第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.6.4　薬物動態試験の概要文
セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 9
2.6.4.1 まとめ 11
2.6.4.1.1 はじめに 11
2.6.4.1.2 吸収 17
2.6.4.1.2.1 セルメチニブ 17
2.6.4.1.2.2 N-脱メチル体 18
2.6.4.1.2.3 アミド体 18
2.6.4.1.3 分布 19
2.6.4.1.4 代謝 19
2.6.4.1.5 排泄 20
2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用 20
2.6.4.2 分析法 21
2.6.4.2.1 放射能標識セルメチニブ及び内標準物質の調製 21
2.6.4.2.2 セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度測定 21
2.6.4.2.3 放射能測定 23
2.6.4.3 吸収 24
2.6.4.3.1 経口投与後の吸収 24
2.6.4.3.2 薬物動態パラメータ、生物学的同等性及び／又はバイオアベイラビリティ 24
2.6.4.3.2.1 マウス単回投与（試験 KPM017 及び試験 0156QM） 24
2.6.4.3.2.2 ラット単回投与（試験 223-001） 25
2.6.4.3.2.3 サル単回投与（試験 1638-213 及び試験 KKP023） 26
2.6.4.3.2.4 マウス反復投与 28
2.6.4.3.2.4.1 マウス 7 日間投与毒性試験の TK（試験 0354DM） 28
2.6.4.3.2.4.2 マウス 1 カ月間投与毒性試験の TK（試験 0355AM） 29
2.6.4.3.2.4.3 マウス 26 週間投与毒性試験の TK（試験 VKS/0211 及び試験 0428PM KMM058） 30
2.6.4.3.2.4.4 CByB6F1 ハイブリッドマウスにおける MTD 試験の TK（試験 20062136） 33
2.6.4.3.2.4.5 CByB6F1 ハイブリッドマウスにおける DRF 試験の TK（試験 20062137） 35
2.6.4.3.2.4.6 ハイブリッドマウスにおける 6 カ月間経口投与がん原性試験の TK（試験 20086561） 36
2.6.4.3.2.5 ラット反復投与 38
2.6.4.3.2.5.1 ラット 1 カ月間投与毒性試験の TK（試験 223-002） 38
2.6.4.3.2.5.2 ラットにおける 14 日間反復投与毒性試験の TK（試験 528072） 39
2.6.4.3.2.5.3 ラットにおける 3 カ月間反復投与試験の TK（試験 528088） 40
2.6.4.3.2.5.4 ラットにおける 2 年間がん原性試験の TK（試験 501094） 41
2.6.4.3.2.6 サル反復投与 42
2.6.4.3.2.6.1 サル 1 カ月反復投与試験の TK（試験 1639-213） 42

2.6.4.3.2.6.2 サル 1 カ月反復投与試験の TK（試験 VKS/0153） 43
2.6.4.3.2.6.3 サル 6 カ月反復投与試験の TK（試験 VKS/0210 及び試験 0070DP） 44
2.6.4.4 分布 45
2.6.4.4.1 血漿蛋白結合及び血球移行（試験 KPJ003、試験 KPJ027 及び試験 ADME-AZS-Wave3 (Blood)-150828） 45
2.6.4.4.2 組織分布 46
2.6.4.4.2.1 ラットにおける QWBA（試験 KMR002） 46
2.6.4.4.2.2 マウスにおける QWBA（試験 KMM004） 47
2.6.4.4.3 胎盤通過 48
2.6.4.5 代謝 48
2.6.4.5.1 *In vitro* 代謝 49
2.6.4.5.1.1 肝細胞を用いた[^{14}C]-セルメチニブの代謝（試験 KMN011、試験 BE000898-44、試験 BE000726-85 及び試験 BE002560-24） 49
2.6.4.5.1.2 ヒト肝細胞における[^{14}C]-N-脱メチル体の代謝（試験 KMX028） 52
2.6.4.5.1.3 CYP 発現系による[^{14}C]-セルメチニブの代謝（試験 KMN012） 52
2.6.4.5.1.4 ヒト肝ミクロソームにおける[^{14}C]-セルメチニブの代謝 52
2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝 53
2.6.4.5.2.1 試験概要 53
2.6.4.5.2.2 マウス（試験 KMM063） 53
2.6.4.5.2.3 ラット（試験 KMR009） 54
2.6.4.5.2.4 イヌ（試験 KMN014） 55
2.6.4.5.2.5 サル（試験 KMP026 及び試験 KKP033/KPP033） 55
2.6.4.5.2.6 ヒト非標識体投与試験 ARRY0401（試験 KMX013 で分析） 55
2.6.4.5.2.7 ヒトマスバランス試験 D1532C00077（試験 YAU169 及び試験 BE000726-85 で分析） 56
2.6.4.5.3 *In vitro* 及び *in vivo* 代謝の要約 59
2.6.4.6 排泄 60
2.6.4.6.1 排泄経路及び排泄量を検討した試験 60
2.6.4.6.1.1 マウス（試験 KMM055） 60
2.6.4.6.1.2 ラット（試験 KMR006） 61
2.6.4.6.1.3 サル（試験 KKP033/KPP033） 62
2.6.4.6.2 胆汁中排泄（試験 KMR006） 63
2.6.4.6.3 乳汁移行（試験 20082138） 63
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 64
2.6.4.7.1 薬物相互作用結果の評価 64
2.6.4.7.2 CYP による代謝 65
2.6.4.7.2.1 セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種（試験 ADME-AZS-Wave3-150302、試験 ADME-AZS-Wave3-150422、試験 110331_CRP_kmnm633、試験 BE000021-21、試験 BS001696-61 及び試験 KMN045） 65
2.6.4.7.2.2 N-脱メチル体の代謝に関与する CYP 分子種 67
2.6.4.7.2.3 アミド体の代謝に関与する CYP 分子種 67
2.6.4.7.2.4 セルメチニブの代謝に関与する UGT 分子種（試験 KMN045 及び試験 BS000901-98） 67

2.6.4.7.2.5 セルメチニブによる直接的 CYP 阻害（試験 KMX010、試験 ADME-AZS-Wave3-150511 及び試験 ADME-AZS-Wave3-150512） 68
2.6.4.7.2.6 N-脱メチル体による直接的 CYP 阻害（試験 KMX015 及び試験 ADME-AZS-Wave3-150529） 69
2.6.4.7.3 時間依存的 CYP 阻害 70
2.6.4.7.3.1 セルメチニブ及び脱メチル体による時間依存的 CYP 阻害（試験 KMX010、試験 ADME-AZS-Wave3-150506、試験 BS002913-68 及び試験 KMX015） 70
2.6.4.7.3.2 ヒト肝ミクロソームにおけるセルメチニブの CYP1A2 及び 2C9 に対する K_I 及び k_{inact}（試験 ADME-AZS-Wave3-150511） 71
2.6.4.7.3.3 ヒト肝ミクロソームにおけるセルメチニブの CYP2B6 に対する K_I 及び k_{inact}（試験 BS002913-81） 72
2.6.4.7.4 CYP 誘導 72
2.6.4.7.4.1 セルメチニブによる CYP 誘導（試験 KMX042 及び試験 1408211） 72
2.6.4.7.4.2 ヒト凍結肝細胞を用いたセルメチニブによる CYP3A4 誘導能評価（試験 IVAL1300-092920） 73
2.6.4.7.4.3 セルメチニブの CYP 誘導による影響 73
2.6.4.7.5 UGT 阻害（試験 8307137、試験 BS002913-69 及び試験 BS002913-80） 74
2.6.4.7.6 トランスポーターとの薬物相互作用 74
2.6.4.7.6.1 セルメチニブのトランスポーター基質評価（試験 KMN036、試験 BE000458-23、試験 15ASTRUKP1S5 及び試験 20AZTRP15） 74
2.6.4.7.6.1.1 MDR1 の基質となる可能性 75
2.6.4.7.6.1.2 BCRP の基質となる可能性 75
2.6.4.7.6.1.3 OATP1B1 の基質となる可能性 75
2.6.4.7.6.1.4 OATP1B3 の基質となる可能性 76
2.6.4.7.6.1.5 OCT1 の基質となる可能性 76
2.6.4.7.6.2 肝取り込みトランスポーター阻害（試験 KMN078 及び試験 KMN079） 76
2.6.4.7.6.2.1 OATP1B1 阻害 76
2.6.4.7.6.2.2 OATP1B3 阻害 76
2.6.4.7.6.2.3 OCT1 阻害 77
2.6.4.7.6.3 セルメチニブによる肝取り込みトランスポーター阻害の解釈 77
2.6.4.7.6.4 セルメチニブによる腎取り込みトランスポーター阻害（試験 KMN079 及び試験 13ASTRUKP7R7S11） 77
2.6.4.7.6.4.1 OCT2 阻害 78
2.6.4.7.6.4.2 OAT1 阻害 78
2.6.4.7.6.4.3 OAT3 阻害 78
2.6.4.7.6.4.4 MATE1 阻害 78
2.6.4.7.6.4.5 MATE2-K 阻害 78
2.6.4.7.6.5 セルメチニブによる腎取り込みトランスポーター阻害の解釈 78
2.6.4.7.6.6 ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害（試験 Pgp inhib_19Apr12_AZ12252244、試験 KMN079 及び試験 KMN036） 79
2.6.4.7.6.6.1 MDR1（P-gp）阻害 79
2.6.4.7.6.6.2 BCRP 阻害 79
2.6.4.7.6.7 セルメチニブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害の解釈 80
2.6.4.7.7 薬物トランスポーター相互作用の概要 80
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 81

2.6.4.8.1 マウスを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験の TK（試験 0430RM） 81
2.6.4.8.2 マウスにおける出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験の TK（試験 20082140） 82
2.6.4.8.3 安全性薬理試験における曝露量 83
2.6.4.8.4 PET／レセプター占有試験における曝露量 83
2.6.4.8.5 代謝物の薬物動態 83
2.6.4.8.5.1 ラットにおける N-脱メチル体の薬物動態（試験 KPR024） 83
2.6.4.9 考察及び結論 84
2.6.4.10 参考文献 93

表目次

表 1 非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧 11
表 2 セルメチニブ及び主代謝物の定量法の要約 22
表 3 雄マウスにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ（試験 KPM017） 24
表 4 雄マウスにセルメチニブを単回経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（試験 KPM017） 25
表 5 雄マウスにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの平均血漿中濃度（試験 0156QM） 25
表 6 ラットにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ（試験 223-001） 26
表 7 サルにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの投与後 0～12 時間の薬物動態パラメータ平均値（試験 1638-213） 26
表 8 セルメチニブを経口投与したときのセルメチニブの雌雄サルにおける薬物動態パラメータ平均値（試験 1638-213） 27
表 9 サルにセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ平均値（試験 KKP023） 28
表 10 マウスにセルメチニブを 7 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 0354DM） 28
表 11 マウスにセルメチニブを 7 日間反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 0354DM） 29
表 12 マウスにセルメチニブを 28 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 0355AM） 29
表 13 マウスにセルメチニブを 28 間反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 0355AM） 30
表 14 マウスにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0211） 31

表 15　マウスにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0211）..... 32
表 16　マウスにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのアミド体の薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0211）..... 32
表 17　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 20062136）..... 33
表 18　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 20062136）..... 34
表 19　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのアミド体の薬物動態パラメータ平均値（試験 20062136）..... 34
表 20　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（試験 20062137）..... 35
表 21　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときの N-脱メチル体の TK 結果（試験 20062137）..... 36
表 22　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（試験 20086561）..... 37
表 23　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときの N-脱メチル体の TK 結果（試験 20086561）..... 38
表 24　ラットにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 223-002）..... 39
表 25　ラットにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（DRF フェーズ、試験 528072）..... 39
表 26　ラットにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（DRF フェーズ、試験 528088）..... 40
表 27　ラットにセルメチニブを反復経口投与したときの Week 52 における TK 結果（試験 501094）..... 41
表 28　サルにセルメチニブを 29 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 1639-213）..... 42
表 29　サルにセルメチニブを 28 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0153）..... 43
表 30　サルにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ雌雄平均値（試験 VKS/0210）..... 44
表 31　サルにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのアミド体の薬物動態パラメータ雌雄平均値..... 45
表 32　セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合率（試験 KPJ003 及び試験 KPJ027）..... 46
表 33　有色ラットに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与後の組織中放射能濃度 47

表 34　各種動物の肝細胞と[^{14}C]-セルメチニブ（5 mM）を 180 分間インキュベーション後に生成した代謝物（クロマトグラム上の放射能比を%表示、試験 KMN011）..... 51
表 35　[^{14}C]-セルメチニブ（5 μM）をヒト CYP 分子種とインキュベーション後の残存率..... 52
表 36　[^{14}C]-セルメチニブを用いた *in vivo* 代謝試験..... 53
表 37　健康男性被験者に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回経口投与後のプール血漿（0～72 時間の AUC）、プール尿及び糞中の代謝物..... 57
表 38　排泄試験における[^{14}C]-セルメチニブ由来放射能の回収率..... 60
表 39　マウスに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口及び静脈内投与後 168 時間の放射能回収率..... 61
表 40　ラットに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口及び静脈内投与後 168 時間の放射能回収率..... 62
表 41　雄サルに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口及び静脈内投与後 168 時間の放射能回収率..... 62
表 42　授乳 15 日の母動物（F0）における血漿中濃度..... 63
表 43　授乳 15 日の出生児（F0）における血漿中濃度..... 64
表 44　授乳 14 日の母動物（F0）における乳汁中濃度..... 64
表 45　薬物相互作用評価に用いたパラメータ..... 65
表 46　セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の代謝に関与する各 CYP 分子種の寄与率..... 66
表 47　セルメチニブによる CYP 阻害の平均 IC_{50} 値（単位 μM）..... 68
表 48　N-脱メチル体による CYP 阻害の平均 IC_{50} 値（単位 μM）..... 70
表 49　セルメチニブによる CYP1A2 及び CYP2C19 の時間依存的阻害に関するパラメータ..... 71
表 50　ヒト肝ミクロソームにおけるセルメチニブによる CYP2B6 の時間依存的阻害に関するパラメータ K_I 及び k_{inact}..... 72
表 51　ドナー2 例のヒト肝細胞（HH1085 及び HH1103）におけるセルメチニブ及び陽性対照リファンピシンの CYP3A4 mRNA 誘導パラメータ、RIS 値及びミダゾラム AUC 予測減少率..... 73
表 52　セルメチニブによる UGT1A3、1A4、1A6 及び 1A9 の阻害..... 74
表 53　セルメチニブによる肝取り込みトランスポーター阻害..... 77
表 54　セルメチニブによる腎取り込みトランスポーター阻害..... 79
表 55　セルメチニブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害..... 80
表 56　薬物トランスポーター試験における結果の概要..... 81
表 57　マウスにおけるセルメチニブの薬物動態パラメータ（試験 0430RM）..... 82
表 58　マウスにおける N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（試験 0430RM）..... 82

表 59　ミニブタにセルメチニブを経口投与後の薬物動態パラメータ（試験 1759/ARR/03）..... 83
表 60　マウス及びサルとヒトの非結合形セルメチニブ及び N-脱メチル体の平均曝露量比較..... 89

図目次

図 1　腫瘍移植ヌードマウスにおける[^{14}C]-セルメチニブ単回経口投与後の組織中放射能濃度（試験 KMM004）..... 48
図 2　種々動物の肝細胞を用いた検討によるセルメチニブの推定代謝経路..... 50
図 3　ヒトにおける推定代謝経路..... 58
図 4　セルメチニブから M10 及び M2 への推定代謝経路..... 59

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
α_1-AGP	alpha-1 acid glycoprotein：α_1-酸性糖蛋白質
amu	Atomic mass unit：原子質量単位
ATPase	Adenosinetriphosphatase：アデノシン三リン酸分解酵素
AUC	Area under the plasma concentration time curve to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-12)}$	Area under the plasma concentration time curve from 0 to 12 hours：投与後 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	Area under the plasma concentration time curve from 0 to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t：投与後 0 時間から時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{(12-24)}$	Area under the plasma concentration time curve from 12 to 24 hours：投与後 12 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BID	Twice a day：1 日 2 回投与
BLQ	Below limit for quantification：定量下限未満
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CL	Plasma clearance：血漿クリアランス
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DRF	Dose range finding：用量設定
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ERK	Extracellular signal–regulated kinases：細胞外シグナル制御キナーゼ
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC-MS	High performance liquid chromatography mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー／質量分析
HPLC-MS/MS	High performance liquid chromatography tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析
HPLC-RAD	High performance liquid chromatography with radiochemical detection：放射能検出器付高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Concentration which results in 50% inhibition：50%阻害濃度
$[I_{max}]$	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$[I_{max,u}]$	Maximum unbound plasma concentration：非結合形の最高血漿中濃度
$[I_{gut}]$	Maximum gut concentration：消化管内の最高濃度
$[I_{in,max}]$	Maximum total liver inlet concentration：門脈血漿中最高濃度
$[I_{in,free}]$	Maximum unbound liver inlet concentration：非結合形の門脈血漿中最高濃度
ISR	Incurred sample reanalysis

略語及び専門用語	用語の説明
α_1-AGP	alpha-1 acid glycoprotein：α_1-酸性糖蛋白質
iv	Intravenous：静脈内（投与）
K_I	Concentration of the inhibitor that yields 50% of the maximum inactivation rate：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
K_i	Inhibition constant：阻害定数
k_{inact}	Maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
K_m	Michaelis constant：ミカエリス定数
LLoQ	Lower limit of quantification：定量下限
LSC	Liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDR1	Multiple drug resistance 1（P-gp のコード遺伝子）
MEK	Mitogen-activated protein kinases：分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼキナーゼ
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare：厚生労働省
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐量
NA	Not applicable：該当せず
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NC	Not calculable：算出せず
NF1	Neurofibromatosis 1：神経線維腫症 1 型
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PN	Plexiform neurofibromas：叢状神経線維腫
QC	Quality control：品質管理
QWBA	Quantitative whole-body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
RIS	Relative induction score
Sf9	*Spodoptera frugiperda* insect cells：ヨトウガ卵巣細胞
$t_{1/2}$	Half life：半減期
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	Time to reach maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine glucoronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULoQ	Upper limit of quantification：定量上限
UPLC-UV-MS^n	Ultra-performance liquid chromatography with ultraviolet detection-multiple- stage mass spectrometry：超高速液体クロマトグラフィー紫外検出－多段階質量分析
V_{ss}	Volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 はじめに

セルメチニブ（AZD6244、AZ12252244 又は ARRY-142886）は、経口投与可能な、アデノシン三リン酸と競合しない、強力かつ選択的な MEK1/2 阻害薬である。セルメチニブは、手術不能かつ症候性の PN を有する 3 歳以上の NF1 小児患者の治療を適応として開発した。本概要文では、薬理活性を示すセルメチニブの 2 種類の微量代謝物 N-脱メチルセルメチニブを以下 N-脱メチル体（M8 又は AZ12442942）及びセルメチニブアミドを以下アミド体（M14 又は AZ12791138）と記載する。

非臨床薬物動態試験の *in vivo* 試験は、薬理試験及び毒性試験と同じ動物種・系統を用い、マウス、ラット及びカニクイザル（以下サルと略す）で検討を実施した。*In vitro* 試験では、単離したヒト組織、ヒト代謝酵素及びトランスポーターを発現させた動物又は昆虫由来細胞を用いて検討を実施した。

非臨床試験では、セルメチニブ遊離塩基又はセルメチニブ硫酸塩を用いて試験を実施し、初期の試験では遊離塩基を使用し、その後に硫酸塩に切り替えた。経口投与は強制経口投与とした。

セルメチニブには少なくとも 2 種類の活性代謝物（ヒト腫瘍細胞における MEK1/2 阻害を ERK のリン酸化阻害で評価）があり、いずれも非臨床における開発過程で特定した微量代謝物である。N-脱メチル体（薬理活性はセルメチニブの約 3～5 倍）及びアミド体（薬理活性はセルメチニブの 1/50 以下）についても複数の非臨床薬物動態試験で検討した。[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したヒトマスバランス試験において、血漿中の N-脱メチル体は血漿中総放射能の約 2.9%、アミド体は 1.6%未満であった。非臨床試験ではセルメチニブと同様に N-脱メチル体の血漿中濃度も測定した。TK は GLP に準拠して実施した。

マウス、ラット及びサルにおけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度は、バリデーション済みの HPLC-MS/MS 法により測定した。N-脱メチル体の血漿中濃度は、ラットでは概ね未変化体の 1%未満であったが、雄マウスでは概ね未変化体の 10%超であったため（雌では雄より低い）、げっ歯類の毒性試験では主にマウスを選択した。アミド体の血漿中濃度分析法はバリデーション済みであったが、安定性が十分でなく、ISR 再評価不能な場合があった。

本概要文では、薬物動態及び TK における濃度は質量単位で表記した。試験報告書で記載したモル単位から質量単位への変換には、セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の 1 モル当たりの分子量としてそれぞれ 457.7、443.7 及び 397.6 を用いた。

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

Report number	Study title	GLP Yes/No
Absorption		
KPM017	The Pharmacokinetics of AZD6244 and its N-desmethyl metabolite in Male Mice following Oral Dosing	Yes
0156QM	AZD6244. Genetic Toxicity Evaluation Using the Mouse Micronucleus Test After a Single Oral Dose	Yes
223-001	AZD6244: Acute Oral Gavage Toxicity Study of ARRY-142886 in Sprague-Dawley Rats.	Yes
1638-213	AZD6244: An Acute Toxicity Study of ARRY-142886 Administered by Oral Gavage (B.I.D) to Cynomolgus Monkeys	Yes

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

Report number	Study title	GLP Yes/No
KKP023	The pharmacokinetics of AZD6244 and N-desmethyl-AZD6244 in the cynomolgus monkey following oral and intravenous administration.	No
0354DM	AZD6244: 7 Day Oral Dose Range Finding Study in the Mouse	Yes
0355AM	AZD6244: One Month Oral Toxicity Study with Assessment of Recovery in the Mouse	Yes
VKS/0211	AZD6244: LC-MS/MS Measurement of AZD6244 and the N-Desmethyl Metabolite Concentrations in Mouse Plasma Samples from Study VKS/0211, AstraZeneca Reference 0428PM and Toxicokinetic Analysis of the Data	Yes
0428PM KMM058	AZD6244 AMIDE: LC-MS/MS Measurement of AZD6244 Amide concentrations in mouse plasma samples Toxicokinetics including bioanalysis	Yes
20062136	AZD6244: Oral Maximum Tolerated Dose and Dose Range-Finding Toxicity Study in the CByB6F1 Hybrid Mouse	No
20062137	AZD6244: 1-Month Oral Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Hybrid Mice	Yes
20086561	AZD6244: A 6-month Oral Carcinogenicity Study in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	Yes
223-002	A 29-Day Repeated Oral Gavage Toxicity Study of ARRY-142886 in Sprague-Dawley Rats	Yes
528072	AZD6244: Maximum Tolerated Dose and Dose Range Finding Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	No
528088	AZD6244: 3 Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	Yes
1639-213	A 29-Day Repeat-Dose Toxicity Study of ARRY-142886 administered by Oral Gavage to Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period	Yes
VKS/0153	AZD6244: Maximum tolerated dose and 28-Day oral toxicity study followed by a 28-Day recovery period in cynomolgus monkeys	Yes
VKS/0210	AZD6244: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Cynomolgus Monkeys for 26 Weeks.	Yes
0070DP	AZD6244 AMIDE: LC-MS/MS Measurement of AZD6244 Amide concentrations in Cynomolgus monkey plasma samples Toxicokinetics including bioanalysis	Yes
501094	Two year oral (gavage) carcinogenicity study in the rat	Yes
Distribution		
KPJ003	The *in vitro* binding of [^{14}C]-AZD6244 to the plasma proteins of mouse, rat, dog, minipig, monkey and man and to specific plasma proteins and the association of [^{14}C]-AZD6244 with the blood cells of rat, dog, monkey and man.	Yes
KPJ027	The *In Vitro* Binding of [^{14}C]-N-desmethyl AZD6244 to the Plasma Proteins of Mouse, Rat, Dog, Minipig, Monkey and Man and to Specific Plasma Proteins and the Association of [^{14}C]-N-desmethyl AZD6244 with the Blood Cells of Rat, Dog, Monkey and Man.	Yes

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

Report number	Study title	GLP Yes/No
ADME-AZS-Wave3 (Blood)-150828	The Determination of the *In Vitro* Blood Partition of AZD6244 (AZ12252244) in Mouse Whole Blood	No
KMM004	Quantitative whole body autoradiography (QWBA) investigation of [^{14}C]-AZD6244 in nude mice bearing Calu6 xenografts.	No
KMR002	The tissue distribution of total radioactivity in the rat following oral administration of [^{14}C]-AZD6244 (Quantitative whole body autoradiography).	Yes
Metabolism		
KMN011	Metabolism of AstraZeneca [^{14}C]-AZD6244 in rat, mouse, dog, monkey and human hepatocytes.	No
BE000898-44	Confirmation of AZD6244 Metabolite identification in Rat and Human Hepatocytes, and Rat and Mouse Plasma	No
BE000726-85	AZD6244: Structural elucidation of Metabolite M2	No
YAU169	Profiling and Characterisation of Metabolites Following Administration of [^{14}C]-AZD6244 to Healthy Volunteers	No
KMX028	Metabolism of AstraZeneca [^{14}C]-AZ12442942 in human hepatocytes.	No
KMN012	Determination of the human microsomal CYP isoforms involved in [^{14}C]-AstraZeneca AZD6244 metabolism	No
KMM063	Investigation into the Metabolism of [^{14}C]-AZD6244 in the Mouse.	No
KMR009	Investigation of the nature and identity of radiolabelled metabolites in urine, faeces, bile and plasma of rats following the oral and intravenous administration of [^{14}C]-AZD6244.	Yes
KMN014	Quantification of AZD6244 and N-desmethyl –AZD6244 and investigation of the nature and identity of metabolites of AZD6244 in dog plasma by LC-MS	No
KMP026	Investigation of the nature and identity of metabolites of AZD6244 in cynomolgus monkey plasma by LC-MS.	No
KMX013	Screening of Metabolites of AZD6244 in Human Plasma and Urine	No
BE002560-24	AZD6244: Re-assessment of the Formation of M2, Des-fluorohydroxy Amide Glucuronide and N-desmethyl Metabolites in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Hepatocytes by Accurate Mass Spectrometry Following Incubation With AZD6244	No
Metabolite Pharmacokinetics		
KPR024	The pharmacokinetics of AZD6244 N-desmethyl metabolite (AZ12442942) in the male rat following oral and intravenous administration.	No
Excretion		
KMM055	AZD6244: The Disposition of [^{14}C]-AZD6244 in the Mouse Following Oral and IV Administration	Yes
KMR006	The disposition of [^{14}C]-AZD6244 in the rat following oral and intravenous administration.	Yes

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

Report number	Study title	GLP Yes/No
KKP033/KPP033	AZD6244: The Disposition of [^{14}C]-AZD6244 in the Cynomolgus Monkey Following Oral and Intravenous Administration.	Yes
20082138	AZD6244: A Twice Daily Oral (Gavage) Dose Range-Finding Pre- and Postnatal Study in the Mouse.	No
PK Drug interactions		
110331_CRP_kmnm633	Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZ12791138.	No
ADME-AZS-Wave3-150422	Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZ12442942.	No
BE000021-21	Determination of the contribution of cytochrome P450 to the metabolism of AZD6244.	No
BS001696-61	AZD6244: Determination of the relative contribution of human P450 isoforms to metabolism of AZD6244 and N-desmethyl AZD6244	No
KMN045	Metabolism of AZD6244 by uridine glucuronosyltransferases (UGT's)	No
ADME-AZS-Wave3-150302	Determination of the Human Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of AZD6244 (AZ12252244).	No
BS000901-98	Identification of human UDP-glucuronosyl-transferases (UGTs) involved in the metabolism of the AZD6244 metabolite AZ14166690.	No
ADME-AZS-Wave3-150511	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes for CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5 - Report Amendment 1	No
ADME-AZS-Wave3-150512	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5 - Report Amendment 1	No
KMX010	An *in vitro* study to examine the effect of AZD6244 on human hepatic microsomal cytochrome P450 activity.	No
KMX015	An *In Vitro* Study to Examine the Effect of N-Desmethyl Metabolite of AZD6244 on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity.	No
ADME-AZS-Wave3 -150529	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ12442942 in Human Liver Microsomes for CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5.	No
ADME-AZS-Wave3-150506	Assessment of the Cytochrome P450 Time Dependent Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes.	No
ADME-AZS-Wave4-150511	Assessment of the CYP1A2 and CYP2C19 Time Dependent Inhibition (KI/Kinact) Potential of AZD6244 in Human Liver Microsomes Report Amendment 1.	No

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

Report number	Study title	GLP Yes/No
BS002913-68	Assessment of the Time Dependent Inhibition Potential of AZD6244 (AZ12252244) against Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and Cytochrome P450 2C8 (CYP2C8) in Human Liver Microsomes	No
BS002913-81	Assessment of the CYP2B6 Time Dependent Inhibition (K_I/k_{inact}) Potential of AZD6244 (AZ12252244) in Human Liver Microsomes	No
KMX042	AZD6244: *In Vitro* Investigation to Assess the Potential Induction of Hepatic Enzymes by AZD6244 in Fresh Human Hepatocytes.	No
1408211	Evaluation of Induction Potential CYP1A2, CYP2B6 and CYP3A4 by AZD6244 in Human Hepatocytes.	No
IVAL1300-092920	Evaluation of P450 Induction Potential of selumetinib in Cryopreserved Human Hepatocytes	No
8307137	AZD6244 (Selumetinib): Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 inhibition potential using human liver microsomes	No
BS002913-69	Assessment of the potential of AZD6244 (AZ12252244) to inhibit UGT1A9 in human liver microsomes	No
BS002913-80	Assessment of the potential of AZD6244 (AZ12252244) to inhibit recombinant human uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs) UGT1A3, UGT1A4 and UGT1A6	No
KMN036	Determination of the involvement of human transport proteins MDR1 and BCRP in the transport of AZD6244.	No
BE000458-23	Assessing the concentration dependence of the BCRP mediated efflux of [^{14}C]-AZD6244 in Caco-2 cell monolayers by determining bidirectional apparent permeability in the absence and presence of a selective BCRP inhibitor	No
15ASTRUKP1S5	Assessment of AZD6244 as a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3	No
20AZTRP15	*In vitro* Interaction Study to Investigate if AZD6244 is a Substrate of the human OCT1 Uptake Transporter	No
KMN078 / XS-0339	Assessment of AZD6244 as an inhibitor of the human transporter protein OATP1B1	No
KMN079 / XS0338	Assessment of AZD6244 as an inhibitor of the human transporter proteins BCRP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3	No
13ASTRUKP7R7S11	Assessment of AZD6244 as an inhibitor of the human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEK293 cells	No
Pgp inhib_19Apr12_AZ12252244	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, ABCB1) Inhibition Potential of AZ12252244 (AZD6244) in MDCKII-MDR1 Cells	No
Other pharmacokinetic studies		
0430RM	AZD6244: Oral Dose Range Finding Embryofetal Development Study in the Mouse	Yes

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

Report number	Study title	GLP Yes/No
20082140	AZD6244: A Twice Daily Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Study in the Mouse, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation	Yes
1759/ARR/03	Effects of ARRY-142886 (3, 10 and 30 mg/kg, p.o., BID) on heart rate, blood pressure and ECG in freely moving Göttingen Minipigs	Yes
Qualification and Validation		
320635	Qualification of a Method for the Determination of AZD6244, N-desmethyl AZD6244 (AZ12442942) and AZD6244 amide (AZ12791138) in Rat Plasma Using LC-MS/MS	No
320640	Qualification of a Method for the Determination of AZD6244, N-desmethyl AZD6244 (AZ12442942) and AZD6244 amide (AZ12791138) in Mouse Plasma Using LC-MS/MS	No
325476	AZD6244: Qualification of an Analytical Method for the Determination of AZD6244 and N-Desmethyl AZD6244 in Mouse Milk Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	No
320457	Validation of a Micro-sampling Analytical Method for the Determination of AZD6244 and N-Desmethyl AZD6244 in Mouse Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS	Yes
320441	Validation of a Microsampling Analytical Method for the Determination of AZD6244, N-Desmethyl AZD6244 and AZD6244 Amide in Rat Plasma by LC-MS/MS	Yes
KKI053	Additional assessment of long term stability of AZD6244 and the N-desmethyl metabolite in monkey, rat and mouse plasma (EDTA)	Yes
KMI059	AZD6244 amide Assessment of long term stability of AZD6244 amide in mouse plasma (EDTA) and monkey plasma (EDTA)	Yes
KPV062	AZD6244 Amide. Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of AZD6244 Amide in mouse plasma (EDTA) and partial validation in cynomolgus monkey plasma (EDTA)	Yes
KPV005	Validation of an Assay for the Determination of AZD6244 in Mouse Plasma by LC/MS/MS	Yes
KPV018	Determination of AZD6244 and AZ12442942 in Mouse Plasma by LC/MS/MS	Yes
ACXI1639-213	Determination of ARRY-142886 in Monkey Plasma by LC/MS/MS	Yes
KPV025	Validation of an LC/MS Method for the Determination of AZD6244 and N-Desmethyl-AZD6244 in Cynomolgus Monkey Plasma	No
KPV039	Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for Measurement of AZD6244 and the N-Desmethyl Metabolite in Human Plasma (EDTA)	Yes

表 1　　非臨床薬物動態試験及び分析法に関する試験一覧

Report number	Study title	GLP Yes/No
KPV040	Validation of a High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS) Method for the Determination of AstraZeneca AZD6244 and the N-desmethyl metabolite Concentrations in Monkey, Rat and Mouse Plasma (EDTA)	Yes
KPV044	Partial Validation of a High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS/MS) Method for Measurement of AstraZeneca AZD6244 and the N-desmethyl metabolite in Mouse Plasma	Yes

2.6.4.1.2　　吸収

2.6.4.1.2.1　　セルメチニブ

ラット及びサルにセルメチニブ遊離塩基を低用量で投与したときの吸収は、中程度～良好であり、吸収の飽和がマウス、ラット及びサルで認められた。しかしながら、セルメチニブ硫酸塩投与時の曝露量はマウス及びサルで概ね用量比例的に増加し、サルで遊離塩基投与時より高い曝露量が認められた。

セルメチニブ遊離塩基を用いたラット及びサルにおける 1 カ月間反復投与毒性試験（それぞれ試験 223-002 及び試験 1639-213）では、いずれの用量でも反復投与後に累積は認められなかった。ラット及びサルにおける用量増加に伴う曝露量増加は用量比より低かった。これはセルメチニブ遊離塩基の溶解度が低いため、高用量で吸収が制限されることを反映したものと考えられる。

試験 KPM017 では、雄マウスにセルメチニブ遊離塩基（50、160 又は 500 mg/kg）を単回経口投与し、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中曝露量を評価した。C_{max} は投与後 0.66～1 時間で認められ、50～160 mg/kg では用量比を下回る増加（約 1.5～2 倍）を示し、160～500 mg/kg では軽微な増加のみが認められた。N-脱メチル体の C_{max} はセルメチニブの C_{max} より概して遅れて認められた。N-脱メチル体の C_{max} 及び AUC は、同じ用量のセルメチニブの C_{max} 及び AUC のそれぞれ 8%～18%及び 8%～14%であった。

マウス及びサルにおける 1 カ月間反復投与毒性試験（それぞれ試験 0355AM 及び試験 VKS/0153）では、セルメチニブ硫酸塩をそれぞれ 11～103 mg/kg 及び 1.5～10 mg/kg を BID で投与した。両動物種で反復投与後に累積はほとんど又は全く認められなかった。セルメチニブ硫酸塩投与の場合、$AUC_{(0-12)}$はほぼ用量比例的に増加した。また、セルメチニブ硫酸塩を用いたマウス及びサルにおける 26 週間反復投与毒性試験（それぞれ試験 VKS/0211 及び試験 VKS/0210）における TK 結果も 1 カ月間反復投与毒性試験の TK 結果を支持するものであった。マウス 1～20 mg/kg BID 及びサル 0.5～4 mg/kg BID で両動物共に $AUC_{(0-12)}$はほぼ用量比例的に増加した。

マウスにおけるセルメチニブの終末相の $t_{1/2}$ は 3.0～7.6 時間であり、性差又は投与期間に伴う変化は認められなかった（試験 VKS/0211）。しかしながら、セルメチニブの平均曝露量は雄より雌マウスの方が 2 倍高かった。雌雄共に累積は認められなかった。マウス及びラットを用いた試験を通して曝露量に性差が認められたが、低用量では認められず、また全測定時点を通して認められるものではなかった。したがって、げっ歯類における性差は認められるが顕著ではないこ

とが示唆された。曝露量における性差はがん原性試験で用いた CByB6F1 ハイブリッドマウスでより顕著であった。

げっ歯類と同じく、サルでもセルメチニブを遊離塩基より硫酸塩として投与した方が曝露量は高く、雄における Day 28 の $AUC_{(0-12)}$は遊離塩基 30 mg/kg 投与時に約 4 μg.h/mL（試験 1639-213）、硫酸塩 7.5 mg/kg 投与時に約 10 μg.h/mL であった（試験 VKS/0153）。セルメチニブ 5 mg/kg 投与時の経口バイオアベイラビリティは遊離塩基及び硫酸塩投与時でそれぞれ 29%及び 56%であった（試験 KKP023）。

サル 26 週間反復投与毒性試験（試験 VKS/0210）において、セルメチニブの曝露量は雌雄で同程度であった。$AUC_{(0-12)}$は Week 1 から Week 26 にかけて 1.5～1.9 倍とある程度の累積が認められた。終末相の $t_{1/2}$ の平均値は約 6 時間であり、個体値の範囲は 2.95～11 時間であった。

2.6.4.1.2.2 N-脱メチル体

放射能標識体を用いた臨床試験において、セルメチニブの N-脱メチル体は血漿中放射能の約 3%であった。N-脱メチル体の薬理活性（ヒト腫瘍培養細胞で ERK リン酸化阻害を測定した MEK1/2 阻害活性）は最大でセルメチニブの 5 倍であった。

マウスにおける 1 カ月間反復投与毒性試験（試験 0355AM）において、N-脱メチル体の C_{max} はセルメチニブの C_{max} に比べて Day 1 で最大 14%、Day 28 で最大 8.5%であり、反復投与後に N-脱メチル体の曝露量は低下した。マウス 26 週間反復投与毒性試験（試験 VKS/0211）でも雌雄の高用量群で同様の結果であり、Day 1 以降に N-脱メチル体の濃度が低下し、セルメチニブに対する N-脱メチル体の比率が Day 1 の半分以下に低下した。N-脱メチル体の曝露量は雌マウスより雄マウスの方が高かった。N-脱メチル体の C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$のセルメチニブに対する比率は、全投与群で試験期間を通してそれぞれ約 3%～20%及び約 3%～28%であった。N-脱メチル体の $t_{1/2}$ は 2.9～7.1 時間であり、セルメチニブの $t_{1/2}$ 及び血漿中濃度推移との比較から、N-脱メチル体の $t_{1/2}$ がセルメチニブより長い根拠は認められなかった。

雄ラットに N-脱メチル体を静脈内及び経口投与した試験において（試験 KPR024）、血漿クリアランス値（約 0.05 L/h/kg）はラットの肝及び腎血漿流量より低く、N-脱メチル体の血漿からのクリアランスは肝又は腎における血漿流量に制限されないことが示された。

サルにおける 1 カ月間反復投与毒性試験では、N-脱メチル体の曝露量はセルメチニブの約 0.05%～0.2%であり、26 週間反復投与毒性試験では大部分の血漿試料で N-脱メチル体は検出されなかった。N-脱メチル体を経口投与した試験では（試験 KKP023）、N-脱メチル体の血漿中濃度は BLQ であった。静脈内投与後の N-脱メチル体のクリアランス及び分布容積はセルメチニブより大きかった。

2.6.4.1.2.3 アミド体

放射能標識体を用いた臨床試験において、アミド体は血漿中放射能の約 2%であった。アミド体の薬理活性（ヒト腫瘍培養細胞で ERK リン酸化阻害を測定した MEK1/2 阻害活性）は最大でセルメチニブの 1/50 であった。

複数の毒性試験で試験完了後にアミド体の血漿中濃度を測定した。マウス及びサルにおける 26 週間反復投与毒性試験では、両動物種共に初回投与後のアミド体の血漿中濃度はセルメチニブの約 2%～3%であった（それぞれ試験 0428PM KMM058 及び試験 0070DP）。この比率は反復投与により増加し、マウス（試験 VKS/0211）の Week 16/26 時点に比べ、サルの Week 26 時点の方が顕著であった。マウスでは各用量群の雌雄毎に血漿試料をプールしてアミド体を測定し、サルでは最高用量群のみアミド体の血漿中濃度を測定した。ラットの反復投与毒性試験においてもアミ

ド体の血漿中濃度は低かった（セルメチニブの約 2%～3%）。マウス、ラット及びサルにおいて、アミド体の曝露量は反復投与後に増加する傾向が認められた。

2.6.4.1.3　分布

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ、サル及びヒトにおけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合率を測定した。セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合率はいずれも濃度に依存しなかった。アミド体に関しては測定時に不安定であったため信頼可能な評価はできなかった。セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合率はミニブタで最も低かった（それぞれ 93.7%及び 95.4%）。セルメチニブの血漿蛋白結合率はマウス（98.9%）で最も高く、次いでヒト（98.4%）で高かった。セルメチニブのヒト血清アルブミン及び α_1-AGP との結合率はそれぞれ 96.1%及び 27.2%であった（α_1-AGP への結合率は濃度依存的であった：範囲 13.1%～34.5%）。

[^{14}C]-セルメチニブの血球移行率は濃度に依存しなかった（試験 KPJ003）。血球移行率はラットで最も低く、イヌ、サル及びヒトで同程度であった。各動物種における血漿／血液の放射能濃度比は、ラット 1.9、イヌ 1.3～1.4、サル 1.3～1.5 及びヒト 1.4～1.8 であり、[^{14}C]-セルメチニブは主に血漿側に分布した。

ラットにおける QWBA で放射能の組織分布を評価した（試験 KMR002）。放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は概ね血液中よりも低く、中枢神経系への移行はわずかであった。有色及び白色ラットのいずれも大部分の組織中放射能濃度は同じ測定時点の血液中濃度より低かった。肺、肝臓、腎臓及び副腎における放射能濃度が比較的高かったが、有色組織（有色皮膚及びブドウ膜）でメラニン特異的な放射能の結合は観察されなかった。ブドウ膜における放射能濃度は経時的に低下し、投与 72 時間後でバックグラウンド値と判別不能となった。

ヒト Calu-6 肺癌移植した雌ヌードマウスに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与し、放射能の組織分布を評価した。放射能は全ての組織に低濃度で分布し、ラットと同様の分布パターンであった。腫瘍内部の放射能濃度は外側よりも低かった。腫瘍における放射能濃度は投与 12 時間後まで血液中濃度よりも低かったが、腫瘍の放射能濃度は他の大部分の組織より長期間にわたり測定可能であった（試験 KMM004）。

2.6.4.1.4　代謝

セルメチニブの代謝は、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞、ヒト CYP 及び UGT 発現系とのインキュベーションにより検討した。*In vitro* 試験より、第一相代謝として、側鎖の酸化、N-脱メチル化、側鎖の脱離によるアミド体及びカルボン酸体の生成が認められた。N-脱メチル体（M8）はヒト、マウス及びイヌ肝細胞で生成したが、ラット及びサル肝細胞では生成しなかった。これら全ての動物種の肝細胞でヒト血漿中の主なグルクロン酸抱合体 M2 を生成した。*In vitro* 試験では代謝物としてグルクロン酸抱合体が検出され、第二相抱合反応がセルメチニブの主な消失経路であることが示唆された。セルメチニブは主に CYP3A4 により酸化的代謝を受け、CYP1A2、2C9、2C19、2E1 及び 3A5 による代謝も認められたが寄与は小さかった。このことは、ヒト血漿中及び尿中の主なグルクロン酸抱合体 M2 生成の中間体であるイミダゾインダゾール体 M10 生成に CYP3A4 が主に関与することと合致していた。N-脱メチル体 M8 の生成には主に CYP2C19 が関与し、CYP1A2、2A6 及び 2C9 の関与も認められた。M8 はセルメチニブと同じ経路で順次代謝される。[^{14}C]-セルメチニブを直接グルクロン酸抱合する主要な UGT 分子種を 9 種の UGT 発現系を用いて *in vitro* で検討した。UGT1A1 及び 1A3 との 60 分間のインキュベーションで 1 種類のグルクロン酸抱合体の生成が認められ、それぞれクロマトグラム上の放射能の 51.5%及び 23.0%であった。他の UGT 分子種ではクロマトグラム上に代謝物ピークは認められなかった。ヒトに[^{14}C]-セルメチニブを投与したヒトマスバランス試験において、プール血漿中にセルメチニ

ブ（血漿中総放射能の約 40%）及び N-脱メチル体（M8、血漿中総放射能の 3%未満）が認められ、またセルメチニブ及び N-脱メチル体の酸化体並びにグルクロン酸抱合体が認められた（試験 YAU169）。ヒト血漿中の主代謝物はイミダゾインダゾール体 M10（AZ14166690）のグルクロン酸抱合体 M2（血漿中総放射能の約 22%）であった。M10 から M2 へのグルクロン酸抱合には複数の UGT 分子種が関与すると考えられた。

2.6.4.1.5　排泄

ラット（無処置及び胆管カニューレ処置）、サル及びマウスでマスバランス試験を実施した。全ての動物種で主排泄経路は糞中排泄であり、尿中排泄は少なかった。静脈内投与後の糞中排泄率が高く、胆汁排泄が主な排泄経路であることが示唆され、胆管カニューレを施したラットで胆汁排泄が確認された。マウス及びラットにおける排泄は速やかであり、投与量の大部分は投与後 48 時間以内に排泄された。サルに経口及び静脈内投与後の放射能の排泄は緩徐であり、投与後 72～96 時間及び 96～120 時間でもそれぞれ投与放射能の約 3%～4%及び約 1%～2%が回収された。

2.6.4.1.6　薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 試験及びシミュレーションの結果に基づき、セルメチニブによる CYP 阻害、CYP 誘導又は UGT 阻害を介した臨床的に意義のある薬物相互作用は起きないと考えられた。

セルメチニブの CYP 阻害を検討した *in vitro* 試験（最高濃度 70 μM）で、セルメチニブは CYP2A6 及び 2E1 に阻害作用を示さず、CYP1A2、2C8、2C19 及び 3A4/5 に弱い阻害作用（50%未満）を示したが IC_{50} 値は算出不能であった。消化管の CYP3A4 阻害による薬物相互作用のリスク評価のため、最高濃度より高濃度の CYP3A4 阻害を外挿することで IC_{50} 値を推定した。また、セルメチニブは CYP2B6、2C9 及び 2D6 に弱い阻害作用を示した。N-脱メチル体は CYP2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 を阻害しなかったが、CYP1A2 及び 3A4（基質テストステロン）に弱い阻害作用を示した。臨床用量におけるセルメチニブの消化管内濃度（CYP3A4）及び血漿中濃度を用いた評価から、CYP 直接阻害による臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

セルメチニブは検討濃度 10 及び 50 μM で CYP2C8、2C9、2D6 及び 3A4/5 に対して時間依存的阻害作用を示さなかったが、CYP1A2、2B6 及び 2C19 には濃度 50 μM で弱い時間依存的阻害作用を示した（それぞれ 31%、26%及び 47%）。これらの結果及び臨床用量における濃度を考慮し、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。N-脱メチル体は CYP3A4 に時間依存的阻害作用を示さなかったが、CYP2D6 には弱い時間依存的阻害作用を示した。ヒト血漿における N-脱メチル体の存在比率はセルメチニブの約 3%であり、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

臨床用量でセルメチニブの UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7 阻害により、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

セルメチニブは *in vitro* で CYP1A、3A 及び 2C9 に弱い誘導作用を示した。セルメチニブの最高濃度 30 μM における試験で、最大誘導作用は CYP1A、3A 及び 2C9 でそれぞれ各 CYP の典型的な酵素誘導薬の約 40%、約 30%及び 10%未満であった。更に、ヒト初代培養肝細胞を用い、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の変化並びに酵素活性を測定した。セルメチニブ最高濃度 100 μM の検討において、肝細胞 3 ロット中 2 ロットで CYP3A4 のみ mRNA 発現量が増加し、酵素活性の誘導は肝細胞 3 ロット中 1 ロットの最高濃度で CYP3A4 のみ認められ、酵素活性誘導の最大値は陽性対照の 16%であった。また、ヒト肝細胞を用い、消化管における CYP3A4 誘導の

可能性を評価した。RIS 相関モデルを用いた手法で、セルメチニブによるミダゾラム AUC の減少は 10%～11%（消化管及び肝臓での誘導を合わせた値）のみと予測され、臨床的に影響する可能性は低いと考えられた。

臨床試験（D1532C00005 試験）では、25～100 mg の用量範囲で単回及び反復投与後（Day 8、15 及び 22）の薬物動態パラメータは同様であり、曝露量、クリアランス及び終末相 $t_{1/2}$ から酵素誘導は起きずに定常状態に達したことが示唆された（臨床概要 2.7.2 項を参照）。

セルメチニブは CYP3A4 の基質であり、強い CYP 誘導薬の影響を受けやすい。リファンピシン（強い CYP 誘導薬）併用によりセルメチニブの曝露量（AUC）は健康男性被験者で約 50%低下した。

セルメチニブは BCRP 及び MDR1（P-gp）の基質であったが、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではなかった。*In vitro* でセルメチニブは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K に阻害作用を示し、P-gp 及び OCT1 に阻害作用を示さなかった。なお OAT3 阻害については、臨床用量 25 mg/m^2 における曝露量で、EMA ガイドラインの基準では臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかったが、FDA 及び MHLW ガイドラインの基準では薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 放射能標識セルメチニブ及び内標準物質の調製

