[c]ER = predicted hepatic extraction ratio

2.6.5.16.2 腸内細菌による代謝

Test Article: Binimetinib
Location in CTD: 4.2.2.2-1, 4.2.2.7-2
Study No.: DM[redacted]-043, DM[redacted]-044

Study No.	DM09-044					DM09-043
Species	Athymic nu/nu NCr mice pretreated with oral antibiotics (streptomycin, neomycin, and bacitracin; 200 mg/kg for each antibiotics) twice a day for 5 days.					Athymic nu/nu NCr mice
Gender, Number of animals	Female, n=6 (3/timepoint)					Female, n=30 (3/timepoint)
Feeding Condition	Fed					Fed
Vehicle/Formulation	Solution using 1% CMC and 0.5% Tween 80 in water					Solution using 1% CMC and 0.5% Tween 80 in water
Method of Administration	PO					PO
Dose (mg/kg)	30					30
Analyte	ARRY-438162, AR00426032, and AR00426618					ARRY-438162, AR00426032, and AR00426618
Assay	LC/MS/MS					LC/MS/MS
Species	Sample	Sampling Time or Period	Plasma concentration (Mean ± SD, n=3) (ng/mL)			Study No.
			ARRY-438162	M3 (N-desmethyl; AR00426032)	M4 (Amide; AR00426618)	
Athymic nu/nu female NCr mice pre-treated with antibiotics	Plasma	5 h	1652 ± 1204	399 ± 268	11.2 ± NA	DM[redacted]-044
		9 h	242 ± 169	55.4 ± 34.9	BLQ	
Athymic nu/nu female NCr mice	Plasma	4 h	4320 ± 1335	795 ± 354	737 ± 185	DM[redacted]-043
		8 h	1344 ± 595	142 ± 29	1195 ± 919	

NA, not applicable, as two values were below the limit of quantitation.
BLQ, below limit of quantification