[^{14}C]-セルメチニブを合成し、代謝試験に用いた。イミダゾール環に ^{14}C を標識した。放射化学的純度は 96%以上であった。

[$^{13}C_6$]-セルメチニブを合成し、生体試料中のセルメチニブ濃度測定の内標準物質として用いた。ベンゼン環に ^{13}C を標識した。放射化学的純度は 99%超であった。

[$^{13}C_6$]- N-脱メチルセルメチニブを合成し、生体試料中の代謝物濃度測定の内標準物質として用いた。ベンゼン環に ^{13}C を標識した。放射化学的純度は 95%超であった。

[$^{13}C_6$]-セルメチニブアミド体を合成し、生体試料中の代謝物濃度測定の内標準物質として用いた。ベンゼン環に ^{13}C を標識した。放射化学的純度は 91%超であった。

2.6.4.2.2 セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度測定

HPLC-MS/MS 法を主要な毒性試験に用いた。セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の定量法を個別に開発し、バリデーションを実施した。また、セルメチニブ及び N-脱メチル体の同時定量法、並びにセルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の同時定量法も開発し、バリデーションを実施した。全ての定量法で定量範囲を通して変動係数（%CV）は 15%未満であった。非臨床及び臨床試験で用いた分析法の定量範囲は、セルメチニブで 0.02～5 µg/mL、N-脱メチル体及びアミド体で 0.002～0.5 µg/mL である。

セルメチニブ及び N-脱メチル体のラット、マウス及びサル血漿中での長期間安定性を評価した試験において、-20 °C 保管で 4 カ月間安定であった。1、2 及び 4 カ月時点の安定性は、高濃度及び低濃度試料のいずれも試験開始時の 85%超であった（試験 KKI053）。セルメチニブ及び N-脱メチル体間での変換は 3 動物種のいずれも 20%未満であり、セルメチニブ及び N-脱メチル体間で大きな干渉はないと考えられた（試験 KKI053）。アミド体はマウス及びサル血漿試料を-20 °C 保管で 18 カ月間安定であった（試験 KMI059）。また、セルメチニブ及びアミド体間での変換をマウス及びサル血漿で調査した。低濃度の QC 試料ではマウス及びサル共に変換は認められな

かったが、高濃度の QC 試料では所定のセルメチニブ濃度の 0.4%～2.4%（マウス）及び 0.6%～3.0%（サル）の変換が 18 カ月間で認められた。

表 2 に本概要で記載した試験で用いた各定量法における定量濃度範囲を要約する。分析報告書への記載要件は、各分析法の試験時期に依存する（例えば 2009 年以前は ISR 要求されず）。また表には定量法の精度を反映する検量線試料又は QC 試料に対する%CV を示す。

表 2　　セルメチニブ及び主代謝物の定量法の要約

Species plasma	Analyte	LLoQ (µmol/L)	ULoQ (µmol/L)	CV (%)	Validation Report no.
Mouse	selumetinib	0.04	87.4	≤11.6	KPV005
Mouse	selumetinib	0.1	200	≤15.3	320640
Mouse	N-desMe selumetinib	0.01	20	≤19.6	320640
Mouse	selumetinib amide	0.01	20	≤7.8	320640
Mouse	selumetinib	0.04	87.4	≤15.0	KPV018
Mouse	N-desMe selumetinib	0.004	9.0	≤10.5	KPV018
Mouse	selumetinib	0.02	87.4	≤12.1	KPV040
Mouse	N-desMe selumetinib	0.0045	9	≤9.8	KPV040
Mouse	selumetinib	2.14	214	≤6.7	KPV044
Mouse	N-desMe selumetinib	0.225	22.5	≤10.1	KPV044
Mouse[a]	selumetinib	0.1	0.2	≤7.2	325476
Mouse[a]	N-desMe selumetinib	0.01	20.0	≤10.7	325476
Mouse	selumetinib	0.1	200	≤5	320457
Mouse	N-desMe selumetinib	0.1	20	≤10.1	320457
Mouse	selumetinib amide	0.005	1.26	≤6	KPV062
Rat	selumetinib	0.1	200	≤7.1	320635
Rat	N-desMe selumetinib	0.01	20	≤22.3	320635
Rat	selumetinib amide	0.01	20	≤8.2	320635
Rat	selumetinib	0.1	200	≤8.7	320441
Rat	N-desMe selumetinib	0.01	20	≤10.0	320441
Rat	selumetinib amide	0.01	20	≤5.1	320441
Rat	selumetinib	0.02	87.4	≤10.2	KPV040
Rat	N-desMe selumetinib	0.0045	9	≤11.4	KPV040
Monkey	selumetinib	0.04	2.2	≤8.1	KPV025
Monkey	N-desMe selumetinib	0.05	2.3	≤9.1	KPV025
Monkey	selumetinib	0.02	87.4	≤8.4	KPV040
Monkey	N-desMe selumetinib	0.0045	9	≤11.3	KPV040

表 2　　セルメチニブ及び主代謝物の定量法の要約

Species plasma	Analyte	LLoQ (µmol/L)	ULoQ (µmol/L)	CV (%)	Validation Report no.
Monkey	selumetinib amide	0.005	1.26	≤6	KPV062
Monkey	selumetinib	0.06	33	≤11.0	ACXI1639-213
Human	selumetinib	0.0044	32.7	≤4.0	KPV039
Human	N-desMe selumetinib	0.0045	7.88	≤11.0	KPV039

[a] In milk (organic cow milk was used as proxy for mouse milk)

ISR Incurred sample reproducibility was not assessed in methods prior to 2009.
LLoQ and ULoQ – Lower and Upper limit or quantitation respectively.
Assay range 0.04 to 87.4 µmol/L is equivalent to 0.02 to 40 µg/mL selumetinib
Assay range 0.06 to 33 µmol/L is equivalent to 0.03 to 15 µg/mL selumetinib
Assay range 0.1 to 200 µmol/L is equivalent to 0.05 to 91.5 µg/mL selumetinib
Assay range 0.01 to 20 µmol/L is equivalent to 0.004 to 8.87 µg/mL selumetinib N-desmethyl metabolite
Assay range 0.01 to 20 µmol/L is equivalent to 0.004 to 8 µg/mL selumetinib amide metabolite
Assay range 0.005 to 1.26 µmol/L is equivalent to 0.002 to 0.5 µg/mL selumetinib amide metabolite
Assay range 0.04 to 2.2 µmol/L is equivalent to 0.02 to 1 µg/mL selumetinib
Assay range 0.05 to 2.3 µmol/L is equivalent to 0.02 to 1 µg/mL selumetinib N-desmethyl metabolite

生体試料の定量の大部分は 20[redacted] 年以前に実施されたため、[redacted] 社、[redacted] 社又は [redacted] 社で実施したマウス、ラット及びサル血漿中濃度の定量の際には ISR を評価しなかった。しかしながら、血漿中での安定性を評価した試験結果（試験 KKI053 及び試験 KKI059）に基づき、得られた定量値は許容可能と考えられる。

マウスにおける生殖発生毒性試験（試験 20082138）の一環として、雌 CD-1 マウスにおける乳汁中のセルメチニブ及び N-脱メチル体（M8）濃度定量のバリデーション試験を実施した（試験 325476）。セルメチニブ及び N-脱メチル体のウシ乳汁（マウス乳汁の代用として使用）における LLoQ～ULoQ はそれぞれ 0.100～200 µmol/L 及び 0.0100～20.0 µmol/L であった。

2.6.4.2.3　　放射能測定

LSC 法により次の試料中の放射能濃度を測定した：投与液、尿、胆汁、血漿、*in vitro* 組織懸濁液、呼気回収液、ケージ洗浄液及び HPLC 溶出液。

血液及び糞ホモジネートについては、可溶化後に LSC 法又は燃焼法で生成した $^{14}CO_2$ を LSC 法で放射能濃度を測定した。

血漿、尿及び糞中の代謝物組成は、HPLC-RAD で検出した放射能を HPLC-MS 及び HPLC-MS/MS で測定することにより評価した。

QWBA では、組織切片の放射能をイメージング法により定量した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 経口投与後の吸収

セルメチニブの経口投与後の吸収率を評価する非臨床試験は実施しなかった。

2.6.4.3.2 薬物動態パラメータ、生物学的同等性及び／又はバイオアベイラビリティ

複数の動物種（マウス、ラット及びサル）にセルメチニブ遊離塩基又はセルメチニブ硫酸塩を複数用量で経口投与し、セルメチニブ及び活性代謝物 N-脱メチル体の血漿中濃度を評価した。

2.6.4.3.2.1 マウス単回投与（試験 KPM017 及び試験 0156QM）

概要表は 2.6.5.03A 及び 2.6.7.9、0156QM を参照。

試験 KPM017 では、マウス（Alpk:ApfSD 系）におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を評価した。雄マウス（1 群 6 例、計 3 群）にセルメチニブ遊離塩基 50、160 又は 500 mg/kg を 20%ヒドロキシ-β-デキストリンで調製し単回経口投与した。セルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータの平均値をそれぞれ表 3 及び表 4 に示す。採血は投与後 24 時間まで行い、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。

セルメチニブの C_{max} は全用量で投与後 0.7～1 時間に認められた。セルメチニブは投与後 24 時間以内に血漿から消失し、$t_{1/2}$ は 50 及び 160 mg/kg 投与群で約 3 時間、500 mg/kg 投与群で約 8 時間であった。これら $t_{1/2}$ は少数例の結果に基づくものであり、扱いには注意を要する。500 mg/kg 投与群で長い $t_{1/2}$ を示したのは、この用量群では吸収に長時間を要したことを反映したものと考えられる。

セルメチニブの C_{max} は用量比例的な増加より低かった。50 mg/kg から 160 mg/kg の約 3 倍の用量増加で C_{max} の増加は約 1.5 倍であった。160 mg/kg 及び 500 mg/kg 間で C_{max} の増加はなかった。セルメチニブの AUC も用量比例的な増加より低く、AUC の増加は 50 mg/kg から 160 mg/kg の増加で約 2 倍、160 mg/kg から 500 mg/kg の増加はわずかであった。

表 3 雄マウスにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ（試験 KPM017）

	Dose mg/kg		
Parameter	50	160	500
C_{max} (µg/mL)	15.9	24.6	23.8
t_{max} (h)	1	1	0.7
$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	142.3	286.1	290.2
$t_{1/2}$ (h)	3.0	2.9	8.4

各用量における全てのマウスに N-脱メチル体の曝露が認められた（表 4）。N-脱メチル体の t_{max} は 50 mg/kg で投与後 1 時間、これより高用量では投与後 4 時間であった。

表 4　　雄マウスにセルメチニブを単回経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（試験 KPM017）

	Dose mg/kg		
Parameter	50	160	500
C_{max} (μg/mL)	1.9	4.2	1.8
t_{max} (h)	1	4	4
$AUC_{(0-24)}$ (μg.h/mL)	19.8	32.2	22.1
$t_{1/2}$ (h)	3.6	3.3	8.4

N-脱メチル体の t_{max} は概してセルメチニブより遅かった。N-脱メチル体の C_{max} は同じ用量のセルメチニブの 8%～18%であり、N-脱メチル体の AUC はセルメチニブの 8%～14%であった。N-脱メチル体のセルメチニブに対する AUC 比は用量増加に従い低下した。N-脱メチル体の $t_{1/2}$ は同じ用量のセルメチニブと実質的に同程度であり、N-脱メチル体のクリアランスは N-脱メチル体の生成速度に制限されることが示唆された。

試験 0156QM では、雄マウス（Alpk:ApfSD 系）にセルメチニブ遊離塩基を最大 2000 mg/kg まで単回経口投与し、骨髄の小核を有する未成熟赤血球の発現頻度を検討した。本試験における曝露量を表 5 に示す。

表 5　　雄マウスにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの平均血漿中濃度（試験 0156QM）

	Dose mg/kg				
Time (h)	50	160	500	1000	2000
Selumetinib	μg/mL	μg/mL	μg/mL	μg/mL	μg/mL
1	17.9	31.2	21.2	27.1	31.6
4	10.2	21.7	19.5	23.7	28.1
24	0.865	1.36	7.57	3.57	9.24
N-desMe selumetinib					
1	NA	NA	1.16	0.74	0.36
4	NA	NA	1.99	1.74	0.931
24	NA	NA	0.565	0.453	0.612

NA　Not assessed

セルメチニブの血漿中濃度は全ての用量群で投与後 1 時間に最高濃度を示し、濃度範囲は 18～32 μg/mL であった。500～2000 mg/kg の用量範囲で最高濃度の明らかな増加は認められず、500 mg/kg 以上の用量で吸収が制限されることが示唆された。

N-脱メチル体の血漿中濃度は、同じ用量のセルメチニブの 10%未満であった。最高濃度は投与後 4 時間で認められた。セルメチニブの用量増加に伴う N-脱メチル体の曝露量増加は認められなかった。

2.6.4.3.2.2　　ラット単回投与（試験 223-001）

概要表は 2.6.7.5、223-001 を参照。

試験 223-001 では、ラット（雌雄各 4 例／用量、計 24 例）にセルメチニブ遊離塩基 30、100 及び 300 mg/kg を単回経口投与し、セルメチニブの薬物動態を検討した。検討した用量範囲でセルメチニブの吸収は高用量で制限され、また曝露量に性差（雌の方が高曝露）が認められた。

雌雄間の血漿中濃度比較（雌雄各 4 例／用量）は t 検定で実施し、7 時点／用量の計 21 時点のうち 2 時点で p 値が 0.05 未満であった。結果として、セルメチニブの血漿中濃度の性差には統計的な有意差（少数時点だが）があることが示唆された。表 6 に雌雄毎の平均曝露量及び p 値を示す。雌雄間で 2 時点の血漿中濃度に統計的な有意差があり、C_{max} 及び AUC は 100 及び 300 mg/kg で雄より雌の方が高い傾向にあった。

表 6　　ラットにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ（試験 223-001）

Dose mg/kg	30			100			300		
Parameter	male	female	p-value	male	female	p-value	male	female	p-value
t_{max} (h)	2.5	4.3	0.337	1.6	8.3	0.262	4.5	10.3	0.356
C_{max} (µg/mL)	21.0	21.1	0.981	20.6	38.8	0.054	27.1	48.0	0.087
$AUC_{(0\text{-}24)}$ (µg.h/mL)	326	378	0.673	323	803	0.004	588	971	0.159

p-value considered statistically significant ($p < 0.05$)

2.6.4.3.2.3　　サル単回投与（試験 1638-213 及び試験 KKP023）

概要表は 2.6.5.03E 及び 2.6.7.5、1638-213 を参照。

試験 1638-213 では、雌雄サル（雌雄各 3 例／用量）にセルメチニブ遊離塩基 10、30 及び 100 mg/kg を 12 時間間隔で 2 回経口投与し、セルメチニブの薬物動態を検討した。表 7 に単回（1 回目）経口投与後の C_{max}、t_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12)}$の平均値を示す。用量を増加してもプロファイルは類似しており、吸収に用量制限があることが示唆された。

表 7　　サルにセルメチニブを単回経口投与したときのセルメチニブの投与後 0～12 時間の薬物動態パラメータ平均値（試験 1638-213）

	Dose mg/kg		
Parameter	10	30	100
t_{max} (h)	3.5	2.2	1.8
C_{max} (µg/mL)	1.3	2.6	2.0
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (µg.h/mL)	10.0	13.2	12.7

曝露量における性差を検討するため、雌雄の 1 回目及び 2 回目投与後の曝露量（$AUC_{(0\text{-}12)}$及び $AUC_{(12\text{-}24)}$並びに各投与後の C_{max}）を比較した。表 8 に雌雄サルにおける薬物動態パラメータの平均値及び雌雄を比較した際の p 値を示す。全ての比較で $p > 0.05$ であり、全用量で AUC 及び C_{max} のいずれにも有意な性差はないことが示された。

表 8　　セルメチニブを経口投与したときのセルメチニブの雌雄サルにおける薬物動態パラメータ平均値（試験 1638-213）

Dose mg/kg	10			30			100		
Parameter	male	female	p-value	male	female	p-value	male	female	p-value
C_{max} (µg/mL) 0-12h	1.43	1.08	0.374	3.13	2.04	0.571	2.12	1.95	0.83
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	11.58	8.48	0.386	14.59	11.89	0.699	13.70	11.75	0.633
C_{max} (µg/mL) 12-24h	0.80	0.69	0.433	0.88	1.44	0.446	1.09	1.28	0.658
$AUC_{(12-24)}$ (µg.h/mL)	8.14	6.76	0.335	8.53	13.96	0.458	10.40	11.21	0.808

p-value considered statistically significant ($p < 0.05$)

試験 KKP023 では、セルメチニブ遊離塩基及びセルメチニブ硫酸塩、並びに活性代謝物 N-脱メチル体を雄サル（3 例／投与化合物）に単回経口投与（5 mg/kg）及び静脈内投与（1 mg/kg）し、薬物動態を比較した。経口及び静脈内投与の製剤は、それぞれ 30% Captisol 及び 20% Kleptose 溶液で調製した。

静脈内投与後（1 mg/kg）の血漿中セルメチニブ濃度は速やかに減少し、投与後 8～12 時間までに BLQ となった。サル 2 例における $t_{1/2}$ は約 1 時間であったが、残りの 1 例は遅れて長い $t_{1/2}$ を示し、終末の消失相の評価が十分でないことが示唆された。CL は 0.88 L/h/kg、V_{ss} は 1.19 L/kg であった。サル全 3 例で血漿中セルメチニブ濃度推移、CL 値及び V_{ss} 値は類似していたことから、経口投与後に認められた個体間のばらつきは吸収のばらつきの要因が大きいと考えられる（表 9）。

セルメチニブ遊離塩基を経口投与したとき、血漿中セルメチニブ濃度推移に大きな個体間差が認められた。t_{max} の範囲は 1～12 時間であり、長時間の吸収及び再吸収が血漿中濃度推移に認められた。平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$はそれぞれ 0.2 µg/mL 及び 1.68 µg.h/mL であり（表 9）、平均バイオアベイラビリティは 29%（範囲 22%～36%）であった。

セルメチニブ硫酸塩を経口投与したとき、t_{max} は全てのサルで 0.5～1 時間であり、個体間のばらつきは小さかった。C_{max}、AUC 及びバイオアベイラビリティの値は遊離塩基投与より硫酸塩投与の方が高かった。平均 C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$はそれぞれ 2.55 µg/mL 及び 3.46 µg.h/mL であった（表 9）。$AUC_{(0-t)}$が遊離塩基投与に比べて高い値を示したのは、投与直後 0～2 時間の血漿中濃度が高かったことが主な要因であり、その後の血漿中濃度は同程度であった。C_{max} は遊離塩基投与に比べて約 12 倍高かったが、$AUC_{(0-t)}$は約 2 倍高いのみであった。平均バイオアベイラビリティは遊離塩基投与時に 29%であったのに対し、硫酸塩投与時は 56%（範囲 47%～74%）であった。

表 9　サルにセルメチニブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ平均値（試験 KKP023）

	selumetinib	selumetinib hyd-sulfate	selumetinib
Dose mg/kg	5 PO	5 PO	1 IV
t_{max} (h)*	1-12	0.5-1.0	NA
C_{max} (µg/mL)	0.20	2.55	NA
$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)	1.68	3.46	1.18
$t_{1/2}$ (h)	NC	5.57	2.01
CL (L/h/kg)	NA	NA	0.88
V_{ss} (L/kg)	NA	NA	1.19

* t_{max} Range reported owing to low n number and variability
NC not calculated (insufficient data)
NA not applicable

N-脱メチル体を静脈内投与したとき、血漿中 N-脱メチル体濃度は速やかに減少し、投与後 2～4 時間までに BLQ となった。CL は 5.35 L/h/kg（範囲 3.92～6.20 L/h/kg）、V_{ss} は 3.569 L/kg（範囲 1.288～7.022 L/kg）であった。これらの値は非常に限られた結果に基づくため注意する必要があるが、この結果より、N-脱メチル体はセルメチニブに比べ、CL は高く、V_{ss} は大きいことが示された。N-脱メチル体を経口投与したとき、血漿中 N-脱メチル体濃度は BLQ であり、N-脱メチル体の経口バイオアベイラビリティは低いことが示唆された。

2.6.4.3.2.4　マウス反復投与

2.6.4.3.2.4.1　マウス 7 日間投与毒性試験の TK（試験 0354DM）

概要表は 2.6.7.6、0354DM を参照。

試験 0354DM では、マウスにセルメチニブ硫酸塩 101 及び 302 mg/kg/日を BID で 7 日間経口投与し、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。雌雄マウスにおけるセルメチニブの曝露量は同程度であった（表 10）。N-脱メチル体の曝露量はセルメチニブの 1%～3%であり、雌より雄の方が高かった（表 11）。

セルメチニブの $AUC_{(0-12)}$は概ね用量比例的に増加した（表 10）。3 倍の用量増加で $AUC_{(0-12)}$は雌雄共に 3.1 倍の増加、C_{max} は雄で 2.0 倍、雌で 1.7 倍の増加であった。

表 10　マウスにセルメチニブを 7 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 0354DM）

Dose mg/kg (BID)	50		151	
Parameter	Male	Female	Male	Female
C_{max} (µg/mL)	55.0	63.2	109	104
t_{max} (h)	3.8	1.0	1.0	1.0
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	271	258	847	806

Dose was administered as two sub-doses 12 hours apart, total doses 101 and 302 mg/kg/Day respectively

表 11　マウスにセルメチニブを 7 日間反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 0354DM）

Dose mg/kg (BID)	50		151	
Parameter	Male	Female	Male	Female
C_{max} (μg/mL)	1.25	0.737	1.33	0.777
t_{max} (h)	3.8	1.0	6.7	2.5
$AUC_{(0-12)}$ (μg.h/mL)	7.15	3.64	12.6	7.06

Selumetinib was administered as two sub-doses 12 hours apart, total doses 101 and 302 mg/kg/Day respectively

2.6.4.3.2.4.2　マウス 1 カ月間投与毒性試験の TK（試験 0355AM）

概要表は 2.6.7.7、0355AM を参照。

試験 0355AM では、雌雄マウス（Alpk:APfCD-1 系）に 3 用量（23、69 及び 206 mg/kg/日）のセルメチニブを 1 カ月間 BID で反復経口投与し、セルメチニブの TK を検討した。最高用量 206 mg/kg/日は忍容でなかったため、Day 8 の 1 回目投与後に中止し、用量を 137 mg/kg/日に変更して Day 12 に再開した。セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。セルメチニブ及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータをそれぞれ表 12 及び表 13 に示す。

セルメチニブの曝露量は雌雄で同程度であり、N-脱メチル体の曝露量は Day 1 で雌より雄の方が高かった。セルメチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は投与期間の 28 日間でほとんど増加せず、累積は認められなかった。N-脱メチル体の $AUC_{(0-12)}$は Day 1 より Day 28 の方が低かった。

セルメチニブの C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は検討した用量範囲で用量比よりわずかに高く増加した。9 倍の用量増加で、$AUC_{(0-12)}$は雄で 11.6 倍、雌で 11.1 倍に増加し、C_{max} は雄で 9.8 倍、雌で 10.1 倍に増加した。

N-脱メチル体の曝露量の増加は検討した用量範囲で用量比例性より低かった。N-脱メチル体の C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は、Day 1 でそれぞれセルメチニブの約 14%及び約 12%、Day 28 でそれぞれ約 9%及び約 7%であった。セルメチニブに対する N-脱メチル体の比率は概して雄より雌の方が低かった。

セルメチニブの $t_{1/2}$ は雄で 5.6～8.4 時間、雌で 3.9～7.1 時間であった。N-脱メチル体の $t_{1/2}$ は雄で 3.0～6.8 時間、雌で 2.2～13.9 時間であった。

表 12　マウスにセルメチニブを 28 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 0355AM）

	Dose mg/kg (BID)	11.4		34.4		103/68.5[a]	
Day	Parameter	male	female	male	female	male	female
1	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	1	0.667
	C_{max} (μg/mL)	15.3	19.5	56.8	71.9	150.1	195.9
	$AUC_{(0-12)}$ (μg.h/mL)	57.2	53.6	221.1	184.0	663.7	595.0
	$AUC_{(0-24)}$ (μg.h/mL)	71.4	60.0	338.7	212.8	855.9	714.0
	$t_{1/2}$ (h)	5.6	3.9	8.4	4.6	5.9	5.1
28	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
	C_{max} (μg/mL)	11.9	16.8	21.4	54.5	59.5	79.2

	Dose mg/kg (BID)	11.4		34.4		103/68.5[a]	
Day	Parameter	male	female	male	female	male	female
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	51.7	62.3	154.2	217.4	360.2	476.0
	$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	117.6	148.3	257.2	476.0	897.1	1144.3
	$t_{1/2}$ (h)	7.8	NC	5.6	7.1	7	NC

[a] Animals were dosed at 137 mg/kg from study Day 12 onwards

Dose was administered as two sub-doses 12 hours apart, total doses 22.8, 68.7 and 206 mg/kg/Day respectively

C_{max} Maximum plasma concentration (after first sub-dose)

t_{max} Time of maximum plasma concentration (after first sub-dose)

$AUC_{(0-12)}$ Area under the plasma concentration time curve up to 12 hours

$AUC_{(0-24)}$ Area under the plasma concentration time curve up to 24 hours

NC Could not be calculated owing to insufficient datapoints in terminal phase of profile

表 13 マウスにセルメチニブを 28 間反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 0355AM）

	Dose mg/kg (BID)	11.4		34.4		103/68.5[a]	
Day	Parameter	male	female	male	female	male	female
1	t_{max} (h)	1	0.667	0.667	0.667	1	0.667
	C_{max} (µg/mL)	1.7	0.8	6.0	2.4	7.4	4.5
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	7.1	2.4	22.8	6.4	20.7	11.0
	$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	8.4	2.7	27.5	7.3	21.9	11.3
	$t_{1/2}$ (h)	4.7	3.7	5	4.5	3	2.2
28	t_{max} (h)	3	0.667	0.667	0.667	3	0.667
	C_{max} (µg/mL)	0.4	0.5	1.8	1.2	1.1	0.85
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	3.2	2.0	11.4	4.8	6.4	8.2
	$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	6.7	4.4	17.6	8.8	12.8	16.6
	$t_{1/2}$ (h)	4.8	NC	6.8	5.9	NC	13.9

[a] Animals were dosed at 137 mg/kg from study Day 12 onwards

Selumetinib was administered as two sub-doses 12 hours apart, total doses 22.8, 68.7 and 206 mg/kg/Day respectively

C_{max} Maximum plasma concentration (after first sub-dose)

t_{max} Time of maximum plasma concentration (after first sub-dose)

$AUC_{(0-12)}$ Area under the plasma concentration time curve up to 12 hours

$AUC_{(0-24)}$ Area under the plasma concentration time curve up to 24 hours

NC Could not be calculated owing to insufficient datapoints in terminal phase of profile

2.6.4.3.2.4.3 マウス 26 週間投与毒性試験の TK（試験 VKS/0211 及び試験 0428PM KMM058）

概要表は 2.6.5.04B 及び 2.6.7.7、VKS/0211 を参照。

試験 VKS/0211（試験 0428PM KMM058 で分析）では、マウス（CD-1 系、雌雄各 6 例／用量）に低用量のセルメチニブ硫酸塩（1、5 及び 20 mg/kg BID）を 26 週間反復経口投与した。セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータをそれぞれ表 14、表 15 及び表 16 に示した。

セルメチニブの平均曝露量は Week 1 及び Week 4 で雄より雌の方が高く、この差は用量比例的に大きくなった。最も高い曝露量（20 mg/kg の Week 4）で、曝露量は雄より雌の方が 2 倍高かった。

セルメチニブの $AUC_{(0\text{-}12)}$は 1～20 mg/kg BID の用量範囲でいずれの試料採取時も雌雄共に概ね用量比例的に増加した。

セルメチニブの $AUC_{(0\text{-}12)}$は投与期間中に増加せず累積はなかった。20 mg/kg の Week 16 の雄及び Week 24 の雌における $AUC_{(0\text{-}12)}$はそれぞれ対応する Week 4 の値より低かった。

セルメチニブの終末相の $t_{1/2}$ は 3.0～7.6 時間であり、性差及び投与期間に伴う変化は認められなかった。

表 14　　マウスにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0211）

	Dose mg/kg (BID)	1		5		20	
Week	Parameter	male	female	male	female	male	female
1	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
	C_{max} (µg/mL)	1.75	1.90	7.10	11.7	29.6	44.5
	$AUC_{(0\text{-}12)}$ (µg.h/mL)	4.50	5.77	18.5	35.5	82.0	137
	$t_{1/2}$ (h)	3.50	5.14	2.95	5.86	4.30	6.90
4	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
	C_{max} (µg/mL)	1.88	2.07	8.11	10.3	24.9	50.8
	$AUC_{(0\text{-}12)}$ (µg.h/mL)	5.22	6.41	24.2	33.5	78.8	160
	$t_{1/2}$ (h)	4.48	7.10	7.09	5.68	7.55	5.22
26/16[a]	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
	C_{max} (µg/mL)	0.976	1.64	6.14	5.50	17.9	27.8
	$AUC_{(0\text{-}12)}$ (µg.h/mL)	3.93	5.08	22.5	25.8	65.0	98.9
	$t_{1/2}$ (h)	3.19	5.61	4.96	4.24	3.85	NC

[a] Week 16 for 20 mg/kg males. Week 26 for 1 and 5 mg/kg, and 20 mg/kg females

NC　Could not be calculated owing to insufficient datapoints in terminal phase of profile

N-脱メチル体の曝露量は雌より雄の方が高かった。N-脱メチル体の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12)}$は、全用量群においてセルメチニブのそれぞれ約 3%～20%及び約 3%～28%であった。高用量で N-脱メチル体の曝露量は雌雄共に Day 1 以降に低下した。また、N-脱メチル体のセルメチニブに対する曝露量比は Day 1 に比べ Week 4 及び Week 16/26 の方が低かった。

N-脱メチル体の $t_{1/2}$ は 2.9～7.1 時間であった。$t_{1/2}$ 及び血漿中推移の形状から、N-脱メチル体の $t_{1/2}$ はセルメチニブより長くはなかった。

表 15　　マウスにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0211）

	Dose mg/kg (BID)	1		5		20	
Week	Parameter	male	female	male	female	male	female
1	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
	C_{max} (µg/mL)	0.333	0.125	1.12	0.617	4.13	3.29
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	1.23	0.497	4.02	3.15	15.4	10.4
	$t_{1/2}$ (h)	3.37	5.6	2.9	4.2	3.77	5.11
4	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
	C_{max} (µg/mL)	0.158	0.095	0.932	0.453	2.15	1.06
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.768	0.475	3.89	2.30	9.10	5.24
	$t_{1/2}$ (h)	3.89	4.69	7.08	4.34	6.37	5.67
26/16[a]	t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
	C_{max} (µg/mL)	0.093	0.123	0.524	0.292	4.43	0.706
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.644	0.537	2.76	2.08	7.95	4.07
	$t_{1/2}$ (h)	3.72	6.35	6.68	4.58	4.71	NC

[a] Week 16 for 20 mg/kg males. Week 26 for 1 and 5 mg/kg, and 20 mg/kg females

NC　Could not be calculated owing to insufficient datapoints in terminal phase of profile

アミド体の曝露量は雄より雌の方が高かった。アミド体の $AUC_{(0-12)}$は全用量群でセルメチニブの約 0.8%～3.4%であり、Week 1 に比べ Week 26 の方が高かった。また、アミド体の $AUC_{(0-12)}$は雌雄共に検討用量範囲で用量比より高く増加した（表 16）。

表 16　　マウスにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのアミド体の薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0211）

	Dose mg/kg (BID)	1		5		20	
Week	Parameter	male	female	male	female	male	female
1	t_{max} (h)	0.66	0.66	0.66	12	0.66	0.66
	C_{max} (µg/mL)	0.0179	0.0208	0.088	0.117	0.248	0.430
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.0316	0.108	0.280	0.800	1.46	3.22
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	15.1	NC	NC	NC
4	t_{max} (h)	0.66	0.66	0.66	0.66	12	0.66
	C_{max} (µg/mL)	0.0119	0.01	0.0434	0.0736	0.204	0.384
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.026	0.712	0.276	0.498	1.42	2.33
	$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
26/16[a]	t_{max} (h)	0.66	0.66	0.66	0.66	3	0.66
	C_{max} (µg/mL)	0.0232	0.0326	0.117	0.0824	0.434	0.704
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.104	0.140	0.501	0.490	1.97	4.70
	$t_{1/2}$ (h)	6.95	4.32	21.2	8.32	NC	27.2

[a] Week 16 for 20 mg/kg males. Week 26 for 1 and 5 mg/kg, and 20 mg/kg females

NC　Could not be calculated owing to insufficient datapoints in terminal phase of profile

2.6.4.3.2.4.4 CByB6F1 ハイブリッドマウスにおける MTD 試験の TK（試験 20062136）

概要表は 2.6.7.10、20062136 を参照。

試験 20062136 では最初に MTD を検討し、続けて DRF を検討した。DRF フェーズのみでセルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の血漿中濃度を測定し、TK を評価した。CByB6F1 ハイブリッドマウス（Tg.rasH2 非トランスジェニック同腹児）にセルメチニブを BID（12 時間間隔）で反復経口投与し、Day 1 及び Day 7 に血漿中濃度を測定した。DRF フェーズで得られた TK 結果を表 17、表 18 及び表 19 に示す。

表 17　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 20062136）

Dose level (mg/kg/dose)	25 (Group 3)		75 (Group 4)		150 (Group 2)
Day	1	7	1	7	1
Males					
t_{max} (h)	1	1	1	1	1
C_{max} (µg/mL)	14.6	16.9	51.3	41.6	86.0
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	76.0	79.2	265.5	242.6	544.6
Females					
t_{max} (h)	1	2	1	2	1
C_{max} (µg/mL)	32.1	33.5	69.1	73.2	141.0
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	159.7	184.4	489.7	494.3	906.2
Males and Females					
Median t_{max} (h)	1	1.5	1	1.5	1
Mean C_{max} (µg/mL)	23.3	25.2	60.4	57.7	113.5
Mean $AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	118.1	131.8	376.7	367.5	727.7

Selumetinib was administered twice daily (BID) with the second daily dose given approximately 12 hours after the first daily dose.

セルメチニブ及びアミド体は対照群では検出されなかった。N-脱メチル体は対照群の 1 例で検出されたが、定量下限に近い濃度であり、セルメチニブ最低用量群の Day 7 の同測定時点の濃度と比べて非常に低かった。セルメチニブ投与の全てのマウスでセルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の曝露が認められた。

表 18　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときの N-脱メチル体の薬物動態パラメータ平均値（試験 20062136）

Dose level (mg/kg/dose)	25 (Group 3)		75 (Group 4)		150 (Group 2)
Day	1	7	1	7	1
Males					
t_{max} (h)	2	2	2	1	2
C_{max} (µg/mL)	3.3	1.8	9.3	2.3	12.4
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	15.5	10.8	44.3	16.3	56.3
Females					
t_{max} (h)	2	2	1	2	1
C_{max} (µg/mL)	2.7	1.4	5.1	2.0	6.7
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	12.7	8.3	23.4	10.2	27.7
Males and females					
Median t_{max} (range) (h)	2 (2, 2)	2 (2, 2)	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 2)	1.5 (1, 2)
Mean C_{max} (µg/mL)	3.0	1.6	7.2	2.2	9.6
Mean $AUC_{(0-12)}$ (µh.h/mL)	14.1	9.5	33.9	13.3	42.2

Selumetinib was administered twice daily (BID) with the second daily dose given approximately 12 hours after the first daily dose.

表 19　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのアミド体の薬物動態パラメータ平均値（試験 20062136）

Dose level (mg/kg/dose)	25 (Group 3)		75 (Group 4)		150 (Group 2)
Day	1	7	1	7	1
Males					
t_{max} (h)	12	NS	12	0.5	12
C_{max} (µg/mL)	0.4	0.3	2.3	4.6	4.9
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	2.3	1.7	12.4	32.4	30.5
Females					
t_{max} (h)	12	NS	12	0	8
C_{max} (µg/mL)	2.2	0.8	9.3	4.7	4.3
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	11.4	4.2	32.4	35.3	27.3
Males and females					
Median t_{max} (range) (h)	12 (12, 12)	NS	12 (12, 12)	0.25 (0, 0.5)	10 (8, 12)
Mean C_{max} (µg/mL)	1.3	0.5	5.8	4.6	4.6
Mean $AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	6.8	2.9	22.4	33.9	28.9

Selumetinib was administered twice daily (BID) with the second daily dose given approximately 12 hours after the first daily dose.

NS　No samples at early timepoints prevented estimation of t_{max} in these groups.

セルメチニブの曝露量は雌雄共に検討した用量範囲で概ね用量比例的に増加した（表 17）。N-脱メチル体の曝露量は概して用量比より低く増加した（表 18）。アミド体の曝露量は変動が大きく、用量比例的な増加ではなかった（表 19）。セルメチニブ反復投与後（Day 7）のセルメチニ

ブの曝露量は Day 1 と同程度であった。Day 7 の N-脱メチル体の曝露量は Day 1 より低かった。Day 7 のアミド体の曝露量は Day 1 に比べ 25 mg/kg BID 群では低く、75 mg/kg BID 群では雌で同程度、雄では Day 7 の方が高かった。セルメチニブの曝露量は雌雄共に一貫して N-脱メチル体及びアミド体の曝露量より高かった。セルメチニブの曝露量は検討用量を通して雄より雌の方が高かった。代謝物の曝露量には性差が認められ、N-脱メチル体の曝露量は雄の方が高く、アミド体の曝露量は概して雌の方が高かった。用量、測定日及び性別を通し、セルメチニブ及び代謝物の t_{max} に一貫性のある違いは認められず、また N-脱メチル体の $t_{1/2}$ にも違いは認められなかった。

2.6.4.3.2.4.5 CByB6F1 ハイブリッドマウスにおける DRF 試験の TK（試験 20062137）

概要表は 2.6.7.10、20062137 を参照。

試験 20062137 では、CByB6F1 ハイブリッドマウス（Tg.rasH2 非トランスジェニック同腹児）にセルメチニブを BID（12 時間間隔）で 1 カ月間反復経口投与し、セルメチニブの毒性及び TK を評価した。本試験結果は CByB6F1 Tg.rasH2 マウス（トランスジェニック）における 26 週間経口投与がん原性試験の用量設定に用いた。

3 群の CByB6F1 ハイブリッドマウス（雌雄共 15 例／群）にセルメチニブを雄には 25、37.5 及び 50 mg/kg BID（12 時間間隔で 1 日用量 50、75 及び 100 mg/kg/日）、雌には 50、75 及び 100 mg/kg BID（12 時間間隔で 1 日用量 100、150 及び 200 mg/kg/日）で経口投与した。投与液は 10%エタノール、30% PEG 400 及び 60% Phosal 50 PG で調製した。セルメチニブ及び N-脱メチル体の TK 結果を表 20 及び表 21 に要約する。

表 20　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（試験 20062137）

Males						
Dose level (mg/kg/dose)	25 (Group 2)		37.5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Day	1	28	1	28	1	28
t_{max} (h)	1	2	1	2	1	2
C_{max} (µg/mL)	17.8	17.4	28.6	24.1	35.5	41.7
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	79.6	71.9	125.4	136.4	162.9	199.1
Females						
Dose level (mg/kg/dose)	50		75		100	
Day	1	28	1	28	1	28
t_{max} (h)	1	1	1	1	1	2
C_{max} (µg/mL)	47.6	36.8	63.6	46.7	79.6	49.4
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	265.9	272.8	434.8	343.3	494.3	401.4

Selumetinib was administered twice daily (BID) with the second daily dose given approximately 12 hours after the first daily dose.

N is 3 per time point for male and female groups except for Day 28, 50 mg/kg BID males at 12 hours (only 2) and 100 mg/kg BID females (only 2 at 0.5, 1, 2, 3, and 8 hours and only 1 at 12 hours).

表 21　　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときの N-脱メチル体の TK 結果（試験 20062137）

Males						
Dose level (mg/kg/dose)	25 (Group 2)		37.5 (Group 3)		50 (Group 4)	
Day	1	28	1	28	1	28
t_{max} (h)	2	1	2	2	2	1.63
C_{max} (µg/mL)	3.7	1.8	5.5	2.2	7.1	3.1
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	18.3	11.2	24.4	15.7	30.9	16.8
Females						
Dose level (mg/kg/dose)	50		75		100	
Day	1	28	1	28	1	28
t_{max} (h)	2	2	1	2	1	3
C_{max} (µg/mL)	4.7	1.2	5.8	0.8	6.4	0.9
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	19.1	8.1	27.1	7.5	26.8	8.7

Selumetinib was administered twice daily (BID) with the second daily dose given approximately 12 hours after the first daily dose.

N is 3 per time point for male and female groups except for Day 28, 50 mg/kg BID males at 12 hours (only 2) and 100 mg/kg BID females (only 2 at 0.5, 1, 2, 3, and 8 hours and only 1 at 12 hours).

セルメチニブ投与後に TK 評価に用いた全てのマウスでセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露が認められた。セルメチニブの曝露量は検討した用量範囲で概ね用量比例的に増加したが、N-脱メチル体の曝露量は概して用量比例的な増加より低かった。セルメチニブの曝露量は Day 1 と Day 28 で同程度であった。N-脱メチル体の曝露量は雌雄共に Day 1 に比べ Day 28 の方が低かった。雌雄間のセルメチニブの曝露量は比較可能な用量（50 mg/kg BID）では雌の方が高かったが、一貫した性差は認められなかった。一方、N-脱メチル体の曝露量は比較可能な用量では概ね雄の方が高く、Day 28 に違いが大きかった。セルメチニブの方が N-脱メチル体より一貫して高い曝露量を示し、違いは雄より雌、Day 1 より Day 28 の方が大きかった。

2.6.4.3.2.4.6　ハイブリッドマウスにおける 6 カ月間経口投与がん原性試験の TK（試験 20086561）

概要表は 2.6.7.10、20086561 を参照。

試験 20086561 では、雌雄 CByB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合体マウスにセルメチニブを 3、8 及び 25 mg/kg BID（1 日用量 6、16 及び 50 mg/kg/日[Week 16 から 30 mg/kg/日に減量]）で 6 カ月間経口投与し、セルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露量を評価した。

Day 1 におけるセルメチニブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$）は、雌雄共に 3～25 mg/kg BID の用量範囲で用量比例的に増加した。Week 26 おける曝露量は、雄では用量比より高く、雌では 3～15 mg/kg BID の用量範囲で用量比例的に増加した（表 22）。3 及び 8 mg/kg BID における C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は、雄では Day 1 に比べ Week 26 の方が低く、雌では同程度であった。セルメチニブの曝露量は雄より雌の方が高い傾向にあった。

表 22　　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（試験 20086561）

Dose level (mg/kg/dose)	3 (Group 3)		8 (Group 4)		25/15 [a] (Group 5)	
Day	1	176	1	176	1	176
Males						
t_{max} (h)	1	2	1	2	1	2
C_{max} (µg/mL)	2.4	1.8	7.4	4.9	19.4	12.0
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	8.5	5.7	19.9	14.6	67.3	46.7
Females						
t_{max} (h)	1	1	1	1	1	2
C_{max} (µg/mL)	3.0	2.4	9.1	10.4	27.9	11.6
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	11.9	10.8	31.4	38.4	111.7	70.9

[a] The dose level was reduced from 25 mg/kg BID to 15 mg/kg BID beginning on Week 19, Day 130, onwards.

Selumetinib was administered twice daily (BID) with the second daily dose given approximately 12 hours after the first daily dose.

N is 9, composite sampling where 3 animals/sex/timepoint were sampled on 1 occasion on each sampling Day for male and female groups. One mean profile per dose/sex/Day.

N is 2, composite profiles per dose/Day for males and females combined.

Day 1 における N-脱メチル体の曝露量は用量比例的に増加したが、Week 26 では用量比よりわずかに低く増加した（表 23）。C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は雄では Day 1 に比べ Week 26 の方が低く、雌では同程度であった。C_{max} は雌より雄の方が高い傾向を示したが、AUC は雌雄間で同程度であった。

表 23　　マウスにセルメチニブを反復経口投与したときの N-脱メチル体の TK 結果（試験 20086561）

Dose level (mg/kg/dose)	3 (Group 3)		8 (Group 4)		25/15 [a] (Group 5)	
Day	1	176	1	176	1	176
Males						
t_{max} (h)	1	2	1	2	1	2
C_{max} (µg/mL)	0.7	0.4	1.8	1.0	4.2	1.6
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	2.5	1.4	6.3	2.9	17.2	5.3
Females						
t_{max} (h)	1	1	1	1	1	2
C_{max} (µg/mL)	0.4	0.3	1.2	0.7	2.8	0.9
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	1.8	1.9	4.7	3.7	13.3	5.0

[a] The dose level was reduced from 25 mg/kg BID to 15 mg/kg BID beginning on Week 19, Day 130, onwards.

Selumetinib was administered twice daily (BID) with the second daily dose given approximately 12 hours after the first daily dose.

N is 9, composite sampling where 3 animals/sex/timepoint were sampled on 1 occasion on each sampling Day for male and female groups. One mean profile per dose/sex/Day.

N is 2, composite profiles per dose/Day for males and females combined.

2.6.4.3.2.5　　ラット反復投与

2.6.4.3.2.5.1　　ラット 1 カ月間投与毒性試験の TK（試験 223-002）

概要表は 2.6.7.7、223-002 を参照。

試験 223-002 では、ラット（雌雄各 4 例／用量、計 24 例）に Captisol で調製したセルメチニブ遊離塩基 10、30 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与し、セルメチニブの薬物動態を検討した。

全用量で C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ を雌雄で比較して性差について検討した（表 24）。各用量の雌雄別の平均値を統計的に比較し、p 値を算出した（注：表 24 は雌雄別平均値）。いずれの場合も $p > 0.05$ であり、全用量で C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ に性差は認められなかった。また C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ を用量間及び測定日間でも比較し、p 値を算出した。18 比較のうち 1 比較のみ $p < 0.05$ であり、10 mg/kg における C_{max} が Day 1 の 13.4 µg/mL から Day 29 の 8.1 µg/mL に低下した（p=0.018）。この C_{max} の有意な低下は高い用量では認められなかった。

表 24　ラットにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 223-002）

	Dose mg/kg/day	10		30		100	
Day	Parameter	male	female	male	female	male	female
1	C_{max} (µg/mL)	14.3	12.4	18.3	14.3	24.0	28.9
7		10.4	9.8	19.4	15.4	22.5	35.0
14		6.8	10.9	14.4	18.9	19.1	35.2
29		8.3	7.8	21.9	18.9	31.4	44.3
1	$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	82.2	77.3	109.2	88.7	153.0	191.5
7		59.3	62.0	117.2	101.5	151.6	233.7
14		43.8	76.5	88.9	121.9	130.8	243.6
29		54.7	48.9	134.4	129.5	199.0	282.2

本試験で雌雄間の曝露量に統計的有意差は認められなかった。統計的に有意な増減は C_{max} と測定日間の比較で認められたが、変化の頻度は低く、いずれの用量でも試験期間 29 日の曝露量に再現性のある有意な変化はなく、明らかな酵素誘導、累積又は自己阻害は観察されなかった。

2.6.4.3.2.5.2　ラットにおける 14 日間反復投与毒性試験の TK（試験 528072）

概要表は 2.6.7.10、528072 を参照。

試験 528072 では、セルメチニブ硫酸塩を雄ラットには 0、7.5、15 及び 25 mg/kg/日、雌ラットには 0、25、50 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し薬物動態を評価した。投与液は 10%エタノール、30% PEG 400 及び 60% Phosal 50 PG で調製した。TK 結果を表 25 に示す。

表 25　ラットにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（DRF フェーズ、試験 528072）

Males						
Dose level (mg/kg/day)	7.5		15		25	
Day	1	14	1	14	1	14
t_{max} (h)	4	4	4	4	4	1
C_{max} (µg/mL)	10.1	12.8	13.2	22.2	25.2	25.8
$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)	145.5	206.9	204.6	313.1	348.8	341.0
Females						
Dose level (mg/kg/day)	25		50		100	
Day	1	14	1	14	1	14
t_{max} (h)	4	4	1	4	1	2
C_{max} (µg/mL)	47.1	48.1	81.9	54.5	148.7	70.9
$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)	695.7	645.3	1157.9	842.1	1835.3	1231.2

N is 3 for males and females.

セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体は DRF フェーズ対照群のラットでは検出されなかった。MTD 及び DRF フェーズでセルメチニブを投与した全ラットでセルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の曝露が認められた。雄の Day 1 の曝露量は、7.5 及び 15 mg/kg/日の間では用量比より低く、15 及び 25 mg/kg/日の間では概ね用量比例的に増加した（DRF フェーズ）。また、15 及び 100 mg/kg/日の間でも概ね用量比例的に増加した（MTD フェーズ）。雄の Day 14 の曝露量は用量比より低く増加した（DRF フェーズ）。雌では Day 1 及び Day 14 共に DRF 及び MTD フェーズの曝露量は用量比より低く増加した。N-脱メチル体及びアミド体の曝露量は雄では概ね用量比例的に増加し、雌では DRF 及び MTD フェーズのそれぞれの用量範囲で用量比より低く増加した（ここでは結果示さず）。セルメチニブの反復投与後、雌の N-脱メチル体の曝露量は Day 1 に比べ Day 14 の方が一貫して低い値を示したが、これを除き、セルメチニブ及び代謝物の曝露量に Day 1 及び Day 14 間で差は認められなかった。セルメチニブの曝露量は、両フェーズで代謝物の曝露量よりも高く、雄より雌の方が高かった。これは試験 528088（2.6.4.3.2.5.3 項）と同じであるが、セルメチニブ遊離塩基を投与した試験 223-002（2.6.4.3.2.5.1 項）とは異なる。測定日間及び雌雄間で検討用量を通して、セルメチニブ及び代謝物の t_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（平均値）に一貫性のある違いは認められなかった。

2.6.4.3.2.5.3 ラットにおける 3 カ月間反復投与試験の TK（試験 528088）

概要表は 2.6.7.10、528088 を参照。

試験 528088 では、セルメチニブ硫酸塩を雄ラットには 5、10 及び 20 mg/kg/日、雌ラットには 12.5、25 及び 50 mg/kg/日を 1 日 1 回 92 日間反復経口投与し、薬物動態を評価した。投与液は 10%エタノール、30% PEG 400 及び 60% Phosal 50 PG で調製した。高い 2 用量において Day 30 までにラットを早期屠殺したため、雄では 1 及び 2.5 mg/kg/日、雌では 2.5 及び 5 mg/kg/日の 2 低用量を追加した。TK 結果を表 26 に示す。

表 26　ラットにセルメチニブを反復経口投与したときのセルメチニブの TK 結果（DRF フェーズ、試験 528088）

	Day 28			Week 13		
Dose Level (mg/kg/day)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (µg.h/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (µg.h/mL)
Males						
1	4	1.6	26.6	4	1.7	27.1
2.5	2	2.8	43.6	4	4.5	62.7
5	4	8.3	117.6	4	8.6	130.9
10	2	12.3	196.3	2	14.9	249.9
20	2	27.2	462.3	-	-	-
Females						
2.5	4	7.7	88.3	4	7.5	86.0
5	2	12.7	186.7	2	15.1	184.9
12.5	4	25.0	302.1	1	20.1	245.8
25	2	24.8	368.9	-	-	-
50	4	45.8	755.2	-	-	-

N is 5 for males and females

対照群のラットではセルメチニブは検出されなかった。セルメチニブを投与した全ラットでセルメチニブの曝露が認められた。雄における Day 28 及び Week 13 のセルメチニブの曝露量は、検討した用量範囲で概ね用量比例的に増加した。雌では、2.5 及び 5 mg/kg/日の間では概ね用量比例的に増加し、Day 28 では 50 mg/kg/日まで及び Week 13 では 12.5 mg/kg/日まで用量比より低く増加した。反復投与後の曝露量は測定日間で同程度であった。雌雄のセルメチニブの曝露量を同じ用量で比較した場合、Day 28 及び Week 13 のいずれも雌の方が高かった。測定日間及び雌雄間で検討用量を通して、セルメチニブの t_{max} 及び $t_{1/2}$（範囲 6.6～9.6 時間）に一貫性のある違いは認められなかった。

2.6.4.3.2.5.4 ラットにおける 2 年間がん原性試験の TK（試験 501094）

概要表は 2.6.7.10、501094 を参照。

試験 501094 では、Han Wistar CRL:WI(Han)系の雌雄ラットを用い、セルメチニブを雄には 0.25、0.8 及び 2.5 mg/kg/日、雌には 0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 2 年間反復経口投与した。Week 52 における TK 結果を表 27 に示す。

表 27 ラットにセルメチニブを反復経口投与したときの Week 52 における TK 結果（試験 501094）

Dose mg/kg/day	0.25	0.1	0.8	0.3	2.5	1
	male	female	male	female	male	female
Selumetinib						
t_{max} (h)	2	4	2	2	4	2
C_{max} (µg/mL)	0.44	0.29	1.88	1.06	6.54	4.32
$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	6.91	3.57	22.20	13.18	80.09	61.79
N-desmethyl selumetinib						
t_{max} (h)	-	-	10	-	4	4
C_{max} (µg/mL)	BLQ	BLQ	0.001	BLQ	0.005	0.012
$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)[a]	BLQ	BLQ	0.003	BLQ	0.036	0.201
selumetinib amide						
t_{max} (h)	24	-	10	10	9.7	9.7
C_{max} (µg/mL)	0.003	BLQ	0.015	0.001	0.097	0.017
$AUC_{(0-t)}$ (µg.h/mL)[a]	0.054	BLQ	0.278	0.004	1.869	0.285

BLQ Below limit for quantification

[a] t was 10 or 24 hours (nominal time) for metabolites N-desmethyl selumetinib and selumetinib amide in all profiles.

N-脱メチル体及びアミド体は、0.8 mg/kg/日以上の用量で低い濃度で定量可能であった。セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の TK 結果を表 27 に示す。雌雄での用量が異なるため、TK の性差に関する評価は実施しなかった。

反復経口投与 52 週間時点での雄におけるセルメチニブの C_{max} は検討用量範囲で用量比より高く増加し（用量 10 倍で約 15 倍）、$AUC_{(0-t)}$は用量比例的に増加した（用量 10 倍で約 12 倍）。雌の C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は用量比より高く増加した（用量 10 倍で C_{max} は約 15 倍、$AUC_{(0-t)}$は約 17 倍）。雌雄の t_{max} は検討用量を通して 2 又は 4 時間であった。

N-脱メチル体の血漿中濃度は、雄の 0.25 mg/kg/日、雌の 0.1 及び 0.3 mg/kg/日では BLQ であった。雄の 0.8 mg/kg/日では、投与後 10 時間の 1 試料のみ定量可能であった。したがって用量比例性は評価できなかった。

アミド体の血漿中濃度は、雌の 0.1 mg/kg/日では全試料で BLQ、0.3 mg/kg/日では 2 試料のみで定量可能であった。雄におけるアミド体の曝露量は概して低く、用量比例性は評価しなかった。

N-脱メチル体及びアミド体の定量可能な試料は限られているため、それぞれの存在比は最高用量（雄 2.5 mg/kg/日、雌 1 mg/kg/日）でのみ評価した。*In vivo* における代謝物生成に合致した N-脱メチル体及びアミド体の血漿中濃度推移が認められた。概して、N-脱メチル体及びアミド体の C_{max} はセルメチニブの C_{max} より低かった。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ は N-脱メチル体及びアミド体よりセルメチニブの方が明らかに高く、違いは N-脱メチル体の方が顕著でセルメチニブの 0.08%～0.34%、アミド体ではセルメチニブの 0.46%～2.68%であった。

2.6.4.3.2.6 サル反復投与

2.6.4.3.2.6.1 サル 1 カ月反復投与試験の TK（試験 1639-213）

概要表は 2.6.7.7、1639-213 を参照。

試験 1639-213 では、雌雄サル（雌雄各 5 例／用量）にセルメチニブ遊離塩基 3、10 及び 30 mg/kg を BID で 29 日間反復経口投与し、セルメチニブの薬物動態を検討した。

薬物動態における性差を評価するため、全用量で C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$ について雌雄間で比較した。各用量の雌雄それぞれの平均値を統計的に比較し、p 値を算出した（表 28）。

雌雄における平均 C_{max} の最高値は 1.41 μg/mL（Day 14）であり、個体別の C_{max} は 2.87 μg/mL（30 mg/kg 群 Day 14 の投与後 1 時間）であった。セルメチニブ遊離塩基投与時には高用量で吸収が制限され、$AUC_{(0-12)}$ の最高値は 6.7 μg.h/mL（30 mg/kg における Day 14 の雌雄平均値）であった。雌雄間の曝露量に統計的に有意な差はなかった。測定日間の曝露量の違いは統計的に有意であったが一貫性はなかった。$AUC_{(0-12)}$ 平均値の測定日による変化は 50%未満であった。変化の割合は小さく一貫性もないことから、明らかな酵素誘導、累積又は自己阻害はないと考えられた。t_{max} の中央値は概して 1～2 時間であった。

表 28　サルにセルメチニブを 29 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 1639-213）

	Dose mg/kg BID	3			10			30		
Day	Parameter	male	female	p-value	male	female	p-value	male	female	p-value
1	C_{max} (μg/mL)	0.47	0.30	0.022	0.94	1.09	0.641	0.89	0.77	0.515
14		0.87	0.99	0.732	1.22	0.73	0.297	1.07	1.75	0.224
29		0.50	0.37	0.406	0.57	0.60	0.884	0.55	0.69	0.47
1	$AUC_{(0-12)}$ (μg.h/mL)	2.38	2.13	0.433	5.44	6.29	0.556	6.49	4.90	0.342
14		4.17	3.33	0.552	4.98	5.45	0.695	6.63	6.76	0.938
29		3.08	2.29	0.053	3.56	4.01	0.309	4.45	4.23	0.846

p-value considered statistically significant ($p < 0.05$)

2.6.4.3.2.6.2 サル 1 カ月反復投与試験の TK（試験 VKS/0153）

概要表は 2.6.7.7、VKS/0153 を参照。

試験 VKS/0153 では、雌雄サル（雌雄各 2 例／用量）にセルメチニブ硫酸塩 1.5、5 及び 10 mg/kg を BID で 28 日間反復経口投与した。また回復評価群に 10 mg/kg BID で 28 日間反復経口投与した。高用量群（10 mg/kg BID）では投与開始 14 日間の所見から、この用量継続は耐えられないことが明らかとなり、Day 16 から用量を 7.5 mg/kg BID に減じた。また回復評価群も 5 mg/kg BID に減じた。セルメチニブ及び N-脱メチル体の TK 結果を表 29 に示す。

各用量群で雌雄各 2 例のみであるが、セルメチニブの曝露量は雌雄で同程度であった。1.5～10 mg/kg BID の用量範囲で $AUC_{(0-12)}$は概ね用量比例的に増加した（用量 6.5 倍で $AUC_{(0-12)}$約 6 倍）。1.5 及び 5 mg/kg BID の 28 日間投与で $AUC_{(0-12)}$はほとんど増加せず、累積はないことが示された。セルメチニブ $t_{1/2}$ は 3.0～13.6 時間（個体値の範囲）であった。

N-脱メチル体の Day 1 の C_{max} は全用量でセルメチニブの約 0.05%～0.2%であった。N-脱メチル体の AUC は十分な血漿中濃度データが得られておらず算出できなかった。Day 16 及び Day 28 では全試料で N-脱メチル体は BLQ であった。

表 29　サルにセルメチニブを 28 日間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ平均値（試験 VKS/0153）

	Dose mg/kg (BID)	1.5		5		9.7/7.5[1]		9.7/5[2]	
Day	Parameter	male	female	male	female	male	female	male	female
1	t_{max} (h)	1.5	2	1	1.3	1	1.5	1.3	0.5
	C_{max} (µg/mL)	1.33	0.60	1.65	1.60	3.66	5.77	13.36	7.55
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	3.62	2.08	6.41	6.55	16.07	18.08	19.96	14.46
	$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	3.93	2.86	10.12	4.81	18.35	NC	27.23	15.79
	$t_{1/2}$ (h)	3.1	3.6	4.9	3.2	3.8	NC	3.8	3.5
16	t_{max} (h)	ND	ND	ND	ND	0.75	1.3	ND	ND
	C_{max} (µg/mL)	ND	ND	ND	ND	6.2	4.5	ND	ND
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	ND	ND	ND	ND	2.84	2.06	ND	ND
	$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	ND	ND	ND	ND	5.86	NC	ND	ND
	$t_{1/2}$ (h)	ND	ND	ND	ND	3.48	NC	ND	ND
28	t_{max} (h)	0.75	1	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.75
	C_{max} (µg/mL)	1.05	1.56	1.60	1.14	5.77	2.56	3.16	5.49
	$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	2.65	3.57	4.94	3.43	12.40	10.07	10.25	11.35
	$AUC_{(0-24)}$ (µg.h/mL)	2.93	4.07	8.47	4.53	15.33	NC	12.68	12.77
	$t_{1/2}$ (h)	3.6	4.1	11.2	6.2	5.4	NC	4.8	4.2

C_{max} Maximum plasma concentration
t_{max} Time of maximum plasma concentration
$t_{1/2}$ Elimination half-life
$AUC_{(0-12)}$ Area under the plasma concentration time curve up to 12 hours
AUC Area under the plasma concentration time curve to infinity
1 dose amended to 7.5 mg/kg BID from Day 16
2 dose amended to 5 mg/kg BID from Day 2
NC Could not be calculated owing to insufficient datapoints in terminal phase of profile
ND Not determined

2.6.4.3.2.6.3 サル 6 カ月反復投与試験の TK（試験 VKS/0210 及び試験 0070DP）

概要表は 2.6.5.04C 及び 2.6.7.7、VKS/0210 を参照。

試験 VKS/0210 では、雌雄サル（雌雄各 5 例／用量）にセルメチニブ硫酸塩 0.5、1.5 及び 4 mg/kg を BID で 26 週間反復経口投与した。セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体（アミド体は試験 0070DP で測定）の血漿中濃度を測定した。セルメチニブ及びアミド体の薬物動態パラメータをそれぞれ表 30 及び表 31 に示す。N-脱メチル体の血漿中濃度は最高用量の投与後初期の数時点を除いて大部分が定量下限（0.002 μg/mL）未満であった。

表 30　サルにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのセルメチニブの薬物動態パラメータ雌雄平均値（試験 VKS/0210）

	Dose mg/kg (BID)	0.5	1.5	4
Week	Parameter			
1	t_{max} (h)	1	1.56	0.875
	C_{max} (μg/mL)	0.159	0.432	2.11
	$AUC_{(0-12)}$ (μg.h/mL)	0.623	1.37	5.22
	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg.h/mL)	0.760	1.76	6.27
	$t_{1/2}$ (h)	5.09	5.72	5.94
4	C_{max} (μg/mL)	0.213	0.327	0.568
26	t_{max} (h)	0.938	0.75	0.688
	C_{max} (μg/mL)	0.255	0.802	2.84
	$AUC_{(0-12)}$ (μg.h/mL)	0.907	2.56	8.43
	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg.h/mL)	1.27	3.25	9.94
	$t_{1/2}$ (h)	7.2	5.66	5.01

セルメチニブの $AUC_{(0-12)}$は単回及び反復投与後のいずれも 0.5～4 mg/kg BID の用量範囲で概ね用量比例的に増加した。Day 1 から Week 26 にかけての $AUC_{(0-12)}$ 増加は 0.5、1.5 及び 4 mg/kg BID でそれぞれ 1.5 倍、1.9 倍及び 1.6 倍であり、少しの累積が認められた（表 30）。セルメチニブの平均 $t_{1/2}$ は約 6 時間（範囲 2.95～11.0 時間）であった。

4 mg/kg BID において、Day 1（Week 1）及び Week 26 のアミド体 $AUC_{(0-12)}$はそれぞれセルメチニブの 2.3%及び 36.1%であった。4 mg/kg BID のアミド体 $AUC_{(0-12)}$は Day 1（Week 1）から Week 26 にかけて 27.3 倍に増加し、サルではアミド体の明らかな累積が認められた（表 31）。

表 31　サルにセルメチニブを 26 週間反復経口投与したときのアミド体の薬物動態パラメータ雌雄平均値

	Dose mg/kg (BID)	4
Week	Parameter	
1	t_{max} (h)	2.75
	C_{max} (μg/mL)	0.0175
	$AUC_{(0-12)}$ (μg.h/mL)	0.0911
4	$C_{0.5h}$ (μg/mL)	0.0684
26	t_{max} (h)	4.38
	C_{max} (μg/mL)	0.212
	$AUC_{(0-12)}$ (μg.h/mL)	1.95

$C_{0.5h}$　Plasma concentration at 0.5h

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　血漿蛋白結合及び血球移行（試験 KPJ003、試験 KPJ027 及び試験 ADME-AZS-Wave3 (Blood)-150828）

概要表は 2.6.5.06A、2.6.5.06B、2.6.5.08A 及び 2.6.5.08B を参照。

セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合率について、マウス、イヌ及びヒトでは濃度 0.1～30 μg/mL、ミニブタ及びサルでは 0.05～10 μg/mL、ラットでは 0.5～30 μg/mL で検討した。結果を表 32 に示す。セルメチニブ及び N-脱メチル体の蛋白結合率はそれぞれの種で同程度であり、ラットにおける蛋白結合率は他の種に比べて高かった。

[^{14}C]-セルメチニブの蛋白結合率は、検討した濃度範囲では濃度に依存せず、検討した種により異なった（試験 KPJ003）。蛋白結合率は検討した全ての種で高く、結合率の平均値は順に、ミニブタ（93.7%）＜イヌ（94.6%）＜サル（97.7%）＜ヒト（98.4%）＜マウス（98.9%）＜ラット（99.7%）であり、ラットが最も高かった。

[^{14}C]-セルメチニブのヒト血清アルブミンへの結合率（平均 96.1%）は高く、α_1-AGP への結合率（範囲 13.1%～34.5%）は低かったことから、ヒト血清アルブミンがヒト血漿中の主な結合蛋白と考えられた。

[^{14}C]-N-脱メチル体の蛋白結合率は、検討した濃度範囲では濃度に依存せず、検討した種により異なった（KPJ027 試験）。蛋白結合率は検討した全ての種で高く、結合率の平均値は順に、ミニブタ（95.4%）＜サル（96.3%）＜イヌ（97.1%）＜ヒト（97.9%）＜マウス（98.4%）＜ラット（99.7%）であり、ラットが最も高かった。

[^{14}C]-N-脱メチル体のヒト血清アルブミンへの結合率（平均 96.4%）は高く、α_1-AGP への結合率（平均 30.0%）は低かった。

表 32　　セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿蛋白結合率（試験 KPJ003 及び試験 KPJ027）

% Bound	Mouse	Rat	Monkey	Dog	Minipig	Human	Human serum albumin	Human α1 acid glyco-protein
selumetinib	98.9	99.7	97.7	94.6	93.7	98.4	96.1	13.1-34.5
N-desmethyl selumetinib	98.4	99.7	96.3	97.1	95.4	97.9	96.4	26.9-31.5

[^{14}C]-セルメチニブの血球移行は、検討した種により異なり、濃度に依存しなかった（試験 KPJ003）。[^{14}C]-セルメチニブの血球移行はラットで最も低く、これはラットの高い血漿蛋白結合率と一貫する結果であった。イヌ、サル及びヒトにける血球移行は同程度であった。血漿／血液の放射能濃度比は、ラットで 1.9、イヌで 1.3～1.4、サルで 1.3～1.5、及びヒトで 1.4～1.8 であり、[^{14}C]-セルメチニブは主に血漿に分布することが示された。マウスではセルメチニブ（放射標識なし）の血液中濃度を別に測定し、それより算出した血漿／血液中濃度比は 1.7 であった（注：試験 ADME-AZS-Wave3 (Blood)-150828 の報告書には血液／血漿中濃度比を記載）。

[^{14}C]-N-脱メチル体の血球移行は低～中程度であり、検討した種により異なった（試験 KPJ027）。[^{14}C]-N-脱メチル体の血球移行はラットで最も低く、これはラットの高い血漿蛋白結合率と一貫する結果であった。血漿／血液の放射能濃度比は概ね 1.0 より高く（範囲 0.9～1.9）、[^{14}C]-N-脱メチル体は主に血漿に分布することが示された。イヌ、サル及びヒトでは、検討した濃度範囲の高濃度側で血球移行のわずかな低下が観察され、濃度依存的であることが示唆された。

2.6.4.4.2　組織分布

2.6.4.4.2.1　ラットにおける QWBA（試験 KMR002）

概要表は 2.6.5.05B を参照。

ラットにおける放射能の組織分布を QWBA で検討した。一部組織の放射能は燃焼後に LSC で測定した（試験 KMR002）。白色ラット（雄 3 例）及び有色ラット（雌雄各 6 例）に[^{14}C]-セルメチニブ 10 mg/kg を単回経口投与した。白色ラットは投与後 1、24 及び 72 時間、有色ラットは投与後 1、8、24、48、72 及び 168 時間に試験に供した。雌雄有色ラットにおける組織中放射能濃度を表 33 に要約する。

放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は概して血液中放射能濃度より低く、中枢神経系への分布はわずかであった。

雄の有色ラットでは、大部分の組織で最高放射能濃度は投与後 8 時間に認められた。各時点で比較的高い放射能濃度が認められた組織は肺、肝臓、腎臓及び副腎であった。

雌の有色ラットでは、組織中放射能濃度は投与後 1 及び 8 時間に最高値を示した（投与後 1 及び 8 時間でそれぞれ約半数の組織が最高濃度）。各時点で比較的高い放射能濃度が認められた組織は肺、肝臓、腎臓及び副腎であった。

表 33　　有色ラットに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与後の組織中放射能濃度

Organ/tissue	Radioactivity concentration (µg equivalents/g)									
	Male Rats						Female Rats			
	1 h	8 h	1 Day	2 Day	3 Day	7 Day	1 h	1 Day	2 Day	7 Day
Adrenal cortex	1.88	2.69	0.73	0.11	0.06	ND	2.53	1.62	0.18	ND
Blood	4.91	6.68	1.34	0.22	0.1	ND	8.51	2.28	0.18	ND
Brain	0.08	0.14	0.04	0.02	ND	ND	0.16	0.05	ND	ND
Whole eye (LSC)[a]	0.35	0.86	0.158	0.061	0.022	0.011	0.491	0.4	0.046	0.009
Fat (brown)	0.85	1.61	0.29	ND	ND	ND	1.06	0.34	ND	ND
Harderian gland	0.47	1.66	0.36	ND	ND	ND	1.42	0.45	0.07	ND
Kidney cortex (inner)	2.57	3.42	0.77	0.13	0.07	ND	4.02	1.69	0.22	ND
Lachrymal gland (intra-orbital)	0.59	1.73	0.27	0.03	ND	ND	1.49	0.74	0.06	ND
Liver	2.75	3.79	1.01	0.2	0.15	ND	4.38	1.42	0.15	ND
Ovary	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.8	0.89	0.08	ND
Prostate	0.47	2.49	0.47	0.05	ND	ND	NA	NA	NA	NA
Skin (non-pigmented)	0.53	1.92	0.37	0.1	ND	ND	0.51	0.46	0.13	ND
Skin (pigmented)	0.73	3.54	0.64	0.14	ND	ND	1.22	0.91	0.2	ND
Spinal cord	0.1	0.12	0.04	0.02	ND	ND	0.13	0.05	ND	ND
Spleen	0.84	0.9	0.15	0.03	ND	ND	1.11	0.34	ND	ND
Testis	0.27	1.46	0.18	0.03	ND	ND	NA	NA	NA	NA
Thymus	0.22	0.81	0.18	0.04	ND	ND	0.4	0.23	0.04	ND
Thyroid	2.24	2.54	0.6	ND	ND	ND	3.05	0.81	BLQ	ND
Uterus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.55	0.93	0.09	ND
Uveal tract	0.27	2.47	0.54	0.04	ND	ND	1.01	2.02	0.13	ND

[a] Radioactivity in whole right eye determined by liquid scintillation counting

BLQ Below limit of quantification. Lower limit of detection by QWBA: 0.02 µg equivalents/g

NA Not assessed / Not applicable

ND Not distinguishable from background

有色ラットにおいて、有色組織（有色皮膚及びブドウ膜）でメラニン特異的な放射能の結合は認められなかった。ブドウ膜の放射能濃度は経時的に低下し、投与後 72 時間で ND となった。眼球における放射能の $t_{1/2}$ は 60 時間であった（LSC 測定結果から算出）。

白色ラット（雄）及び有色ラット（雌雄）に[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与後、放射能は広範な組織に分布し、組織中放射能濃度は低かった。大部分の組織中放射能濃度は同時点の血液中放射能濃度より低かった。放射能の消失は速やかで、大部分の組織中放射能濃度は投与後 72 時間で ND となった。白色ラットでは、大部分の組織で最高放射能濃度は投与後 1 時間に認められた。各時点で比較的高い放射能濃度が認められた組織は副腎、腎臓、肝臓及び肺であった。中枢神経系の放射能濃度は、全評価時点及び全群で低かった。

2.6.4.4.2.2　　マウスにおける QWBA（試験 KMM004）

概要表は 2.6.5.05A を参照。

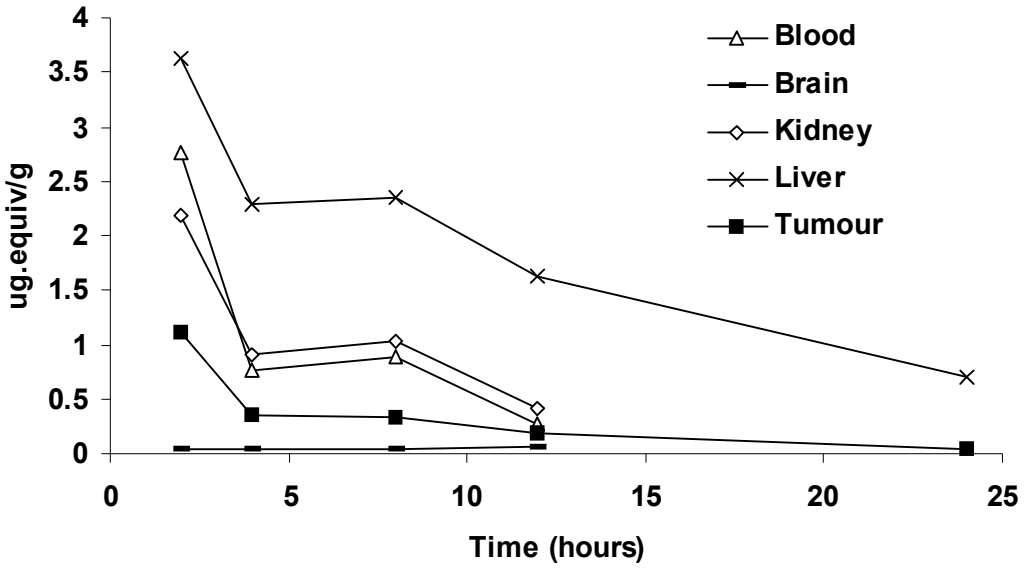
試験 KMM004 では、ヒト Calu-6 肺癌細胞を移植した雌ヌードマウスに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口投与し、放射能の組織分布について検討した。

[^{14}C]-セルメチニブ単回経口投与後、放射能は全組織に低濃度で分布した。大部分の組織で最高放射能濃度は投与後 2 時間に認められた。

中枢神経系組織（脳及び脊髄）への分布は全評価時点でわずかであった。全評価時点を通して肝臓及び腎臓に比較的高い放射能濃度が認められた。

腫瘍組織における放射能は投与後 2 時間に最高濃度を示した（図 1）。腫瘍組織中放射能濃度は投与後 12 時間まで血液中放射能濃度より低かったが、他の大部分の組織より定量可能な放射能が長時間認められた。

図 1　　腫瘍移植ヌードマウスにおける[^{14}C]-セルメチニブ単回経口投与後の組織中放射能濃度（試験 KMM004）



2.6.4.4.3　　胎盤通過

胎盤通過を評価する試験は実施しなかった。なお、マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験においてセルメチニブの胎盤通過性が示唆されている。

2.6.4.5　　代謝

セルメチニブの代謝について、種々の *in vitro* 試験（ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞、CYP 発現系及び UGT 発現系等）並びにマウス、ラット、イヌ及びヒトにおける *in vivo* 試験より検討した。これら試験は、長期間にわたり、複数の実施施設で種々の分析方法を用いて実施されたため、代謝物の構造、クロマトグラム上の保持時間又は分子イオンに基づいた代謝物の命名及び番号付けに調整が必要であった。ヒトに標識体を投与したマスバランス試験 D1532C00077（分析は試験 YAU169）に基づき、各代謝物に注釈を付与した。

2.6.4.5.1　*In vitro* 代謝

2.6.4.5.1.1　肝細胞を用いた[^{14}C]-セルメチニブの代謝（試験 KMN011、試験 BE000898-44、試験 BE000726-85 及び試験 BE002560-24）

概要表は 2.6.5.10A、2.6.5.10C 及び 2.6.5.10D を参照。

ラット（雄）、ヌードマウス（雄）、イヌ（雄）、サル（雄）及びヒト（女性）の新鮮な肝細胞の懸濁液を調製し、[^{14}C]-セルメチニブ濃度 5 μM、最大 180 分でインキュベーションし、セルメチニブの代謝について検討した（試験 KMN011）。HPLC-RAD の結果から各試料の代謝物組成の作成を行い、更に代謝経路について HPLC-MS を用いて検討した。

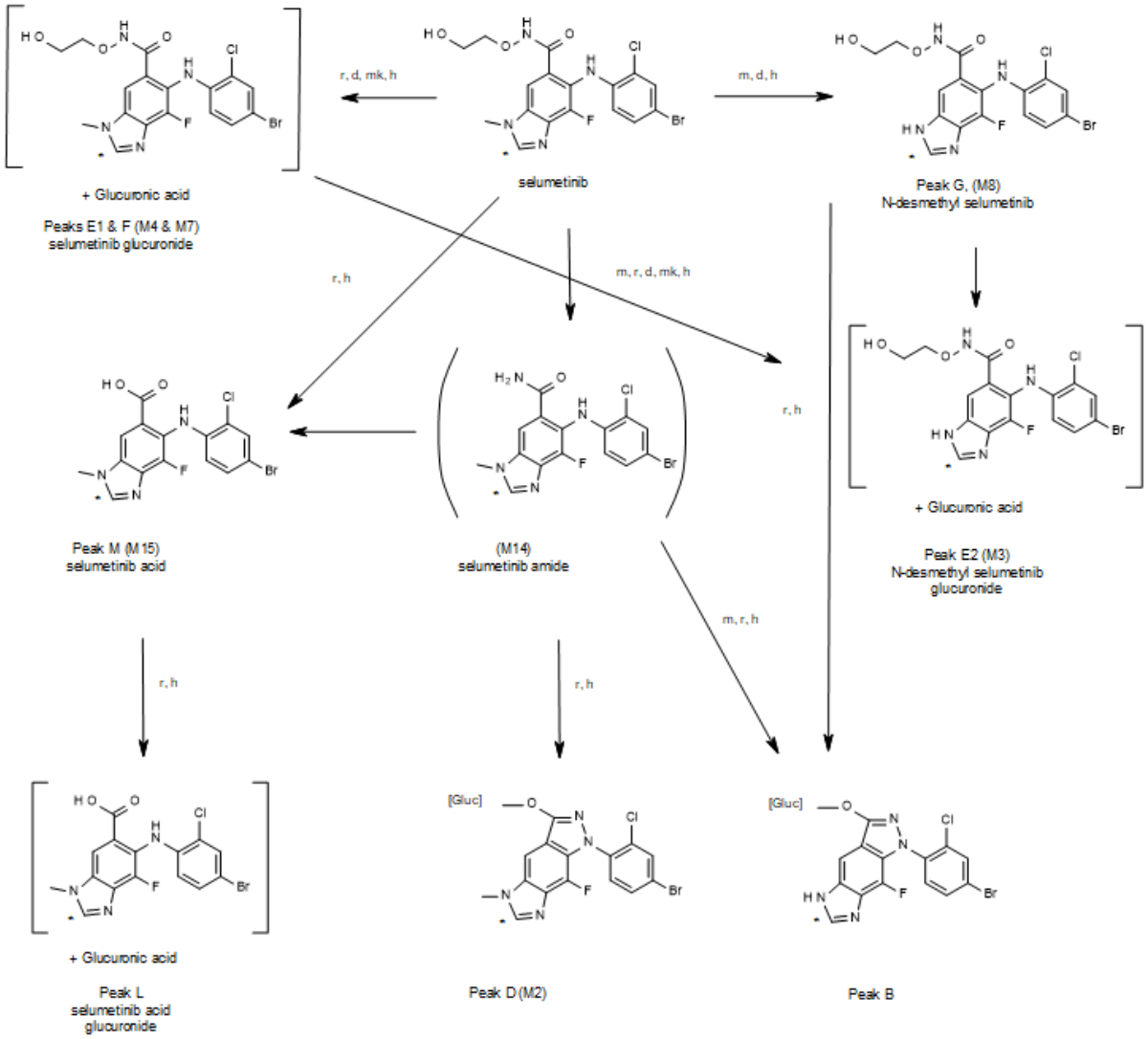
第一相及び第二相の代謝物が認められ、大部分の代謝物はグルクロン酸抱合体であった。第一相代謝物として、N-脱メチル体、ヒドロキシエチル側鎖の脱離した代謝物（アミド体）及びカルボン酸体が認められた（それぞれ図 2 の M8、M14 及び M15）。当初は第一相の酸化的フッ素脱離で生じた水酸基へのグルクロン酸抱合が Peak B 及び D 生成に寄与すると推定された（図 2）。しかしながら、その後実施のヒトマスバランス試験で精密な質量分析法により測定した結果、フッ素が脱離しない別の構造が示唆され、未同定の 2-amu 少ないアミド体のグルクロン酸抱合体（Peak D [M2]）及び 2-amu 少ない N-脱メチルアミド体のグルクロン酸抱合体（Peak B、ヒトマスバランス試験では認められず）が生成すると推定された。これを確認するため、セルメチニブをラット及びヒト肝細胞と繰り返しインキュベーションした（試験 BE000898-44）。

試験 BE000898-44 では、セルメチニブ及び代謝物を UPLC-UV-MS^n で分析し、精密な MS-MS 分析により代謝物を同定した。ヒトマスバランス試験で確認された血漿中主代謝物 M2 はラット及びヒト肝細胞とセルメチニブのインキュベーション後にも認められた。当初の推定代謝物であるアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（試験 KMN011 の Peak D）は、みかけの質量は M2 と同じであり、初期の *in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験で報告されていたが、試験 BE000898-44 では検出されなかった。試験 BE000898-44 の結果から、初期試験におけるこの代謝物構造は正確でないことが確認された。M2（Peak D）の代謝物構造（図 2）は試験 BE000726-85（2.6.4.5.2.7 項参照）で明確にした。

セルメチニブの代謝におけるフッ素脱離の有無を確認するため、他試験で報告されたフッ素脱離代謝物も同様の方法で再検討した。種々の動物を用いた *in vitro* 代謝試験（試験 KMN011）では、m/z 557 の質量分析結果に基づき、Peak B はアミド体が N-脱メチル化並びにフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体と報告した。ラット及びヒト肝細胞とインキュベーションした試験 BE000898-44 で、より精密な質量分析を実施したところ、この代謝物質量は m/z 556.9857 と分析され、これは 2-amu 少ない N-脱メチルアミド体のグルクロン酸抱合体に相当した。M2（Peak D）の構造を明確にした後、Peak B の構造も明確にした。

肝細胞におけるセルメチニブの推定代謝経路を図 2 に示す（ラット及びヒト肝細胞における検討結果による代謝物構造の修正を反映）。

図 2　　種々動物の肝細胞を用いた検討によるセルメチニブの推定代謝経路



* Position of [^{14}C] radiolabel.　Species indicated : m, r, d, mk, h = mouse, rat, dog, monkey and human respectively.
KMN011 study Peaks identified A to L.　Correlated human ADME study (YAU169) metabolite numbering in parenthesis (M2, M3…etc).
Structures shown in parenthesis ( ) are hypothetical intermediates *in vitro* and were not directly observed.
Structures shown in brackets [ ] are mono-glucuronide conjugates with an unspecified conjugation position.

セルメチニブの N-脱メチル体（Peak G [M8]）の腫瘍細胞株の標的阻害作用に基づく薬理活性はセルメチニブより最大 5 倍高かった（薬理試験の概要文 2.6.2 参照）。N-脱メチル体はセルメチニブとヒト肝細胞とのインキュベーション及びヒト血漿では検出されたが、ラット及びサル肝細胞とのインキュベーションでは検出されず、サル血漿中には低濃度で認められた（試験 VKS/0153、2.6.4.3.2.6.2 項参照）。N-脱メチル体はマウス及びイヌの *in vitro* 代謝試験では生成が認められ、マウス 1 カ月間反復投与毒性試験における N-脱メチル体の血漿中濃度はセルメチニブの最大 14%であった。

[^{14}C]-セルメチニブを各動物の肝細胞（ヒト肝細胞はプール別）とインキュベーションして検出された代謝物及びその割合を表 34 に示した（試験 KMN011）。図 2 及び表 34 のいずれの代謝物番号も、KMN011 試験と相関する分子イオン及び相対的な溶出順に可能な限り基づき、ヒトマスバランス試験（分析は試験 YAU169）で用いた代謝物番号を反映した。フッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物を除き、全ての代謝物はヒト *in vivo* の試料でも認められた（2.6.4.5.2.7 項参照）。

表 34　　各種動物の肝細胞と[^{14}C]-セルメチニブ（5 mM）を 180 分間インキュベーション後に生成した代謝物（クロマトグラム上の放射能比を%表示、試験 KMN011）

Label (hADME)	Proposed structure	Mouse	Rat	Monkey	Dog	Human 1[a]	Human 2[a]
[^{14}C]-selumetinib	selumetinib	20.0	12.8	11.7	39.4	52.3	26.3
Peak B	N-desMe selumetinib amide glucuronide	5.07	1.03	-	-	-	2.62
Peak D (M2)	selumetinib amide-glucuronide[-2H]	12.0	25.0	20.2	4.29	11.5	23.2
Peak E1 (M4)	selumetinib-glucuronide	-	1.49	45.7	4.91	9.39	15.8
Peak E2 (M3)	N-desMe selumetinib glucuronide	8.22	-	-	-	-	-
Peak F (M7)	selumetinib-glucuronide	11.3	41.6	15.6	35.1	10.3	19.2
Peak G (M8)	N-desMe selumetinib	27.9	-	-	2.78	4.22	2.42
Peak H	unknown	6.33	-	-	-	-	-
Peak K	unknown	1.29	3.33	1.04	1.54	1.01	1.37
Peak L	selumetinib carboxylic acid glucuronide	-	1.41	-	-	2.40	1.03
Peak M (M15)	selumetinib carboxylic acid	-	2.55	-	-	3.18	1.37

[a] Two separate pools of human hepatocytes were used in this study.

Peaks with an area less than 2% of the chromatogram radioactivity at all time points are not included.

Peaks E1 and E2: two different spectra were obtained for the peak at 18.3 minutes. Mouse appeared to be different from all other species.

Peak E2 : aligned M5 purely based on elution order, but it is feasible that Peak E2 is M3

Peaks E1 and F both have the same molecular ion, but the peaks are well resolved chromatographically, indicating that Peak E1 is a different isomer from Peak F. These are aligned as M4 and M7 respectively based upon relative elution order.

試験 KNM011 で Peak D をアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体として誤って割り当てたことを確認するため、更に試験 BE002560-24 でマウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した。ラット及びヒト肝細胞によるセルメチニブの代謝は、試験 BE002560-24 及び試験 BE000898-44 で完全に同じ結果が得られた。すなわちラット及びヒト肝細胞による代謝では、ヒトマスバランス試験における血漿中の主代謝物 M2 は認められるが、アミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体（試験 KNM011 の Peak D、初期 *in vitro* 及び *in vivo* 試験で M2 とみかけの質量が同じと報告）は検出されなかった。試験 BE002560-24 では、マウス、イヌ及びサル肝細胞でも M2 は生

成し、アミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。したがって、初期試験で Peak D を M2 として誤って割り当てたことが確認された。N-脱メチル体の結果は試験 KMN011 と試験 BE002560-24 で同じであり、N-脱メチル体はマウス、イヌ及びヒト肝細胞では検出されるが、ラット及びサル肝細胞では検出されなかった。

2.6.4.5.1.2 ヒト肝細胞における[^{14}C]-N-脱メチル体の代謝（試験 KMX028）

概要表は 2.6.5.10B を参照。

N-脱メチル体の *in vitro* 代謝について、ヒト肝細胞を用いた検討を別試験で実施した（試験 KMX028）。本試験で認められた代謝物は、セルメチニブのヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験（試験 KMN011）で認められた代謝物と同一又は類似した構造及びクロマトグラフィー特性を示した。N-脱メチル体への直接的なグルクロン酸抱合が主な代謝経路と考えられた。

2.6.4.5.1.3 CYP 発現系による[^{14}C]-セルメチニブの代謝（試験 KMN012）

概要表は 2.6.5.15H を参照。

セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種を検討するため、[^{14}C]-セルメチニブ（5 μM）と異種発現系のヒト CYP 分子種（1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5）をインキュベーションした。対照ミクロソームとインキュベーションした結果との比較に基づき、この試験場結果では[^{14}C]-セルメチニブは CYP2C8、2D6 及び 2E1 以外の CYP 分子種により代謝された。最も代謝に関与した分子種は CYP3A4/3A5 であり CYP2C19 の関与も認められた（表 35）。なお、本試験の CYP2C19 の結果は、後日実施の発現系を用いた試験 ADME-AZS-Wave3-150302 の結果（表 46）より高い値を示した。

表 35 [^{14}C]-セルメチニブ（5 μM）をヒト CYP 分子種とインキュベーション後の残存率

	% Total chromatogram radioactivity								
	Control vector	CYP 1A2	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4	CYP 3A5
[^{14}C]-selumetinib	92.6	90.2	92.4	89.2	61.7	93.1	94.4	49.9	80.9

All values are mean of 2 duplicate determinations.

[^{14}C]-セルメチニブと CYP3A4 のインキュベーション後、未変化体は総放射能の 49.9%であった（対照ミクロソームでは 92.6%）。CYP3A4 により生成した主代謝物は総放射能の 20.1%を占めたアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物（後にイミダゾインダゾール体 [M10] と確認）であり、CYP2C9 及び 3A5 とのインキュベーション後にも認められた。CYP3A4 及び 3A5 とのインキュベーションでそれぞれ計 3 種類及び 2 種類の代謝物の生成が認められたが、CYP3A4 及び 3A5 による N-脱メチル体（M8）生成は認められなかった。

活性代謝物 N-脱メチル体（M8）は CYP2C19 とのインキュベーションで最も多く生成し（総放射能の 15.8%）、CYP1A2 及び 2C9 とのインキュベーションでも生成が認められた。

2.6.4.5.1.4 ヒト肝ミクロソームにおける[^{14}C]-セルメチニブの代謝

試験 KMN012 の一部として、 [^{14}C]-セルメチニブ（5 μM）と 2 つのプールヒト肝ミクロソームを各ヒト CYP 分子種の選択的阻害薬の存在及び非存在下でインキュベーションした。

[^{14}C]-セルメチニブと” Pool 17”のヒト肝ミクロソームをインキュベーション後の代謝は少なかった（未変化体消失は総放射能の 2.5%未満）。代謝物は未同定代謝物と主代謝物の N-脱メチル体（M8、総放射能の 0.60%）の 2 種類のみ認められた。CYP 分子種の選択的阻害薬の N-脱メチル体（M8）生成への影響については、CYP1A2 の選択的阻害薬 furafylline は濃度依存的に N-脱メチル体の生成を顕著に抑制した。また CYP2C8 の選択的阻害薬 quercetin も濃度依存的に N-脱メチル体の生成を抑制した。

別のプールヒト肝ミクロソームでは、代謝は少なく（未変化体消失は総放射能の 4.2%）、4 種類の代謝物が検出された。代謝物は、N-脱メチル体（M8、総放射能の 0.34%）、アミド体（M14、総放射能の 0.37%）、未同定代謝物（総放射能の 0.11%）及びイミダゾインダゾール体（M10、総放射能の 0.56%、試験 BE000726-85 で同定）であった。

2.6.4.5.2 *In vivo* 代謝

2.6.4.5.2.1 試験概要

マウス、ラット、サル、イヌ及びヒトにおける *in vivo* 代謝を[^{14}C]-セルメチニブを用いて検討した。試験を表 36 に要約する。

表 36 [^{14}C]-セルメチニブを用いた *in vivo* 代謝試験

Species	Study	Route	Dose (mg/kg)		Samples	Radio-HPLC	HPLC-MS	Tabular summary
			Male	Female				
Mouse	KMM063	IV Oral	2 20	2 20	Plasma, urine, faeces	√	√	2.6.5.09A
Rat	KMR009	IV Oral	1 10	1 10	Plasma, urine, faeces, bile	√	√	2.6.5.09B
Dog	KMN014	Oral	150	NA	Plasma	-	√	2.6.5.09C
Monkey	KKP033/KPP033 KMP026[a]	IV Oral	1 5	NA	Plasma, urine, faeces	√	√	2.6.5.13C 2.6.5.09D
Human	KMX013	Oral	200 mg capsule		Plasma, urine	-	√	2.6.5.09E
Human	YAU169	Oral	75 mg capsule		Plasma, urine, faeces	√	√	2.6.5.09F

[a] KMP026 was an additional metabolite identification analysis using plasma samples from KKP033/KPP033 oral dose of selumetinib hyd-sulfate

NA Not applicable

これらの検討は複数の施設で実施され、また試験期間は数年に及ぶことから、結果の比較は困難であるが、必要に応じて以下の項に試験間比較を記載した。各代謝物番号はヒトマスバランス試験（D1532C00077 試験、分析は試験 YAU169）に従った。HPLC-RAD で定量し、HPLC-MS で定性的評価を行った。

2.6.4.5.2.2 マウス（試験 KMM063）

概要表は 2.6.5.09A を参照。

[^{14}C]-セルメチニブを雌雄マウスに単回経口投与後の血漿中の代謝物組成は同様であった。血漿中に多くの代謝物が認められたが、血漿中で主な成分は全ての測定時点で未変化体及びN-脱メチル体（M8）であった。雄では、未変化体は投与後0.5時間でクロマトグラム上の総放射能の約83%であったが、投与後4時間には約62%に低下した。これに対し、M8は投与後0.5時間でクロマトグラム上の総放射能の約11%であったが、投与後4時間には約20%に増加した。同じ時間帯の雌では、未変化体の低下は7%のみであり、M8は約4%増加した。投与後4時間の血漿中の1つの未同定代謝物（$[M+H]^+$: 459）が雄の方が雌に比べ約3倍多かった（総放射能の7.5%）。また、2つのグルクロン酸抱合体（M1及びM3）、2つのN-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M2b及びM4a）、3つのセルメチニブ直接グルクロン酸抱合体（M4b、M6g及びM19）、一酸化体（M22）、N-脱メチルアミド体（M12a）、アミド体（M15）、及び2つの更なるカルボン酸体（M16及びM17）、といった多くの血漿中微量代謝物が部分的に同定（質量分析のみ）された。

尿中の代謝物組成は雌雄マウスの経口及び静脈内投与間で同様であり、最大25種類の代謝物が同定された。血漿中代謝物と同様、尿中で主に認められた成分は未変化体（投与量の0.9%～3.3%）及びM8（投与量の1.1%～2.6%）であった。尿中には他に、N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体、グルクロン酸及びグルコース抱合体を含む数種類の未同定代謝物が検出された。

糞中の代謝物組成は経口及び静脈内投与間で同様であったが、各代謝物の組成比（投与量に対する%）に違いが認められた。糞中には複数の主代謝物を含め最大13種類の代謝物が認められた。一酸化体（経口のみ）及びN-脱メチルアミド体は合計で投与量の28.9%～46.1%、N-脱メチル体（M8）は投与量の7.5%～12.8%であった。一酸化N-脱メチルアミド体及びアミド体は静脈内投与の方が経口投与より排泄量は多かった（静脈内：投与量の5.0%～11.0%、経口：同0.8%～2.1%）。他の微量代謝物として、N-脱メチル体のリボース抱合体、N-脱メチル体のデオキシリボース抱合体、N-脱メチル体の一酸化体、及び複数の微量未同定代謝物が検出された。

2.6.4.5.2.3 ラット（試験KMR009）

概要表は2.6.5.09Bを参照。

[^{14}C]-セルメチニブを雌雄ラットに経口（10 mg/kg）又は静脈内（1 mg/kg）投与し、尿糞中代謝物及び血漿中代謝物（雄のみ）を同定した。また、雄ラットに経口投与後の胆汁中の代謝物組成についても検討した。

経口又は静脈内投与後の血漿中放射能の主な成分は、いずれの測定時点でもセルメチニブ未変化体であった。経口投与後36時間の血漿中放射能の2番目に大きいピークはカルボン酸代謝物（側鎖酸化により生成、ヒト血漿では認められず）であった。ヒト血漿ではN-脱メチル体のカルボン酸代謝物（M11）が認められている。しかしながら、ヒト代謝物のN-脱メチル体（M8）は本試験では認められなかった。

雌雄の尿中放射能（0～48時間）の主な成分は、経口及び静脈内投与後共にセルメチニブのグルクロン酸抱合体であり（投与量の2.8%～9.4%、投与経路及び性別に依存）、これはヒト代謝物M4又はM7に相当する。未変化体は各プール尿で検出され、経口投与後の尿中には比較的少なく、静脈内投与後の尿中には雄及び雌でそれぞれ投与量の3.4%及び5.3%が認められた。

雄に経口投与後の胆汁中放射能（0～48時間）の主な成分は、セルメチニブのグルクロン酸抱合体であった（投与量の約18%）。雌雄に経口及び静脈内投与後の糞中放射能の主な成分はセルメチニブ未変化体であった。胆汁中に排泄されたグルクロン酸抱合体は消化管内でセルメチニブに分解されるためと考えられる。アミド体（M14）も各プール試料中で検出されたが相対的に微量であった。

2.6.4.5.2.4 イヌ（試験 KMN014）

概要表は 2.6.5.09C を参照。

セルメチニブ硫酸塩（遊離塩基換算で 150 mg/kg）を雄イヌに単回経口投与し、血漿中代謝物を同定した。また、未変化体及び N-脱メチル体の血漿中濃度を定量した。

イヌ血漿中で検出されたセルメチニブの代謝物として、N-脱メチル体、側鎖の脱離したカルボン酸体（M15）及びアミド体（M14）が認められ、また直接的なグルクロン酸抱合体（M4 又は M7）、アミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物が認められた。イヌ血漿における N-脱メチル体（M8）の最高濃度は未変化体の 3%未満であった。

2.6.4.5.2.5 サル（試験 KMP026 及び試験 KKP033/KPP033）

概要表は 2.6.5.09D 及び 2.6.5.13C を参照。

試験 KKP023 で、雄サルに[^{14}C]-セルメチニブを経口及び静脈内投与時にそれぞれ硫酸塩及び遊離塩基を用いて投与し、血漿中放射能及び未変化体の速度論的解析並びに排泄（2.6.4.6.1.3 項参照）について検討し、代謝物の検討も実施した。試験 KMP026 では試験 KKP023 で得られた血漿中代謝物の追加分析を実施した。

試験 KKP033/KPP033 で、サルにセルメチニブを静脈内及び経口投与したとき、血漿中の未変化体の比率は静脈内及び経口投与後 8 時間でそれぞれ約 25%及び 17%に低下した。これらの結果から血漿中に代謝物が存在し、未変化体に対する代謝物の比率は投与後時間と共に増加することが示された。複数の微量代謝物が検出されたが、LSC で信頼可能な測定限界（バックグラウンドより 30 dpm 高値）未満であった。また N-脱メチル体（M8）は HPLC-MS/MS 法による測定で静脈内及び経口投与後の血漿には検出されなかった。血漿中放射能の大部分は未変化体であり、経口及び静脈内投与後のいずれの血漿中にもグルクロン酸抱合体（M4 又は M7）が低濃度（未変化体の約 2%）で認められた。

サルにセルメチニブ 5 mg/kg を経口投与した試験 KKP023 の試料を用い、試験 KMP026 で血漿中代謝物の追加分析を実施した。この試験で、N-脱メチル体（M8）、セルメチニブのグルクロン酸抱合体 2 種類（M4 及び M7）及び N-脱メチルアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体が検出された。

経口及び静脈内投与後の尿中代謝物組成は同様であった。未変化体は経口及び静脈内投与後でそれぞれ投与量の約 1.5%及び 10.0%であった。尿中の主代謝物は、セルメチニブのグルクロン酸抱合体（M4 及び M7）及び N-脱メチルアミド体のグルクロン酸抱合体（M1）であった。

経口及び静脈内投与後の糞中代謝物組成も同様であった。未変化体は経口及び静脈内投与後でそれぞれ投与量の約 13.4%及び 4.9%であった。糞中の主代謝物はアミド体（M14）で経口及び静脈内投与後でそれぞれ投与量の約 24.8%及び 16.7%であった。セルメチニブは N-脱メチル体（M8）に代謝され、また側鎖脱離を伴うアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体を生成した。グルクロン酸抱合はサルにおけるセルメチニブの重要な消失経路と考えられた。

2.6.4.5.2.6 ヒト非標識体投与試験 ARRY0401（試験 KMX013 で分析）

概要表は 2.6.5.09E を参照。

本試験では、臨床試験でセルメチニブ 200 mg を経口投与後の血漿及び尿中代謝物を同定した。ほぼ全ての血漿及び尿試料において、主代謝物は 3 種類のグルクロン酸抱合体 M2、M4 及び M7 であった。

その他に認められた代謝物は、セルメチニブのアミド N-メトキシギ酸体、側鎖消失により生成したアミド体（M14）、これに続く酸化的脱アミノによるカルボン酸体（M15）、セルメチニブの N-脱メチル体（M8）及びそのグルクロン酸抱合体（M3 及び M5）、フッ素脱離及び水酸基付加を受けた N-脱メチルアミドのグルクロン酸抱合体（その後の分析で m/z 573 の M2 と推定、2.6.4.5.2.7 項及び 2.6.4.5.3 項参照）であった。

2.6.4.5.2.7 ヒトマスバランス試験 D1532C00077（試験 YAU169 及び試験 BE000726-85 で分析）

概要表は 2.6.5.09F 及び 2.6.5.10C を参照。

健康男性被験者に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回経口投与し、血漿及び尿糞中の代謝物組成について検討した（臨床概要 2.7.2 項を参照）。尿及び血漿中の代謝物の種類は各被験者を通して同じであり、代謝物の生成量に被験者間で明らかな違いはなかった。糞中の各代謝物の生成量は 1 被験者（被験者番号 [redacted]）を除いて被験者間で同程度であった。被験者番号 [redacted] では放射能の糞中排泄が他の被験者に比べて非常に遅かったが、代謝物の種類は同じであった。ヒトにおける推定代謝経路を図 3 に示す。

血漿中の主な成分は未変化体であり、血漿中放射能の約 40%を占めた（全被験者平均、表 37）。血漿中の主代謝物 M2 は、エチレングリコール脱離及びグルクロン酸抱合を受け、さらに N-メチルベンゾイミダゾール部分の酸化によると考えられる 2-amu 減少した代謝物であった。M2 は血漿中放射能の約 22%を占めた（全被験者平均）。M2 については、試験 BE000726-85 で *in vitro* で肝細胞とのインキュベーションから M2 を単離し、精密な質量分析及び NMR 測定の結果、M2 はイミダゾインダゾール体 M10（AZ14166690）のグルクロン酸抱合体であった。M10 の構造は、AZ14166690 を合成及び特性分析し、M10 と AZ14166690 の比較により確認した。

さらに 6 種類の代謝物が同定され、それぞれ血漿中放射能の 2%～7%（全被験者平均）であった。6 種類の血漿中代謝物は、N-脱メチル化、エチレングリコールの脱離及びグルクロン酸抱合を受け、さらにベンゾイミダゾール部分の酸化又は分子内環化した代謝物（M1）、N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M3）、未変化体の直接グルクロン酸抱合体（M4）、N-脱メチル体（M8）、N-脱メチル体の第一級アルコール部分が酸化されたカルボン酸体（M11）及びアミド部分の加水分解より生成したカルボン酸体（M15、AZ13326637）であった。

他にも多くの微量代謝物（血漿中放射能の 2%未満）が同定された。エチレングリコールの脱離により生じた第一級アミド体（M14、アミド体）の他、N-脱メチル化、グルクロン酸抱合、エチレングリコールの脱離、一原子酸素付加、並びに N-メチルベンゾイミダゾール部分の酸化又は分子内環化によると考えられる 2-amu 減少により生じた様々な代謝物が検出された。

未変化体は尿中で微量であり、全被験者で投与量の 1%以下であった（表 37）。尿中の主代謝物は M2 であり、投与量の 10%（全被験者平均）であった。尿中で投与量の 1%～10%であった代謝物は M1、M3、未変化体の直接グルクロン酸抱合体 2 種類（M4 及び M7）及び N-脱メチル体 M8 であった。その他の微量代謝物としてアミド体（M14）及びカルボン酸体（M15、AZ13326637）が認められた。

各被験者の未変化体の糞中排泄率は被験者番号 [redacted] を除き投与放射能の 6%～34%であり、被験者番号 [redacted] では 1%未満であった。被験者番号 [redacted] を含めた未変化体の糞中排泄率は平均

19%であった。糞中に認められた 7 種類の代謝物は、投与放射能の 1%～10%（全被験者平均）であり、アミド体（M14）、N-脱メチル体（M8）、カルボン酸体（M15、AZ13326637）に加え、エチレングリコールが脱離した N-脱メチル体（M12）、エチレングリコールが脱離した N-脱メチル体に一原子酸素付加した代謝物（M13）、エチレングリコールが脱離した N-脱メチル体のリボース抱合体（M9）、並びにエチレングリコールの脱離及び分子内環化により 2-amu 減少した代謝物（M10、AZ14166690）であった。

表 37　　健康男性被験者に[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回経口投与後のプール血漿（0～72 時間の AUC）、プール尿及び糞中の代謝物

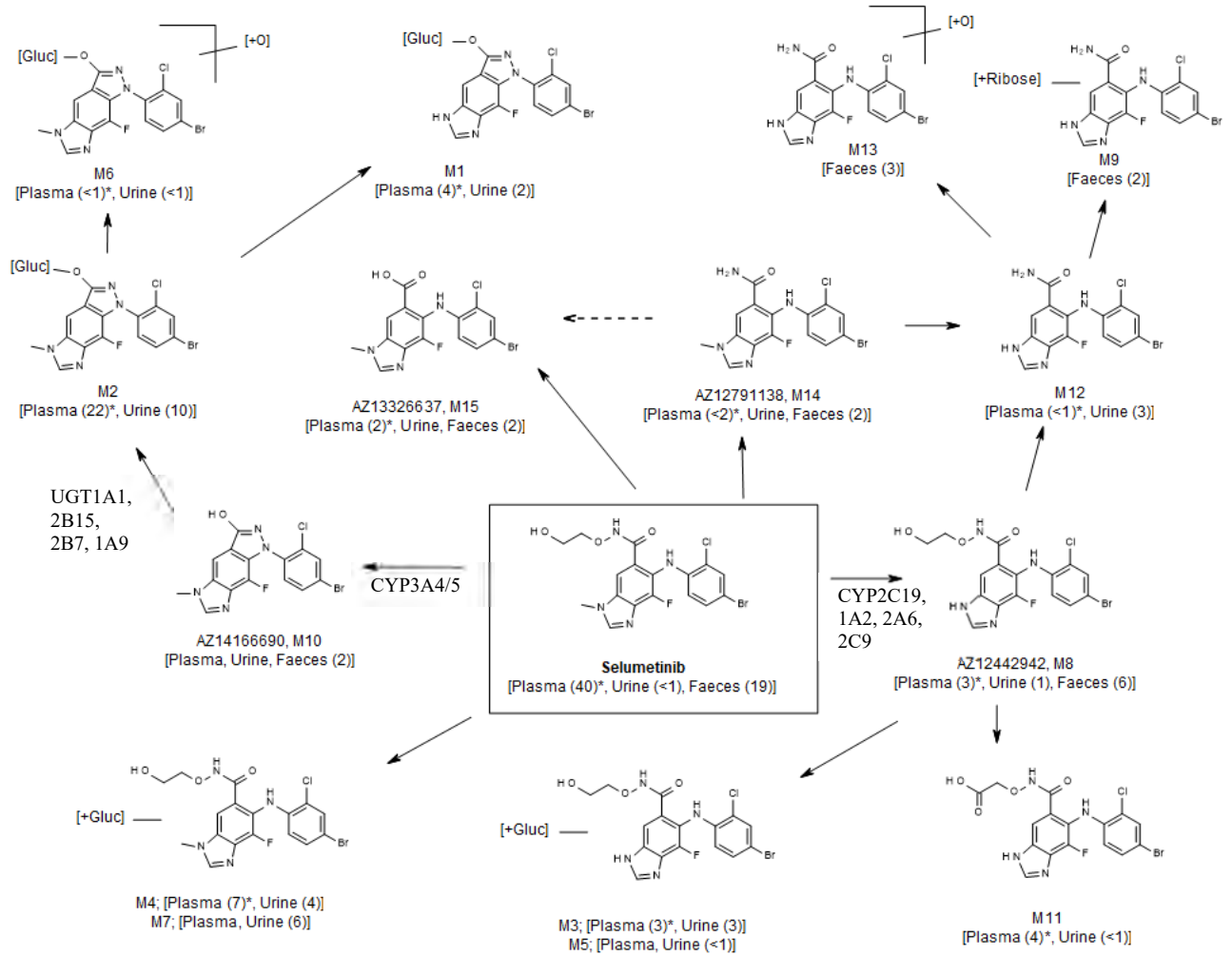
	Mean % total plasma radioactivity	Mean % of dose	Mean % of dose
Component	Plasma	Urine	Faces
Selumetinib	40.3	0.8	19.3
M1	3.5	2.1	ND
M2	22.2	10	ND
M3	2.5	3.4	ND
M4	7.1	3.8	ND
M5	BLQ	0.9	ND
M6	<1.4	0.4	ND
M7	BLQ	6	ND
M8	2.9	1	6.1
M9	ND	ND	2.4
M10	BLQ	BLQ	1.8
M11	3.6	0.6	ND
M12	<1.4	ND	6.5
M13	ND	ND	2.9
M14	<1.6	BLQ	8.7
M15	2.2	<0.2	2
Total % dose	-	29.1[a]	49.2[a]

[a] Total of the mean % of dose values for excreted metabolites

BLQ　Below the limit of quantitation

ND　Not detected

図 3　　ヒトにおける推定代謝経路



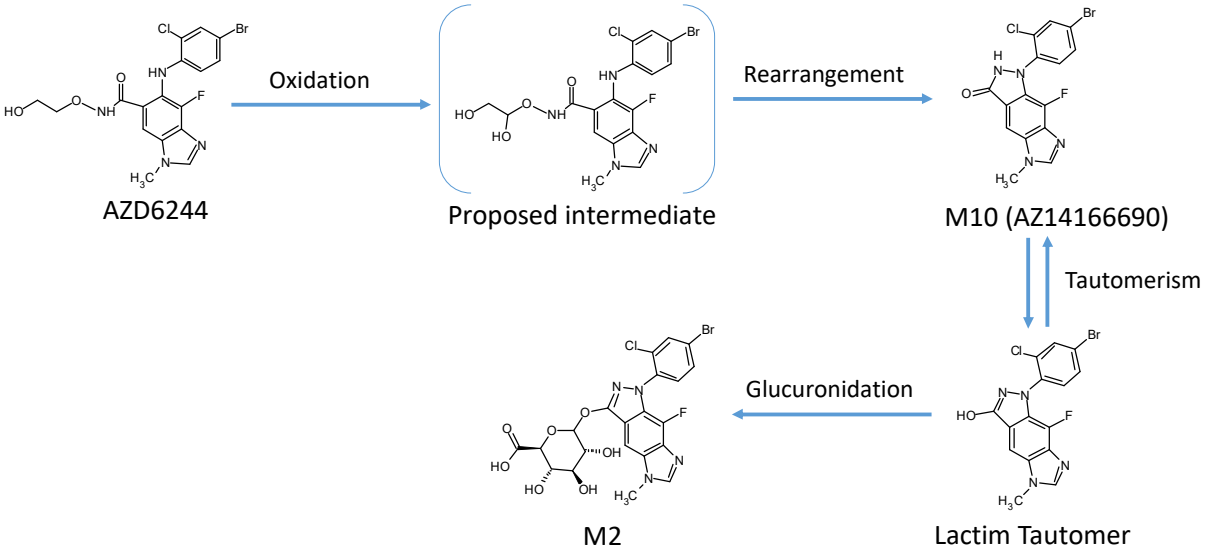
Square brackets indicate matrices in which metabolite was detected. Values in parentheses indicate mean percentage dose excreted as each metabolite.
* Plasma values indicate percentage chromatogram only. No value following matrix indicates unquantifiable metabolite in this matrix.
Pathway enzymes indicated over arrows are derived from *in vitro* studies referenced in this document.

2.6.4.5.3　*In vitro* 及び *in vivo* 代謝の要約

[^{14}C]-セルメチニブを用いたヒトマスバランス試験で血漿中の主代謝物は 2-amu 少ないアミド体のグルクロン酸抱合体（M2）と同定された。M2 の構造は初期の *in vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験では特定していなかったが、これら試験でみかけの質量が同じ代謝物が認められ、脱フルオロ水酸化アミド体のグルクロン酸抱合体（肝細胞を用いた試験 KMN011 の Peak D、2.6.4.5.1.1 項参照）と報告した。初期試験の報告を確認するため、ラット及びヒト肝細胞とのインキュベーション試料、並びにセルメチニブ経口投与後のラット及びマウス血漿試料中のセルメチニブ及び代謝物を UPLC-UV-MS^n で分析した。精密な質量分析及び NMR 測定により代謝物を同定した。

ヒトマスバランス試験における血漿中主代謝物 M2（図 3）は、ラット及びヒト肝細胞とのインキュベーション試料、並びにラット及びマウス血漿試料中に認められた。これら試料中に、初期の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で報告された M2 とみかけの質量が同じ脱フルオロ水酸化アミド体のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。これらの結果から、初期の試験で報告した代謝物構造（試験 KMN011 の Peak D、試験 KMR009 及び試験 KMX013 の代謝物 P7）は誤っていたことが確認された。その後に M2 はイミダゾインダゾール体 M10（AZ14166690）のグルクロン酸抱合体であり、AZ14166690 合成により確認された（試験 BE000726-98、図 4）。サルにおける試験（試験 KMP026）では、フッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物とイミダゾインダゾール体を区別できなかった。しかしながら、その後に実施した *in vitro* 試験 BE002560-24 により、ラット及びヒト肝細胞での代謝物同定の誤りの確認だけではなく、同じ同定の誤りがマウス、イヌ及びサル肝細胞でも確認された。マウス、ラット及びヒト肝細胞と同様にサル肝細胞でも M2 の生成が確認されたことから、サル血漿中にも M2 は存在することが示唆された。

図 4　　セルメチニブから M10 及び M2 への推定代謝経路



セルメチニブの代謝経路へのフッ素脱離の有無を確認するため、過去に報告されたフッ素脱離した代謝物についての同じ方法で再検討した。種々の動物種における *in vitro* 代謝試験（試験 KMN011）における Peak B（m/z 557：アミド体が N-脱メチル化、フッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体）の精密な質量分析結果は、初期試験で報告した代謝物構造と一致しなかった。その後に実施したラット及びヒト肝細胞とのインキュベーション試験（試験 BE000898-44）では、m/z 556.9857 の代謝物が認められ、この代謝物は 2-amu 少ない N-脱メチル

化アミド体のグルクロン酸抱合体（M2）に相当した。しかしながら、雌雄ラットの血漿中には、アミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物及び 2-amu 少ないアミド体（M10）の両方が認められた（それぞれ m/z 394.9904 及び m/z 394.9707）。これらの結果から、少なくともラットでは 2 つの代謝経路の存在が示唆された。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 排泄経路及び排泄量を検討した試験

排泄試験は無処置ラット、胆管カニューレを施したラット、サル及びマウスで実施した。全ての動物種で主な排泄経路は糞中であり、尿中排泄は少なかった（表 38）。静脈内投与後に高い糞中排泄率が認められ、胆汁中排泄が主な経路であることが示唆され、胆管カニューレを施したラットで胆汁中排泄が確認された。呼気中に放射能の排泄は検出されず、放射能標識位置は代謝的に安定な部位であることが示された。マウス及びラットにおける排泄は速やかで、投与放射能の大部分は 48 時間以内に回収された。サルでは、経口及び静脈内投与後共に、放射能の排泄時間は長く、投与後 72～96 時間及び 96～120 時間の回収期間にそれぞれ投与放射能量の約 3%及び約 1%が回収された。

表 38 排泄試験における[^{14}C]-セルメチニブ由来放射能の回収率

			Mean radioactivity (% of dose)					
Species	Route (sex)	Dose (mg/kg)	Faeces	Urine	Carcass	Bile	Cagewash	Total
Rat (n=3)	Oral (m)	10	91.8	9.3	0.1	NA	2.8˚	104
	Oral (f)	10	101.6	4.9	0.1˚	NA	1.5˚	108
	i.v. (m)	1	81.3	18.5	0.4	NA	1.8	102
	i.v. (f)	1	87.3	14.7	0.2˚	NA	1.9˚	104
	Oral BDC (m)	10	78.0	5.3	0.2	23.8	0.4	108
Monkey (n=3)	Oral (m)	5	67.1	22.8	NA	NA	7.1˚	97.0
	i.v. (m)	1	42.4	28.7	NA	NA	8.1	81.1
Mouse (n=3)	Oral (m)	20	65.4	5.0	NQ	NA	14.7˚	85.1
	Oral (f)	20	54.0	11.1	0.2	NA	16.8	82.2
	i.v. (m)	2	73.2	10.3	0.1	NA	7.7˚	91.3
	i.v. (f)	2	69.4	9.2	NQ	NA	12.4˚	91.0

BDC Bile duct cannulated
NA Not available
NQ Not quantifiable
˚ Mean value includes some data < 30dpm of background

2.6.4.6.1.1 マウス（試験 KMM055）

概要表は 2.6.5.13A を参照。

試験 KMM055 では、マウス（雌雄各 6 例）に[^{14}C]-セルメチニブを単回経口（20 mg/kg）及び静脈内（2 mg/kg）投与後の放射能の排泄について検討した。投与後 168 時間まで放射能の尿及び糞中排泄を測定した。静脈内投与では雌雄各 1 例で投与後 24 時間までの呼気中排泄についても

測定した結果、呼気中排泄は投与量の 1%未満であり、放射能標識位置は代謝的に安定な部位であることが示された。表 39 に放射能回収率を要約する。

マウスにおける主排泄経路は、経口及び静脈内投与のいずれの場合も糞中であり、胆汁中排泄が重要な消失経路であることが示唆された。

表 39　　マウスに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口及び静脈内投与後 168 時間の放射能回収率

Sample	Oral dose 20 mg/kg		Intravenous dose 2 mg/kg	
	Male	Female	Male	Female
Urine	5.0 ± 0.68	11.1 ± 2.19	10.3 ± 2.11	9.2 ± 2.77
Faeces	65.4 ± 3.68	54.0 ± 4.67	73.2 ± 3.67	69.4 ± 4.26
Cage wash	14.7 ± 1.80	16.8 ± 2.32	7.7 ± 1.42	12.4 ± 1.03
Total	85.1 ± 2.86	82.2 ± 3.74	91.3 ± 4.22	91.0 ± 3.24

n = 6/sex/dose, mean ± SE, expressed as % administered dose

経口投与後、放射能の大部分は投与後 48 時間以内に回収され、平均回収率は雄で約 74%、雌で約 70%であった。静脈内投与後も放射能の大部分は投与後 48 時間以内に回収され、平均回収率は雄で約 84%、雌で約 87%であった。

経口投与後の放射能回収率は静脈内投与後に比べて低かったが、屍体及び消化管内容物の測定から投与放射能の排泄は投与後 168 時間以内に完了し、回収率が低かった要因は糞の回収が不完全であったためと考えられた。

経口投与後に放射能は速やかに吸収され、血漿中放射能濃度は雄で投与後 1 時間、雌で投与後 0.5 時間に最高値を示し、投与後 4 時間で概ね半減した。放射能は血球より血漿に多く分布し、血漿：血球の濃度比は平均約 3～5 であった。

2.6.4.6.1.2　　ラット（試験 KMR006）

概要表は 2.6.5.13B を参照。

試験 KMR006 では、ラットに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口（10 mg/kg）及び静脈内（1 mg/kg）投与後の放射能の排泄について検討した。

経口投与後の放射能総回収率は約 106%であった（表 40）。主排泄経路は糞中であり、糞中排泄率は雄で 91.8%、雌で 101.6%であった。尿中排泄率は相対的に低く、雄で 9.3%、雌で 4.9%であった。放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間以内の放射能回収率は雄で約 98%、雌で約 104%であった。

静脈内投与後の放射能総回収率は約 103%であった（表 40）。主排泄経路は糞中であり、糞中排泄率は雄で 81.3%、雌で 87.3%であった。尿中排泄率は、雄で 18.5%、雌で 14.7%であった。放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間以内の放射能回収率は雌雄共に約 98%であった。

表 40　　ラットに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口及び静脈内投与後 168 時間の放射能回収率

Sample	Oral dose 10 mg/kg		Intravenous dose 1 mg/kg	
	Male	Female	Male	Female
Urine	9.3 ± 0.4	4.9 ± 0.7	18.5 ± 2.2	14.7 ± 2.6
Faeces	91.8 ± 2.4	101.6 ± 1.9	81.3 ± 2.5	87.3 ± 2.4
Exp air	0.0[a]	0.0[a]	0.0 [a]	0.0 [a]
GI tract	0.0	0.0 [a]	0.0	0.0
Carcass	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1 [a]	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0 [a]
Total	104.1 ± 1.4	108.2 ± 0.8	102.2 ± 1.3	104.1 ± 1.0

Total includes cage wash, n = 3/sex/dose, mean ± SE, expressed as % administered dose
a　Mean includes results calculated from data less than 30 dpm above background

投与経路に関わらず排泄経路及び排泄率に性差は認められなかった。投与後 168 時間の屍体残存放射能は経口及び静脈内投与後共にわずかであった。放射能は呼気中に排泄されず、放射能標識位置は代謝的に安定な部位であることが示された。

胆管カニューレを施したラットに経口投与した場合、放射能の主排泄経路は糞中（平均 78.0%）であり、胆汁及び尿中への排泄率はそれぞれ平均 23.8%及び 5.3%であった。胆汁及び尿中放射能排泄率、並び屍体放射能残存率から推定した経口投与後の吸収率は約 29%であった。

血液中放射能は主に血漿分画に分布した。血液：血漿の濃度比は経口及び静脈内投与後でそれぞれ 0.553～0.616 及び 0.480～0.579 であった。経口及び静脈内投与後の全評価時点で血漿中放射能の大部分がセルメチニブであり、循環血液中の代謝物は微量であることが示された。

2.6.4.6.1.3　　サル（試験 KKP033/KPP033）

概要表は 2.6.5.13C を参照。

試験 KKP033/KPP033 では、雄サルに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口（5 mg/kg、硫酸塩）及び静脈内（1 mg/kg、遊離塩基）投与後の放射能の排泄について検討した（表 41）。

経口投与後の主排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間までの糞中排泄率は 67.1 ± 2.6%であった。尿中排泄率は 22.8 ± 1.1%であった。投与後 168 時間までの放射能総回収率は 97.0 ± 1.3%であった。放射能の排泄時間は長く、投与後 72～96 時間及び 96～120 時間の回収期間にそれぞれ投与放射能量の約 3%及び約 1%が回収された。

静脈内投与後の主排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間までの糞中排泄率は 42.4 ± 3.0%であった。尿中排泄率は 22.8 ± 1.1%であった。投与後 168 時間までの放射能総回収率は 81.1 ± 3.9%であった。放射能の排泄時間は長く、投与後 72～96 時間及び 96～120 時間の回収期間にそれぞれ投与放射能量の約 4%及び約 2%が回収された。

表 41　　雄サルに[^{14}C]-セルメチニブを単回経口及び静脈内投与後 168 時間の放射能回収率

Sample	Oral dose 5 mg/kg	IV dose 1 mg/kg
Urine	22.8 ± 1.1	28.7 ± 2.9
Faeces	67.1 ± 2.6	42.4 ± 3.0
Cage wash	7.1 ± 2.7	10.0 ± 1.7
Total	97.0 ± 1.3	81.1 ± 3.9

Total includes cage wash and cage debris, n = 3/dose, mean ± SE, expressed as % administered dose

2.6.4.6.2 胆汁中排泄（試験 KMR006）

概要表は 2.6.5.13B を参照。

試験 KMR006 では、胆管カニューレを施したラットに[^{14}C]-セルメチニブ（10 mg/kg）を単回経口投与後の放射能の排泄について検討した。

放射能の主排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間までの糞中排泄率は投与量の 78.0 ± 3.7%であった。胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ 23.8 ± 2.6%及び 5.3 ± 1.0%であった。屍中残存率は 0.2 ± 0.1%であった。投与後 48 時間までの放射能総回収率は 107.8 ± 0.9%であった。胆汁及び尿中放射能排泄率、並び屍体放射能残存率から推定した経口投与後の吸収率は平均 29%であった。

2.6.4.6.3 乳汁移行（試験 20082138）

概要表は 2.6.5.13D を参照。

試験 20082138 でマウスにおける乳汁移行を検討した。妊娠授乳期の雌 CD-1 マウスにセルメチニブを反復経口投与し、母動物及び出生児（雌雄）から得られた血漿及び乳汁を試料として、セルメチニブ及び N-脱メチル体（M8）の濃度を測定した。セルメチニブを妊娠 6 日から授乳 15 日に 0、5、12.5、25、40 及び 75 mg/kg BID で反復投与し、妊娠 16 日から授乳 15 日に 75 mg/kg BID で反復投与した。さらに別の低用量（12.5 mg/kg BID）を妊娠 16 日から授乳 15 日に BID で反復投与した。授乳 14 日の母動物（F0）において、その日の 1 回目投与後 2 時間に乳汁を採取し、授乳 15 日の投与後 0 及び 2 時間に母動物（F0）の血液を採取した。また、母動物と同じ時点において、出生児（F1）の血液を同腹児ごとに採取した。試験結果を表 42、表 43 及び表 44 に要約する。

表 42　　授乳 15 日の母動物（F0）における血漿中濃度

Dose mg/kg (BID)	0	5	25	40	75	0	12.5
Selumetinib (µg/mL)							
Predose	BLQ	0.03	0.22	1.36	0.49	BLQ	0.08
2h post dose	BLQ	3.45	17.12	NS	NS	BLQ	6.82
N-desmethyl selumetinib (µg/mL)							
Predose	BLQ	0.02	0.06	0.21	0.08	BLQ	0.44
2h post dose	0.004	0.96	3.30	NS	NS	BLQ	1.62

BLQ　Below limit of quantitation
NS　No sample collected

表 43　　授乳 15 日の出生児（F0）における血漿中濃度

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
Selumetinib (µg/mL)							
Predose	BLQ	0.07	0.21	NC	NC	BLQ	0.24
2h post dose	BLQ	0.05	0.56	NC	NC	BLQ	0.25
N-desmethyl selumetinib (µg/mL)							
Predose	BLQ	0.08	0.16	NC	NC	BLQ	0.17
2h post dose	BLQ	0.08	0.26	NC	NC	BLQ	0.22
Maternal / pup ratio							
Selumetinib							
Predose	NA	0.778	1.51	NC	NC	NA	0.73
2h post dose	NA	51.1	54.8	NC	NC	NA	35.6
N-desmethyl selumetinib							
Predose	NA	0.24	0.89	NC	NC	NA	0.30
2h post dose	NA	13.1	17.7	NC	NC	NA	7.96

BLQ Below limit of quantitation
NA Not applicable
NC Not collected – females did not deliver a litter

表 44　　授乳 14 日の母動物（F0）における乳汁中濃度

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
Selumetinib (µg/mL)							
2h post dose	BLQ	2.33	11.76	NC	NC	BLQ	7.23
N-desmethyl selumetinib (µg/mL)							
2h post dose	BLQ	2.01	7.50	NC	NC	BLQ	3.82
Plasma / Milk ratio							
Selumetinib	NA	1.46	1.05	NC	NC	NA	0.74
N-desmethyl selumetinib	NA	0.36	0.43	NC	NC	NA	0.96

BLQ Below limit of quantitation
NA Not applicable
NC Not collected – females did not deliver a litter

出生児の血漿中にはセルメチニブ及び N-脱メチル体が検出され（表 43）、母乳の摂取を介してセルメチニブ及び N-脱メチル体が出生児に移行したと推察された（表 44）。また、セルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿／乳汁中濃度比は、検討した用量範囲で同程度の値であった。

2.6.4.7　　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　　薬物相互作用結果の評価

セルメチニブが相互作用薬及び被相互作用薬となる可能性を *in vitro* で評価した。*In vitro* 薬物相互作用試験の結果解釈に用いた臨床における定常状態の C_{max}（0.869 µg/mL = 1.9 µM）は、日本人 NF1 小児患者におけるセルメチニブの推奨用量 25 mg/m^2 BID で得られた値である

（D1346C00013 試験）。なお、体表面積 1.90 m^2 以上の患者の用量は一律 50 mg BID（用量上限）である（臨床概要 2.7.2 項を参照）。この C_{max} はセルメチニブの血漿蛋白結合率 98.4%評価時の検討濃度範囲内（0.1～30 μg/mL）にあり（2.6.4.4.1 項）、血漿蛋白への非結合率 1.6%より定常状態の非結合形 C_{max} 0.030 μM を算出した。D1346C00013 試験で N-脱メチル体の定常状態の C_{max} は 40.9 ng/mL（= 0.092 μM、非結合形 C_{max} 0.002 μM）であった。

In vitro 薬物相互作用試験の結果は、薬物相互作用の検討に関するガイドライン（EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018）に記載の基準に従い評価した。セルメチニブ 50 mg の溶解度及びバイオアベイラビリティを完全と仮定し、$[I_{gut}]$、$[I_{in\ max}]$、$[I_{in\ free}]$、非結合形 C_{max} の 50 倍値及び $[I_{in\ free}]$の 25 倍値を算出した。算出したパラメータを表 45 に要約する。

表 45　　薬物相互作用評価に用いたパラメータ

Dose (mg)	Plasma C_{max} (μg/ml)	$[I_{max}]$ Plasma C_{max} (μM)	Fraction unbound (%)	$[I_{maxu}]$ Unbound C_{max} (μM)	$[I_{in\ max}]$ (μM)	$[I_{in\ free}]$ (μM)	50 x unbound C_{max} (μM)	25 x $[I_{in\ free}]$ (μM)	$[I_{gut}]$ (μM)	0.1 x $[I_{gut}]$ (μM)
50	0.869	1.9	1.6	0.030	8.88	0.142	1.5	3.55	437	43.7

$[I_{max}]$ Maximum plasma concentration C_{max} at 50 mg dose of selumetinib
$[I_{maxu}]$ Maximum unbound plasma concentration at 50 mg dose of selumetinib
$[I_{gut}]$ Maximum intestinal concentration when 50 mg dose is in 250 mL intestinal fluid
$[I_{in\ max}]$ Maximum total liver inlet concentration
$[I_{in\ free}]$ Maximum unbound liver inlet concentration

2.6.4.7.2　CYP による代謝

2.6.4.7.2.1　セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種（試験 ADME-AZS-Wave3-150302、試験 ADME-AZS-Wave3-150422、試験 110331_CRP_kmnm633、試験 BE000021-21、試験 BS001696-61 及び試験 KMN045）

概要表は 2.6.5.15G、2.6.5.15I、2.6.5.15N、2.6.5.15R 及び 2.6.5.15Q を参照。

セルメチニブの代謝に関与する CYP 分子種について検討するため、10 種類のヒト CYP 発現系を用い、各 CYP 分子種のセルメチニブ代謝への相対的寄与を評価した（試験 ADME-AZS-Wave3-150302）。固有クリアランスの相対的な比較に基づき、代謝されたセルメチニブの総量に対する各 CYP 分子種の寄与率を表 46 に要約した。N-脱メチル体（M8）及びアミド体（M14）の代謝に関与する CYP 分子種の寄与率もそれぞれ試験 ADME-AZS-Wave3-150422 及び試験 110331_CRP_kmnm633 で検討し（それぞれ 2.6.4.7.2.2 項及び 2.6.4.7.2.3 項参照）、結果を表 46 に要約した。

表 46　　セルメチニブ、N-脱メチル体及びアミド体の代謝に関与する各 CYP 分子種の寄与率

	% Total contribution based on CL_{int}[a]									
	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4	CYP 3A5
Selumetinib	0.274	NC	NC	NC	1.14	1.45	NC	0.622	88.5	8.05
N-desMe selumetinib	2.15	NC	0.047	0.070	1.35	0.672	NC	NC	89.1	6.59
Selumetinib amide	28.7	NC	NC	1.3	5.3	4.1	NC	NC	60.5	NC

[a] Relative contribution is for these isoforms only, calculated using inter-system extrapolation factors (ISEFs) and relative abundance factors.

NC not measured or CL_{int} not calculated (Turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at last time point was ≥ 80%).

セルメチニブの代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、セルメチニブの第一相代謝への寄与率は 88.5%であった。CYP1A2、2C9、2C19、2E1 及び 3A5 も少し代謝に関与した（寄与率 10%以下）。この試験系で CYP2A6、2B6、2C8 及び 2D6 によるセルメチニブの代謝は認められなかった。なお、各 CYP 分子種の代謝への寄与率は本試験で検討した 10 種類の CYP 分子種内での相対的な寄与率である。同様の結果が試験 BS001696-61 でも得られた。試験 BS001696-61 ではセルメチニブの消失に加え、N-脱メチル体（M8）及びイミダゾインダゾール体（M10、ヒトの主なグルクロン酸抱合体 M2 の中間体）の生成についてもモニターした。M10 生成には CYP3A4 及び 3A5 のみ関与し、M8 生成には主に CYP2C19 が関与し、CYP1A2、2A6 及び 2C9 も少し関与した。概してセルメチニブが CYP 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る。しかしながら、セルメチニブの曝露量は強い CYP 阻害薬又は誘導薬との併用で影響を受ける可能性がある。

セルメチニブの代謝でグルクロン酸抱合は重要な役割を担うため、CYP 及び UGT の寄与率をそれぞれ試験 BE000021-21 及び試験 KMN045 で検討した。CYP 又は UGT の非特異的阻害薬存在下でセルメチニブ（5 μM）とヒト肝細胞をインキュベーションし、固有クリアランスを算出した。CYP の非特異的阻害薬 1-アミノベンゾトリアゾール存在下の固有クリアランスは、阻害薬非存在下（対照）に比べ 56%低下した。また、ケトコナゾール（CYP3A4/5 阻害薬、グルクロン酸抱合も阻害）及びチクロピジン（CYP2C19 阻害薬、2D6 及び 1A2 も阻害）存在下で、固有クリアランスはいずれも 46%低下した。この結果は、[^{14}C]-セルメチニブを CYP2C19 発現系とインキュベーションした試験の結果（表 35、試験 KMN012）、CYP2C19 の M8 生成への関与（試験 BS001696-61）及び臨床試験でセルメチニブの曝露量が CYP2C19 阻害薬併用で影響を受けたこと（臨床概要 2.7.2 項を参照）と一貫する結果であった。しかしながら、セルメチニブの代謝に対する CYP2C19 の寄与率は CYP3A4/5 に比べて相対的に低いと考えられた。

UGT の非特異的阻害薬サリチルアミド存在下のインキュベーションでグルコース抱合体の生成が阻害され、固有クリアランスは 29%低下した。この結果は、[^{14}C]-セルメチニブを投与したヒトマスバランス試験でセルメチニブの代謝にグルクロン酸抱合が重要で、グルクロン酸抱合体は血漿中総放射能の 37%であったことと一貫する結果であった。概してセルメチニブは CYP 及び UGT を含む多様な経路で代謝されると考えられ、このためヒトにおけるセルメチニブの曝露量にばらつきがあり、また外的要因によるクリアランス変化が大きくないと考えられる。

2.6.4.7.2.2　N-脱メチル体の代謝に関与する CYP 分子種

概要表は 2.6.5.15R を参照。

N-脱メチル体（M8）の代謝に関与する CYP 分子種の寄与率をヒト CYP 発現系（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5）を用いて検討した（表 46）。

N-脱メチル体の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、代謝への寄与率は 89.1%であった。CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A5 も N-脱メチル体の代謝に少し関与し、寄与率はそれぞれ 2.15%、1.35%、0.672%及び 6.59%であった。CYP2D6 及び 2C8 の関与もわずかに認められたが、固有クリアランス値は非常に低く（それぞれ 0.01 未満及び 0.01 μL/min/pmol CYP）、寄与率はそれぞれ 0.05%未満及び 0.07%であった。この試験系で CYP2B6、2D6 及び 2E1 による N-脱メチル体の代謝は認められなかった。試験 BS001696-61 では、M8 の CYP による代謝の約 93%が CYP3A4 で、他に CYP3A5、1A2、2C9 及び 2C19 も関与するとの結果が得られており、本試験と合致する結果であった。N-脱メチル体の代謝への CYP 寄与はセルメチニブと同程度であった。

2.6.4.7.2.3　アミド体の代謝に関与する CYP 分子種

概要表は 2.6.5.15Q を参照。

アミド体（M14）の代謝に関与する CYP 分子種の寄与率をヒト CYP 発現系（CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）を用いて検討した（表 46）。

アミド体の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であり、代謝への寄与率は 60.5%であった。CYP1A2、2C9、2C19 及び 2C8 もアミド体の代謝に少し関与し、寄与率はそれぞれ 28.7%、5.3%、4.1%及び 1.3%であった。この試験系で CYP2D6 によるアミド体の代謝は認められなかった。

アミド体の代謝に関与する主な CYP 分子種はセルメチニブと同様に CYP3A4 であったが、セルメチニブに比べ CYP1A2、2C9 及び 2C19 は相対的に高い寄与率を示した。

2.6.4.7.2.4　セルメチニブの代謝に関与する UGT 分子種（試験 KMN045 及び試験 BS000901-98）

概要表は 2.6.5.15I 及び 2.6.5.15V を参照。

セルメチニブの直接グルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種について検討するため、9 種類のヒト UGT 発現系（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）を用い、[^{14}C]-セルメチニブの *in vitro* 代謝試験を実施した（試験 KMN045）。

[^{14}C]-セルメチニブと UGT1A1 及び 1A3 のインキュベーションで未変化体に対するグルクロン酸抱合体が 1 種類認められ、生成量はそれぞれ未変化体の約 51%及び約 23%であった。他の UGT 分子種では対照試料中に存在しない代謝物ピークは検出されなかった。

本試験は、セルメチニブの第一相酸化的代謝物の抱合体生成ではなく、セルメチニブ未変化体の抱合体生成に関与する UGT を検討するために実施した。この試験では認められたグルクロン酸抱合がヒトマスバランス試験における M4 及び M7 に対応するかどうかは確認できなかった。

ヒト血漿中の主代謝物はイミダゾインダゾール体 M10（AZ14166690）のグルクロン酸抱合体 M2 であり、M10 のグルクロン酸抱合に関与する UGT を 7 種類のヒト UGT 発現系（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7 及び 2B15）を用いて検討した（試験 BS000901-98）。M10 は以下の複数の UGT 分子種の基質であった：UGT1A1 (24%)、1A3 (1.2%)、1A4 (<0.1%)、1A6 (1.9%)、1A9 (5.0%)、2B7 (21%)及び 2B15 (47%)。

2.6.4.7.2.5 セルメチニブによる直接的 CYP 阻害（試験 KMX010、試験 ADME-AZS-Wave3-150511 及び試験 ADME-AZS-Wave3-150512）

概要表は 2.6.5.15J、2.6.5.15S 及び 2.6.5.15Y を参照。

試験 KMX010 では、セルメチニブ（0.05～50 μM）の直接的 CYP 阻害について、主要なヒト CYP 分子種（CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）の酵素活性を指標にヒト肝ミクロソームを用いて検討した。セルメチニブは CYP1A2、2C8、2C19、2D6 及び 3A4 に対してほとんど又は全く阻害作用を示さなかったが、CYP2C19 には弱い阻害作用（IC_{50} 値 44.7 μM）を示した。

試験 ADME-AZS-Wave3-150511 及び試験 ADME-AZS-Wave3-150512 もヒト肝ミクロソームを用いた検討であり、セルメチニブ（0.233～70 μM）は CYP2C9（基質ジクロフェナク、IC_{50} 値 52.1 μM）、2D6（基質ブフラロール、IC_{50} 値 45.3 μM）及び 2B6（基質ブプロピオン、IC_{50} 値 53.1 μM）に対して弱い阻害作用を示した。検討した最高濃度（70 μM）で CYP1A2、2C8、2C19 及び 3A4/5 に弱い阻害作用（50%未満）を示したが、IC_{50} 値を十分に評価できなかった（IC_{50} 値は 70 μM 超）。セルメチニブは検討濃度範囲で CYP2A6 及び 2E1 を阻害しなかった。

試験 ADME-AZS-Wave3-150511 及び試験 ADME-AZS-Wave3-150512 で得られたセルメチニブによる CYP3A4/5 阻害結果（それぞれ基質ミダゾラム及びニフェジピン）を、消化管内の CYP3A4/5 阻害で生じる薬物相互作用の臨床的影響を評価するため、70 μM より高濃度の阻害を外挿することで CYP3A4/5 に対する IC_{50} 値を推定した。

表 47 に試験 ADME-AZS-Wave3-150511 及び試験 ADME-AZS-Wave3-150512 で得られたセルメチニブの CYP 阻害結果を示す。

表 47　　セルメチニブによる CYP 阻害の平均 IC_{50} 値（単位 μM）

Parameter	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2B6	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4[1]	CYP 3A4[2]
IC_{50} selumetinib	>70	NI	>70	52.1	>70	53.1	45.3	NI	99.8*	105*
K_i[a]	NA	NA	NA	26.1	NA	26.6	22.7	NA	49.9*	52.5*
% inhibition[b]	24.6	NA	27.2	NA	25.2	NA	NA	NA	41.3	34.9
R_1	NA	NA	NA	1.00	NA	1.00	1.00	NA	NA	NA
R_{1gut}	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9.8*	9.3*
R_{imax}	NA	NA	NA	0.001	NA	0.001	0.001	NA	NA	NA

[a] estimated K_i=IC_{50}/2 as probe substrates at about K_m

[b] % inhibition at the maximum assay concentration where no IC_{50} obtained

1 CYP3A4 nifedipine substrate site

2 CYP3A4 midazolam substrate site

* Values are estimates based on extrapolated IC_{50} data

NA not assessed, no inhibition observed over the concentration range of the assay (up to 70 μM)

NI no inhibition observed over the concentration range of the assay (up to 70 μM)

$R_1 = 1+[I_{maxu}]/K_i$, where I_{maxu} is the unbound plasma C_{max}　FDA and MHLW criteria ≥ 1.02 indicates DDI risk cannot be excluded.

$R_{1gut} = 1+[I_{gut}]/K_i$, where: I_{gut} is the estimated maximal gut lumen concentration, FDA and MHLW criteria ≥ 11 indicates DDI risk cannot be excluded.

$R_{imax} = [I_{maxu}]/K_i$, where I_{maxu} is the unbound plasma C_{max}　EMA criteria ≥ 0.02 indicates DDI risk cannot be excluded.

薬物相互作用の検討に関するガイドライン（EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018）に記載の基準に照らし、セルメチニブ 50 mg 経口投与後の血漿中濃度では CYP 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

セルメチニブ（0.233～70 μM）によるミダゾラム水酸化及びニフェジピン酸化の阻害結果から外挿して得られた推定 IC_{50} 値はそれぞれ 105 μM 及び 99.8 μM であった。競合阻害と仮定して算出した K_i（$IC_{50}/2$）はそれぞれ 52.5 μM 及び 49.9 μM であった。

セルメチニブと CYP3A4/5 の基質を併用投与時の消化管での阻害の臨床的影響を式 $R_{1gut} = 1 + [I_{gut}]/K_i$ に従い評価した。$[I_{gut}]$（437 μM）及び上記 K_i 値（52.5 μM 及び 49.9 μM）から算出した R_{1gut} は 9.3 及び 9.8 であり、ガイドラインのカットオフ基準 11 より低値であるため、消化管の CYP3A4/5 阻害により臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いことが示唆された。

2.6.4.7.2.6　N-脱メチル体による直接的 CYP 阻害（試験 KMX015 及び試験 ADME-AZS-Wave3-150529）

概要表は 2.6.5.15K を参照。

薬物相互作用の検討に関するガイドライン（EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018）に記載の基準に基づき、AUC が未変化体の 25%未満の第一相代謝物は薬物相互作用のリスク評価が必要ないため、N-脱メチル体の薬物相互作用の検討は必須ではない。ヒトマスバランス試験で N-脱メチル体及び未変化体はそれぞれ血漿中総放射能の 2.9%及び 40.3%であった（表 37）。

D1346C00013 試験で日本人小児患者にセルメチニブ推奨用量投与時の N-脱メチル体の定常状態の C_{max} は 40.9 ng/mL（0.092 μM 、非結合形 C_{max} 0.002 μM）であり（2.6.4.7.1 項）、この値を用い、セルメチニブと同じ方法（2.6.4.7.2.5 項）で薬物相互作用のリスクについて評価した。

試験 KMX015 では、N-脱メチル体（0.05～50 μM）の直接的 CYP 阻害について、主要なヒト CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の酵素活性を指標にヒト肝ミクロソームを用いて検討した。また試験 ADME-AZS-Wave3-150529 では、30 μM 以下の N-脱メチル体で CYP2B6 についても検討した。表 48 に N-脱メチル体による直接的 CYP 阻害の結果を示す。

表 48　　N-脱メチル体による CYP 阻害の平均 IC_{50} 値（単位 μM）

Parameter	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 2C8	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 2B6	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 3A4[1]	CYP 3A4[2]
IC_{50} N-desmethyl selumetinib	18.9	>50	>50	>50	>50	>30	>50	>50	>26.3	NI
K_i[a]	9.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13.2	NA
% inhibition[b]	NA	6.1	37.7	44.4	42.6	41.0	30.0	27.4	NA	NA
R_1	1.00	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.00	NA
$R_{1\,gut}$	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA*	NA*
R_{imax}	<0.001	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<0.001	NA

[a] estimated K_i=IC_{50}/2 as probe substrates at about K_m

[b] % inhibition at the maximum assay concentration where no IC_{50} obtained

1　CYP3A4 testosterone substrate site

2　CYP3A4 midazolam substrate site

NA　not assessed, no inhibition observed over the concentration range of the assay (up to 50 μM and 30 μM for 2B6)

NI　no inhibition observed over the concentration range of the assay (up to 50 μM and 30 μM for 2B6)

$R_1 = 1+[I_{maxu}]/K_i$, where I_{maxu} is the unbound plasma C_{max}　FDA and MHLW criteria ≥ 1.02 indicates DDI risk cannot be excluded.

$R_{1\,gut} = 1+[I_{gut}]/K_i$, where: I_{gut} is the estimated maximal gut lumen concentration, FDA and MHLW criteria ≥ 11 indicates DDI risk cannot be excluded.　*It may be assumed that a metabolite has no gut lumen exposure.

$R_{imax} = [I_{maxu}]/K_i$, where I_{maxu} is the unbound plasma C_{max}　EMA criteria ≥ 0.02 indicates DDI risk cannot be excluded.

N-脱メチル体（0.05～50 μM）による CYP2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 に対して弱い阻害作用（対照の 50%未満）を示した。CYP1A2 及び 3A4（基質テストステロン）に対してはそれぞれ IC_{50} 値 18.9 μM 及び 26.3 μM で阻害した（表 48）。しかしながら、ヒトマスバランス試験で N-脱メチル体は血漿中総放射能の約 2.9%であり、薬物相互作用の検討に関するガイドライン（EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018）に記載の基準に基づき、N-脱メチル体による薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

2.6.4.7.3　時間依存的 CYP 阻害

2.6.4.7.3.1　セルメチニブ及び脱メチル体による時間依存的 CYP 阻害（試験 KMX010、試験 ADME-AZS-Wave3-150506、試験 BS002913-68 及び試験 KMX015）

概要表は 2.6.5.15J、2.6.5.15K、2.6.5.15T 及び 2.6.5.15Z を参照。

試験 KMX010 では、セルメチニブ（50 μM）とヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションし、CYP2D6 及び 3A4 の酵素活性を指標に時間依存的阻害を検討した。なお、CYP1A2、2C9 及び 2C19 では対照の時間依存的阻害薬（それぞれフラフィリン、チエニル酸及びチクロピジン）で変動が大きかった又は阻害がなかったため、セルメチニブとの比較ができなかった。本試験で、セルメチニブは CYP2D6 及び 3A4 に対して時間依存的阻害をほとんど又は全く示なかったため、セルメチニブがこれら CYP 分子種に対して臨床的に意義のある時間依存的阻害が生じる可能性は非常に低いと考えられた。対照で良い結果が得られなかった CYP 分子種では、CYP2C9 及び 2C19 に対して時間依存的阻害を示さず、CYP1A2 に対して弱い時間依存的阻害を示した。

試験 ADME-AZS-Wave3-150506 では、セルメチニブ（10 及び 50 μM）とヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションした結果、セルメチニブは CYP2C9、2D6 及び 3A4/5 に対して時間依存的阻害を示さず、CYP1A2 及び 2C19 に対して弱い時間依存的阻害を示した（それぞれ 31%及び 47%阻害）。

また試験 BS002913-68 では、セルメチニブ（10 及び 50 μM）とヒト肝ミクロソームをプレインキュベーションし、CYP2B6 酵素活性（ブプロピオン水酸化）及び 2C8 酵素活性（アモジアキン脱エチル化）を指標に時間依存的阻害を検討した。セルメチニブは CYP2C8 に対して時間依存的阻害を示なかった。CYP2B6 に対して 10 μM では時間依存的阻害を示なかったが、50 μM では弱い時間依存的阻害を示した（25.7%阻害）。

試験 KMX015 では、N-脱メチル体（50 μM）の CYP2D6 及び 3A4 に対する時間依存的阻害を検討した。N-脱メチル体は CYP3A4 に対して時間依存的阻害を示さず、CYP2D6 には弱い時間依存的阻害を示した。N-脱メチル体はヒトマスバランス試験で血漿中総放射能の約 3%であり（表 37）、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

2.6.4.7.3.2 ヒト肝ミクロソームにおけるセルメチニブの CYP1A2 及び 2C9 に対する K_I 及び k_{inact}（試験 ADME-AZS-Wave3-150511）

試験 ADME-AZS-Wave4-150511 では、セルメチニブ（1.85～150 μM）による CYP1A2（基質フェナセチン）及び 2C19（基質 S-メフェニトイン）の直接的阻害の測定法を改良した方法を用い、時間依存的阻害の可能性を評価した。時間依存的阻害に関するパラメータ K_{inact}、K_I 及び酵素分解の速度定数（K_{deg}）を表 49 に示す。

表 49 セルメチニブによる CYP1A2 及び CYP2C19 の時間依存的阻害に関するパラメータ

CYP enzyme	Probe substrate	K_I (μM)	K_{inact} (h^{-1})[a]	K_{deg} (hepatic) (h^{-1})[b]
CYP1A2	Phenacetin	15.2	0.00028	0.01925
CYP2C19	S-Mephenytoin	57.5	0.00038	0.0266

[a] Units converted from min^{-1} in ADME-AZS-Wave4-150511

[b] Human hepatic K_{deg} calculated from turnover half-life values from Yang et al 2008

Mean (n=2)

薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に従い、肝臓及び消化管内の CYP1A2 及び CYP2C19 の時間依存的阻害による併用薬曝露量への影響を評価した。時間依存的阻害の R 値は以下の式で表される（R 値のカットオフ基準は 1.25）：

$R= (k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$、ただし、$k_{obs}= k_{inact}\times 50\times[I]/(K_I+50\times[I])$

表 45 から 50×[I] = 1.5 μM（非結合形 C_{max} の 50 倍値）あるいは $[I_{gut}]$ = 437 μM（投与量/250 mL）を用いて算出した R 値を以下に示す：

CYP1A2；R= 1.001（肝臓）及び 1.014（消化管内）、CYP2C19；R= 1.000（肝臓）及び 1.013（消化管内）

薬物相互作用ガイドラインでは R 値が 1.25 未満であれば臨床薬物相互作用試験は不要とされており、CYP1A2 及び CYP2C19 の R 値はいずれも 1.25 未満であったため、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

2.6.4.7.3.3　ヒト肝ミクロソームにおけるセルメチニブの CYP2B6 に対する K_I 及び k_{inact}（試験 BS002913-81）

概要表は 2.6.5.15Z を参照。

セルメチニブによる CYP2B6 酵素活性（ブプロピオン水酸化）の時間依存的阻害に関するパラメータ K_I 及び k_{inact} を算出するため、ヒト肝ミクロソームを用いた検討を実施した。セルメチニブ（3～300 μM）とヒト肝ミクロソームをプレインキュベーション（時間 0、1、5、10、20 及び 30 分）して得られた CYP2B6 酵素活性の結果から K_I 及び k_{inact} を算出した。算出したパラメータを表 50 に要約する。

表 50　ヒト肝ミクロソームにおけるセルメチニブによる CYP2B6 の時間依存的阻害に関するパラメータ K_I 及び k_{inact}

Human CYP (substrate)	K_I (μM)	k_{inact} (min^{-1})
CYP2B6 (Bupropion)	36.2	0.0163
CYP2B6 (Bupropion)	36.0	0.0167
Mean	36.1	0.0165

セルメチニブによる CYP2B6 の時間依存的阻害は検討濃度 3～300 μM で認められ、時間依存的阻害に関するパラメータ K_I 及び k_{inact} はそれぞれ 36.1 μM 及び 0.0165 min^{-1} であった。

薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に記載の静的薬物速度論モデルに従い算出した AUCR は 1.11 であり、カットオフ基準 1.25 より低値であった。したがって、セルメチニブによる CYP2B6 の時間依存的阻害により、臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

2.6.4.7.4　CYP 誘導

2.6.4.7.4.1　セルメチニブによる CYP 誘導（試験 KMX042 及び試験 1408211）

概要表は 2.6.5.15L 及び 2.6.5.15O を参照。

試験 KMX042 はヒト肝細胞を用いた検討で、高濃度のセルメチニブ（10 及び 30 μM）でのみ CYP1A 及び 3A に対して弱い誘導作用が認められた。最大誘導作用は CYP1A 活性（オメプラゾールの 40.1%、$P < 0.05$）及び CYP3A 活性（リファンピシンの 30.4%、$P < 0.005$）でいずれもセルメチニブ 30 μM で認められた。CYP2C9 活性に対する有意な誘導作用は認められなかった（ドナー1 例由来の肝細胞でリファンピシンの 10%未満、$P > 0.05$）。CYP2C 及び 3A サブファミリーは同様の細胞内機序により酵素誘導され、また CYP3A と 2C の結果は良く対応するため（Sahi et al 2009）、追加の肝細胞を用いた CYP2C9 の誘導試験は必要ないと考えられた。

試験 1408211 は、ヒト初代培養肝細胞を用い、セルメチニブの CYP1A2、2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を検討した。各 CYP 分子種について mRNA 量の変化を定量的 RT-PCR 法で測定し、また酵素活性を測定することで誘導作用を評価した。CYP1A2 及び 2B6 については、セルメチニブ最大検討濃度 100 μM でも mRNA 量及び酵素活性に誘導は認められなかった。セルメチニブ濃度依存的な酵素活性の低下が、CYP1A2 では肝細胞 3 ロット中 3 ロット、CYP2B6 では肝細胞 3 ロット中 2 ロットで認められた。CYP3A4 の mRNA 量は肝細胞 3 ロット中 2 ロットで増加した（最大誘導はそれぞれ陽性対照の 8%及び 30%）。CYP3A4 の酵素活性の誘導は、セルメチニブ

最大検討濃度の肝細胞 3 ロット中 1 ロットでのみ認められ、最大誘導は 5.7 倍超（陽性対照の 16%）であった。これらは先の試験と一致した結果であった。

臨床試験において、セルメチニブ硫酸塩 25～100 mg をカプセル剤で投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量比例的に増加した（D1532C00005 試験）。また、血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータは単回投与後と反復投与後（Day 8、15 及び 22）で同様あり、1 日 2 回投与による累積は小さく、曝露量、クリアランス及び終末相の $t_{1/2}$ から酵素誘導は起こらずに定常状態に達したことが示唆された（臨床概要 2.7.2 項を参照）。

2.6.4.7.4.2 ヒト凍結肝細胞を用いたセルメチニブによる CYP3A4 誘導能評価（試験 IVAL1300-092920）

概要表は 2.6.5.15W を参照。

試験 IVAL1300-092920 では、ドナー2 例のヒト凍結肝細胞（HH1085 及び HH1103）を用い、セルメチニブの CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。得られた結果を薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に記載の Correlation 法（Fahmi and Ripp 2010）による RIS を用いて評価した。

2 ドナーにおける結果を用いて RIS を算出し、セルメチニブによるミダゾラム（CYP3A4 の典型基質）の薬物動態への臨床的影響を評価した。RIS は次式により算出した：$RIS = E_{max} * [I] / (EC_{50} + [I])$、ここで[I]は表 45 の$[I_{max,u}]$。

セルメチニブ及びリファンピシン（陽性対照：強い CYP3A4 誘導薬）について、誘導に関するパラメータ、算出した RIS 値、ミダゾラム AUC の予測減少率を表 51 に要約する。

表 51 ドナー2 例のヒト肝細胞（HH1085 及び HH1103）におけるセルメチニブ及び陽性対照リファンピシンの CYP3A4 mRNA 誘導パラメータ、RIS 値及びミダゾラム AUC 予測減少率

Treatment Article	HH1085				HH1103			
	EC_{50} (μM)	E_{max} (Fold Induction)	RIS	Estimated Midazolam AUC Decrease (%)	EC_{50} (μM)	E_{max} (Fold Induction)	RIS	Estimated Midazolam AUC Decrease (%)
Selumetinib	4.66	3.33	0.021	10.56	28.62	5.6	0.0059	10.06
Rifampicin	0.51	14.54	12.08	104.14	0.45	15.21	12.89	103.56

ミダゾラムは消化管及び肝臓の CYP3A4 で代謝されるため、セルメチニブ併用によるミダゾラムの薬物動態への影響を予測することは、消化管及び肝臓の両方における CYP3A4 誘導の評価となる。臨床用量 50 mg でのドナーHH1085 及び HH1103 における RIS 値はそれぞれ 0.021 及び 0.0059 であった。対応するリファンピシンの RIS 値は 12.08 及び 12.89 であった。セルメチニブによるミダゾラム AUC の予測減少率はドナーHH1085 及び HH1103 でそれぞれ 11%及び 10%であり、臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

2.6.4.7.4.3 セルメチニブの CYP 誘導による影響

セルメチニブは CYP3A4 の基質のため、強い CYP3A4 誘導薬による影響を受けると考えられる。健康男性被験者において、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導薬）の併用によりセルメチニブの AUC は約 50%低下した（D1532C00085 試験、臨床概要 2.7.2 項を参照）。

2.6.4.7.5 UGT 阻害（試験 8307137、試験 BS002913-69 及び試験 BS002913-80）

概要表は 2.6.5.15M 及び 2.6.5.15X を参照。

試験 8307137 では、ヒト肝ミクロソームを用い、セルメチニブによる UGT 分子種（UGT1A1 及び 2B7）の活性への影響を検討した。UGT1A1 活性はエストラジオールの 3-グルクロン酸抱合化、UGT2B7 活性は AZT の 5'-グルクロン酸化を指標とした。セルメチニブ（最大濃度 100 μM）とインキュベーション後、活性は弱く阻害されたが、IC_{50} は算出できなかった（100 μM 超）。セルメチニブの直接グルクロン酸化に関与する UGT 分子種による代謝は 2.6.4.7.2.4 項に記載した。

試験 BS002913-80 では、発現系を用い、セルメチニブ（0.3～300 μM）による UGT1A3（エストラジオール 3-グルクロン酸抱合化）、UGT1A4（トリフルオペラジン-N-D グルクロン酸抱合化）及び UGT1A6（7-HFC-グルクロン酸抱合化）の活性阻害を検討した。

試験 BS002913-69 では、ヒト肝ミクロソームを用い、セルメチニブ（0.3～300 μM）による UGT1A9（プロポフォールのグルクロン酸抱合化）の活性阻害を検討した。

検討濃度範囲でセルメチニブは 4 種の UGT 活性全てを 50%以上阻害した。得られた IC_{50} 値を表 52 に要約する。

表 52 セルメチニブによる UGT1A3、1A4、1A6 及び 1A9 の阻害

UGT isoform	IC_{50} (μM)
UGT1A3[a]	24.7
UGT1A4[a]	154
UGT1A6[a]	126
UGT1A9[b]	235

[a] Enzymes inhibition evaluated in recombinant expression assay format (BS002913-80)

[b] Enzyme inhibition evaluated in human liver microsomal assay format (BS002913-69)

セルメチニブは、UGT1A3、1A4、1A6 及び 1A9 の酵素活性を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 24.7 μM、154 μM、126 μM 及び 235 μM であった。

薬物相互作用ガイドライン（MHLW 2018）に基づいて R 値を算出し、セルメチニブが各 UGT 分子種を阻害する可能性を評価した。R 値は次式により算出した：$R = 1 + [I_{max,u}] / K_i$（カットオフ基準は 1.02）。最も低い IC_{50} 値 24.7 μM（UGT1A3）より算出した K_i は 12.35 μM（競合阻害と仮定し $K_i = IC_{50}/2$）であり、$[I_{max,u}] = 0.030$ μM（表 45）を用いた R 値は 1.002 と算出された。この R 値はカットオフ基準より低値であり、同じく UGT1A4、UGT1A6 及び UGT1A9 における R 値もカットオフ基準を下回ることから、セルメチニブがこれら UGT 分子種を阻害することで臨床的に意義のある相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

2.6.4.7.6 トランスポーターとの薬物相互作用

2.6.4.7.6.1 セルメチニブのトランスポーター基質評価（試験 KMN036、試験 BE000458-23、試験 15ASTRUKP1S5 及び試験 20AZTRP15）

概要表は 2.6.5.15A、2.6.5.15D、2.6.5.15U 及び 2.6.5.15AA を参照。

セルメチニブがトランスポーターMDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質となる可能性について検討した。以下に結果を要約する。

2.6.4.7.6.1.1　MDR1 の基質となる可能性

試験 KMN036 では、MDR1 発現 MDCKII 細胞を用い、セルメチニブ（1、10、25 及び 50 μM）の膜透過性及び efflux ratio を検討した。セルメチニブは MDR1（P-gp）の基質であり、MDCKII-corrected efflux ratio は 6.1～12.7 であった（MDR1 基質硫酸ビンブラスチンの efflux ratio 15.3 との比較により補正）。しかしながら、MDR1 典型阻害薬ベラパミルによるセルメチニブの基底膜側から頂端膜側への透過係数 $P_{app\ (b\text{-}a)}$の低下はわずかで、セルメチニブ及びベラパミルの MDR1 への結合部位は同じでないと考えられた。

同試験で MDR1 を発現させた昆虫の *Sf9* 細胞から単離した膜小胞とベラパミル（40 μM）をインキュベーションし、セルメチニブの存在下及び非存在下で ATPase 活性を測定した。ATPase 活性の増加はセルメチニブ（検討濃度 0～100 μM）の最高濃度でのみ認められ、セルメチニブの MDR1 に対する基質親和性は高くないことが示唆された。

したがって、セルメチニブは MDR1 の基質であるが、親和性は低いと考えられた。

2.6.4.7.6.1.2　BCRP の基質となる可能性

セルメチニブが BCRP の基質となる可能性を 2 試験（試験 KMN036 及び試験 BE000458-23）で検討した。

試験 KMN036 では、Transwell で培養したヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞の単層膜を用い、セルメチニブの双方向の輸送について検討した。またヒト BCRP 高発現の単離膜を用いた ATPase 活性測定により、ATPase に関連する BCRP 輸送へのセルメチニブの直接的な影響を検討した。

BCRP 発現 MDCKII 細胞におけるセルメチニブ（1、10、25 及び 50 μM）の膜透過性及び efflux ratio の結果から、セルメチニブは BCRP の基質であり、セルメチニブの MDCKII-corrected efflux ratio は 5.5～21.9 であった（BCRP 基質シメチジンの efflux ratio 13.9 との比較により補正）。BCRP 阻害薬 Ko143（5 μM）により $P_{app\ (b\text{-}a)}$は 47%～73%低下した。以上の結果からセルメチニブは BCRP の基質であることが示された。また BCRP の基底膜側の vanadate-sensitive ATPase 活性は、セルメチニブ（0.046～100 μM）と BCRP の典型基質スルファサラジン（10 μM）で同程度の増加を示し、セルメチニブは BCRP の基質であることを確認した。

試験 BE000458-23 では、Caco-2 細胞を用い、セルメチニブの BCRP を介した排出の濃度依存性を評価した。BCRP の選択的阻害薬ノボビオシン（100 μM）の存在下及び非存在下におけるセルメチニブ（53 及び 100 μM）の双方向の膜透過性及び efflux ratio の検討で、セルメチニブは検討した両濃度で膜透過が認められ（efflux ratio ≥3.7）、この膜透過は BCRP の選択的阻害薬の存在下で低下しなかった。したがって、この試験系で認められたセルメチニブの膜透過は BCRP を介した排出ではないことが示唆された。

2.6.4.7.6.1.3　OATP1B1 の基質となる可能性

試験 15ASTRUKP1S5 では、セルメチニブ（1.00～100 μM）を対照細胞又は OATP1B1 発現 HEK-293 細胞の単層膜とインキュベーションし、セルメチニブの取り込み速度を測定した。取り込み速度は対照及び OATP1B1 発現細胞で同程度であり、セルメチニブは OATP1B1 の基質ではないことが示された。

2.6.4.7.6.1.4　OATP1B3 の基質となる可能性

試験 15ASTRUKP1S5 では、セルメチニブ（1.00～100 μM）を対照細胞又は OATP1B3 発現 HEK-293 細胞の単層膜とインキュベーションし、セルメチニブの取り込み速度を測定した。取り込み速度は対照及び OATP1B3 発現細胞で同程度であり、セルメチニブは OATP1B3 の基質ではないことが示された。

2.6.4.7.6.1.5　OCT1 の基質となる可能性

試験 20AZTRP15 では、セルメチニブ（0.5～50 μM）を対照細胞又は OCT1 発現 HEK-293 細胞の単層膜とインキュベーションし、セルメチニブの取り込み速度を測定した。

本試験系では、対照細胞に比べて OCT1 発現 HEK-293 細胞のセルメチニブ濃度が 2 倍以上の場合に、OCT1 の基質の可能性ありとした（すなわちカットオフ基準は相対比で 2 倍以上）。検討した全ての条件で、対照ベクター及び OCT1 発現 HEK-293 細胞におけるセルメチニブ濃度の相対比は 0.98～1.22 であり、カットオフ基準の 2 倍未満であった。

また OCT1 の典型阻害薬ベラパミル（300 μM）又はピリメタミン（100 μM）の存在下で、セルメチニブ（1 及び 10 μM）の取り込みについても検討した。典型阻害薬の存在下でもセルメチニブ濃度の相対比は 0.83～1.17 であり、典型阻害薬の非存在下の相対比 0.98～1.22 と同程度であったことから、阻害薬によるセルメチニブ取り込みへの影響は認められなかった。

したがって、セルメチニブは OCT1 の基質ではないと考えられた。

2.6.4.7.6.2　肝取り込みトランスポーター阻害（試験 KMN078 及び試験 KMN079）

概要表は 2.6.5.15B 及び 2.6.5.15C を参照。

セルメチニブが肝取り込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を阻害する可能性について検討した。結果の概要を以下に示す。

2.6.4.7.6.2.1　OATP1B1 阻害

試験 KMN078 では、OATP1B1 発現 HEK-293 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による OATP1B1 典型基質[^{3}H]-エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体（0.05 μM）の取り込みへの影響を検討した。セルメチニブは[^{3}H]-エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込みを阻害し、対照に対する取り込み率はセルメチニブ濃度 0.3、1、3、10、30 及び 100 μM で、それぞれ 95.9%、85.2%、85.1%、49.4%、12.5%及び 1.7%であり、IC_{50} 値は 8.76 ± 1.74 μM であった（表 53）。2.6.4.7.6.3 項に結果の解釈を示す。

2.6.4.7.6.2.2　OATP1B3 阻害

試験 KMN079 では、OATP1B3 発現 HEK-293 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による OATP1B3 典型基質[^{3}H]-エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体（0.05 μM）の取り込みへの影響を検討した。セルメチニブは[^{3}H]-エストラジオール 17β-D-グルクロン酸抱合体の取り込みを阻害し、対照に対する取り込み率はセルメチニブ濃度 0.3、1、3、10、30 及び 100 μM で、それぞれ 97.9%、108.1%、92.9%、78.9%、28.1%及び 1.9%であり、IC_{50} 値は 19.0 ± 4.0 μM であった（表 53）。2.6.4.7.6.3 項に結果の解釈を示す。

2.6.4.7.6.2.3 OCT1 阻害

試験 KMN079 では、OCT1 発現 HEK-293 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による OCT1 典型基質[^{14}C]-臭化テトラエチルアンモニウム（5 μM）の取り込みへの影響を検討した。セルメチニブは[^{14}C]-臭化テトラエチルアンモニウムの取り込みを阻害せず、対照に対する取り込み率はセルメチニブ濃度 0.3、1、3、10、30 及び 100 μM で、それぞれ 110.8%、102.8%、108.7%、105.7%、132.1%及び 122.4%であった。2.6.4.7.6.3 項に結果の解釈を示す。

2.6.4.7.6.3 セルメチニブによる肝取り込みトランスポーター阻害の解釈

薬物相互作用の検討に関するガイドライン（EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018）では、肝取り込みトランスポーターに対する阻害作用に関して以下のように記載されている。

- EMA 2012：$K_i \geq 25 \times [I_{in\ free}]$ の場合、肝薬物トランスポーター阻害による臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低い。
- FDA 2017 及び MHLW 2018：$R=1+([I_{in\ max}] \times fu / IC_{50})$の算出式で $R \leq 1.1$ の場合、肝薬物トランスポーター阻害による臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低い。

$IC_{50} = K_i$ と仮定し、$25 \times [I_{in\ free}]$ の K_i に対する比及び R 値を表 53 に示す。ガイドラインの基準に従い、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害による臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

表 53 セルメチニブによる肝取り込みトランスポーター阻害

Transport protein	Test system	Probe substrate	IC_{50} (μM)[a]	IC_{50} / 25 x [$I_{in\ free}$][b]	R-value[c]
OATP1B1	HEK-293	[^{3}H]-estradiol glucuronide	8.76	2.47	1.02
OATP1B3	HEK-293	[^{3}H]-estradiol glucuronide	19.0	5.35	1.01
OCT1	HEK-293	[^{14}C]-TEA	none	NC	NC

[a] IC_{50} assumed to equal K_i

[b] EMA 2012: Clinically relevant inhibition of hepatic drug transporter unlikely when $K_i \geq 25 \times$ [Iin free].

[c] FDA 2017 and MHLW 2018: Clinically relevant inhibition of hepatic drug transporter unlikely when $R \leq 1.1$.

$R = 1 + (I_{in\ max} \times fu / IC_{50})$.

NC Not calculated

2.6.4.7.6.4 セルメチニブによる腎取り込みトランスポーター阻害（試験 KMN079 及び試験 13ASTRUKP7R7S11）

概要表は 2.6.5.15C 及び 2.6.5.15E を参照。

試験 KMN079 及び試験 13ASTRUKP7R7S11 で、セルメチニブが OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性について検討した。結果の概要を以下に示す。

2.6.4.7.6.4.1 OCT2 阻害

試験 KMN079 で、OCT2 発現 HEK-293 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による OCT2 典型基質[^{14}C]-メトホルミン（10 μM）の取り込みへの影響を検討した。セルメチニブは[^{14}C]- メトホルミンの取り込みを阻害し、対照に対する取り込み率はセルメチニブ濃度 0.3、1、3、10、30 及び 100 μM で、それぞれ 79.3%、92.1%、60.1%、41.5%、14.1%及び 4.9%であり、IC_{50} 値は 5.64 ± 2.32 μM であった。

2.6.4.7.6.4.2 OAT1 阻害

試験 KMN079 で、OAT1 発現 S2 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による OAT1 典型基質[^{3}H]-パラアミノ馬尿酸（1 μM）の取り込みへの影響を検討した。セルメチニブは[^{3}H]-パラアミノ馬尿酸の取り込みを阻害し、対照に対する取り込み率はセルメチニブ濃度 0.3、1、3、10、30 及び 100 μM で、それぞれ 90.5%、70.7%、41.9%、14.2%、1.0%及び 0.0%であり、IC_{50} 値は 2.14 ± 0.22 μM であった。

2.6.4.7.6.4.3 OAT3 阻害

試験 KMN079 で、OAT3 発現 S2 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による OAT3 典型基質[^{3}H]-硫酸エストロン（0.05 μM）の取り込みへの影響を検討した。セルメチニブは[^{3}H]-硫酸エストロンの取り込みを阻害し、対照に対する取り込み率はセルメチニブ濃度 0.3、1、3、10、30 及び 100 μM で、それぞれ 82.7%、39.5%、22.8%、2.7%、2.8%及び 0.0%であり、IC_{50} 値は 0.841 ± 0.178 μM であった。

2.6.4.7.6.4.4 MATE1 阻害

試験 13ASTRUKP7R7S11 で、MATE1 発現 HEK-293 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による MATE1 典型基質メトホルミン（50 μM）の取り込みへの影響を検討した。最大の阻害率は 76.2%（セルメチニブ濃度 100 μM）で、IC_{50} 値は 46.4 μM であった。

2.6.4.7.6.4.5 MATE2-K 阻害

試験 13ASTRUKP7R7S11 で、MATE2-K 発現 HEK-293 細胞を用い、セルメチニブ（0.3～100 μM）による MATE2-K 典型基質メトホルミン（50 μM）の取り込みへの影響を検討した。最大の阻害率は 58.2%（セルメチニブ濃度 100 μM）で、IC_{50} 値は 82.4 μM であった。

2.6.4.7.6.5 セルメチニブによる腎取り込みトランスポーター阻害の解釈

薬物相互作用の検討に関するガイドライン（EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018）では、腎取り込みトランスポーターに対する阻害作用に関して以下のように記載されている。

- EMA 2012：非結合形 $C_{max} / K_i \leq 0.02$ の場合、腎薬物トランスポーター阻害による臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低い。
- FDA 2017 及び MHLW 2018：OCT2、OAT1 及び OAT3 では非結合形 $C_{max} / IC_{50} < 0.1$ の場合、腎薬物トランスポーター阻害による臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低い。
  MATE1 及び MATE2-K では非結合形 $C_{max} / IC_{50} < 0.02$ の場合、腎薬物トランスポーター阻害による臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低い。

$IC_{50} = K_i$ と仮定し、非結合形 C_{max} / IC_{50} 値を表 54 に示す。FDA 及び MHLW ガイドラインの基準では、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K 阻害による臨床的に問題となる薬物相互

作用が生じるリスクは低いことが示唆された。なお、EMA ガイドラインの基準では、OAT3 に関して臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクを否定できなかった。

表 54　　セルメチニブによる腎取り込みトランスポーター阻害

Transport protein	Test system	Probe substrate	IC_{50} (μM)[a]	Unbound C_{max} /IC_{50}[b,c,d]
OCT2	HEK-293	[^{14}C]-Metformin	5.64	0.005
OAT1	S2	[^{3}H]-PAH	2.14	0.014
OAT3	S2	[^{3}H]-ES	0.84	0.036
MATE1	HEK-293	Metformin	46.4	<0.001
MATE2K	HEK-293	Metformin	82.4	<0.001

[a] IC_{50} assumed to equal K_i so unbound C_{max} /IC_{50} = unbound C_{max} /K_i

[b] EMA 2012: Clinically relevant inhibition of renal drug transporter unlikely when unbound plasma C_{max} / $K_i \leq 0.02$

[c] FDA 2017 and MHLW 2018: Clinically relevant inhibition of renal drug transporters OCT2, OAT1, OAT3 is unlikely when unbound plasma C_{max} / $IC_{50} < 0.1$

[d] FDA 2017 and MHLW 2018: Clinically relevant inhibition of renal drug transporters MATE1, 2K, unlikely when unbound plasma C_{max} / $IC_{50} < 0.02$

NC Not calculated

2.6.4.7.6.6　ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害（試験 Pgp inhib_19Apr12_AZ12252244、試験 KMN079 及び試験 KMN036）

概要表は 2.6.5.15A、2.6.5.15C、2.6.5.15D 及び 2.6.5.15F を参照。

セルメチニブが ATP 結合カセット排出トランスポーターMDR1（P-gp）及び BCRP を阻害する可能性について検討した。結果の概要を以下に示す。

2.6.4.7.6.6.1　MDR1（P-gp）阻害

試験 Pgp inhib_19Apr12_AZ12252244 では、MDR1 発現 MDCKII 細胞を用い、セルメチニブ（1～100 μM）による MDR1 典型基質[^{3}H]-ジゴキシン（5 μM）の取り込みへの影響を検討した。セルメチニブ濃度 100 μM 以下で MDR1 阻害は認められなかった。

試験 KMN036 では、ベラパミル塩酸塩（40 μM）による刺激で活性化した MDR1 の ATPase 活性へのセルメチニブ（0.046～100 μM）の影響を評価し、セルメチニブが MDR1 の基質輸送を阻害又は遅延させる可能性を検討した。ベラパミルで刺激した MDR1 の ATPase 活性は、検討最高濃度でのみ低下が認められ、50 μM 未満では低下しなかった。この結果から、セルメチニブは MDR1 を阻害せず、弱い親和性の MDR1 基質と考えられた。

2.6.4.7.6.6.2　BCRP 阻害

セルメチニブが BCRP を阻害する可能性は 2 試験（試験 KMN036 及び試験 KMN079）で検討した。

試験 KMN036 では、Transwell で培養したヒト BCRP 発現 MDCKII 細胞の単層膜を用い、セルメチニブの双方向の輸送について検討した。また、ヒト BCRP 高発現の単離膜を用いた ATPase

活性測定により ATPase に関連する BCRP 輸送へのセルメチニブの直接的な影響を検討した。BCRP の典型基質スルファサラジン（10 μM）で活性化した ATPase 活性へのセルメチニブの影響を評価することで、セルメチニブが BCRP を阻害する可能性を検討した。セルメチニブはスルファサラジンで活性化した vanadate-sensitive ATPase 活性を増加し、セルメチニブは BCRP を阻害しないことが示された。

試験 KMN079 では、BCRP 発現 LLC-PK1 細胞を用い、セルメチニブ（1～150 μM）による典型基質[^{3}H]-プラゾシンの輸送への影響を検討した。$P_{app\ (b\text{-}a)}$を用いて算出したセルメチニブの BCRP の対する IC_{50} 値は 66.4 ± 2.7 μM であった。

2.6.4.7.6.7　セルメチニブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害の解釈

MDR1（P-gp）及び BCRP は消化管上皮細胞の管腔側に発現する排出トランスポーターであり、基質となる薬物の消化管吸収を低下させる。消化管排出トランスポーターに関する評価基準は EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018 で同じである。

- EMA 2012、FDA 2017 及び MHLW 2018：$[I_{gut}] / K_i < 10$ の場合、消化管排出トランスポーター阻害による臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低い。

$IC_{50} = K_i$ と仮定して算出した$[I_{gut}] / K_i$ を表 55 に示す。

セルメチニブは MDR1 を阻害しなかった。BCRP に対しては弱い阻害作用が認められたが、ガイドラインの評価基準に照らし、臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

表 55　　セルメチニブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害

Transport protein	Test system	Probe substrate	IC_{50} μM	$[I_{gut}] / K_i$[c]
ABCG2 (BCRP)	LLC-PK1	[^{3}H]-Prazosin	66.4	6.58

IC_{50} assumed to equal K_i
NC　Not calculated

2.6.4.7.7　薬物トランスポーター相互作用の概要

薬物トランスポーター試験における結果を表 56 にまとめた。

表 56　　薬物トランスポーター試験における結果の概要

Transporter	Substrate	Inhibitor
MDR1 (P-gp)	Yes: Data from MDCKII-MDR1 cells and *Sf9* membranes	No: Data from MDCKII cells
BCRP	Yes: Data from MDCKII-BCRP cells and *Sf9* membrane and Caco-2 cells	IC_{50} 66.4 μM: Data from LLC-PK1 cells
OATP1B1	No: Data from HEK-293-OATP1B1 cells	IC_{50} 8.76 μM: Data from HEK-293 cells
OATP1B3	No: Data from HEK-293-OATP1B3 cells	Weak: IC_{50} 19.0 μM: Data from HEK-293 cells
OCT1	No: Data from HEK-293-OCT1 cells	No: Data from HEK-293 cells
OCT2	Not tested	IC_{50} = 5.64 μM Data from HEK-293 cells
OAT1	Not tested	IC_{50} = 2.14 μM Data from S2 cells
OAT3	Not tested	IC_{50} = 0.84 μM Data from S2 cells
MATE1	Not tested	Weak: IC_{50} = 46.4 μM Data from HEK-293 cells
MATE2-K	Not tested	Weak: IC_{50} = 82.4 μM Data from HEK-293 cells

MDR1 又は BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いた試験、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 発現 HEK-293 細胞を用いた試験より、セルメチニブは MDR1 及び BCRP の基質であるが、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質でないことが示された。MDR1 を発現させた昆虫の *Sf9* 細胞から単離した膜小胞とベラパミル（40 μM）をインキュベーションし、セルメチニブの存在下及び非存在下で ATPase 活性を測定した。ATPase 活性の増加はセルメチニブ（検討濃度 0～100 μM）の検討最高濃度でのみ認められ、セルメチニブの MDR1 に対する基質親和性は高くないことが示唆された。

In vitro 試験においてセルメチニブは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示唆されたが、MDR1 及び OCT1 に対する阻害作用は認められなかった。なお OAT3 阻害に関し、臨床用量 25 mg/m^2 における曝露量で、EMA ガイドラインの基準では臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかったが、FDA 及び MHLW ガイドラインの基準では薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

2.6.4.8.1　マウスを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験の TK（試験 0430RM）

概要表は 2.6.7.11、0430RM を参照。

TK 評価のため、交配した雌 CD-1 マウス（6 例/群）に妊娠 6 日目から 16 日目まで主試験と同じ用量で投与し、妊娠 6 日目及び 16 日目に採血した。交尾行動が認められた日を妊娠 0 日と定

義した。主試験では妊娠 18 日目に母動物の剖検を実施し、TK 評価群では妊娠 16 日目の最終投与後 6 時間又は 12 時間に試験に供し、TK 評価の対照群では妊娠 18 日目に試験に供した。

セルメチニブ及び N-脱メチル体は、Group 1（対照群）の血漿には検出されず、セルメチニブを投与した全例（Group 6～9）でセルメチニブ及び N-脱メチル体の曝露が確認された。

セルメチニブの C_{max} は検討した用量範囲で概ね用量比例的に増加し、N-脱メチル体の曝露量は用量比を下回る増加であった。

表 57　　マウスにおけるセルメチニブの薬物動態パラメータ（試験 0430RM）

	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9
Parameter	2x 2.5 mg/kg/dose	2x 12.5 mg/kg/dose	2x 37.5 mg/kg/dose	2x 75.0 mg/kg/dose
t_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667
C_{max} (µg/mL)	2.2	17.5	37.2	79.2
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	10.3	65.4	311.7	576.7

Dose was administered as two sub-doses 12 hours apart. PK parameters are expressed as mean.
C_{max} Maximum plasma concentration (after first sub-dose)
t_{max} Time of maximum plasma concentration (after first sub-dose)
$AUC_{(0-12)}$ Area under the plasma concentration time curve up to 12 hours

表 58　　マウスにおける N-脱メチル体の薬物動態パラメータ（試験 0430RM）

	Group 6	Group 7	Group 8	Group 9
Parameter	2 x 2.5 mg/kg/dose	2 x 12.5 mg/kg/dose	2 x 37.5 mg/kg/dose	2 x 75.0 mg/kg/dose
t_{max} (h)	3.00	0.667	0.667	3.00
C_{max} (µg/mL)	0.1	0.4	0.5	0.7
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.5	2.0	4.4	5.3

Dose was administered as two sub-doses 12 hours apart. PK parameters are expressed as mean.
C_{max} Maximum plasma concentration (after first sub-dose)
t_{max} Time of maximum plasma concentration (after first sub-dose)
$AUC_{(0-12)}$ Area under the plasma concentration time curve up to 12 hours

セルメチニブの $AUC_{(0-12)}$は検討した用量範囲では用量比を上回る増加を示したが、2 x 12.5～2 x 75.0 mg/kg/dose の用量範囲では概ね用量比例的であった。N-脱メチル体の曝露量は用量比を下回る増加であり、N-脱メチル体の C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は、いずれの用量でもセルメチニブの約 1～5%であった。N-脱メチル体のセルメチニブに対する比率は用量が高くなるに従い低下した。

2.6.4.8.2　マウスにおける出生前及び出生後の発生に関する用量設定試験の TK（試験 20082140）

概要表は 2.6.7.14、20082140 を参照。

試験 20082140 では、交配させた雌 CD-1 マウス（F0）にセルメチニブを 0、0.5、2 又は 7.5 mg/kg BID（0、1、4 又は 15 mg/kg/日）で妊娠 6 日目から分娩 20 又は 22 日目まで経口投与

し、母動物及び F1 新生児におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体を測定した。なお、先に実施した試験 20082138 の結果は 2.6.4.6.3 項に記載した。

F0 母動物の Day 4 の投与後 2 時間におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度は、検討用量範囲でそれぞれ 0.45（1 mg/kg/日）～4.17 µg/mL（15 mg/kg/日）及び 0.14（1 mg/kg/日）～1.45 µg/mL（15 mg/kg/日）であった。F1 新生児の Day 4 の投与後 2 時間におけるセルメチニブ及び N-脱メチル体の血漿中濃度は、検討用量範囲でそれぞれ 0.07（4 mg/kg/日）～0.36 µg/mL（15 mg/kg/日）及び 0.007（1 mg/kg/日）～0.11 µg/mL（15 mg/kg/日）であった。他の用量における血漿中濃度は BLQ であった。

2.6.4.8.3 安全性薬理試験における曝露量

概要表は 2.6.7.07、223-002 を参照。

ラットを用いた安全性薬理試験の曝露量は試験 223-002 を参照（2.6.4.3.2.5 項）。

ミニブタを用いた安全性薬理試験（試験 1759/ARR/03）における曝露量を表 59 に要約する。本試験ではミニブタにセルメチニブ遊離塩基 3、10 及び 30 mg/kg を経口投与した。

表 59 ミニブタにセルメチニブを経口投与後の薬物動態パラメータ（試験 1759/ARR/03）

Dose mg/kg BD	3	10	30
t_{max} (h)*	1.000	4.333	4.667
C_{max} (µg/mL)	0.092	0.126	0.408
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (µg.h/mL)	0.562	1.149	2.815

PK parameters are expressed as mean.
*t_{max} Median reported

3～30 mg/kg の検討用量で C_{max} 及び AUC の増加は 4～5 倍であり、ミニブタにセルメチニブ遊離塩基を経口投与したときの曝露量は用量比を下回る増加であった。これは溶解度に起因する吸収制限のためと考えられ、用量が高くなるに従い t_{max} は遅延した。本試験で N-脱メチル体は測定しなかった。

2.6.4.8.4 PET／レセプター占有試験における曝露量

PET 又は *in vivo* レセプター占有試験は実施しなかった。

2.6.4.8.5 代謝物の薬物動態

2.6.4.8.5.1 ラットにおける N-脱メチル体の薬物動態（試験 KPR024）

概要表は 2.6.5.03D を参照。

雄ラットに N-脱メチル体 1 mg/kg 静脈内投与後の平均 $t_{1/2}$ は約 2.5 時間であった（試験 KPR024）。CL（約 0.05 L/h/kg）はラットの腎及び肝血流量より小さく、N-脱メチル体の血漿からの消失は腎又は肝血流量による制限を受けないことが示された。V_{ss}（約 0.11 L/kg）は血漿容積の約 4 倍であり、N-脱メチル体は血漿及び細胞外液に分布することが示された。

N-脱メチル体 5 mg/kg 経口投与後のバイオアベイラビリティは 4.5%であった（1 mg/kg 静脈内投与時との比較）。血漿中 N-脱メチル体濃度の第 2 のピークが投与後 8～12 時間に認められた。経口投与後の平均 $t_{1/2}$ は約 3～4 時間であった。

2.6.4.9 考察及び結論

セルメチニブには少なくとも 2 種類の微量の活性代謝物 N-脱メチル体（薬理活性はセルメチニブの約 3～5 倍）及びアミド体（薬理活性はセルメチニブの 1/50 以下）があることが非臨床試験で確認された。N-脱メチル体及びアミド体についても複数の非臨床薬物動態試験で検討した。ヒト血漿中の N-脱メチル体（M8）及びアミド体（M14）は、[^{14}C]-セルメチニブ 75 mg を単回経口投与したヒトマスバランス試験でそれぞれ血漿中総放射能の約 2.9%及び 1.6%未満であった（表 37）。非臨床試験ではセルメチニブと同様に N-脱メチル体の血漿中濃度も測定した。ヒト血漿及び尿中の主代謝物は O-グルクロン酸抱合体の M2 であった（それぞれ血漿中総放射能の約 22%及び投与放射能の 10%、表 37）。概して薬物の単純な O-（エーテル型）及び N-グルクロン酸抱合体は蛋白と可逆的な反応を示す可能性は低く、薬理学的及び毒性学的な影響のトリガーとなる可能性は低い（抱合体の親油性は非常に低く、極性表面積が増加する）。この点に関し、抱合体がヒトで過剰に生成しても抱合体に関する安全性評価の観点からの追加試験は通常必要とされない。これに関する企業及び規制当局からの最近の公表文献（Luffer-Atlas et al 2017）では、ガイダンス（FDA 2016、ICH M3(R2)）の記載を引用し、「すべての不均衡なヒト代謝物（すなわち、ヒトのみ存在、又は非臨床試験に用いた動物よりヒトの方が高い血漿中濃度で存在）について、動物試験でカバーする必要があるわけではない」と記載している。しかしながら、生物学的活性測定のため M2 を合成し、最高濃度 10 μM の *in vitro* における MEK1 の酵素アッセイ及び腫瘍細胞を用いた MEK1/2 の細胞アッセイで M2 は不活性であることを確認した（薬理試験の概要文 2.6.2 を参照）。

初期の非臨床試験ではセルメチニブ遊離塩基を用い、後期の非臨床試験ではセルメチニブ硫酸塩を用いて検討を実施した。動物でセルメチニブ遊離塩基は低用量で良好な吸収を示したが、用量増加に伴いバイオアベイラビリティは低下した。セルメチニブ硫酸塩は、サルで遊離塩基投与時より高い曝露量を示し、マウス及びサルの両種で硫酸塩投与後の曝露量は概ね用量比例的に増加した。N-脱メチル体（M8）はラット又はサルで明らかな量の生成はなかったが、マウス（6 カ月間がん原性試験）では雄及び雌で C_{max} はそれぞれセルメチニブの 30%及び 13%、AUC はそれぞれセルメチニブの 30%及び 18%まで生成した。アミド体（M14）は 26 週間毒性試験のマウス血漿（セルメチニブ C_{max} 及び AUC のいずれも約 13%）及びサル血漿（セルメチニブ C_{max} 及び AUC のそれぞれ約 9%及び 30%）に検出された。両げっ歯類（マウス及びラット）で曝露量に性差が認められ、 雌の方がセルメチニブの曝露量は高かった。げっ歯類における CYP を介した薬物代謝には性差があり、代謝酵素の発現量に性差があることが報告されている（Skett 1988 及び Waxman and Holloway 2009）。

セルメチニブの血漿蛋白結合率に種差があるため（マウス 98.9%、ラット 99.7%、サル 97.7%、ミニブタ 93.7%、ヒト 98.4%）、非結合形の曝露量を比較した。毒性試験及び患者（SPRINT 試験）における定常状態の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}12)}$）を表 60 に示す。N-脱メチル体（M8）の血漿蛋白結合率は概ねセルメチニブと同様であった（表 32）。26 週間毒性試験のマウス及びサルにおける最高用量のセルメチニブの非結合形 $AUC_{(0\text{-}12)}$は、患者に 25 mg/m^2 投与時の非結合形 $AUC_{(0\text{-}12)}$（32.1 ng.h/mL）に比べ、それぞれ 50 倍以上及び 5 倍以上高かった。セルメチニブ硫酸塩を投与した 1 カ月間毒性試験のマウス及びサルの最高用量における非結合形 $AUC_{(0\text{-}12)}$ は、同様の比較で、それぞれ 100 倍超及び 5 倍超であった。N-脱メチル体の非結合形 $AUC_{(0\text{-}12)}$ は、26 週間毒性試験のマウスでヒトより 60 倍以上高かった（表 60）。

セルメチニブの代謝は、*in vitro* 試験（ヒト肝ミクロソーム、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞、ヒト CYP 及び UGT 発現系）及び *in vivo* 試験（マウス、ラット、サル及びヒト）で検討した。*In vitro* 試験より、セルメチニブは CYP を介した第一相の酸化的代謝を受け、また広範な UGT を介した第二相の抱合化により種々のグルクロン酸抱合体を生成することが示された。[^{14}C]-セルメチニブを用いたヒトマスバランス試験より、血漿中総放射能の 37%がグルクロン酸抱合体で、12%が CYP 代謝物（抱合化を受けていない代謝物）、40%が未変化体であり、セルメチニブの消失にグルクロン酸抱合は重要なことが示された。セルメチニブの主代謝物は M10 のグルクロン酸抱合体 M2 であり、M10 は開発過程の遅い段階で同定された代謝物である。代謝物構造を特定するうえで複雑となったのは、初期にフッ素脱離による水酸化体を質量が同じイミダゾインダゾール体と誤ったことによる。少なくともラットではフッ素脱離が生じる可能性はあるが、マウス、イヌ、サル及びヒト代謝物でフッ素脱離は認められなかった。

血漿中の主代謝物 M2 は、エチレングリコール脱離及びグルクロン酸抱合を受け、さらに質量が 2-amu 減少した代謝物であった。代謝物 M2 は、分子内環化により生成したイミダゾインダゾール体 M10 のグルクロン酸抱合体であった（図 4）。ラット肝細胞を用いた検討からグルクロン酸抱合体を単離し、ヒトマスバランス試験（分析は試験 YAU169）で得られた血漿中の M2 とクロマトグラフィー及び質量分析の比較により M2 と確認した。さらに M2 の前駆体であるイミダゾインダゾール体 M10（AZ14166690）の標準品を合成した。M10 はアミノエタノール側鎖の脱離を伴うセルメチニブの CYP 代謝過程で稀な N-N 結合を形成する分子内環化（Takahashi et al 2015）を通して生成すると考えられる。

ヒト血漿中でさらに 6 種類の代謝物が同定され（試験 YAU169）、それぞれ血漿中放射能量の 2%～7%（全被験者平均）であった。6 種類の血漿中代謝物は、N-脱メチル化、エチレングリコールの脱離及びグルクロン酸抱合を受け、さらに分子内環化した代謝物（M1、3.5%）、N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M3、2.5%）、未変化体の直接グルクロン酸抱合体（M4、7.1%）、N-脱メチル体（M8、2.9%）、N-脱メチル体の第一級アルコール部分が酸化されたカルボン酸体（M11、3.6%）及びアミド部分の加水分解より生成したカルボン酸体（M15、AZ13326637、2.2%）であった（図 3）。尿中代謝物で投与量の 3%超の代謝物には、2 種類のセルメチニブへの直接グルクロン酸抱合体（それぞれ投与量の 6.0%及び 3.8%）及び N-脱メチル体のグルクロン酸抱合体（M3、3.4%）があった。尿中のセルメチニブ未変化体は全ての患者で投与量の 1%以下と少なかった。糞中ではセルメチニブ未変化体が主な成分で、投与量の 6%～34%であった。

マウスにおける代謝物組成（試験 KMM063）はヒトにおける[^{14}C]-セルメチニブの代謝物組成と同様で、投与後 4 時間の血漿中で未変化体が主な成分であり（雄 62%、雌 82%）、血漿中で検出された計 32 種類の代謝物の中で N-脱メチル体（M8）が多く（雄 20.3%、雌 9.1%）、尿糞中の N-脱メチル体はいずれの採取期間でも 3%未満であった。ラット（試験 KMR009）では、[^{14}C]-セルメチニブ投与後の血漿中放射能の主な成分は未変化体で（投与後 36 時間で血漿中総放射能の 63%）、代謝物ではセルメチニブのヒドロキシエチル側鎖の直接酸化により生成した 2 種類のカルボン酸誘導体が主な成分であり（投与後 36 時間で血漿中総放射能の 27%及び 10%）、ヒトの代謝パターンと異なることが示唆された。ラット胆汁中放射能（0～48 時間）の主な成分はセルメチニブのグルクロン酸抱合体であった（投与量の約 18%）。サルにおける代謝物組成（試験 KMP026）もヒトと同様であり、主代謝物は 2 種類のセルメチニブのグルクロン酸抱合体及び N-脱メチル体であった。

In vitro 試験から、セルメチニブは側鎖の酸化、N-脱メチル化、側鎖の脱離によるアミド体生成及び側鎖の脱離に続く酸化的脱アミノ化によるカルボン酸体生成等の第一相代謝を受けることが示された。また、数種類のグルクロン酸抱合体が検出され、直接的及び間接的な第二相抱合反応

を受けることが示唆された（図 3）。初期の *in vitro* 及び *in vivo* 試験では M2 及び M10 の構造を正確に同定できず、M2 とみかけの質量が同じ代謝物 M2 をアミド体がフッ素の脱離と水酸基の付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体と報告していた（試験 KMN011 の Peak D、試験 KMR009、KMP026 及び KMX013 の代謝物 P7）。その後に実施したラット及びヒト肝細胞を用いた試験、セルメチニブ経口投与後のラット及びマウス血漿を用いた試験でフッ素脱離が実際に起こるかどうかを検討した。代謝の種差を検討した *in vitro* 試験（試験 KMN011）では、Peak B は質量に基づきアミド体がフッ素の脱離と水酸基の付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体と報告された。その後に実施のラット及びヒト肝細胞を用いた試験（試験 BE000898-44）で、精密な質量分析によりこの代謝物は 2-amu 少ない N-脱メチルアミド体のグルクロン酸抱合体（イミダゾインダゾール構造を有する）に相当し、ヒト血漿中には認められなかった（図 3）。ラット血漿にはアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物（P2）と 2-amu 少ないアミド体（M10）が認められた。これらの結果から、少なくともラットではフッ素脱離及び水酸基付加、並びに分子内環化に伴う 2-amu 減少の両方が起こり得ることが示唆された。サルにおける試験（試験 KMP026）では、フッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物とイミダゾインダゾール体を区別していなかった。しかしながら、その後に実施した試験 BE002560-24 で、M2 の生成及びアミド体がフッ素脱離及び水酸基付加を受けた代謝物のグルクロン酸抱合体の不生成が、マウス、ラット及びヒト肝細胞で再確認、及びイヌ及びサル肝細胞で確認された。マウス、ラット及びヒト血漿中と同様にサル肝細胞でも M2 の生成が確認されたことから、サル血漿中にも M2 は存在することが示唆された。

セルメチニブの酸化的代謝に関与する主要な CYP 分子種は CYP3A4 であり、CYP1A2、2C9、2C19、2E1 及び 3A5 の関与もわずかに認められた（10%以下）。一方、CYP 発現系を用いた 2 試験で CYP2C19 の関与に関して矛盾する結果が得られ、その後に実施した CYP2C19 阻害剤チクロピジンを用いた *in vitro* 試験及び CYP2C19 阻害剤フルコナゾールを併用投与する臨床試験（臨床概要 2.7.2 項を参照）の結果から、CYP2C19 はセルメチニブの代謝に関与することが示唆された。またセルメチニブの代謝に関与する *in vitro* の CYP 阻害試験から、CYP の非特異的阻害薬（1-アミノベンゾトリアゾール）存在下で固有クリアランスは 56%低下し、CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール）及び CYP2C19 阻害薬（チクロピジン）存在下で固有クリアランスはいずれも約 46%低下した。この結果は、[^{14}C]-セルメチニブと各種ヒト CYP 分子種の発現系をインキュベーションした試験 KMN012（2.6.4.5.1.3 項及び表 35）及び CYP2C19 阻害薬の影響を検討した臨床試験の結果（臨床概要 2.7.2 項を参照）と一致するものであった。なお、チクロピジン及びフルコナゾールは CYP2C19 のみを阻害するのではなく、他の CYP 分子種も阻害することに留意が必要である。そのため、M8 及び M10 を合成し、セルメチニブから M8 及び M10 の生成に関与する代謝酵素を検討した（試験 BS001696-61）。この *in vitro* 試験の結果、セルメチニブの代謝への CYP3A4 の寄与率は 85%以上であり、CYP3A5、2C19、2D6、2C9 及び 2E1 の関与もわずかに認められた。M10 の生成には CYP3A4 及び 3A5 のみが関与し、M8 の生成には主に CYP2C19 が関与し、わずかに CYP1A2、2A6 及び 2C9 も関与した。M8 の代謝に関与する CYP 分子種は CYP3A4、3A5 及び 2C19 であり、CYP3A4 の寄与率が約 93%であった。

グルクロン酸抱合もセルメチニブ及び第一相代謝物の消失に大きく寄与する。ヒト血漿中にはセルメチニブ、N-脱メチル体（M8）及びこれらの酸化体、並びにそれぞれのグルクロン酸抱合体が認められた。[^{14}C]-セルメチニブの直接グルクロン酸抱合に関与する UGT を検討するためヒト UGT 発現系を用いた *in vitro* 試験を実施した。UGT1A1 及び 1A3 とのインキュベーションで未変化体のグルクロン酸抱合体が 1 種類認められ、生成量はそれぞれ未変化体の約 51%及び約 23%であった。他の UGT 分子種では対照試料中に存在しない代謝物ピークは検出されなかった。ヒトマスバランス試験において、ヒト血漿中の主代謝物はグルクロン酸抱合体 M2 であり、M2 はイミダゾインダゾール体の O-グルクロン酸抱合体であった（試験 YAU169）。イミダゾインダ

ゾール体 M10（AZ14166690）の直接グルクロン酸抱合に関与する UGT 分子種は複数あり、寄与率 20%超の UGT 分子種は UGT1A1、2B7 及び 2B15、寄与率 10%未満の UGT 分子種は UGT1A3、1A4、1A6 及び 1A9 であった。

第一相代謝により生成する活性代謝物 N-脱メチル体（M8、薬理活性はセルメチニブの約 3～5 倍）は、*in vitro* で複数の CYP 分子種（CYP2C19、2C9、2C8 及び 1A2）で生成し、セルメチニブと同じ経路で代謝された。マウス、ラット及びサルにおけるマスバランス試験から、いずれの動物種でも主排泄経路は糞中であった。

セルメチニブは CYP2B6、2C9 及び 2D6 に弱い阻害作用を示したが、臨床用量で酵素誘導を引き起こす可能性は低いと考えられた。N-脱メチル体（M8）は CYP1A2 及び 3A4（基質テストステロン）に弱い阻害作用を示した。ヒト肝ミクロソームとセルメチニブ（最大濃度 70 μM）をインキュベーションした試験で、CYP2C9（基質ジクロフェナク、IC_{50} 値 52.1 μM）、CYP2D6（基質ブフラロール、IC_{50} 値 45.3 μM）及び CYP2B6（基質ブプロピオン、IC_{50} 値 53.1 μM）に弱い阻害作用を示した。最高濃度（70 μM）で CYP1A2、2C8、2C19 及び 3A4/5（基質ニフェジピン及びミダゾラム）に弱い阻害作用（50%未満）を示したが、IC_{50} 値（70 μM 超）は十分に評価できなかった。外挿で得られた推定 IC_{50} 値を用い、セルメチニブの消化管内の最高濃度との比較から消化管の 3A4/5 阻害による薬物相互作用のリスクは低いと考えられた。セルメチニブは 70 μM までの検討濃度で CYP2A6 及び 2E1 を阻害しなかった。N-脱メチル体は、CYP2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4（基質ミダゾラム）を阻害しなかったが、CYP1A2（IC_{50} 値 18.9 μM）及び 3A4（基質テストステロン IC_{50} 値 26.3 μM）に弱い阻害作用を示した。

セルメチニブ（10 及び 50 μM）は CYP2C8、2C9、2D6 及び 3A4/5（基質ミダゾラム及びテストステロン）に時間依存的阻害作用を示さなかったが、CYP1A2、2B6 及び 2C19 には濃度 50 μM でわずかな時間依存的阻害作用を示した（それぞれ 31%、26%及び 47%阻害）。臨床用量を考慮した場合、CYP1A2、2B6 及び 2C19 の時間依存的阻害による臨床的に意義のある薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。N-脱メチル体は CYP3A4 に時間依存的阻害作用を示さなかったが、CYP2D6 には弱い時間依存的阻害作用を示した。ヒト血漿における N-脱メチル体の存在比率はセルメチニブの 10%未満であり、臨床的に意義のある薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

セルメチニブが UGT 分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）を直接阻害することで薬物相互作用を引き起こす可能性を *in vitro* で評価した。いくつかの UGT 分子種に対して阻害作用が認められたが、臨床用量におけるセルメチニブの曝露量では臨床的に意義のある薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

ヒト肝細胞を用いた検討で、セルメチニブは CYP1A、2C9 及び 3A に弱い誘導作用を示した。臨床におけるセルメチニブの C_{max} は 2 μM 未満と予測され、この濃度では、検討した CYP 分子種に対するセルメチニブの最大誘導効果は典型的な酵素誘導薬の 10%未満と推定され、*in vivo* でセルメチニブが CYP1A、2C9 及び 3A を誘導する可能性は低いと考えられた。

更にヒト初代培養肝細胞を用い、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量の変化（定量的 RT-PCR 法で測定）並びに酵素活性測定により誘導作用を検討した（試験 1408211）。セルメチニブ（最高濃度 100 μM）により肝細胞 3 ロット中 2 ロットで CYP3A4 のみ mRNA 発現量が増加し、最高濃度で CYP3A4 のみ肝細胞 3 ロット中 1 ロットで酵素活性の誘導が認められ、酵素活性の最大誘導は 5.7 倍超（陽性対照の 16%）であった。また、2 ドナーのヒト肝細胞を用い、既知の CYP3A4 誘導薬との比較からセルメチニブの CYP3A4 誘導を検討し、消化管における CYP3A4 誘導の可能性を評価した。RIS 相関モデルを用いた手法（Fahmi and Ripp 2010）で、セルメチニブ

によるミダゾラム（CYP3A4 の典型基質）の AUC 減少は 10%～11%のみと予測され、臨床的に影響する可能性は低いと考えられた。

臨床試験（D1532C00005 試験）では、25～100 mg の用量範囲で単回及び反復投与後（Day 8、15 及び 22）の薬物動態パラメータは同様であり、曝露量、クリアランス及び終末相の $t_{1/2}$ から酵素誘導は起こらず、最小限の蓄積で定常状態に達したことが示唆された（臨床概要 2.7.2 項を参照）。

セルメチニブは BCRP の基質であり、MDR1（P-gp）にも低い基質親和性を示したが、OATP1B1、OATP 1B3 及び OCT1 の基質ではなかった。セルメチニブは MDR1 及び OCT1 を阻害しなかった。

In vitro 試験でセルメチニブは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K に阻害作用を示した。OAT3 阻害については、臨床用量 25 mg/m^2 における曝露量で、EMA ガイドラインの基準では臨床的に意義のある薬物相互作用が生じる可能性を否定できなかったが、FDA 及び MHLW ガイドラインの基準では薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられた。

以上、非臨床薬物動態特性は本適応申請におけるセルメチニブの使用を支持するものである。

表 60　　マウス及びサルとヒトの非結合形セルメチニブ及び N-脱メチル体の平均曝露量比較

Study/ Dose /BID	Selumetinib Unbound conc				Selumetinib N-desmethyl Unbound conc				Selumetinib animal/human ratio[a]				Selumetinib N-desmethyl animal/human ratio[a]				N-desMe as % of selumetinib			
SPRINT	C_{max}		AUC_{0-12}		C_{max}		AUC_{0-12}													
25 mg/m^2	(ng/ml)		(ng.h/ml)		(ng/ml)		(ng.h/ml)													
	11.7		32.1		1.1		3.6		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} %		AUC %	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Mouse CD-1																				
1-month toxicology study with hyd-sulfate 0355AM Day 1																				
11 mg/kg	168	214	629	590	27	13	114	38	14	18	20	18	24	11	32	11	16%	6%	18%	7%
34 mg/kg	625	791	2432	2024	96	38	365	102	53	68	76	63	85	34	103	29	15%	5%	15%	5%
69 mg/kg[b]	1651	2155	7301	6545	331	176	331	176	141	184	227	204	293	156	93	50	20%	8%	5%	3%
1-month toxicology study with hyd-sulfate 0355AM Day 28																				
11 mg/kg	130	184	569	685	6	8	51	33	11	16	18	21	6	7	14	9	5%	5%	9%	5%
34 mg/kg	236	599	1697	2391	29	18	182	76	20	51	53	75	26	16	51	21	12%	3%	11%	3%
69 mg/kg[b]	655	871	3962	5236	18	14	103	131	56	74	123	163	16	12	29	37	3%	2%	3%	2%
6 month toxicology study with hyd-sulfate　VKS/0211 Week 1																				
1 mg/kg	19	21	49	63	5	2	20	8	2	2	2	2	5	2	6	2	28%	10%	40%	13%
5 mg/kg	78	129	203	390	18	10	64	50	7	11	6	12	16	9	18	14	23%	8%	32%	13%
20 mg/kg	326	489	902	1507	66	53	246	166	28	42	28	47	58	47	69	47	20%	11%	27%	11%
6 month toxicology study with hyd-sulfate VKS/0211 Week 4																				
1 mg/kg	21	23	57	71	3	2	12	7	2	2	2	2	2	1	3	2	12%	7%	21%	10%
5 mg/kg	89	113	266	368	15	7	62	37	8	10	8	11	13	6	18	10	17%	6%	23%	10%
20 mg/kg	274	559	867	1760	34	17	146	84	23	48	27	55	30	15	41	24	13%	3%	17%	5%
6 month toxicology study with hyd-sulfate VKS/0211 Week 28																				
1 mg/kg	11	18	43	56	1	2	10	9	0.9	1.5	1.3	1.7	1	2	3	2	14%	11%	24%	15%
5 mg/kg	68	60	247	284	8	5	44	33	5.8	5.2	7.7	8.8	7	4	12	9	12%	8%	18%	12%

表 60　　マウス及びサルとヒトの非結合形セルメチニブ及び N-脱メチル体の平均曝露量比較

Study/ Dose /BID	Selumetinib Unbound conc				Selumetinib N-desmethyl Unbound conc				Selumetinib animal/human ratio[a]				Selumetinib N-desmethyl animal/human ratio[a]				N-desMe as % of selumetinib			
SPRINT	C_{max}		AUC_{0-12}		C_{max}		AUC_{0-12}													
25 mg/m^2	(ng/ml)		(ng.h/ml)		(ng/ml)		(ng.h/ml)													
	11.7		32.1		1.1		3.6		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} %		AUC %	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
20 mg/kg	197	306	715	1088	71	11	127	65	17	26	22	34	63	10	36	18	36%	4%	18%	6%
Oral Dose Range Finding Embryofetal Development study with hyd-sulfate 0430RM																				
2.5 mg/kg	-	24	-	114	-	1	-	8	-	2	-	4	-	1	-	2	-	5%	-	7%
12.5 mg/kg	-	192	-	720	-	6	-	33	-	16	-	22	-	5	-	9	-	3%	-	5%
37.5 mg/kg	-	409	-	3428	-	9	-	71	-	35	-	107	-	8	-	20	-	2%	-	2%
75 mg/kg	-	871	-	6343	-	11	-	5	-	74	-	198	-	10	-	1	-	1%	-	0.1%
Oral Maximum Tolerated Dose and Dose Range-Finding Toxicity study with hyd-sulfate in the CByB6F1 Hybrid Mouse 20062136 Day 1																				
25 mg/kg	161	353	836	1757	53	43	245	203	14	30	26	55	47	38	69	57	33%	12%	29%	12%
75 mg/kg	564	760	2920	5387	149	82	709	374	48	65	91	168	132	72	200	105	26%	11%	24%	7%
150 mg/kg	946	1551	5991	9968	198	107	901	443	81	133	187	311	176	95	254	125	21%	7%	15%	4%
Oral Maximum Tolerated Dose and Dose Range-Finding Toxicity study with hyd-sulfate in the CByB6F1 Hybrid Mouse 20062136 Day 7																				
25 mg/kg	186	368	871	2028	29	22	173	133	16	31	27	63	25	20	49	37	15%	6%	20%	7%
75 mg/kg	458	805	2669	5437	37	32	261	163	39	69	83	169	33	28	73	46	8%	4%	10%	3%
1-Month Oral Range-Finding Toxicity study with hyd-sulfate in CByB6F1 Hybrid Mouse 20062137 Day 1																				
25 mg/kg	196	524	876	2925	59	75	293	306	17	45	27	91	52	67	82	86	30%	14%	33%	10%
37.5 mg/kg	315	700	1379	4783	88	93	390	434	27	60	43	149	78	82	110	122	28%	13%	28%	9%
50 mg/kg	390	876	1792	5437	114	102	494	429	33	75	56	169	101	91	139	121	29%	12%	28%	8%
1-Month Oral Range-Finding Toxicity study with hyd-sulfate in CByB6F1 Hybrid Mouse 20062137 Day 28																				
25 mg/kg	191	405	791	3001	29	19	179	130	16	35	25	93	25	17	50	37	15%	5%	23%	4%
37.5 mg/kg	265	514	1500	3776	35	13	251	120	23	44	47	118	31	11	71	34	13%	2%	17%	3%

表 60　　マウス及びサルとヒトの非結合形セルメチニブ及び N-脱メチル体の平均曝露量比較

Study/ Dose /BID	Selumetinib Unbound conc				Selumetinib N-desmethyl Unbound conc				Selumetinib animal/human ratio[a]				Selumetinib N-desmethyl animal/human ratio[a]				N-desMe as % of selumetinib			
SPRINT	C_{max}		AUC_{0-12}		C_{max}		AUC_{0-12}													
25 mg/m^2	(ng/ml)		(ng.h/ml)		(ng/ml)		(ng.h/ml)													
	11.7		32.1		1.1		3.6		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} %		AUC %	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
50 mg/kg	459	543	2190	4415	50	14	269	139	39	46	68	138	44	13	76	39	11%	3%	12%	3%
6-month Oral Carcinogenicity study with hyd-sulfate in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mouse 20086561 d1																				
3 mg/kg	26	33	93	131	11	6	40	29	2.3	2.8	2.9	4.1	10	6	11	8	42%	19%	43%	22%
8 mg/kg	81	100	219	345	29	19	101	75	7.0	8.6	6.8	11	25	17	28	21	35%	19%	46%	22%
25/15 mg/kg	213	307	740	1229	67	45	275	213	18	26	23	38	59	40	78	60	31%	15%	37%	17%
6-month Oral Carcinogenicity study with hyd-sulfate in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mouse 20086561 d176																				
3 mg/kg	20	26	63	119	6	5	22	30	2	2	2	4	6	4	6	9	32%	18%	36%	26%
8 mg/kg	54	114	161	422	16	11	46	59	5	10	5	13	14	10	13	17	30%	10%	29%	14%
25/15 mg/kg	132	128	514	780	26	14	85	80	11	11	16	24	23	13	24	23	19%	11%	17%	10%
Cynomolgus Monkey																				
1-month toxicology study with free base 1639-213																				
3 mg/kg	11	-	62	-	-	-	-	-	0.9	-	1.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 mg/kg	14	-	87	-	-	-	-	-	1.2	-	2.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30 mg/kg	14	-	100	-	-	-	-	-	1.2	-	3.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-month toxicology study with hyd-sulfate VKS0153 Day 1																				
1.5 mg/kg	31	14	83	48	-	-	-	-	3	1	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-
5 mg/kg	38	37	147	151	-	-	-	-	3	3	5	5	-	-	-	-	-	-	-	-
9.7 mg/kg[c]	84	133	370	416	-	-	-	-	7	11	12	13	-	-	-	-	-	-	-	-
9.7 mg/kg[d]	307	174	459	333	-	-	-	-	26	15	14	10	-	-	-	-	-	-	-	-
1-month toxicology study with hyd-sulfate VKS0153 Day 28																				

表 60　　マウス及びサルとヒトの非結合形セルメチニブ及び N-脱メチル体の平均曝露量比較

Study/ Dose /BID	Selumetinib Unbound conc				Selumetinib N-desmethyl Unbound conc				Selumetinib animal/human ratio[a]				Selumetinib N-desmethyl animal/human ratio[a]				N-desMe as % of selumetinib			
SPRINT	C_{max}		AUC_{0-12}		C_{max}		AUC_{0-12}													
25 mg/m^2	(ng/ml)		(ng.h/ml)		(ng/ml)		(ng.h/ml)													
	11.7		32.1		1.1		3.6		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} ratio		AUC ratio		C_{max} %		AUC %	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1.5 mg/kg	24	36	61	82	-	-	-	-	2	3	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
5 mg/kg	27	26	114	79	-	-	-	-	2	2	4	2	-	-	-	-	-	-	-	-
9.7 mg/kg[c]	133	59	285	232	-	-	-	-	11	5	9	7	-	-	-	-	-	-	-	-
9.7 mg/kg[d]	73	126	236	261	-	-	-	-	6	11	7	8	-	-	-	-	-	-	-	-
6 month toxicology study with hyd-sulfate VKS/0210 Week 1																				
0.5 mg/kg	4	3	14	14	-	-	-	-	0.3	0.3	0.5	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
1.5 mg/kg	8	12	26	37	-	-	-	-	0.6	1.0	0.8	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-
4 mg/kg	37	59	108	132	-	-	-	-	3.2	5.1	3.4	4.1	-	-	-	-	-	-	-	-
6 month toxicology study with hyd-sulfate VKS/0210 Week 26																				
0.5 mg/kg	5	7	20	22	-	-	-	-	0.4	0.6	0.6	0.7	-	-	-	-	-	-	-	-
1.5 mg/kg	18	19	61	56	-	-	-	-	1.5	1.6	1.9	1.8	-	-	-	-	-	-	-	-
4 mg/kg	61	70	225	162	-	-	-	-	5.2	6.0	7.0	5.1	-	-	-	-	-	-	-	-

a　Ratio to SPRINT study human exposure free plasma concentrations from 25 mg/m^2 dose.

b　Animals were dosed at 137 mg/kg from study Day 12 onwards

c　Dose amended to 7.5 mg/kg BID from Day 16

d　dose amended to 5 mg/kg BID from Day 2

2.6.4.10 参考文献

EMA 2012

Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*) 2012

Fahmi and Ripp 2010

Fahmi O, Ripp S. Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010;6(11):1399-1416

FDA 2016

The US FDA. Guidance for industry: safety testing of drug metabolites. 2016. Available from: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079266.pdf

FDA 2017

In vitro metabolism- and transporter- mediated drug-drug interaction studies Guidance for industry 2017

ICH M3(R2)

Guidance for industry: nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. 2010. Available from: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073246.pdf

Luffer-Atlas et al 2017

Luffer-Atlas D, Atrakchi A, A decade of drug metabolite safety testing, industry and regulatory shared learning, Expert opinion on drug metabolism & toxicology; 2017; 13(9):897-900

MHLW 2018

「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」厚生労働省医薬食品局審査管理課（薬生薬審発 0723 第 4 号、平成 30 年 7 月 23 日）Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf

Sahi et al 2009

Sahi, J. , Shord, S. S., Lindley, C. , Ferguson, S. and LeCluyse, E. L. Regulation of cytochrome P450 2C9 expression in primary cultures of human hepatocytes. J. Biochem. Mol. Toxicol., 2009; 23: 43-58

Skett 1988

Skett P. Biochemical basis of sex differences in drug metabolism. Pharma Ther 1988; 38(3): 269-304.

Takahashi et al 2015

R.H. Takahashi, S. Ma, S.J. Robinson, Q. Yue, E.F. Choo, S.C. Khojasteh, Elucidating the mechanisms of formation for two unusual cytochrome P450-mediated fused ring metabolites of GDC-0623, a MAPK/ERK kinase inhibitor, Drug Metab. Dispos., 2015; 43: 1929-1933.

Waxman and Holloway 2009

Waxman DJ and Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. Mol Pharmacol. 2009; 76(2): 215-28.

Yang et al 2008

Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, et al. Cytochrome P450 Turnover: Regulation of Synthesis and Degradation, Methods for Determining Rates, and Implications for the Prediction of Drug Interactions. Current Drug Metabolism 2008:9;384-93

第 2 部　CTD の概要

一般名：セルメチニブ硫酸塩

版番号：[redacted]

2.6.5　薬物動態試験概要表
セルメチニブ硫酸塩

本資料に記載された情報に係る権利はアレクシオンファーマ合同会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 7
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 13
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 22
2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合 30
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 36
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 40
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 60
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 74
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 91

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

Test Article: Selumetinib

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	GLP
Absorption:					
Absorption	Mouse	Oral	AstraZeneca	KPM017	Yes
Absorption	Mouse	Oral	AstraZeneca	0156QM	Yes
Absorption	Rat	Oral	[redacted]1	223-001	Yes
Absorption	Monkey	Oral	[redacted]2	1638-213	Yes
Absorption	Monkey	Oral, IV	[redacted]3	KKP023	No
Absorption	Mouse	Oral	[redacted]	0354DM	Yes
Absorption	Mouse	Oral	AstraZeneca	0355AM	Yes
Absorption	Mouse	Oral	[redacted]	VKS/0211	Yes
Absorption	Mouse	Oral	[redacted]	0428PM KMM058	Yes
Absorption	Mouse	Oral	[redacted]3	20062136	No
Absorption	Mouse	Oral	[redacted]4	20062137	Yes
Absorption	Mouse	Oral	[redacted]4	20086561	Yes
Absorption	Rat	Oral	[redacted]1	223-002	Yes
Absorption	Rat	Oral	[redacted]3	528072	No
Absorption	Rat	Oral	[redacted]3	528088	Yes
Absorption	Monkey	Oral	[redacted]2	1639-213	Yes
Absorption	Monkey	Oral	[redacted]	VKS/0153	Yes
Absorption	Monkey	Oral	[redacted]	VKS/0210	Yes
Absorption	Monkey	Oral	[redacted]	0070DP	Yes
Absorption	Rat	Oral	[redacted]3	501094	Yes
Distribution:					
Distribution	Mouse, rat, dog, minipig, monkey and human plasma or blood	In Vitro	[redacted]	KPJ003	Yes

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	GLP
Distribution	Mouse, Rat, Dog, Minipig, Monkey and human plasma or blood	In Vitro	[redacted]3	KPJ027	Yes
Distribution	Mouse blood	In vitro	[redacted]	ADME-AZS-Wave3 (Blood)-[redacted]	No
Distribution	Mouse	Oral	AstraZeneca	KMM004	No
Distribution	Rat	Oral	[redacted]	KMR002	Yes
Metabolism:					
Metabolism	Rat, mouse, dog, monkey and human hepatocytes.	In vitro	AstraZeneca	KMN011	No
Metabolism	Rat and human hepatocytes, rat and mouse plasma	In vitro	AstraZeneca	BE000898-44	No
Metabolism	Rat hepatocytes	In vitro	AstraZeneca	BE000726-85	No
Metabolism	Human	Oral	[redacted]	YAU169	No
Metabolism	Human	In vitro	AstraZeneca	KMX028	No
Metabolism	Human	In vitro	AstraZeneca	KMN012	No
Metabolism	Mouse	Oral, IV	AstraZeneca	KMM063	No
Metabolism	Rat	Oral, IV	[redacted]	KMR009	Yes
Metabolism	Dog	Oral	AstraZeneca	KMN014	No
Metabolism	Monkey	Oral	[redacted]3	KMP026	No
Metabolism	Human	Oral	AstraZeneca	KMX013	No
Metabolite Pharmacokinetics					
Metabolite Pharmacokinetics	Rat	Oral, IV	[redacted]3	KPR024	No
Excretion					
Distribution, Metabolism, Excretion	Mouse	Oral, IV	[redacted]3	KMM055	Yes
Distribution, Metabolism, Excretion	Rat	Oral, IV	[redacted]	KMR006	Yes
Distribution, Metabolism, Excretion	Monkey	Oral, IV	[redacted]3	KKP033/KPP033	Yes
Distribution, Metabolism, Excretion	Mouse	Oral	[redacted]4	20082138	No
Pharmacokinetic drug interactions:					

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	GLP
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	AstraZeneca	[redacted]_CRP_kmnm633	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ADME-AZSWave3-[redacted]	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	AstraZeneca	BE000021-21	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	AstraZeneca	BS001696-61	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	KMN045	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ADME-AZSWave3-[redacted]	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	AstraZeneca	BS000901-98	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ADME-AZSWave3-[redacted]	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ADME-AZSWave3-[redacted]	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	KMX010	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	KMX015	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ADME-AZSWave3-[redacted]	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ADME-AZSWave3-[redacted]	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	ADME-AZSWave4-[redacted]	No
Drug interactions	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	KMX042	Yes
Drug interactions	Human hepatocytes	In vitro	[redacted]	1408211	No
Drug interactions	Human liver microsomes	In vitro	[redacted]	8307137	No
Drug interactions	Transfected cells	In vitro	[redacted]	KMN036	No
Drug interactions	Transfected cells	In vitro	AstraZeneca	BE000458-23	No
Drug interactions	Transfected cells	In vitro	[redacted]	15ASTRUKP1S5	No
Drug interactions	Transfected cells	In vitro	[redacted]	KMN078 / XS-0339	No
Drug interactions	Transfected cells	In vitro	[redacted]	KMN079 / XS0338	No
Drug interactions	Transfected cells	In vitro	[redacted]	13ASTRUKP7R7S11	No

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number	GLP
Drug interactions	Transfected cells	In vitro	AstraZeneca	Pgp inhib_[redacted]_AZ12252244	No
Other studies:					
	Mouse	Oral	[redacted]	0430RM	Yes
	Mouse	Oral	[redacted][4]	20082140	Yes
	Mini-pig	Oral	[redacted]	1759/ARR/03	Yes

[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
[redacted]: [redacted] Ltd, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], United Kingdom
[redacted][1]: [redacted], [redacted], [redacted], USA
[redacted][2]: [redacted], [redacted], [redacted], USA
[redacted][3] [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK
[redacted][4] [redacted], [redacted], [redacted], USA
[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], UK
[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK
[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], Scotland
[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], Switzerland
[redacted]: [redacted] Co. Ltd., [redacted], [redacted], [redacted]. China
[redacted]: [redacted] Ltd, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK
[redacted]: [redacted], [redacted] Co., Ltd., [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Japan
[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], The Netherlands
[redacted]: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.03A Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

Study number: KPM017
Test Article: Selumetinib

Species:	**Mouse**	**Mouse**	**Mouse**
Strain:	Alpk:ApfSD	Alpk:ApfSD	Alpk:ApfSD
Gender (M/F) / Number of animals:	6M	6M	6M
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water	20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water	20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	50 (110)	160 (350)	500 (1100)
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Selumetinib	Selumetinib	Selumetinib
Analytical method:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters:			
C_{max} (µmol/L)	34.7	53.7	52.1
t_{max} (h)	1	1.0	0.66
$AUC_{(0-\infty)}$ µmol.h/ml	312	626	737
$AUC_{(0-24)}$ µmol.h/ml	311	625	634
$t_{½}$(h)	3.0	2.9	8.4

Additional information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

Species:	**Mouse**	**Mouse**	**Mouse**
Strain:	Alpk:ApfSD	Alpk:ApfSD	Alpk:ApfSD
Gender (M/F) / Number of animals:	6M	6M	6M
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water	20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water	20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)
Dose (mg/kg; (µmol/kg)):	50 (110)	160 (350)	500 (1100)
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	N-desmethyl selumetinib	N-desmethyl selumetinib	N-desmethyl selumetinib
Analytical method:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters:			
C_{max} (µmol/L)	4.17	9.53	3.97
t_{max} (h)	1	4	4
$AUC_{(0-\infty)}$ µmol.h/ml	45.0	73.1	58.6
$AUC_{(0-24)}$ µmol.h/ml	44.6	72.5	49.8
$t_{½}$(h)	3.6	3.3	8.4

Additional information:

N-desmethyl selumetinib (formerly known as AZ12442942 is a metabolite of selumetinib)

Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.03D Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

Study number: KPR024
Test Article: N-desmethyl selumetinib

Species:	**Rat**	**Rat**
Strain:	Sprague Dawley	Sprague Dawley
Number of animals / Gender:	4M	4M
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	20% Kleptose in 0.9% sodium chloride	30% Captisol in water.
Method of Administration:	IV (bolus)	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	1	5
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	N-desmethyl selumetinib	N-desmethyl selumetinib
Analytical method:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters:	**Male**	**Male**
C_{max} (µmol/L)	NA	1.66
C_0 (µmol/L)	45.9	NA
T_{max} (h)	NA	1.25
$t_{1/2}$ (h)	2.46	6.55
AUC $_{(0-t)}$ (µmol.h/L)	45.89	10.96
AUC $_{(0-inf)}$ (µmol.h/L)	46.06	8.214
CL (L/h/kg)	0.0524	NA
V_{ss} (L/kg)	0.1131	NA
F (%)	NA	4.78

Additional information: N-desmethyl selumetinib (formerly known as AZ12442942 is a metabolite of selumetinib).
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK **Study in compliance with GLP:** No

NA　Not applicable

2.6.5.03E Pharmacokinetics: Absorption after a Single Dose

Study number: KKP023
Test Article: Selumetinib

Species:	**Monkey**	**Monkey**	**Monkey**	**Monkey**	**Monkey**
Strain:	Cynomolgus	Cynomolgus	Cynomolgus	Cynomolgus	Cynomolgus
Number of animals / Gender:	3M	3M	3M	3M	3M
Feeding condition:	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	30% Captisol Suspension	30% Captisol Suspension	Tablet	20% Kleptose Solution	Capsule
Compound form	Free base	Hydrogen Sulphate	Hydrogen Sulphate	Free base	Hydrogen Sulphate
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)	IV (bolus)	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	5	5	5	1	5
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Selumetinib	Selumetinib	Selumetinib	Selumetinib	Selumetinib
Analytical method:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters:					
C_{max} (µg/mL)	0.195±0.113	2.548±1.934	0.810±0.589	NA	0.219±0.110
T_{max} (h)	6.33±5.51	0.83±0.29	0.67±0.29	NA	2.17±1.76
AUC_{0-t} (µg.h/mL)	1.683±0.3583	3.458±1.709	2.498±1.029	1.183±0.2585	1.393±0.7977
AUC_{0-inf} (µg.h/mL)	NC	3.714±1.677	4.243±3.610	1.257±0.2439	1.240±0.6564
$t_{1/2}$ (h)	NC	5.57±3.14	20.20±21.54	2.01±1.66	7.41±3.02
C_0 (µg/mL)	NA	NA	NA	3.539±0.603	NA
CL (mL/h/kg)	NA	NA	NA	884.8±194.9	NA

V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	1185±708.4	NA
F (%)	29.1±7.41	56.4±15.6	42.4±17.0	NA	25.3±15.5

NA Not Applicable; NC Not Calculated

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.04B Pharmacokinetics: Absorption after a Repeat Dose

Study number: VKS/0211 and 0428PM KMM058
Test Article: Selumetinib

Species:	**Mouse**		**Mouse**		**Mouse**	
Strain:	CD-1		CD-1		CD-1	
Gender (M/F) / Number of animals:	6M / 6F		6M / 6F		6M / 6F	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	30% Captisol in water		30% Captisol in water		30% Captisol in water	
Method of Administration:	Oral (gavage)		Oral (gavage)		Oral (gavage)	
Dose (mg/kg BID):	1		5		20	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Selumetinib		Selumetinib		Selumetinib	
Analytical method:	HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS	
PK parameters:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Week 1						
T_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
C_{max} (µg/mL)	1.75	1.90	7.10	11.7	29.6	44.5
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	4.50	5.77	18.5	35.5	82.0	137
$t_{1/2}$ (h)	3.50	5.14	2.95	5.86	4.30	6.90
Week 4						
T_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
C_{max} (µg/mL)	1.88	2.07	8.11	10.3	24.9	50.8
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	5.22	6.41	24.2	33.5	78.8	160
$t_{1/2}$ (h)	4.48	7.10	7.09	5.68	7.55	5.22

Week 26/16[a]						
T_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
C_{max} (µg/mL)	0.976	1.64	6.14	5.50	17.9	27.8
$AUC_{(0\text{-}12)}$ (µg.h/mL)	3.93	5.08	22.5	25.8	65.0	98.9
$t_{1/2}$ (h)	3.19	5.61	4.96	4.24	3.85	NC

[a] Week 16 for 20 mg/kg males. Week 26 for 1 and 5 mg/kg, and 20 mg/kg females
NC Could not be calculated due to insufficient datapoints in terminal phase of profile

Additional information:
Selumetinib formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Ltd, [redacted], UK
Bioanalysis performed at : [redacted], [redacted], [redacted], UK.
Study in compliance with GLP: No

Species:	**Mouse**		**Mouse**		**Mouse**	
Strain:	CD-1		CD-1		CD-1	
Gender (M/F) / Number of animals:	6M / 6F		6M / 6F		6M / 6F	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	30% Captisol in water		30% Captisol in water		30% Captisol in water	
Method of Administration:	Oral (gavage)		Oral (gavage)		Oral (gavage)	
Dose (mg/kg BID):	1		5		20	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	N-desmethyl selumetinib		N-desmethyl selumetinib		N-desmethyl selumetinib	
Analytical method:	HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS	
PK parameters:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Week 1						
T_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
C_{max} (µg/mL)	0.333	0.125	1.12	0.617	4.13	3.29
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	1.23	0.497	4.02	3.15	15.4	10.4
$t_{1/2}$ (h)	3.37	5.6	2.9	4.2	3.77	5.11
Week 4						
T_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
C_{max} (µg/mL)	0.158	0.095	0.932	0.453	2.15	1.06
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.768	0.475	3.89	2.30	9.10	5.24
$t_{1/2}$ (h)	3.89	4.69	7.08	4.34	6.37	5.67
Week 26/16[a]						
T_{max} (h)	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667	0.667
C_{max} (µg/mL)	0.093	0.123	0.524	0.292	1.43	0.706
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.644	0.537	2.76	2.08	7.95	4.07

$t_{1/2}$ (h)	3.72	6.35	6.68	4.58	4.71	NC

[a] Week 16 for 20 mg/kg males. Week 26 for 1 and 5 mg/kg, and 20 mg/kg females
NC Could not be calculated due to insufficient datapoints in terminal phase of profile

Additional information:

N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Ltd, [redacted], UK

Bioanalysis performed at : [redacted], [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: No

Species:	**Mouse**		**Mouse**		**Mouse**	
Strain:	CD-1		CD-1		CD-1	
Gender (M/F) / Number of animals:	3M /3F		3M /3F		3M /3F	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	30% Captisol in water		30% Captisol in water		30% Captisol in water	
Method of Administration:	Oral (gavage)		Oral (gavage)		Oral (gavage)	
Dose (mg/kg BID):	1		5		20	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Selumetinib amide		Selumetinib amide		Selumetinib amide	
Analytical method:	HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS	
PK parameters:	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
Week 1						
T_{max} (h)	0.66	0.66	0.66	12	0.66	0.66
C_{max} (µg/mL)	0.0179	0.0208	0.088	0.117	0.248	0.430
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.0316	0.108	0.280	0.800	1.46	3.22
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	15.1	NC	NC	NC
Week 4						
T_{max} (h)	0.66	0.66	0.66	0.66	12	0.66
C_{max} (µg/mL)	0.0119	0.01	0.0434	0.0736	0.204	0.384
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.026	0.712	0.276	0.498	1.42	2.33
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Week 26/16[a]						
T_{max} (h)	0.66	0.66	0.66	0.66	3	0.66
C_{max} (µg/mL)	0.0232	0.0326	0.117	0.0824	0.434	0.704
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.104	0.140	0.501	0.490	1.97	4.70

$t_{1/2}$ (h)	6.95	4.32	21.2	8.32	NC	27.2

[a] Week 16 for 20 mg/kg males. Week 26 for 1 and 5 mg/kg, and 20 mg/kg females
NC Could not be calculated due to insufficient datapoints in terminal phase of profile

Additional information:

Selumetinib amide (also known as AZ12791138) is a metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Ltd, [redacted], UK

Bioanalysis performed at : [redacted], [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.04C Pharmacokinetics: Absorption after Repeat Dose

Study number: VKS0210 and 0070DP
Test Article: Selumetinib

Species:	**Monkey**	**Monkey**	**Monkey**
Strain:	Cynomolgus	Cynomolgus	Cynomolgus
Gender (M/F) / Number of animals:	4M / 4F	4M / 4F	4M / 4F
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	30% Captisol in water	30% Captisol in water	30% Captisol in water
Method of Administration:	Oral (gavage)	Oral (gavage)	Oral (gavage)
Dose (mg/kg BID):	0.5	1.5	4
Sample:	Plasma	Plasma	Plasma
Analyte:	Selumetinib	Selumetinib	Selumetinib
Analytical method:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
PK parameters:			
Week 1			
T_{max} (h)	1	1.56	0.875
C_{max} (µg/mL)	0.159	0.432	2.11
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.623	1.37	5.22
$AUC_{(0-\infty)}$ (µg.h/mL)	0.760	1.76	6.27
$t_{1/2}$ (h)	5.09	5.72	5.94
Week 4			
C_{max} (µg/mL)	0.123	0.327	0.568
Week 26			
T_{max} (h)	0.938	0.75	0.688
C_{max} (µg/mL)	0.255	0.802	2.84

$AUC_{(0\text{-}12)}$ (µg.h/mL)	0.907	2.56	8.43
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ (µg.h/mL)	1.27	3.25	9.94
$t_{1/2}$ (h)	7.2	5.66	5.01

Additional information:

Selumetinib is formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

* Median (range) reported; NC Not Calculated

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Ltd., [redacted], UK.

Bioanalysis performed at [redacted], [redacted], UK.

Study in compliance with GLP: No

N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib, was undetectable in most samples from animals dosed selumetinib at all dose levels.

Species:	**Monkey**
Strain:	Cynomolgus
Gender (M/F) / Number of animals:	4M / 4F
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	30% Captisol in water
Method of Administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg BID):	4
Sample:	Plasma
Analyte:	Selumetinib amide
Analytical method:	HPLC-MS/MS
PK parameters:	

Week 1	
T_{max} (h)	2.75
C_{max} (µg/mL)	0.0175
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	0.0911
Week 4	
$C_{0.5h}$ (µg/mL)	0.0684
Week 26	
T_{max} (h)	4.38
C_{max} (µg/mL)	0.212
$AUC_{(0-12)}$ (µg.h/mL)	1.95

Additional information: Selumetinib amide (also known as AZ12791138) is as amide metabolite of Selumetinib.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted] Ltd., [redacted], UK. Bioanalysis performed at [redacted], [redacted], UK. **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.05A Pharmacokinetics: Organ Distribution

Study number: KMM004
Test Article: Selumetinib

Species:	**Mouse (Nude bearing suncutaneous CaLu-6 xenografts)**
Gender (M/F) / Number of animals:	5F
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Suspension: 1% w/v carboxy methyl cellulose in 0.1% w/v Polysorbate 80
Method of Administration:	Oral, gavage
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (µCi/mg):	11.5
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Image analysis
Sampling time (T):	2, 4, 8, 12 & 24 hours

	Concentration (µg equivalents / g)				
Tissues/organs:	**2h**	**4h**	**8h**	**12h**	**24h**
Whole Tumour	1.11	0.36	0.32	0.19	0.05
Blood	2.77	0.77	0.88	0.26	ND
Brain	0.05	0.04	0.04	0.06	ND
Heart	1.14	0.39	0.38	0.16	ND
Kidney	2.19	0.91	1.03	0.42	ND
Liver	3.63	2.28	2.36	1.62	0.71
Lung	1.48	0.45	0.38	0.17	ND
Skin	0.5	0.23	0.27	0.1	ND

Additional Information: Lower limit of quantification = 0.01 – 0.03 µg equivalents / g ND: Not discernible Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886
Study conducted by the applicant: Yes **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.05B Pharmacokinetics: Organ Distribution

Study number: KMR002
Test Article: Selumetinib

Species:	**Rat (Sprague Dawley – Albino; Lister Hooded – Pigmented)**
Gender (M/F) / Number of animals:	3M Albino, 6M & 6F Pigmented
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Suspension: 1% carboxymethylcellulose/ 1% Tween 80 in distilled water
Method of Administration:	Oral, gavage
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	10
Radionuclide:	^{14}C
Dose radioactivity (µCi/mg):	11.5
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Image analysis
Sampling time (T):	Albino (M): 1, 24 & 72 hours, Pigmented (M & F) 1, 8, 24, 48, 72 & 168 hours.

	Concentration (µg equivalents/g)					
Tissues/organs:	1h	8h	24h	48 h	72 h	168 h
Male Rats - Albino						
Adrenal cortex	1.82	NA	0.33	NA	*0.02	NA
Adrenal medulla	2.94	NA	0.68	NA	*0.01	NA
Adrenal (whole)	2.07	NA	0.47	NA	*0.02	NA
Bladder wall	0.59	NA	0.39	NA	ND	NA
Blood	4.6	NA	0.79	NA	0.07	NA
Bone marrow	0.64	NA	0.19	NA	ND	NA
Brain	0.09	NA	0.03	NA	ND	NA
Brown fat	1.22	NA	0.2	NA	ND	NA
Epididymis	0.26	NA	0.22	NA	0.03	NA
Eye	0.11	NA	0.07	NA	ND	NA

Tissues/organs:	Concentration (µg equivalents/g)					
	1h	8h	24h	48 h	72 h	168 h
Harderian gland	0.47	NA	0.15	NA	ND	NA
Heart	1.75	NA	0.25	NA	0.06	NA
Kidney cortex	2.84	NA	0.4	NA	*0.01	NA
Kidney medulla	3.89	NA	0.47	NA	*0.02	NA
Kidney (whole)	2.98	NA	0.46	NA	*0.02	NA
Lachrymal gland	0.46	NA	0.08	NA	ND	NA
Large intestine wall	0.55	NA	1.23	NA	ND	NA
Liver	2.59	NA	0.57	NA	0.13	NA
Lung	3.93	NA	0.58	NA	0.09	NA
Lymph node	0.58	NA	0.2	NA	ND	NA
Pancreas	1.97	NA	0.16	NA	ND	NA
Pineal body	0.7	NA	0.21	NA	ND	NA
Pituitary gland	1.48	NA	0.23	NA	ND	NA
Preputial gland	0.53	NA	0.19	NA	ND	NA
Prostate	0.49	NA	0.52	NA	ND	NA
Rectum wall	0.31	NA	0.5	NA	ND	NA
Salivary gland	1.13	NA	0.27	NA	ND	NA
Seminal Vesicle	0.26	NA	0.1	NA	ND	NA
Skeletal muscle	0.23	NA	0.11	NA	ND	NA
Skin - non-pigmented	0.5	NA	0.32	NA	0.15	NA
Small intestine wall	0.61	NA	1.04	NA	ND	NA
Spinal cord	0.06	NA	0.03	NA	ND	NA
Spleen	0.71	NA	0.11	NA	ND	NA
Stomach wall (non-secretory)	46.17	NA	0.2	NA	ND	NA
Stomach wall (secretory)	8.56	NA	0.23	NA	ND	NA
Testes	0.27	NA	0.14	NA	*0.02	NA
Thymus	0.24	NA	0.12	NA	ND	NA
Thyroid gland	1.67	NA	0.32	NA	ND	NA
Uveal tract	0.74	NA	0.35	NA	ND	NA
White fat	0.09	NA	0.05	NA	ND	NA
Limit of reliable measurement:	0.01	NA	0.01	NA	0.02	NA

Tissues/organs:	Concentration (µg equivalents/g)					
	1h	8h	24h	48 h	72 h	168 h
Whole eye (LSC)	0.411	NA	0.111	NA	0.022	NA
Male Rats - Pigmented						
Adrenal cortex	1.88	2.69	0.73	0.11	0.06	ND
Adrenal medulla	2.67	3.71	0.74	0.09	0.05	ND
Adrenal (whole)	2.03	2.9	0.73	0.11	0.06	ND
Bladder wall	2.99	4.08	0.66	0.1	ND	ND
Blood	4.91	6.68	1.34	0.22	0.1	ND
Bone marrow	0.84	0.88	0.17	ND	ND	ND
Brain	0.08	0.14	0.04	0.02	ND	ND
Brown fat	0.85	1.61	0.29	ND	ND	ND
Epididymis	0.22	2.42	0.37	0.08	ND	ND
Eye	0.08	0.45	0.17	*0.01	ND	ND
Harderian gland	0.47	1.66	0.36	ND	ND	ND
Heart	2.01	2.98	0.51	0.08	0.05	ND
Kidney cortex	2.57	3.42	0.77	0.13	0.07	ND
Kidney medulla	2.84	4.27	0.59	0.1	0.08	ND
Kidney (whole)	2.66	3.5	0.64	0.11	0.07	ND
Lachrymal gland	0.59	1.73	0.27	0.03	ND	ND
Large intestine wall	0.65	10.57	3.21	ND	ND	ND
Liver	2.75	3.79	1.01	0.2	0.15	ND
Lung	4.32	5.79	0.99	0.17	0.09	ND
Lymph node	0.55	1.79	0.24	0.08	ND	ND
Pancreas	1.73	2.16	0.35	0.05	*0.01	ND
Pineal body	1.66	2.44	0.29	0.12	ND	ND
Pituitary gland	1.86	2.47	0.52	0.06	ND	ND
Preputial gland	0.54	1.5	0.26	0.06	ND	ND
Prostate	0.47	2.49	0.47	0.05	ND	ND
Rectum wall	0.57	2.61	0.46	ND	ND	ND
Salivary gland	1.33	2.17	0.4	0.07	ND	ND
Seminal Vesicle	0.11	2.2	0.19	0.03	ND	ND
Skeletal muscle	0.27	1.04	0.18	0.04	ND	ND

Tissues/organs:	Concentration (µg equivalents/g)					
	1h	8h	24h	48 h	72 h	168 h
Skin - non-pigmented	0.53	1.92	0.37	0.1	ND	ND
Skin - pigmented	0.73	3.54	0.64	0.14	ND	ND
Small intestine wall	5.94	4.35	1.96	ND	ND	ND
Spinal cord	0.1	0.12	0.04	0.02	ND	ND
Spleen	0.84	0.9	0.15	0.03	ND	ND
Stomach wall (nonsecretory) 12.77	2.62	0.89	ND	ND	ND	
Stomach wall (secretory)	4.9	2.04	0.52	ND	ND	ND
Testes	0.27	1.46	0.18	0.03	ND	ND
Thymus	0.22	0.81	0.18	0.04	ND	ND
Thyroid gland	2.24	2.54	0.6	ND	ND	ND
Uveal tract	0.27	2.47	0.54	0.04	ND	ND
White fat	0.11	0.98	0.33	0.04	ND	ND
Limit of reliable measurement:	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01
Whole eye (LSC)	0.349	0.86	0.158	0.061	0.022	0.011
Female Rats - Pigmented						
Adrenal cortex	2.53	2.32	1.62	0.18	ND	ND
Adrenal medulla	4.20	3.30	1.80	0.20	ND	ND
Adrenal (whole)	3.02	2.61	1.66	0.18	ND	ND
Bladder wall	0.87	3.61	0.75	ND	ND	ND
Blood	8.51	5.68	2.28	0.18	ND	ND
Bone marrow	1.65	0.95	0.35	ND	ND	ND
Brain	0.16	0.11	0.05	ND	ND	ND
Brown fat	1.06	1.13	0.34	ND	ND	ND
Eye	0.23	0.80	0.31	0.07	ND	ND
Harderian gland	1.42	0.95	0.45	0.07	ND	ND
Heart	3.10	2.45	0.87	0.08	ND	ND
Kidney cortex	4.02	3.57	1.69	0.22	0.29	ND
Kidney medulla	5.11	3.34	1.91	0.28	0.04	ND
Kidney (whole)	4.29	3.58	1.80	0.26	0.21	ND
Lachrymal gland	1.49	1.96	0.74	0.06	ND	ND
Large intestine wall	1.18	26.33	4.03	ND	ND	ND

Tissues/organs:	Concentration (µg equivalents/g)					
	1h	8h	24h	48 h	72 h	168 h
Liver	4.38	2.97	1.42	0.15	0.07	ND
Lung	8.25	5.71	2.24	0.16	ND	ND
Lymph node	1.40	1.10	0.49	ND	ND	ND
Ovary	2.80	3.00	0.89	0.08	ND	ND
Pancreas	2.03	2.94	0.65	ND	ND	ND
Pineal body	2.60	2.51	0.68	ND	ND	ND
Pituitary gland	3.11	2.54	0.80	ND	ND	ND
Preputial gland	1.18	1.47	0.44	ND	ND	ND
Rectum wall	0.98	3.30	0.70	ND	ND	ND
Salivary gland	2.04	1.79	0.61	ND	ND	ND
Skeletal muscle	0.45	0.75	0.26	ND	ND	ND
Skin - non-pigmented	0.51	1.44	0.46	0.13	ND	ND
Skin - pigmented	1.22	3.10	0.91	0.20	ND	ND
Small intestine wall	8.11	4.99	2.30	ND	ND	ND
Spinal cord	0.13	0.11	0.05	ND	ND	ND
Spleen	1.11	1.25	0.34	ND	ND	ND
Stomach wall (nonsecretory) 23.47	1.99	NP	ND	ND	ND	
Stomach wall (secretory)	19.86	1.53	0.79	ND	ND	ND
Thymus	0.40	0.62	0.23	0.04	ND	ND
Thyroid gland	3.05	2.25	0.81	*0.00	ND	ND
Uterus	1.55	3.59	0.93	0.09	ND	ND
Uveal tract	1.01	3.82	2.02	0.13	ND	ND
White fat	0.27	0.28	0.15	*0.02	ND	ND
Limit of reliable measurement:	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
Whole eye (LSC)	0.491	0.737	0.400	0.046	0.018	0.009

Additional Information:

*　value below the limit of reliable measurement
NA　not applicable
ND　not distinguishable
LSC　analysed by combustion and scintillation counting

Lower limit of detection by QWBA: noted in table.

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], Scotland
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合

2.6.5.06A Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Study number: KPJ003
Test Article: Selumetinib

Study system:	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium dialysis
Species (strain / sex / no of donors):	Mouse (CD-1 / Male / 40) Rat (Sprague Dawley/ Male / 3) Dog (Beagle / Male / 3) Minipig (Göttingen / Female / 3) Monkey (Cynomolgus / Male / 3) Human (Male / 3)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity (mCi/mmol):	50.3 mCi/mmol (4.07 MBq/mg)
Analytical method:	LSC

Concentration Tested (µg/ml)	Fraction drug bound (%)								
	Mouse	Rat	Dog	Minipig	Monkey	Human (fresh)	Human (frozen)	α1-acid GP	HSA
0.05	NA	NA	NA	93.7	97.8	NA	NA	NA	NA
0.1	99.0	NA	95.0	93.7	97.7	98.5	98.3	29.9	96.3
0.5	NA	99.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1	98.9	99.8	94.7	93.6	97.7	98.4	98.2	34.4	96.3
10	98.9	99.7	94.7	93.6	97.7	98.5	98.4	28.4	96.2
30	98.7	99.3	94.1	NA	NA	98.2	98.1	21.7	95.7

Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886. α1-acid GP　α1-acid glycoprotein HSA　Human Serum Albumin
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study**: [redacted], [redacted], [redacted] **Study in compliance with GLP:** Yes

2.6.5.06B Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Study number: KPJ027
Test Article: N-desmethyl selumetinib

Study system:	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium dialysis
Species (strain / sex / no of donors):	Mouse (CD-1 / Male / 40) Rat (Sprague Dawley/ Male / 3) Dog (Beagle / Male / 3) Minipig (Göttingen / Female / 3) Monkey (Cynomolgus / Male / 2) Human (Male / 3)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity (μCi/mg):	122.7
Analytical method:	LSC

Concentration Tested (μg/ml)	Fraction drug bound (%)								
	Mouse	Rat	Dog	Minipig	Monkey	Human (fresh)	Human (frozen)	α1-acid GP	HSA
0.05	NA	NA	NA	95	96.7	NA	NA	NA	NA
0.1	97.6	NA	96.9	95.4	96.3	98	98.7	29.8	96.7
0.5	NA	99.7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1	98.7	99.7	96.8	95.4	96.3	98.1	98.7	31.5	96.2
10	98.8	99.7	97.2	95.8	96.2	98.1	98.6	30.2	96.2
30	98.8	99.7	97.3	NA	NA	97.7	98.6	26.9	96.3

Additional Information: N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib. α1-acid GP　α1-acid glycoprotein HSA　Human Serum Albumin
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study**: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK **Study in compliance with GLP:** Yes

2.6.5.06C Pharmacokinetics: Plasma Protein Binding

Study number: KPJ066
Test Article: Selumetinib amide

Study system:	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium dialysis
Species (strain / sex / no of donors):	Mouse (CD-1 / Male / 40) Rat (Sprague Dawley/ Male / 3) Dog (Beagle / Male / 3) Minipig (Göttingen / Female / 3) Monkey (Cynomolgus / Male / 3) Human (Male / 3)
Analytical method:	LC-MS/MS

Concentration Tested (µg/ml)	Fraction drug unbound (%)					
	Mouse	Monkey	Human (fresh)	Human (frozen)	α1-acid GP	HSA
0.6	95.7	95.7	98.8	98.3	84.8	95.9
2.5	95.3	95.3	99	98.7	76.9	95.1
5	94.9	94.9	98.9	98.3	71.6	95.7
35	97.1	97.1	98.5	98.7	87.1	95.3

Additional Information:

Note: The assay did not meet acceptance criteria, data shown for completeness only.

Selumetinib amide (also known as AZ12791138) is an amide metabolite of selumetinib.

α1-acid GP　α1-acid glycoprotein

HSA　Human Serum Albumin

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Ltd, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.08A Pharmacokinetic Other Distribution

Study number: KPJ003
Test Article: Selumetinib

Study system:		
Assessment:	Blood:Plasma distributiton	
Matrix:	Whole blood	
Method:	Incubation in whole blood	
Species (strain / sex / number of donors):	Plasma	Blood
Rat	Sprague Dawley/ Male / 3	Sprague Dawley/ Male / 1
Dog	Beagle / Male / 3	Beagle / Male / 1
Monkey	Cynomolgus / Male / 3	Cynomolgus / Male / 1
Human	Male / 3	Male / 1
Radionuclide:	^{14}C	
Specific activity (mCi/mmol):	50.3 mCi/mmol (4.07 MBq/mg)	
Analytical method:	LSC	

Species	Concentration tested (µg/ml)	Plasma : Blood ratio	Association with blood cells (%)
Rat	0.5	1.9	1.3
		1.9	1.2
	1	1.9	1
		1.9	0
	10	1.9	0
		1.9	0
	30	1.9	1.3
		1.9	0
Dog	0.1	1.3	30.4

Species	Concentration tested (µg/ml)	Plasma : Blood ratio	Association with blood cells (%)
Monkey		1.3	29.3
	1	1.4	25.9
		1.3	30.7
	10	1.3	27.3
		1.3	27.7
	30	1.4	27.1
		1.4	23.6
	0.05	1.3	35.5
		1.4	29.8
	0.1	1.4	29.1
		1.3	32.3
	1	1.3	34.6
		1.4	26.3
	10	1.5	22.8
		1.4	26.3
Human	0.1	1.4	28.8
		1.6	18.8
	1	1.6	16.6
		1.6	20.4
	10	1.6	18.6
		1.8	7.9
	30	1.7	12.2
		1.6	17.9

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], Scotland
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.08B Pharmacokinetic Other Distribution

Study number: KPJ027
Test Article: N-desmethyl selumetinib

Study system:		
Assessment:	Blood:Plasma distribution	
Matrix:	Whole blood	
Method:	Incubation in whole blood	
Species (strain / sex / number of donors):	Plasma	Blood
Rat	Sprague Dawley/ Male / 3	Sprague Dawley/ Male / 4
Dog	Beagle / Male / 3	Beagle / Male / 3
Monkey	Cynomolgus / Male / 3	Cynomolgus / Male / 2
Human	Male / 3	Male / 3
Radionuclide:	^{14}C	
Specific activity (µCi/mg):	122.7	
Analytical method:	LSC	

Species	Concentration tested (µg/ml)	Plasma : Blood ratio	Association with blood cells (%)
Rat	0.5	1.8	3.7
		1.9	0
	1	1.8	1
		1.9	0
	10	1.9	0
		1.8	6
	30	1.6	17.6
		1.8	7
Dog	0.1	1.2	43
		1.3	37.5
	1	1.4	34.5

Species	Concentration tested (µg/ml)	Plasma : Blood ratio	Association with blood cells (%)
Monkey	0.05	1.4	31.7
		1.4	34.3
		1.4	30.8
	0.1	1.4	32.9
		1.5	29.9
		0.9	55.3
		1.1	44.1
	1	1.1	41.3
		1.2	39.6
		1.3	32.7
	10	1.3	32.3
		1.3	30.9
		1.3	32.4
Human	0.1	1.2	37.9
		1.3	35.6
	1	1.5	25.3
		1.5	26.4
	10	1.6	22.5
		1.6	23.1
	30	1.6	24.8
		1.5	28.6

Additional Information:

N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.09A Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Study number: KMM063
Test Article: Selumetinib

Species:	Mouse	Mouse
Strain:	CD-1	CD-1
Number of animals / sex:	12M & 12F	12M & 12F
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	20% kleptose in 0.9% sodium chloride	30% Captisol in water
Route of administration:	IV	Oral
Method of administration:	Bolus	Gavage
Dose (mg/kg):	2	20
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity (µCi/mg):	112.5 (4.16 MBq/mg)	112.5 (4.16 MBq/mg)
Analytical method:	LSC and HPLC-UV-RAD	LSC and HPLC-UV-RAD

Sample Pooling

Matrix	Male		Female	
	IV	Oral	IV	Oral
Plasma	0.5, 1 & 4h	0.5, 1 & 4h	0.5, 1 & 4h	0.5, 1 & 4h
Faeces	0-48h	0-48h	0-48h	0-48h
Urine	0-48h	0-48h	0-48h	0-48h

Mouse plasma metabolite profiles following Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of chromatogram radioactivity (%)					
		Male			Female		
		0.5h	1h	4h	0.5h	1h	4h
M3	Glucuronide conjugate of M11	0.3	•	•	•	•	0.9
M6	2 components co-eluted (M6e, M6g)	0.5	•	•	0.4	•	•
M6e	Unassigned	#	•	•	#	•	•
M6g	Glucuronide	#	•	•	#	•	•
M8	N-desmethyl	10.8	15.9	20.3	5.4	7.3	9.1
M9	Unassigned	•	2.4	7.5	•	•	2.6
Selumetinib	Selumetinib	82.6	75.1	61.7	89.1	86.5	82
M13	2 components co-eluted (M13a, M13b)	1.8	1.8	2.2	2	2.5	0.9
M13a	Di-oxygenated metabolite of M12b	#	#	#	#	#	#
M13b	Unassigned	#	#	ND	#	#	ND
M16	N-desmethyl carboxylic acid	•	•	•	•	•	1.4
M17	Carboxylic acid	•	•	•	•	•	0.7

radioactive component in co-eluting peak in radio-chromatogram
• peak detected by HPLC-MS^n only
ND not detected

Mouse urine metabolite profiles following IV and Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of urine chromatogram radioactivity (%) (Percentage of administered dose %)			
		Male (0-48h)		Female (0-48h)	
		IV	Oral	IV	Oral
M1	Glucuronide conjugate of M6e	2.1 (0.2)	ND	3.1 (0.3)	ND
M2	2 components co-eluted (M2a, M2b)	3.7 (0.4)	4.2 (0.2)	1.9 (0.2)	•
M2a	Glucose conjugate of M11	#	#	#	•
M2b	N-desmethyl glucuronide	#	#	#	•
M3	Glucuronide conjugate of M11	3.7 (0.4)	•	15.9 (1.4)	•

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of urine chromatogram radioactivity (%) (Percentage of administered dose %)			
		Male (0-48h)		Female (0-48h)	
		IV	Oral	IV	Oral
M4	2 components co-eluted (M4a, M4b)	4.2 (0.4)	2.2 (0.1)	1.8 (0.2)	1.1 (0.1)
M4a	N-desmethyl glucuronide	#	#	#	#
M4b	Glucuronide	#	#	#	#
M5	Glucose conjugate	0.9 (0.1)	•	•	•
M6	7 components co-eluted (M6a, M6b, M6c, M6d, M6e, M6f, M6g)	16.7 (1.8)	14.8 (0.6)	7.0 (0.6)	11.5 (0.9)
M6a	Unassigned	#	#	#	#
M6b	Glucose conjugate	#	#	#	#
M6c	Unassigned	#	#	#	#
M6d	Unassigned	#	#	#	#
M6e	Unassigned	#	#	#	#
M6f	Unassigned	#	#	#	#
M6g	Glucuronide	#	#	#	#
M8	N-desmethyl	25.1 (2.6)	26.9 (1.1)	20.6 (1.8)	21.3 (1.7)
M9	Unassigned	3.4 (0.4)	2.9 (0.1)	•	0.7 (0.1)
M11	Unassigned	2.2 (0.2)	17.4 (0.7)	5.1 (0.4)	33.9 (2.7)
Selumetinib	Selumetinib	31.7 (3.3)	22.8 (0.9)	35.2 (3.0)	28.3 (2.2)
M15	Amide	•	1.0 (<0.1)	•	0.7 (0.1)
M16	N-desmethyl carboxylic acid	•	•	0.5 (<0.1)	1.1 (0.1)
M17	Carboxylic acid	•	•	•	1.0 (0.1)

radioactive component in co-eluting peak in radio-chromatogram

• peak detected by HPLC-MS^n only

ND not detected

Mouse faeces metabolite profiles following IV and Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of urine chromatogram radioactivity (%) (Percentage of administered dose %)			
		Male (0-48h)		Female (0-48h)	
		IV	Oral	IV	Oral
M6e	Unassigned	2.0 (1.4)	0.7 (0.4)	1.9 (1.3)	2.5 (1.3)
M7	Ribose conjugate of N-desmethyl	0.4 (0.3)	0.7 (0.4)	•	0.3 (0.2)
M8	N-desmethyl	18.6 (12.8)	12.7 (7.9)	11.6 (7.8)	15.0 (7.5)
M10	Unassigned	4.9 (3.4)	1.9 (1.2)	3.7 (2.5)	1.2 (0.6)
M11	Unassigned				
Selumetinib	Selumetinib	20.7[b] (14.2)	74.4[a] (46.1)	42.9[b] (28.9)	69.3[a] (34.5)
M22	Mono-oxygenated	ND		ND	
M12a	N-desmethyl amide	19.5 (13.4)		10.2 (6.9)	
M14	Mono-oxygenated N-desmethyl amide	16.0 (11.0)	2.6 (1.6)	7.5 (5.0)	1.5 (0.8)
M15	Amide	11.3 (7.8)	3.4 (2.1)	14.2 (9.6)	2.5 (1.3)
M17	Carboxylic acid	ND	0.6 (0.4)	ND	3.4 (1.7)

• peak detected by HPLC-MS^n only

ND not detected

[a] the peak shape encompassed the retentions times for M11, selumetinib, M22 & M12a

[b] the peak shape encompassed the retentions times for M11 & selumetinib

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886
Samples for metabolite identification were derived from study KMM055 (see section 2.6.5.15).

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.09B Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Study number: KMR009
Test Article: Selumetinib

Species:	Rat	Rat
Strain:	Sprague Dawley	Sprague Dawley
Number of animals / sex:	3M & 3F (Urine & Faeces), 9M (Plasma)	3M & 3F (Urine & Faeces), 9M (Plasma), 4M (Bile)
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	20% kleptose in 0.9% sodium chloride	1% carboxymethylcellulose/1% Tween 80 in water
Route of administration:	IV	Oral
Method of administration:	Bolus	Gavage
Dose (mg/kg):	1	10
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity (µCi/mg):	110 (4.07 MBq/mg)	110 (4.07 MBq/mg)
Analytical method:	LSC and HPLC-UV-RAD	LSC and HPLC-UV-RAD

Sample Pooling

Matrix	Male		Female	
	IV	Oral	IV	Oral
Plasma	10 min, 2,& 12h	1, 8 & 36h	10 min, 2,& 12h	1, 8 & 36h
Faeces	0-48h	0-48h	0-48h	0-48h
Urine	0-48h	0-48h	0-48h	0-48h
Bile	0-48h	0-48h	0-48h	0-48h

Rat plasma metabolite profiles following IV and Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of chromatogram radioactivity (%) (Proportion of radioactivity in sample (µg equiv/g)) Male					
		IV			Oral		
		10 min	2h	12h	1h	8h	36h
p3	Selumetinib	100 (7.109)	100 (2.268)	91.29 (0.879)	100 (6.267)	95.98 (5.044)	62.80 (0.490)
p6	Amide N-Methoxy Formic Acid Metabolite	ND	ND	3.22 (0.031)	ND	4.02 (0.211)	27.46 (0.214)

ND not detected

Rat urine metabolite profiles following IV and Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of chromatogram radioactivity (%) (Percentage of administered dose %)			
		Male (0-48h)		Female (0-48h)	
		IV	Oral	IV	Oral
p1	Gluc-selumetinib	60.89 (9.38)	72.5 (6.37)	46.24 (6.00)	65.62 (2.77)
p2	Unknown	6.03 (0.93)	10.74 (0.94)	2.61 (0.34)	6.03 (0.25)
p3	Selumetinib	22.0 (3.39)	9.28 (0.82)	40.54 (5.26)	15.93 (0.67)
p4	Carboxylic Acid Metabolite	1.97 (0.30)	2.45 (0.22)	3.2 (0.42)	4.37 (0.18)

Rat faeces metabolite profiles following IV and Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of chromatogram radioactivity (%) (Percentage of administered dose %)			
		Male (0-48h)		Female (0-48h)	
		IV	Oral	IV	Oral
p3	Selumetinib	82.71 (58.48)	83.37 (67.45)	78.42 (60.76)	81.66 (67.93)
p5	Selumetinib-amide	6.76 (4.78)	10.29 (8.33)	12.0 (9.31)	11.71 (9.74)

Rat bile metabolite profiles following Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of chromatogram radioactivity (%) (Percentage of administered dose %) Male (0-48h) Oral
p7	Glucuronide conjugate of defluorinated hydroxy selumetinib-amide	5.73 (1.36)
p1	Glucuronide conjugate of selumetinib	76.25 (18.14)

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Samples for metabolite identification were obtained from study KMR006.

Bile samples are derived from surgically bile duct cannulated animals.　Other animals were not surgically altered.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.09C Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Study number: KMN014
Test Article: Selumetinib

Species:	Dog
Strain:	Beagle
Number of animals / sex:	6M
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Tablet
Route of administration:	Oral
Method of administration:	Gavage
Dose (mg/kg):	150
Radionuclide:	None
Analytical method:	LC-MS (TOF)

Sample Pooling

Matrix	Male Oral
Plasma	0.5, 1, 2, 4, 5, 8, 12, 18 & 24h

Dog plasma metabolite profiles following Oral dosing

Component	Metabolic transformation	Metabolite detected (non quantitative)									
		Male									
		Pre	0.5h	1h[a]	2h[b]	4h	5h	8h	12h	18h	24h
Selumetinib	None	ND	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Defluorinated hydroxy selumetinib amide	ND	•	• [c]	• [e]	ND	•	ND	ND	ND	ND
	Selumetinib Amide	ND	ND	• [d]	ND	•	•	•	• [e]	•	•
	Selumetinib Carboxylic acid Derivative	ND	•	• [c]	•	•	•	•	• [e]	ND	ND
	N-Desmethyl selumetinib	ND	•	•	•	•	•	•	• [e]	•	•
	Amide N-Methoxy formic acid derivative	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	N-desmethyl selumetinib amide Glucuronide	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Defluorinated hydroxyl selumetinib amide Glucuronide	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	N-Desmethyl selumetinib Glucuronide	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Selumetinib Glucuronide	ND	ND	•	•	ND	ND	ND	ND	ND	ND

• metabolite detected
ND not detected
[a] n 4
[b] n 2
[c] detected in 3 of 4 animals
[d] detected in 2 of 4 animals
[e] detected in 1 of 2 animals

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Samples for metabolite identification were derived from study 0391KD.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.09D Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Study number: KMP026
Test Article: Selumetinib

Species:	Monkey
Strain:	Cynomolgus
Number of animals / sex:	2M
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	30% Captisol® Suspension
Route of administration:	Oral
Method of administration:	Gavage
Dose (mg/kg):	5
Radionuclide:	None
Analytical method:	LC-MS (TOF)

Sample Pooling

Matrix	Male Oral
Plasma	0.5, 1 & 6h

Monkey plasma metabolite profiles following Oral dosing

Component	Metabolic transformation	Metabolite detected (non quantitative)		
		Male		
		0.5h	1h	6h
Selumetinib	None	•	•	•
	Selumetinib amide	ND	ND	ND
	Carboxylic acid derivative	ND	ND	ND
	N-desmethyl selumetinib	ND	•	•
	Amide N-methoxy formic acid derivative	ND	ND	ND
	Desmethyl selumetinib amide glucuronide	ND	ND	ND
	Desmethyl Defluorinated hydroxy Selumetinib AZD6244 Glucuronide	•	•	•
	N-desmethyl selumetinib glucuronide	ND	ND	ND
	Selumetinib glucuronide	•	•	•

• metabolite detected
ND not detected

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Samples for metabolite identification were derived from study KKP023.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], UK

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.09E Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Study number: KMX013
Test Article: Selumetinib

Species:	Human
Strain:	N/A
Number of individuals / sex:	4 / Not specified (anonymised)
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Tablet
Route of administration:	Oral
Method of administration:	Tablet
Dose (mg):	200
Radionuclide:	None
Analytical method:	LC-MS (TOF)

Sample Pooling

Matrix	Male Oral
Plasma	0, 0.5, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 7.9, 12.2, 28, 36.8 & 49.1h
Urine	04, 4-8, 8-12, 12-24 & 24-48h

Human plasma metabolite profiles following Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Metabolite detected (non quantitative)											
		0h*	0.5h*	1.1h*	1.5h*	2.0ha	3.0h*	4.0ha	7.9h*	12.2h*	28h*	36.8h*	49.1h*
Selumetinib	None	ND	•	•	•	•	•	•	•	-	•	ND	ND
	Defluorinated Hydroxy amide (P2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND
	Selumetinib amide	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND
	Carboxylic acid derivative of selumetinib	ND	ND	ND	ND	• [b]	•	• [g]	•	-	ND	ND	ND
	Desmethyl selumetinib	ND	•	•	•	• [c]	•	• [h]	•	-	•	ND	ND
	Amide N-methyoxy formic acid derivative of selumetinib	ND	ND	ND	ND	• [e]	•	• [g]	•	-	ND	ND	ND
	Desmethyl selumetinib amide glucuronide conjugate	ND	ND	ND	•	•	•	ND	ND	-	ND	ND	ND
	Glucuronide conjugate of desmethyl defluorinated hydroxy selumetinib - amide	ND	•	ND	•	•	•	• [f]	•	-	•	ND	ND
	Glucuronide conjugate of desmethyl selumetinib	ND	ND	ND	•	• [f]	•	• [g]	•	-	ND	ND	ND
	Selumetinib glucuronide conjugate	ND	•	ND	•	•	•	• [i]	•	-	•	ND	ND

• metabolite detected
ND Not detected
- No data from sample due to ionisation suppression.
* n 1 (subject [redacted] only)
[a] n 4 (subjects [redacted], [redacted], [redacted] & [redacted])
[b] detected only in subject [redacted]
[c] detected in subjects [redacted], [redacted] & [redacted] (not [redacted])
[e] detected only in subject [redacted]
[f] detected in subjects [redacted] & [redacted] (not [redacted] or [redacted])
[g] detected only in subject [redacted]
[h] detected in subjects [redacted] or [redacted] (not [redacted] & [redacted])
[i] detected in subjects [redacted], [redacted] & [redacted] (not [redacted])

Human urine metabolite profiles following Oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Metabolite detected (non quantitative)								
		Subject [redacted]					Subject [redacted]			
		0-4h	4-8h	8-12h	12-24h	24-48h	4-8h	8-12h	12-24h	24-48h
Selumetinib	None	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Defluorinated Hydroxy amide (P2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Selumetinib amide	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Carboxylic acid derivative of selumetinib	ND	•	•	•	•	•	•	•	•
	Desmethyl selumetinib	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Amide N-methyoxy formic acid derivative of selumetinib	ND	ND	ND	ND	ND	•	•	•	•
	Desmethyl selumetinib amide glucuronide conjugate	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Glucuronide conjugate of desmethyl defluorinated hydroxy selumetinib - amide	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Glucuronide conjugate of desmethyl selumetinib	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	Selumetinib glucuronide conjugate	•	•	•	•	•	•	•	•	•

• metabolite detected
ND Not detected

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Samples for metabolite identification were derived from Array Biopharma Study No. 0401.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.9F Pharmacokinetics: Metabolism In Vivo

Study number: YAU169
Test Article: Selumetinib

Species:	Human
Strain:	N/A (Healthy Vounteers)
Number of subjects / sex:	6 / Male
Feeding condition:	Fasted
Vehicle/Formulation:	Capsule
Route of administration:	Oral
Method of administration:	Swallow with liquid
Dose (mg/kg):	70
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity:	17.1 MBq (461 μCi)
Analytical method:	HPLC-MS^n and LSC

Sample Pooling

Matrix	Male Oral
Plasma	0 – 72h
Urine	0 – 96*h
Faeces	24 – 168**h

* Range 48 – 120h

** Range 120 – 312h

Human plasma metabolite profiles following Oral dosing

Component	Metabolic transformation	Mean (% total plasma radioactivity)
Selumetinib	None	40.3
M1	N-desmethyl amide, glucuronide	3.5
M2	Amide, glucuronide	22.2
M3	N-desmethyl, glucuronide	2.5
M4	Selumetinib glucuronide	7.1
M5	N-desmethyl, glucuronide	BLQ
M6	Monooxygenated amide, glucuronide	<1.4
M7	Selumetinib glucuronide	BLQ
M8	N-desmethyl selumetinib (AZ12442942)	2.9
M9	N-desmethyl amide ribose conjugate	ND
M10	Amide	BLQ
M11	N-desmethyl carboxylic acid	3.6
M12	N-desmethyl amide	<1.4
M13	Monooxygenated N-desmethyl amide	ND
M14	Selumetinib amide (AZ12791138)	<1.6
M15	Carboxylic acid	2.2

ND　not detected
BLQ Below level of quantitation – detected by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak.
Values indicate percentage total plasma radioactivity

Human urine metabolite profiles following Oral dosing

Component	Metabolic transformation	Mean (% dose)
Selumetinib	None	0.8
M1	N-desmethyl amide, glucuronide	2.1
M2	Amide, glucuronide	10
M3	N-desmethyl, glucuronide	3.4
M4	Selumetinib glucuronide	3.8
M5	N-desmethyl, glucuronide	0.9
M6	Monooxygenated amide, glucuronide	0.4
M7	Selumetinib glucuronide	6
M8	N-desmethyl selumetinib (AZ12442942)	1
M9	N-desmethyl amide ribose conjugate	ND
M10	Amide	BLQ
M11	N-desmethyl carboxylic acid	0.6
M12	N-desmethyl amide	ND
M13	Monooxygenated N-desmethyl amide	ND
M14	Selumetinib amide (AZ12791138)	BLQ
M15	Carboxylic acid	<0.2
Total % of Dose		29.1[a]

ND　not detected

BLQ　Below level of quantitation – detected by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak.

[a] Value is calculated from the mean of totals. Values indicate percentage of dose excreted

Values indicate percentage of dose excreted

Human faeces metabolite profiles following Oral dosing

Component	Metabolic transformation	Mean (% dose)
Selumetinib	None	19.3
M1	N-desmethyl amide, glucuronide	ND
M2	Amide, glucuronide	ND
M3	N-desmethyl, glucuronide	ND
M4	Selumetinib glucuronide	ND
M5	N-desmethyl, glucuronide	ND
M6	Monooxygenated amide, glucuronide	ND
M7	Selumetinib glucuronide	ND
M8	N-desmethyl selumetinib (AZ12442942)	6.1
M9	N-desmethyl amide ribose conjugate	2.4
M10	Amide	1.8
M11	N-desmethyl carboxylic acid	ND
M12	N-desmethyl amide	6.5
M13	Monooxygenated N-desmethyl amide	2.9
M14	Selumetinib amide (AZ12791138)	8.7
M15	Carboxylic acid	2
Total % of Dose		49.2[a]

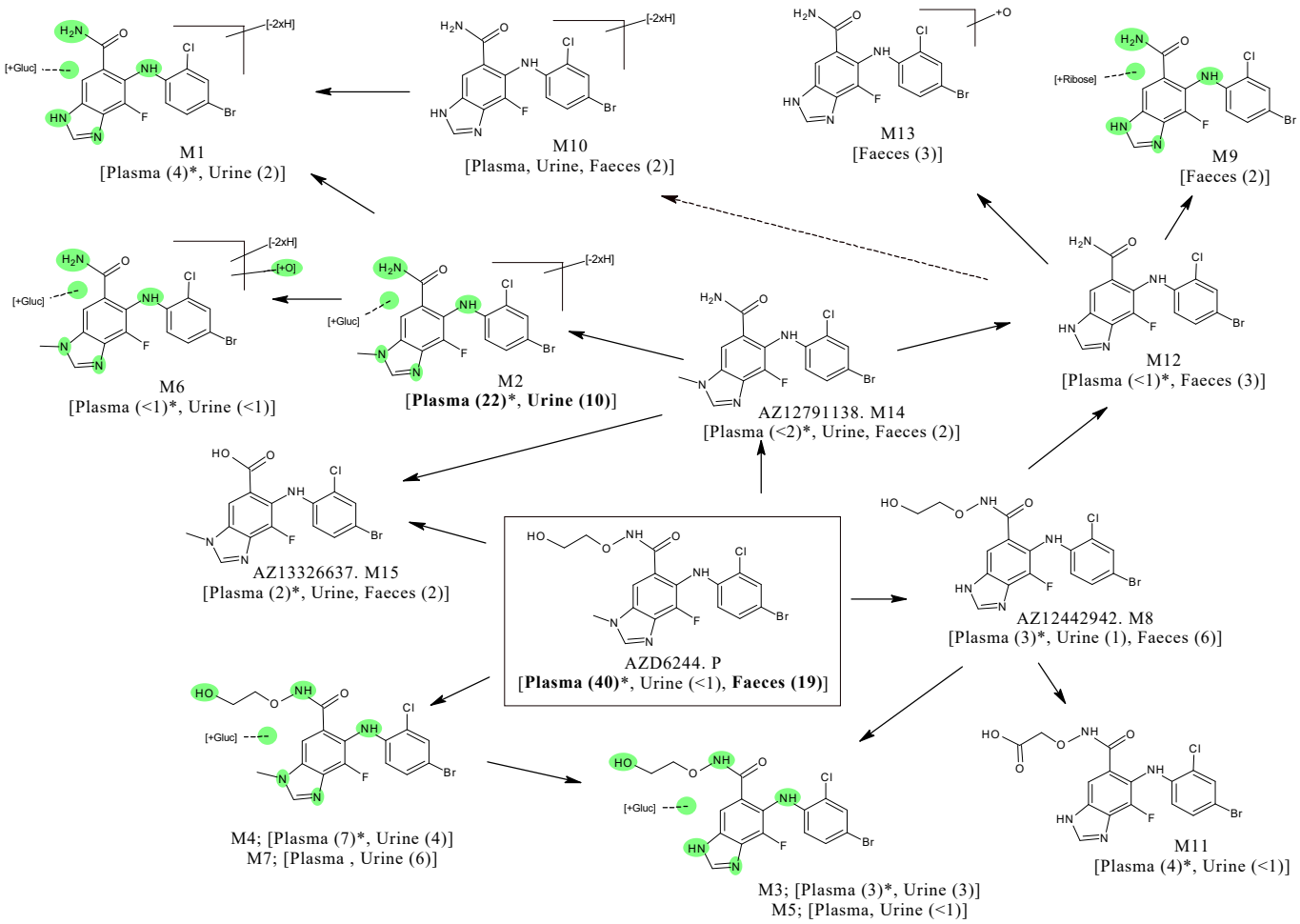
ND　not detected

BLQ　Below level of quantitation – detected by mass spectrometry but with no clearly definable radiochemical peak.

[a] Value is calculated from the mean of totals. Values indicate percentage of dose excreted

Values indicate percentage of dose excreted

Figure 1　Proposed metabolic pathways for selumetinib in male human subjects



Square brackets indicate matrices in which metabolite was detected. Values in parentheses indicate mean percentage dose excreted as each metabolite.

* Plasma values indicate percentage chromatogram only.

No value following matrix indicates unquantifiable metabolite in this matrix.　Bold type denotes >10% dose excreted as this metabolite in this matrix or >10% of the radioactivity in the plasma chromatogram.

Additional information:

Selumetinib is formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Samples for metabolite identification were derived from clinical study D1532C00077. Further study to elucidate the structure of some metabolites has been undertaken and the above figure does not represent the final description (see Module 2.6.4).

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

2.6.5.10A Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Study number: KMN011 and BE000898-44
Test Article: Selumetinib

Study system: KMN011

[^{14}C]-selumetinib (5 µM, specific activity 110 µCi/mg) incubated (180 minutes) with male rat, male mouse, male dog, male Cynomolgus monkey and female human (2 donors) hepatocytes.

Rat: Male Hans Wistar liver obtained from [redacted].
Mouse: Male Nude Alderley Park liver obtained from [redacted].
Dog: Male Alderley Park Beagle liver obtained from [redacted].
Monkey: Male Cynomolgus hepatocytes obtained from [redacted] Ltd, [redacted].
Human (Female 1 aged 6[redacted], Caucasian, Female 2 aged 6[redacted], Caucasian) hepatocytes obtained from [redacted], UK.

Samples collected and analysed quantitatively by radio-HPLC and qualitatively by HPLC-MS^n. Structural information re-metabolite structures derived by HPLC-MS^n

Rat hepatocyte incubation metabolite profiles

		Proportion of chromatogram radioactivity (%)			
Component	Metabolic transformation)	0 min	30 min	60 min	180 min
[^{14}C]-selumetinib	None	93.3	66.8	43.1	12.8
Peak B	Desfluorohydroxy N-desmethyl selumetinib amide glucuronide	ND	ND	ND	1.03
Peak D	Desfluorohydroxy selumetinib amide glucuronide	ND	6.04	13.2	25
Peak E1	Selumetinib glucuronide	ND	0.54a	0.86	1.49
Peak F	Selumetinib glucuronide	ND	16.9	27.7	41.6
Peak I	Unknown	ND	1.01	1.21	1.83
Peak K	Unknown	0.65	1.39	2.25	3.33
Peak L	Selumetinib carboxylic acid	ND	ND	ND	1.41
Peak M	glucuronide	ND	1.41	2.54	2.55

ND Not detected

Mouse hepatocyte incubation metabolite profiles

		Proportion of chromatogram radioactivity (%)			
Component	Metabolic transformation)	0 min	30 min	60 min	180 min
[^{14}C]- selumetinib	None	94.8	62.3	44.9	20
Peak B	Desfluorohydroxy N-desmethyl selumetinib amide glucuronide	ND	1.04	2.24	5.07
Peak D	Desfluorohydroxy selumetinib amide glucuronide	ND	3.48	6.13	12
Peak E2	N-desmethyl selumetinib glucuronide	ND	1.21	2.72	8.22
Peak F	Selumetinib glucuronide	ND	2.57	4.91	11.3
Peak G	N-desmethyl selumetinib	0.44a	21.6	27.5	27.9
Peak H	Unknown	0.86	1.9	3.51	6.33
Peak J	Unknown	ND	1.50a	2.18	1.91
Peak K	Unknown	0.52	1.02	1.01	1.29

ND Not detected

Dog hepatocyte incubation metabolite profiles

		Proportion of chromatogram radioactivity (%)			
Component	Metabolic transformation)	0 min	30 min	60 min	180 min
[^{14}C]- selumetinib	None	94.4	85.9	77	39.4
Peak A	Unknown	ND	0.43a	0.63a	1.91
Peak C	Unknown	ND	0.19	0.5	1.48
Peak D	Desfluorohydroxy selumetinib amide glucuronide	ND	0.78	1.51	4.29
Peak E1	Selumetinib glucuronide	ND	0.73	1.64	4.91
Peak F	Selumetinib glucuronide	ND	4.43	9.77	35.1
Peak G	N-desmethyl selumetinib	ND	0.88	1.65	2.78
Peak J	Unknown	ND	ND	ND	1.3
Peak K	Unknown	0.53	0.8	1.08	1.54

ND Not detected

Monkey hepatocyte incubation metabolite profiles

Component	Metabolic transformation)	Proportion of chromatogram radioactivity (%) 0 min	30 min	60 min	180 min
[^{14}C]- selumetinib	None	93.6	73.3	51.3	11.7
Peak D	Desfluorohydroxy selumetinib amide glucuronide	ND	7.37	12.7	20.2
Peak E1	Selumetinib glucuronide	ND	9.96	22.9	45.7
Peak F	Selumetinib glucuronide	ND	2.63	6.97	15.6
Peak K	Unknown	0.56	1.19	1.15	1.04

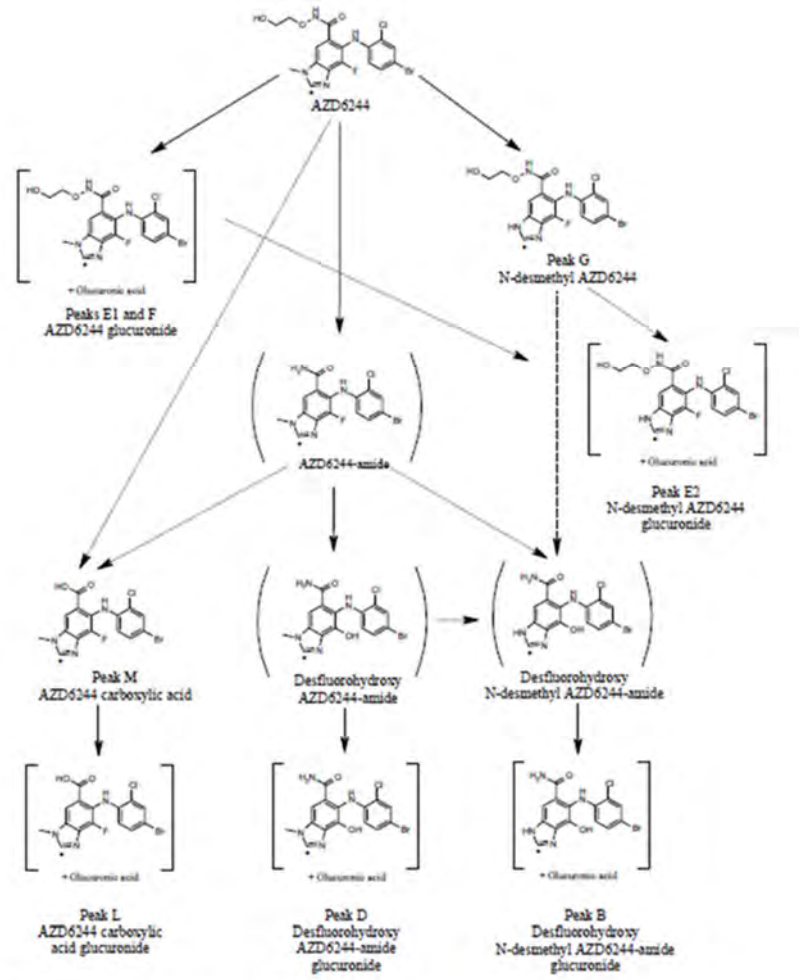
ND Not detected

Human hepatocyte incubation metabolite profiles

Component	Metabolic transformation)	Proportion of chromatogram radioactivity (%) 0 min		30 min		60 min		180 min	
		D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1	D2
[^{14}C]- selumetinib	None	94.9	94.7	84.2	79.3	77.2	67.4	52.3	26.3
Peak B	Desfluorohydroxy N-desmethyl selumetinib amide glucuronide	ND	ND	ND	0.52[a]	ND	0.95	ND	2.62
Peak D	Desfluorohydroxy selumetinib amide glucuronide	ND	ND	2.04	4.12	4.39	9.1	11.5	23.2
Peak E1	Selumetinib glucuronide	ND	ND	1.34	1.73	2.58	4.04	9.39	15.8
Peak F	Selumetinib glucuronide	ND	ND	1.56	2.2	2.93	5.19	10.3	19.2
Peak G	N-desmethyl selumetinib	ND	ND	3.09	4.72	4.03	5.8	4.22	2.42
Peak K	Unknown	0.48	0.61[a]	0.87	1.1	1.19	1.23	1.1	1.37
Peak L	Selumetinib carboxylic acid	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.4	1.03
Peak M	glucuronide	ND	ND	2.07	0.64	2.68	1	3.18	1.37

ND Not detected
D1 Donor 1
D2 Donor 2

Figure 1　Proposed metabolic pathway of [^{14}C]- selumetinib (KMN011)



( ) denotes possible Phase I metabolite which was not detected in any sample.
Arrows with the dashed lines indicate possible routes of metabolism to the metabolite.
Arrows with the solid lines represent the most probable routes of metabolism.
[ ] + Glucuronic acid denotes mono-glucuronide structure, of which the site of glucuronidation is undefined.

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

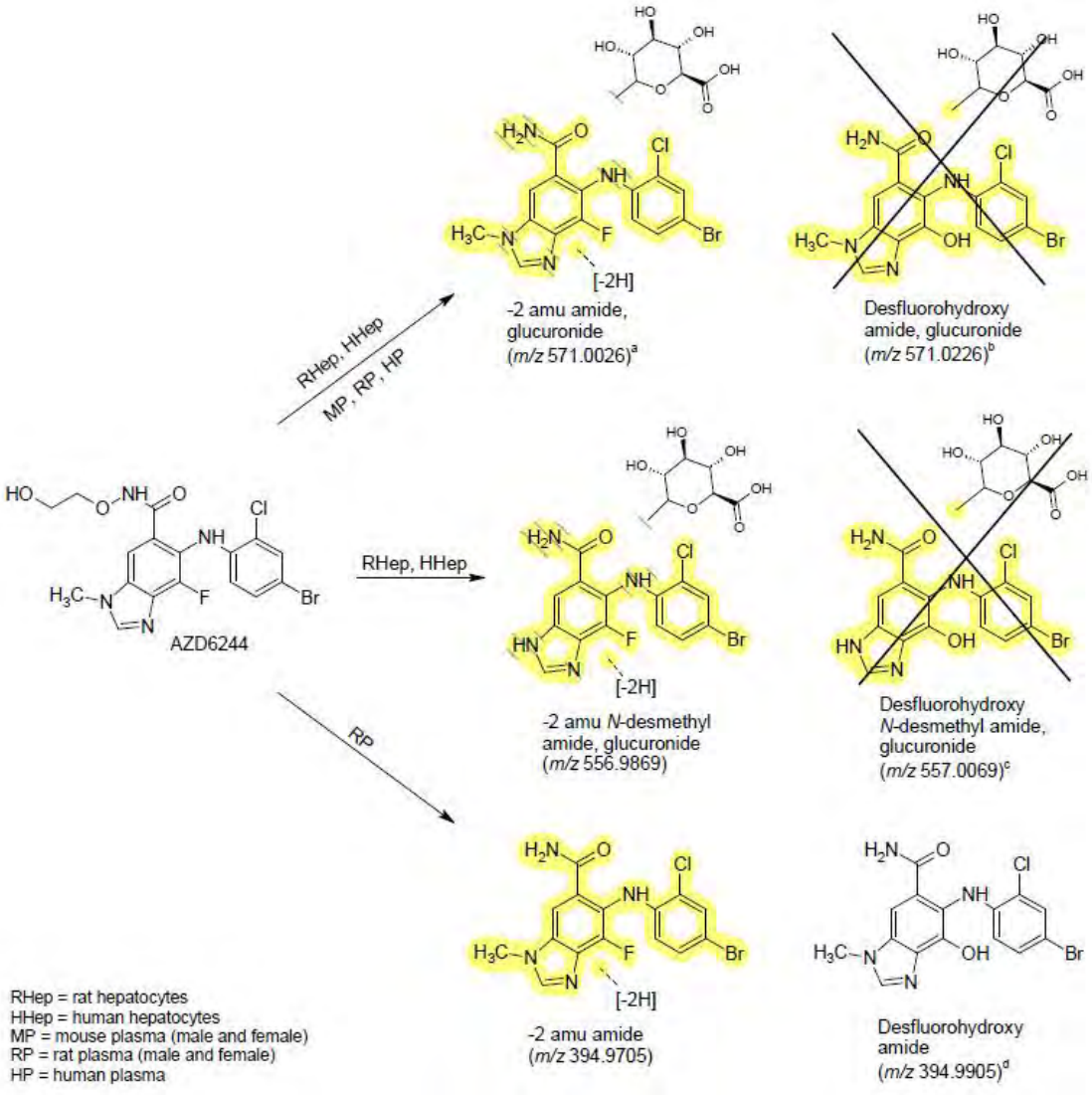
Study system: BE000898-44

Selumetinib (5 μM) was incubated with hepatocytes (1 million per mL) at 37 °C for 60 minutes. The incubations were terminated with one volume of acetonitrile. The quenched samples were centrifuged and the resulting supernatants were diluted with deionised water (1:3, v:v, supernatant:water). The diluted samples were then stored at -20 °C until required for analysis.
Selumetinib and its metabolites were analysed by UHPLC-UV-MS^n. Identification of metabolites was by accurate mass MS.

Results:

The major circulating metabolite in the human ADME study (M2; YAU169) was also observed following incubation of selumetinib with rat and human hepatocytes, and in rat and mouse plasma following a single oral dose of selumetinib (see Figure 2). The desfluorohydroxy amide glucuronide metabolite, which shares the same nominal mass and had been reported in several earlier in vitro and in vivo metabolism studies, was not detected in these samples. These data confirm that this metabolite has been misassigned in the earlier studies (Peak D, D6244 KMN011; P7, D6244 KMR009, D6244 KMX013).

Figure 2　Metabolites investigated in rat and human hepatocyte incubations, and rat, mouse and human plasma samples BE000898-44



NB Figure 2 is not a comprehensive metabolic scheme; only metabolites investigated in this particular study are pictured. Structures that are crossed through were assigned using nominal mass MS data in previous studies, but were not detected in the same matrices in this study. All *m/z* values are theoretical, thus differ slightly from the observed values noted in report BE000898-44.

[a] Biotransformation reported in human (M2) and mouse radiolabelled metabolism studies (YAU169 and D6244 KMM063, respectively).

[b] Biotransformation reported in earlier metabolite identification studies (Peak D, D6244 KMN011; P7, D6244 KMR009, D6244 KMX013; D6244 KMP026).

[c] Biotransformation reported in D6244 KMN011 (Peak B).

[d] Biotransformation reported in D6244 KMR009 (P2)

Additional information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886
Study conducted by the applicant: Yes **Study in compliance with GLP: No**

2.6.5.10B Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Study number: KMX028
Test Article: N-desmethyl selumetinib

Study system:

[^{14}C]-N-desmethyl selumetinib (5 µM in incubation; specific activity 499 µCi/mL 9.17 mM ethanol solution) incubated (180 minutes) with human (2 donors) hepatocytes in the presence and absence of 1 mM aminobenzotriazole (ABT).

Human (Male aged 3[redacted], Caucasian, Female aged 7[redacted], Caucasian) hepatocytes obtained from the [redacted], [redacted], UK.

Samples collected and analysed quantitatively by radio-HPLC and qualitatively by HPLC-MS^n. Structural information re-metabolite structures derived by HPLC-MS^n

Human hepatocyte incubation metabolite profiles (No ABT)

Component	Metabolic transformation)	Proportion of chromatogram radioactivity (%)							
		0 min		30 min		60 min		180 min	
		M	F	M	F	M	F	M	F
[^{14}C]-N-desmethyl selumetinib	None	95.3	95	67.4	86.6	41.5	76.1	8.85	35.4
A	Desfluorohydroxy N-desmethyl selumetinib amide glucuronide	ND	ND	1.23	0.56	2.47	1.12	4.2	2.76
B	N-desmethyl selumetinib glucuronide	0.16	ND	23.8	6.03	43.2	14.6	72.7	47.8
C	N-desmethyl selumetinib glucuronide	ND	ND	2.13	1.17	3.67	2.55	5.33	8.34
D	N-desmethyl selumetinib carboxylic acid glucuronide	ND	ND	0.24	ND	0.53	ND	1.7	ND
E	N-desmethyl selumetinib carboxylic acid	ND	ND	0.94	ND	1.22	ND	0.94	ND

ND Not detected

Components that did not account for greater than 1% of the chromatogram radioactivity at any time point were not included.

Human hepatocyte incubation metabolite profiles (+1 mM ABT)

Component	Metabolic transformation)	Proportion of chromatogram radioactivity (%)							
		0 min		30 min		60 min		180 min	
		M	F	M	F	M	F	M	F
[^{14}C]- N-desmethyl selumetinib	None	93.7	94.2	69.5	87	50	78.4	14.2	43.9
A	Desfluorohydroxy N-desmethyl selumetinib amide glucuronide	ND	ND	0.72	ND	1.09	ND	1.8	ND
B	N-desmethyl selumetinib glucuronide	0.18	ND	19.3	4.92	38.2	12.1	69	39.4
C	N-desmethyl selumetinib glucuronide	ND	ND	2.22	1.2	3.86	2.93	6.56	8.71
D	N-desmethyl selumetinib carboxylic acid glucuronide	ND	ND	0.27	ND	0.44	ND	1.43	ND
E	N-desmethyl selumetinib carboxylic acid	0.16	ND	0.97	ND	1.23	ND	1.28	ND

ND　Not detected

Components that did not account for greater than 1% of the chromatogram radioactivity at any time point were not included.

Additional information:

N-desmethyl selumetinib (formerly known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.10C Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Study number: BE000726-85
Test Article: Selumetinib and AZ14166690

Study system: BE000726-85

Selumetinib (100 µM) incubated with cryopreserved male Han Wistar rat hepatocytes obtained from, M00065, lot: [redacted], BioreclamationIVT at 37.5 °C for 180 minutes. The incubations were terminated with one volume of acetonitrile. The quenched samples were centrifuged and the resulting supernatants from each well was removed and combined, ready for fraction collection. The isolated fractions were then stored at -20 °C until required for analysis.

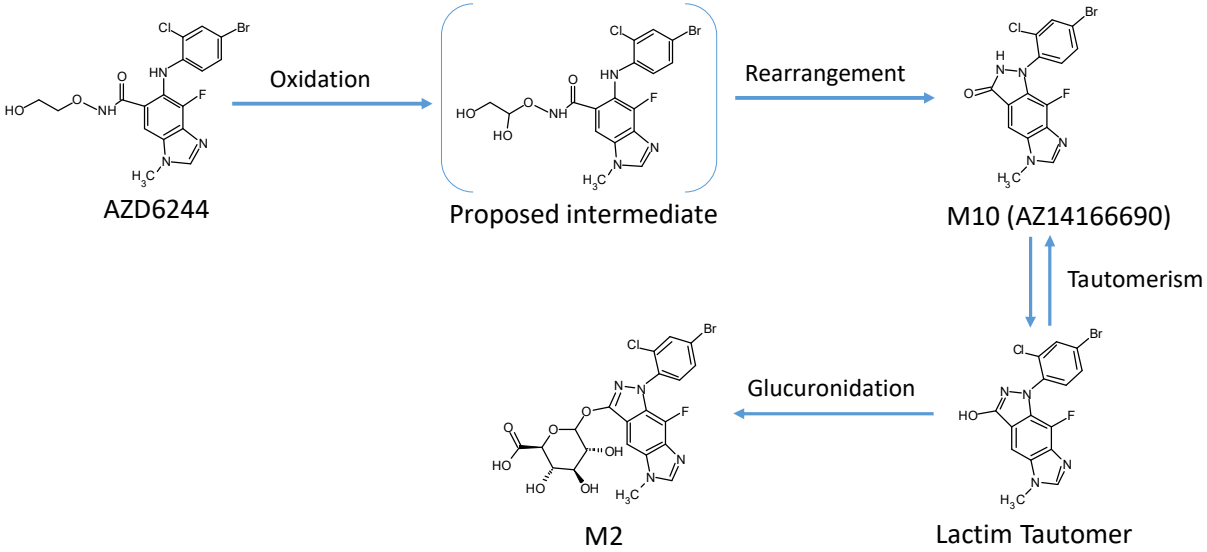
Plasma samples from the human ADME [^{14}C] selumetinib radiolabel metabolite profiling study (YAU169) were used in to confirm M2 (isolated from rat hepatocytes) and M10 (chemically synthesized) by co-chromatography.

Identification of metabolites was by accurate mass structural characterisation work was acquired on a Fusion Orbitrap (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) connected to a Waters Acquity UPLC™ I-class system and NMR spectroscopy.

Results:
The major circulating metabolite in the human ADME study (M2; YAU169) was observed following incubation of selumetinib with rat hepatocytes.

Conclusion:
This study has enabled the structural characterisation of selumetinib metabolite M2 as a cyclised lactim glucuronide. It was possible to propose a mechanism of formation (Figure 1) and synthesize the lactam precursor to M2. The synthetic standard of lactam precursor (AZ14166690) was present in human plasma and determined to be metabolite M10 reported in the ^{14}C human ADME study (YAU169). Confirmation of both metabolites strongly support the proposed mechanism shown in Figure 1.

Figure 1　Proposed structure and mechanism of formation of M10 and M2 in rat hepatocyte incubation



Additional information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886 M10 is also known as AZ14166690
Study conducted by the applicant: Yes **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.10D Pharmacokinetics: Metabolism In Vitro

Study number: BE002560-24
Test Article: selumetinib

Study System: BE002560-24

Selumetinib (10 µM) incubated (180 minutes) with pooled male mouse, male rat, male dog, male Cynomolgus monkey and mixed gender human hepatocytes.

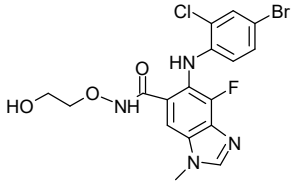
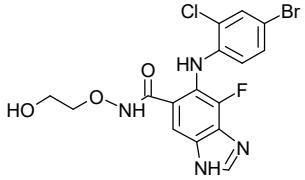
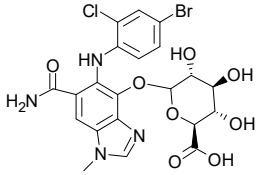
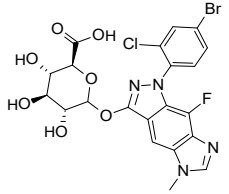
Mouse: BioreclamationIVT, pooled male, CD-1 mouse, M005052, lot [redacted]
Rat: BioreclamationIVT, pooled male, han wistar rat, M00065, lot [redacted]
Dog: BioreclamationIVT, pooled male, beagle dog, M00205, lot [redacted]
Monkey: BioreclamationIVT, pooled male, cynomolgus monkey, M00305, lot [redacted]
Human: BioreclamationIVT, pooled mixed gender, human, S01205, lot [redacted]

Samples collected and metabolite profiling and identification were performed using Ultra-High-Performance-Liquid-Chromatography (UHPLC) combined with ultraviolet light spectroscopy (UV) and High Resolution Accurate Mass Spectrometry (HRAMS).

Following the selumetinib cross species study KMN011 a potential mis-assignment of a human metabolite was identified from the [^{14}C]-AZD6244 human metabolite identification study report (YAU169) that was later confirmed in BE000898-44. BE000898-44 data confirmed the desfluorohydroxy amide glucuronide metabolite (described as Peak D in KMN011) in human and rat hepatocytes and in rat and mouse PK plasma samples (following oral dose of selumetinib) had indeed been mis-assigned and was in fact M2.

M2 (selumetinib amide -H2 glucuronide) and the desfluorohydroxy amide glucuronide have the same nominal mass and both could be described as selumetinib amide-glucuronide -2 Da, however they differ in exact mass by 0.0200 Da (Table 1). By accurate mass spectrometry these metabolites were easily distinguished, as data was generated to an accuracy of +/- 5ppm that equated to a mass error of less than +/- 0.003 Da for each metabolite.
The specific focus of this study was to definitively reassess the formation of M2 (selumetinib amide -H2 glucuronide), desfluorohydroxy amide glucuronide metabolite and the N-desmethyl metabolite in mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes by accurate mass spectrometry following incubation with selumetinib and the results are presented in Table 1.

Table 1　Qualitative evaluation of the potential of mouse, rat, dog, monkey and human hepatocytes to form selected selumetinib metabolites as assessed by accurate mass spectrometry

Name	Selumetinib	N-desmethyl selumetinib	Desfluorohydroxy amide glucuronide	Selumetinib amide - H2 glucuronide (M2)
Structure / proposed structure				
Theoretical exact mass	456.0000	441.9844	570.0153	569.9953
Molecular formula	$C_{17}H_{15}BrClFN_4O_3$	$C_{16}H_{13}BrClFN_4O_3$	$C_{21}H_{20}BrClN_4O_8$	$C_{21}H_{17}BrClFN_4O_7$
Theoretical exact $[M+H]^+$	457.0073	442.9916	571.0226	571.0026
Species	**Presence of selumetinib / selected selumetinib metabolite (Yes / No) as detected / assessed by accurate mass spectrometry**			
	Selumetinib	N-desmethyl selumetinib	Desfluorohydroxy amide glucuronide	Selumetinib amide -H2 glucuronide (M2)
Mouse	Yes	Yes	No	Yes
Rat	Yes	No	No	Yes
Dog	Yes	Yes	No	Yes
Monkey	Yes	No	No	Yes
Human	Yes	Yes	No	Yes

Results:

This data confirmed the desfluorohydroxy amide glucuronide was incorrectly assigned in all species in the metabolism of AstraZeneca [^{14}C]-AZD6244 in rat, mouse, dog, monkey and human hepatocytes study (KMN011) and that this metabolite was in fact M2 (selumetinib amide -H2 glucuronide).

Metabolite M2; selumetinib amide -H2 glucuronide (YAU169 and BE000898-44), later confirmed as the glucuronide of a cyclized lactim metabolite of selumetinib (BE000726-85), was confirmed in all species by accurate mass (error <5ppm). The desfluorohydroxy amide glucuronide (KMN011) was not detected in any species.

The N-desmethyl selumetinib metabolite was observed in mouse, dog and human hepatocytes, but was not detectable in rat and monkey hepatocytes, which is consistent with the original cross species report KMN011.

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886
Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13A Pharmacokinetics: Excretion

Study number: KMM055
Test Article: Selumetinib

Study number:	KMM055	KMM055
Species:	Mouse	Mouse
Strain:	CD-1	CD-1
Number of animals / sex:	24M & 24F	24M & 24F
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	30% captisol in water	20% kleptose in 0.9% sodium chloride
Route of administration:	Oral	IV
Method of administration:	Gavage	Bolus
Dose (mg/kg):	20	2
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity (µCi/mg):	112.5 (4.16 MBq/mg)	112.5 (4.16 MBq/mg)
Analytical method:	LSC	LSC

Mean total recovery after a single oral or intravenous dose

Sample	Proportion dose radioactivity recovered (%)			
	Oral		IV	
	Male	Female	Male	Female
Urine	5.0	11.1	10.3	9.2
Faeces	65.4	54.0	73.2	69.4
Cage wash	14.7	16.8	7.7	12.4
Total	85.1	82.2	91.3	91.0

Mean cumulative excretion following a single oral or IV dose

			Proportion dose radioactivity recovered (%)							
Dose route	Sex	Time	Urine	Faeces	Cage Wash	GI Tract	Carcass	Exp. Air 1	Exp Air 2	Total
Oral	M	24 h	2.6	45.8	4.2					
		48 h	4.1	61.9	8.4					
		72 h	4.6	63.5	11.6					
		96 h	4.8	64.2	12.7					
		120 h	4.9	64.5	14.3					
		144 h	5	65.3	14.6					
		168 h	5	65.4	14.7					
		Total				0	0.1			85.2
Oral	F	24 h	6.4	33.3	7.7					
		48 h	9.1	49.7	10.9					
		72 h	10.1	51.8	12.7					
		96 h	10.5	52.4	13.6					
		120 h	10.7	53.3	15.1					
		144 h	11	53.8	16.3					
		168 h	11.1	54	16.8					
		Total				0.1	0.2			82.2
IV	M	24 h	7.6	61.6	4.9					
		48 h	9.2	68.8	5.8					
		72 h	9.6	70.1	6.9					
		96 h	9.8	71.6	7.2					
		120 h	10.1	72.1	7.4					
		144 h	10.2	72.4	7.5					
		168 h	10.3	73.2	7.7					
		Total				0	0.1	0.05	0.01	91.3
IV	F	24 h	4.8	58.9	9					
		48 h	8.3	67.4	10.8					

			Proportion dose radioactivity recovered (%)							
Dose route	Sex	Time	Urine	Faeces	Cage Wash	GI Tract	Carcass	Exp. Air 1	Exp Air 2	Total
		72 h	8.7	68.4	11.8					
		96 h	9	68.6	12.1					
		120 h	9.1	68.9	12.2					
		144 h	9.2	69.2	12.2					
		168 h	9.2	69.4	12.4					
		Total				0	0	0.1	0	91

Concentration of total radioactivity in plasma and blood cells following a single oral dose

			Concentration (µg equiv/mL)	
Dose route	Sex	Time	Plasma	Blood Cells
Oral	M	0.5 h	15.8	3.5
		1 h	18.7	5.7
		4 h	10.3	2.4
Oral	F	0.5 h	24.3	5.6
		1 h	22.5	5.7
		4 h	11.4	3.6

Additional information:

Selumetinib is formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.13B Pharmacokinetics: Cumulative Excretion

Study number: KMR006
Test Article: Selumetinib

Study number:	KMR006	KMR006	KMR006 (bile duct cannulated)
Species:	Rat	Rat	Rat
Strain:	Sprague Dawley	Sprague Dawley	Sprague Dawley
Number of animals / sex:	3M & 3F; 9M*	3M & 3F; 9M*	5M
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	1% carboxymethylcellulose/1% Tween 80 in water	20% Kleptose in 0.9% sodium chloride	1% carboxymethylcellulose/1% Tween 80 in water
Route of administration:	Oral	IV	Oral
Method of administration:	Gavage	Bolus	Gavage
Dose (mg/kg):	10	1	10
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Specific activity (µCi/mg):	110 (4.07 MBq/mg)	110 (4.07 MBq/mg)	110 (4.07 MBq/mg)
Analytical method:	LSC	LSC	LSC

*Plasma distribution only

Cumulative excretion of total radioactivity following a single IV or oral dose

Time	Proportion dose radioactivity recovered (%)							
	Male				Female			
	IV		Oral		IV		Oral	
	Urine	Faeces	Urine	Faeces	Urine	Faeces	Urine	Faeces
6 h	9.7		2.5		9.1		1.0	
24 h	16.6	66.8	7.7	73.7	12.9	62.9	3.8	79.4
48 h	18.0	78.7	9.0	89.2	14.3	83.9	4.7	99.0
72 h	18.3	80.0	9.2	91.5	14.6	86.7	4.8	101
96 h	18.3	80.2	9.3	91.7	14.6	87.0	4.9	101
120 h	18.4	80.4	9.3	91.8	14.7	87.1	4.9	101
144 h	18.4	80.5	9.3	91.8	14.7	87.2	4.9	101
168 h	18.5	81.3	9.3	91.8	14.7	87.3	4.9	101
Exp Air		0		0		0		0
G.I. Tract		0		0		0		0
Carcass		0.4		0.1		0.2		0.1
Total		102		104.1		104.1		108.2

Total includes cage wash

Concentration of total radioactivity in plasma and blood cells following a single oral dose

			Concentration (µg equiv/mL)		
Dose route	Sex	Time	Plasma	Blood Cells	Blood:plasma Ratio
Oral	M	1 h	7.70	4.70	0.62
		8 h	5.93	3.26	0.56
		36 h	0.93	0.52	0.55
IV	M	10 min	8.76	4.39	0.48
		2 h	2.95	1.51	0.58
		12 h	1.02	0.54	0.53

Cumulative excretion of total radioactivity following a single oral dose (including bile)

			Concentration (µg equiv/mL)		
Dose route	Sex	Time	Bile	Urine	Faeces
Oral	M	4 h	9.1		
		8 h	14.1		
		24 h	22.2	4.8	75.6
		48 h	23.8	5.3	78
		G.I. Tract			0
		Carcass			0.2
		Total			107.8

Total includes cage wash
Surgically altered - Bile duct cannulated animals

Additional information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], Scotland

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.13C Pharmacokinetics: Excretion

Study number: KKP033/KPP033
Test Article: Selumetinib

Study number:	KKP033	KPP033
Species:	Monkey	Monkey
Strain:	Cynomolgus	Cynomolgus
Number of animals / sex:	3M	3M
Feeding condition:	Fasted	Fasted
Vehicle/Formulation:	30% Captisol in water	20% Kleptose in 0.9% sodium chloride
Route of administration:	Oral	IV
Method of administration:	Gavage	Bolus
Dose (mg/kg):	10	1
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific activity (µCi/mg):	99.75 (3.69 MBq/mg)	99.75 (3.69 MBq/mg)
Analytical method:	LSC & LC-MS (TOF)	LSC & LC-MS (TOF)

Cumulative excretion in urine and faeces of total radioactivity following IV and Oral dosing.

Time	Proportion dosed radioactivity recovered (%)			
	Male			
	IV		Oral	
	Urine	Faeces	Urine	Faeces
6 h	10.5		4.4	
24 h	19.6	12.8	15.4	23.1
48 h	24.4	30.7	20.6	54.5
72 h	26.2	38.2	21.8	63.0
96 h	27.4	40.2	22.3	65.4
120 h	28.1	41.0	22.5	66.5
144 h	28.5	41.4	22.6	66.5
168 h	28.7	42.4	22.8	67.1
Cage wash and cage debris	10.0		7.1	
Total	81.1		97.0	

Total includes cage wash and cage debris

Concentration of total radioactivity in plasma and blood:plasma partitioning following IV and Oral dosing.

Time	Concentration (μg equiv/mL)					
	IV			Oral		
	Whole Blood	Plasma	Blood:plasma Ratio	Whole Blood	Plasma	Blood:plasma Ratio
0.083 h	3.25	5.20	0.62			
0.25 h	1.60	2.60	0.61			
0.5 h	1.11	1.80	0.61	2.56	4.45	0.58
1 h	0.51	0.83	0.62	1.55	2.72	0.57
2 h	0.20	0.33	0.62	0.54	0.91	0.60
3 h	0.11	0.17	0.68	0.34	0.55	0.62
4 h	0.09	0.13	0.71	0.34	0.62	0.57
6 h	0.06	0.09	0.68	0.42	0.63	0.66
8 h	0.05	0.06	0.74			
9 h				0.21	0.32	0.66
12 h	0.03	0.04	0.94	0.16	0.24	0.67
18 h	0.02	0.04	0.52	0.14	0.18	0.75
24 h	0.01	0.00	NC	0.15	0.21	0.73
48 h	0.00	0.00	NC	0.03	0.02	NC
72 h	0.00	0.00	NC	0.01	0.03	NC
96 h	0.00	0.00	NC	0.00	0.06	NC
120 h	0.00	0.00	NC	0.01	0.01	NC
144 h	0.00	0.00	NC	0.01	0.01	NC
168 h	0.00	0.00	NC	0.01	0.02	NC

NC　Not calculable

Quantitative distribution of metabolites present in plasma following oral and intravenous dose

Component	Metabolic transformation	Proportion dosed radioactivity recovered (%)			
		Urine		Faeces	
		IV	Oral	IV	Oral
Selumetinib	None	10.01	1.49	4.86	13.43
Polar peak		ND	0.44	0.67	ND
M2	Unknown	2.53	0.27		
M3	Selumetinib-Glucuronide	5.05	4.52		
M4	Selumetinib-Glucuronide	3.63	3.51		
M5	Glucuronide conjugate of N-desmethyl hydroxy selumetinib amide	1.68	1.83		
M6	C15H10N4OFClBr (Structure unknown)	0.65	2.36	3.12	3.57
M7	Unknown			ND	0.31
M8	Glucuronide conjugate of N-desmethyl selumetinib amide	3.62	6.85		
M9	N-Desmethyl selumetinib amide			1.58	1.58
M10	Selumetinib amide			16.74	24.76
% of Dose		27.38	21.76	40.18	63

ND　Not detected

Additional information:

Selumetinib is formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.13D Pharmacokinetics: Mouse milk excretion study

Study number: 20082138 (1042WM)
Test Article: Selumetinib

Species:	**Mouse**		
Strain:	Crl:CD1(ICR)		
Gender (M/F) / Number of animals:	64 F		
Feeding condition:	Fed		
Vehicle/Formulation:	10% ethanol, 30% PEG 400, and 60% Phosal 50 PG		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Dose (mg/kg BD):	Twice daily, 12 hours apart, on Day 6 of gestation through Day 15 of lactation at doses of 0, 10, 50, 80, or 150 mg/kg/day or Days 16 to 22 of gestation at 150 mg/kg/day		
Sample:	Plasma and milk		
Analyte:	Selumetinib		
	HPLC-MS/MS		

Table 1 Summary of F0 Generation Maternal Plasma Concentrations (Day 15 of lactation)

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
Selumetinib (μM)							
Predose	BLQ	0.055	0.478	2.97	1.08	BLQ	0.174
2h post dose	BLQ	7.54	37.4	NS	NS	BLQ	14.9

BLQ below the limit of quantitation.

NS No sample protocolled for this timepoint

Table 2　Summary of F1 generation Plasma Concentrations (Day 15 of lactation)

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
Selumetinib (μM)							
Predose	BLQ	0.153	0.451	NC	NC	BLQ	0.528
2h post dose	BLQ	0.118	1.22	NC	NC	BLQ	0.557
Maternal / pup ratio							
Selumetinib							
Predose		0.778	1.51	NC	NC	-	0.732
2h post dose		51.1	54.8	NC	NC	-	35.6

NC　not collected; females did not deliver a litter.
BLQ　below the limit of quantitation.

Table 3　Summary of F0 Generation Milk Concentrations (Day 14 of lactation)

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
Selumetinib (μM)							
2h post dose	BLQ	5.08	25.7	NC	NC	BLQ	15.8
Plasma / Milk ratio							
Selumetinib		1.460	1.050	NC	NC	NC[a]	0.74

NC　not collected; females did not deliver a litter.
BLQ　below the limit of quantitation.
- Not applicable

Additional information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], Inc [redacted], [redacted] United States **Study in compliance with GLP:** No

Species:	**Mouse**		
Strain:	Crl:CD1(ICR)		
Gender (M/F) / Number of animals:	64 F		
Feeding condition:	Fed		
Vehicle/Formulation:	10% ethanol, 30% PEG 400, and 60% Phosal 50 PG		
Method of Administration:	Oral (gavage)		
Dose (mg/kg BD):	Twice daily, 12 hours apart, on Day 6 of gestation through Day 15 of lactation at doses of 0, 10, 50, 80, or 150 mg/kg/day or Days 16 to 22 of gestation at 150 mg/kg/day		
Sample:	Plasma and milk		
Analyte:	N-desmethyl selumetinib		
	HPLC-MS/MS		

Table 4　Summary of F0 Generation Maternal Plasma Concentrations (Day 15 of lactation)

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
N-desmethyl selumetinib (μM)							
Predose	BLQ	0.035	0.146	0.477	0.188	BLQ	0.989
2h post dose	0.009	2.17	7.44	NS	NS	BLQ	3.65

BLQ　below the limit of quantitation.
NS　No sample protocolled for this timepoint

Table 5　Summary of F1 generation Plasma Concentrations (Day 15 of lactation)

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
N-desmethyl selumetinib							
Predose	BLQ	0.174	0.363	NC	NC	BLQ	0.38
2h post dose	BLQ	0.181	0.587	NC	NC	BLQ	0.495
Maternal / pup ratio							
N-desmethyl selumetinib							

Predose	0.235	0.892	NC	NC	-	0.299
2h post dose	13.1	17.7	NC	NC	-	7.96

NC not collected; females did not deliver a litter.
BLQ below the limit of quantitation.
Not applicable

Table 6 Summary of F0 Generation Milk Concentrations (Day 14 of lactation)

Dose mg/kg (BD)	0	5	25	40	75	0	12.5
N-desmethyl selumetinib (μM)							
2h post dose	BLQ	4.52	16.9	NC	NC	BLQ	8.61
Plasma / Milk ratio							
Selumetinib		1.460	1.050	NC	NC	NC[a]	0.74
N-desmethyl selumetinib		0.356	0.434	NC	NC	NC[a]	0.96

NC not collected; females did not deliver a litter.
BLQ below the limit of quantitation.
NC[a] Not calculated, maternal plasma sample BLQ.
- Not applicable

Additional information:
N-desmethyl-AZD6244 (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:
[redacted], Inc [redacted], [redacted] United States
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15A Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMN036
Test Article: Selumetinib

Type of study:
In vitro investigation of interaction of selumetinib with MDR1 and BCRP proteins
Method:
Measurement of selumetinib (1 – 50 μM) flux through MDCK-II cells transfected with MDR1 proteins and maintained in culture in transwell plates.
Effect of Verapamil (MDR1 substrate / inhibitor) on selumetinib flux and effect of selumetinib on Vinblastine (MDR1 substrate) flux.
Measurement of selumetinib (1 – 50 μM) flux through MDCK-II cells transfected with BCRP proteins and maintained in culture in transwell plates.
Effect of Ko143 (BCRP inhibitor) on selumetinib flux and effect of selumetinib on Cimetidine (BCRP substrate) transport.
Effect of selumetinib on ATPase activity and Verapamil-stimulated ATPase activity of isolated S*f*9 insect membranes containing high levels of MDR1 proteins.
Effect of selumetinib on ATPase activity of isolated S*f*9 insect membranes containing high levels of BCRP proteins in the absence and presence of Sulfosalazin (substrate of BCRP)

Permeability of selumetinib through MDCK-II cells transfected with MDR1

System	Selumetinib concentration (µM)	P_{app} a-b (± SD)	P_{app} b-a (±SD)	Efflux Ratio P_{app} b-a / a-b (±SD)	Corrected efflux ratio (±SD)
MDCK-II Control	1	8.56 ± 1.78	22.39 ± 1.86	2.62 ± 0.22	NA
	10	8.23 ± 1.53	18.59 ± 2.9	2.26 ± 0.35	NA
	25	8.07 ± 0.9	17.23 ± 1.32	2.2 ± 0.17	NA
	50	9.8 ± 2.23	17.09 ± 1.91	1.78 ± 0.2	NA
MDCK-II MDR1	1	1.44 ± 0.04	47.63 ± 1.99	33.12 ± 1.38	12.66 ± 0.53
	10	1.96 ± 0.79	37.86 ± 6.84	15.92 ± 2.87	6.08 ± 1.1
	25	1.12 ± 0.41	35.57 ± 8.46	26.81 ± 6.37	10.25 ± 2.44
	50	1.17 ± 0.3	43.95 ± 2.49	32.96 ± 1.87	12.59 ± 0.71

Data are mean P_{app} values in cm*10^6/sec and SD of n is 3
Efflux ratios are based on permeability (P_{app}) data (in cm*10^6/sec) which were calculated as mean values (n is 3).
Corrected efflux ratio (P_{app} b-a/a-b from MDCKII-MDR1)/(P_{app} b-a/a-b from MDCKII-control)
NA: Not applicable

Permeability of selumetinib through MDCK-II cells transfected with MDR1 in the absence and presence of verapamil

Selumetinib concentration (µM)	P_{app} b-a (± SD)	P_{app} b-a (± SD) with Verapamil	% of P_{app} (± SD) without Verapamil
1	47.63 ± 1.99	37.74 ± 0.75	79.2 ± 1.6
10	37.86 ± 6.84	33.86 ± 1.77	89.4 ± 4.7
25	35.57 ± 8.46	30.53 ± 3.68	85.8 ± 10.3
50	43.95 ± 2.49	29.64 ± 0.89	67.4 ± 2

Data are mean P_{app} values in cm*10^6/sec and SD of n is 3
Verapamil included at 50 µM.

Permeability of selumetinib through MDCK-II cells transfected with BCRP

System	Selumetinib concentration (µM)	P_{app} a-b (± SD)	P_{app} b-a (±SD)	Efflux Ratio P_{app} b-a / a-b (±SD)	Corrected efflux ratio (±SD)
MDCK-II Control	1	8.56 ± 1.78	22.39 ± 1.86	2.62 ± 0.22	NA
	10	8.23 ± 1.53	18.59 ± 2.9	2.26 ± 0.35	NA
	25	8.07 ± 0.9	17.23 ± 1.32	2.2 ± 0.17	NA
	50	9.8 ± 2.23	17.09 ± 1.91	1.78 ± 0.2	NA
MDCK-II BCRP	1	0.83 ± 0.29	55.72 ± 1.51	57.23 ± 1.55	21.87 ± 0.59
	10	0.99 ± 0.39	36.78 ± 3.27	30.89 ± 2.75	11.8 ± 1.05
	25	0.6 ± 0.15	33.13 ± 7.16	52.22 ± 11.28	19.95 ± 4.31
	50	2.2 ± 0.41	34.91 ± 0.62	14.37 ± 0.25	5.49 ± 0.1

Data are mean P_{app} values in cm*10^6/sec and SD of n is 3
Efflux ratios are based on permeability (P_{app}) data (in cm*10^6/sec) which were calculated as mean values (n is 3).
Corrected efflux ratio (P_{app} b-a/a-b from MDCKII-BCRP)/(P_{app} b-a/a-b from MDCKII-control)
NA: Not applicable

Permeability of selumetinib through MDCK-II cells transfected with BCRP in the absence and presence of Ko143

selumetinib concentration (µM)	P_{app} b-a (± SD)	P_{app} b-a (± SD) with Ko143	% of P_{app} (± SD) without Ko143
1	55.72 ± 1.51	15.09 ± 0.89	27.1 ± 1.6
10	36.78 ± 3.27	13.75 ± 0.59	37.4 ± 1.6
25	33.13 ± 7.16	14.58 ± 1.42	44 ± 4.3
50	34.91 ± 0.62	18.89 ± 2.06	54.1 ± 5.9

Data are mean P_{app} values in cm*10^6/sec and SD of n is 3
Ko143 included at 5 µM

Other data:
When tested with S*f*9insect cell membranes expressing ATPase dependant MDR1, selumetinib only caused an increase in ATPase activity at the highest (100 µM) concentration tested, indicating that selumetinib is probably not a high affinity substrate for MDR1. When co-incubated with verapamil, selumetinib did not reduce verapamil-stimulated MDR1-ATPase activity up to 50 µM, with only a slight decrease at the highest concentration tested (100 µM) indicating selumetinib is likely a low affinity substrate for MDR1.

When tested with S*f*9 insect cell membranes expressing ATPase dependant BCRP, selumetinib increased the basal ATPase activity of BCRP to a similar level achieved by the known BCRP substrate sulfasalazin, indicating that selumetinib is a substrate of BCRP.　Selumetinib also increased the sulfasalazin-induced vanadate-sensitive ATPase activity indicating that selumetinib is not an inhibitor of BCRP.
Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], The Netherlands **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15B Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMN078 / XS-0339
Test Article: Selumetinib

Type of study:
In vitro investigation of interaction of selumetinib with OATP1B1

Method:
Measurement of [^{3}H]-Estradiol glucuronide (0.05 μM) uptake into HEK-293 cells transfected with OATP1B1 in the presence of selumetinib (0.3 – 100 μM).

Uptake of [^{3}H]-Estradiol glucuronide to HEK-OATP1B1 cells in the presence of selumetinib

Compound	selumetinib concentration (μM)	Control (pmoles/min/mg)	OATP1B1 (pmoles/min/mg)	% of control	IC_{50}
[^{3}H]-E_2G (0.05 μmol/L)	0	0.00516	0.271	100	8.76 ± 1.74
	0.3	0.00506	0.26	95.9	
	1	0.00539	0.232	85.2	
	3	0.00576	0.232	85.1	
	10	0.0057	0.137	49.4	
	30	0.00965	0.043	12.5	
	100	0.00667	0.0112	1.7	

Data are mean of n is 3
E_2G Estradiol 17β-D-glucuronide

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted] Co., Ltd., [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Japan

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15C Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMN079 / XS0338
Test Article: Selumetinib

Type of study:
In vitro investigation of interaction of Selumetinib with BCRP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3

Method:
Measurement of substrate uptake into HEK-293 cells transfected with OATP1B3, OCT1 or OCT2, or substrate uptake into S_2 cells transfected with OAT1 and OAT3 in the presence of selumetinib (0.3 – 100 µM).

Inhibition of BCRP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3 by selumetinib

Transporter	Substrate	Positive control Inhibitor	% of control in the presence of positive control inhibitor	% of control in the presence of selumetinib (at highest concentration)	IC_{50} (µmol/L)
BCRP	Prazosin 0.01 µmol/L	Ko143 0.3 µmol/L	NC	NC	66.4 ± 2.7
OATP1B3	E2G 0.05 µmol/L	Rifampicin 10 µmol/L	2.5	1.9	19.0 ± 4.0
OCT1	TEA 5 µmol/L	Quinidine 100 µmol/L	10.9	122.4	NC
OCT2	Metformin 10 µmol/L	Quinidine 300 µmol/L	1.2	4.9	5.64 ± 2.32
OAT1	PAH 1 µmol/L	Probenecid 100 µmol/L	3	0	2.14 ± 0.22
OAT3	ES 0.05 µmol/L	Probenecid 100 µmol/L	4	0	0.841 ± 0.178

Data are mean of n is 3; E_2G Estradiol 17β-D-glucuronide; TEA Tetraethylammonium bromide; PAH p-Aminohippuric acid; ES Estrone sulfate
NC not calculated

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted] Co., Ltd., [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], Japan
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15D Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: BE000458-23
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro investigation of interaction of selumetinib with BCRP in Caco-2 monolayers

Method:

Measurement of [^{14}C]- selumetinib (53-300 μM) flux through Caco-2 cells maintained in culture in transwell plates in the presence and absence of the selective BCRP inhibitor Novobiocin (100 μM).

Efflux of selumetinib through Caco-2 monolayers in absence and presence of Novobiocin

Compound	Efflux ratio	Efflux ratio (+novobiocin)	Efflux mediated by BCRP
selumetinib (53 μM)	4.6	3.4	Unlikely
selumetinib (100 μM)	3.7	2.9	Unlikely

Other data:

At concentrations above 100 μM, selumetinib was observed to precipitate out of solution; consequently there is no data above this level.

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15E Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: 13ASTRUKP7R7S11
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro assessment of selumetinib as an inhibitor of MATE1 and MATE2K

Method:

Measurement of inhibition of Metformin (MATE1 and MATE2K probe substrate) efflux from MATE1 or MATE2K transfected HEK293 cells cultured in monolayers.

Inhibition of MATE1 mediated Metformin influx rate by selumetinib in MATE1 expressing HEK293 cells

Concentration of selumetinib (µM)	**Net Metformin influx rate (pmol/minute/mg protein)**	**% Control transport activity**	**% Inhibition**
0	1005	100	0
0.3	890	88.6	11.4
1	951	94.6	5.37
3	891	88.7	11.3
10	821	81.7	18.3
30	620	61.7	38.3
100	239	23.8	76.2
IC_{50} (µM)		46.4	

Inhibition of MATE2K mediated Metformin influx rate by selumetinib in MATE2K expressing HEK293 cells

Concentration of selumetinib (µM)	**Net Metformin influx rate (pmol/minute/mg protein)**	**% Control transport activity**	**% Inhibition**
0	189	100	0
0.3	187	98.9	1.12
1	197	105	-4.54
3	189	100	-0.00986
10	196	104	-3.73
30	165	87.5	12.5
100	79	41.8	58.2
IC_{50} (µM)		82.4	

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], USA

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15F Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: Pgp inhib_[redacted]_AZ12252244
Test Article: Selumetinib

Type of study:
In vitro investigation of inhibition of MDR1 by selumetinib

Method:
Measurement of the MDR1 substrate [^{3}H]-digoxin flux (5 μM) through MDCK-II cells transfected with MDR1 and maintained in monolayer culture in transwell plates, in the absence and presence of selumetinib (1 to 300 μM).

Transport of Digoxin in the absence and presence of selumetinib

selumetinib concentration (μM)	Digoxin P_{app} B-A (nm/s)	% Transported	% Inhibition*
0	132.9 ± 8.7	100	NA
1	111.0 ± 9.2	79.1	20.9
3	107.2 ± 5.4	75.4	24.6
10	115.7 ± 8.0	83.5	16.5
30	109.0 ± 6.0	77.1	22.9
100	100.1 ± 2.6	68.7	31.3
300	ND	ND	ND

Data are mean P_{app} values in cm*10^6/sec and SD of n is 3
* Corrected for passive permeability component
NA not applicable
ND not determined due to solubility issues

Other data:
At the highest concentration (300 μM) selumetinib precipitated out of solution, therefore no data was generated.
IC_{50} for selumetinib inhibition of Digoxin transport >100 μM.

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: Yes
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15G Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: BE000021-21
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro investigation to determine the contribution of CYP metabolism to hepatic metabolism of selumetinib

Method:

Human hepatocytes were incubated with selumetinib and intrinsic clearance values for selumetinib were determined with and without CYP and UDP-glucuronosyltransferease (UGT) inhibitors.

Additionally, assessment of metabolic product formation by accurate mass UPLC-Mass Spectrometry and UV semi-quantitative measurement was performed.

Effect of inhibitors of CYP or UGT enzymes on selumetinib metabolism by human hepatocytes

Enzyme Inhibitor	Enyzme Inhibited	CLint (µL/min/million cells)			% Reduction in Mean CLint
		Replicate 1	Replicate 2	Mean CLint	
Control	NA	18.9	15.6	17.2	NA
1-Aminobenzotriazole	Multiple CYP	7.6	7.7	7.6	56
Ketoconazole	CYP3A4/5	10	8.6	9.3	46
Ticlopidine	CYP2C19	11	7.7	9.4	46
Salicylamide	Multiple UGT	12.3	ND	12.3	29

ND Not Determined due to incubation error.
NA Not Applicable

Formation of selumetinib metabolites by incubation with human hepatocytes

Enzyme Inhibitor	Enzyme Inhibited	% Formed compared to selumetinib (by UV)					Sum of % Formed
		M1	M2	M3	M4	M5	
Control	NA	3.3	6.9	12.1	4	4.3	30.6
1-Aminobenzotriazole	Multiple CYP	ND	3.3	8.6	1.1	3.1	16.1
Ketoconazole	CYP3A4/5	ND	ND	7.7	3.1	5	15.8
Ticlopidine	CYP2C19	3.4	2.8	7.3	3.5	ND	17
Salicylamide	Multiple UGT	ND	ND	ND	ND	2.2	2.2

M1　Selumetinib amide glucuronide
M2　Selumetinib glucuronide
M3　Selumetinib glucuronide
M4　Carboxylic Acid Derivative of selumetinib
M5　N-desmethyl selumetinib
ND　Not detected

Additional Information:

Selumetinib is formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib.

Selumetinib amide (also known as AZ12791138) is an amide metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15H Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMN012
Test Article: Selumetinib

Type of study:
In vitro determination of CYP isoforms involved in selumetinib metabolism.
Method:
Incubation of [^{14}C]-selumetinib with human liver microsomes in the presence and absence of selective CYP inhibitors, and monitoring of the relative contribution of CYP isoforms to the production of the most abundant metabolite (N-desmethyl [^{14}C]-selumetinib). Incubated [^{14}C]-selumetinib with a range of heterologously expressed CYP isozymes to establish which enzymes are able to form the key in vitro metabolites.

Effect of selective CYP inhibitors of [^{14}C]-selumetinib metabolism and N-desmethyl [^{14}C]-selumetinib formation.

CYP Inhibited	Inhibitor	Inhibitor concentration (μM)	% Total chromatogram radioactivity [^{14}C]-selumetinib	% Total chromatogram radioactivity N-desmethyl [^{14}C]-selumetinib	% of control formation of N-desmethyl [^{14}C]-selumetinib
	Control	0	91	0.6	~
1A2	Furafylline	1	91.8	0.37	61.7
		5	90.4	ND	0
		25	91.6	ND	0
2C8	Quercetin	0.1	90.6	0.61	102
		1	90.3	0.58	96.7
		10	91.4	0.25	41.7
2C9	Sulfaphenazole	1	91	0.55	91.7
		5	92.9	0.51	85
		25	89.4	0.56	93.3
2C19	Omeprazole	6	91.7	0.51	85
		12	90.2	0.52	86.7
		20	90.3	0.54	90
2D6	Quinidine	0.05	SL	SL	SL
		0.1	89.7	0.56	93.3
		1	91.6	0.6	100
2E1	DDC	0.1	91.2	0.57	95
		1	90.6	0.54	90
		5	90.8	0.64	107
3A	Ketoconazole	0.05	90.6	0.67	112
		0.1	91.7	0.49	81.7
		1	91.4	0.53	88.3

All values are from single determinations.

SL　Sample Lost.

Incubations contained [^{14}C]-selumetinib at a concentration of 5 μM free base, 0.25 mg/mL of human liver microsomal protein and 1 mM NADPH maintained at 37 °C in a shaking water bath for 15 min.

Formation of [^{14}C]-selumetinib metabolites by heterologously expressed CYP isozymes

RRT (min)	Metabolic transformation	Control vector	CYP1A2	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5
0.816	Unknown	ND	ND	ND	ND	3.47	ND	ND	ND	ND
0.895-0.901	Unknown	ND	2.07	ND	1.05	15.8	ND	ND	ND	ND
0.913-0.916	Unknown	ND	ND	ND	ND	5.62	ND	ND	ND	ND
0.929	Unknown	ND	ND	ND	ND	2.61	ND	ND	ND	ND
0.962-0.975	Desfluorohydroxy selumetinib-amide	ND	ND	ND	1.74	ND	ND	ND	20.1	3.83
[^{14}C]-selumetinib		92.6	90.2	92.4	89.2	61.7	93.1	94.4	49.9	80.9
1.26-1.27	Selumetinib-amide	ND	ND	ND	1.13	ND	ND	ND	4.14	2.52
1.81-1.82	Unknown	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.01	ND

ND　Not detected.

RRT　Relative Retention Time - is expressed relative to [^{14}C]-selumetinib in each sample.

All values are mean of 2 duplicate determinations.

Peaks with a mean % total chromatogram radioactivity of less than 1% are not included.

Incubations contained [^{14}C]-selumetinib at a concentration of 5 μM free base, 150 pg/mL of human liver microsomal protein and 1 mM NADPH maintained at 37 °C in a shaking water bath for 60 min.

Formation of [^{14}C]-selumetinib metabolites by heterologously expressed CYP3A4 isozymes

RRT (min)	Metabolic transformation	% Total chromatogram radioactivity			
		Control vector Supplier 1	**Control vector Supplier 2**	**CYP3A4 Supplier 1**	**CYP3A4 Supplier 1**
0.259	Unknown	ND	ND	ND	1.39
0.733-0.736	Unknown	ND	ND	1.86	1
0.757-0.762	Unknown	ND	ND	ND	1.43
0.962-0.975	Desfluorohydroxy selumetinib-amide	ND	ND	11.5	23.1
[^{14}C]-selumetinib		92.4	92.1	62.6	47.1
1.26-1.27	Selumetinib-amide	1.17	1.12	3.65	4
1.81-1.82	Unknown	ND	ND	2.3	3.78

ND Not detected.
RRT Relative Retention Time - is expressed relative to [^{14}C]-selumetinib in each sample.
All values are mean of 2 duplicate determinations.
Peaks with a mean % total chromatogram radioactivity of less than 1% are not included.

Formation of [^{14}C]-selumetinib metabolites following incubation with Human Liver Microsomes

RRT (min)	Metabolic transformation	% Total chromatogram radioactivity		
		Supplier 1 Replicate 1	**Supplier 1** Replicate 2	**Supplier 2** Replicate 1
0.895-0.901	N-desmethyl selumetinib	0.6	0.51	0.34
0.962-0.975	Unknown	0.33	ND	0.56
[^{14}C]-selumetinib		91	90.7	88.7
1.26-1.27	Selumetinib-amide	0.48	ND	0.37
1.81-1.82	Unknown	0.31	0.14	0.11

ND Not detected.
RRT Relative Retention Time - is expressed relative to [^{14}C]-selumetinib in each sample.
All values are mean of 2 duplicate determinations.
Peaks with a mean % total chromatogram radioactivity of less than 1% are not included.

Other data: Selumetinib is formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886. N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib. Selumetinib amide (also known as AZ12791138) is an amide metabolite of selumetinib.
Study conducted by the applicant: Yes **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15l Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMN045
Test Article: Selumetinib

Type of study:
In vitro determination of UGT isoforms involved in selumetinib metabolism.

Method:
Incubation of [^{14}C]-selumetinib with a range of heterologously expressed UGT isozymes to establish which enzymes contribute to the metabolism of selumetinib.

Effect of selective CYP inhibitors of [^{14}C]-selumetinib metabolism and N-desmethyl [^{14}C]- selumetinib formation.

UGT Enzyme	**Proportion of chromatogram radioactivity (%)**					
	Metabolite 1			**selumetinib**		
	0 min	**30 min**	**60 min**	**0 min**	**30 min**	**60 min**
Control	ND	ND	ND	98.9 ± 0.2	98.4 ± 0.2	98.4 ± 0.1
UGT1A1	ND	29.6 ± 6.3	51.5 ± 11.7	98.7 ± 0.2	68.4 ± 6.6	46.5 ± 11.7
UGT1A3	ND	15.0 ± 4.8	22.8 ± 3.2	98.8 ± 0.1	83.2 ± 4.9	74.5 ± 3.4
UGT1A4	ND	ND	ND	98.7 ± 0.4	98.5 ± 0.5	98.6 ± 0.5
UGT1A6	ND	ND	ND	98.5*	98.2 ± 0.6	98.3 ± 0.4
UGT1A9	ND	ND	0.74 ± 0.03	98.8 ± 0.2	98.4 ± 0.3	97.7 ± 0.5
UGT2B4	ND	ND	ND	98.8 ± 0.1	98.7 ± 0.5	98.5 ± 0.5
UGT2B7	ND	ND	ND	98.7 ± 0.2	98.5 ± 0.2	97.4 ± 0.3
UGT2B15	ND	ND	ND	98.8 ± 0.1	98.2 ± 0.6	98.2 ± 0.4
UGT2B17	ND	ND	ND	98.8 ± 0.3	98.2 ± 0.7	98.3 ± 0.7
Blank	ND	ND	ND	98.6 ± 0.3	98.7 ± 0.3	98.2 ± 0.4

All values are the mean of three determinations ± standard deviation, except * where n is 2

ND Not detected or metabolite production at levels below those control incubations

Incubations contained [^{14}C]- selumetinib at a concentration of 10 µM free base, and Supersomes™ at a protein concentration of 1 mg/mL (UGT1A1, UGT1A3), 0.5 mg/mL (UGT2B17), 0.25 mg/mL (UGT1A4, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15), with 2 mM Uridine UDPGA.

Additional Information:

Selumetinib is formerly known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib.

Selumetinib amide (also known as AZ12791138) is an amide metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Ltd, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], United Kingdom

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15J Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMX010
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro Study to Examine the Effect of Selumetinib on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity.

Method:

The potential inhibitory effect (reversible and mechanism based) of selumetinib on human hepatic cytochrome P450 (CYP) enzyme activities (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4) was investigated in human liver microsomes using the following model substrates: ethoxyresorufin, (CYP1A2), paclitaxel (CYP2C8), tolbutamide (CYP2C9), S-mephenytoin (CYP2C19), bufuralol (CYP2D6), testosterone and midazolam (CYP3A4).

Effect of selumetinib on the activity of human CYP isozymes.

selumetinib Concentration (μM)	**Ethoxy-resorufin (CYP1A2) % Control Activity (Limits)**	**Paclitaxel (CYP2C8) % Control Activity (Limits)**	**Tolbutamide (CYP2C9) % Control Activity (Limits)**	**Tolbutamide Retest (CYP2C9) % Control Activity (Limits)**	**S-Mephenytoin (CYP2C19) % Control Activity (Limits)**	**Bufuralol (CYP2D6) % Control Activity (Limits)**	**Testosterone (CYP3A4) % Control Activity (Limits)**	**Midazolam (CYP3A4) % Control Activity (Limits)**
0.00 μM	26.3 ± 1.77	24.2 ± 2.80	187 ± 39.6	331 ± 22.8	29.4 ± 1.66	156 ± 8.70	451 ± 132	113 ± 20.8
0.05 μM	98.8 (87.1, 112)	102 (76.7, 137)	94.8 (56.7, 156)	N/A	114 (79.3, 166)	102 (93.6, 112)	98.1 (57.7, 166)	93.8 (65.1, 134)
0.15 μM	95.2 (81.0, 112)	112 (84.9, 149)	80.0 (51.9, 119)	N/A	103 (89.6, 119)	104 (95.0, 114)	114 (65.6, 206)	92.5 (47.4, 174)
0.5 μM	92.5 (80.5, 106)	106 (84.4, 133)	97.7 (67.9, 140)	N/A	152 (111, 217)	99.9 (90.7 110)	102 (43.7, 243)	106 (64.3, 176)
1.5 μM	86.7 (74.6, 100)	114 (87.0, 150)	92.5 (62.7, 135)	N/A	104 (78.4, 138)	100 (91.0, 110)	111 (65.0, 195)	89.3 (54.5, 143)
5.0 μM	88.7 (77.5, 101)	108 (89.2, 132)	78.2 (50.8, 116)	91.7 (71.5, 117)	107 (94.9,121)	95.9 (85.8, 107)	80.8 (30.9, 178)	92.0 (60.4, 138)
15.0 μM	86.1 (74.2, 99.6)	108 (85.3, 138)	85.1 (52.2, 134)	70.9 (59.9, 83.1)	102 (77.7, 133)	88.4 (80.2, 97.4)	86.9 (46.9, 153)	96.9 (70.0, 134)
30.0 μM	NA	NA	NA	61.2 (50.4, 73.3)	NA	NA	NA	NA
50.0 μM	80.7 (70.7, 91.8)	109 (89.3, 134)	48.4 (21.0, 83.1)	47.7 (37.6, 59.0)	73.9 (55.3, 96.5)	67.1 (59.7, 75.0)	87.6 (43.8, 165)	98.9 (66.4,147)

Results are presented as the mean (n is 3) percentage of vehicle control enzyme activity.
Values in parentheses are lower and upper fiducial limits, respectively.
Control rates expressed as mean ± SD.
NA　Not Applicable.

Prediction of selumetinib-mediated In Vivo Interaction with CYP Isozymes.

	Isozyme CYP2C9 (Tolbutamide) (100% Free in Plasma)	**Isozyme CYP2C9 (Tolbutamide) (98.4% Protein Bound in plasma)**
IC_{50} (μM)	44.67	44.67
Estimated Ki (μM)	22.34	22.34
Estimated Degree of Inhibition*	8.91-16.36%	0.16-0.31%
Estimated Fold Increase In AUC	1.098-1.196	1.0016-1.0031

*Based on a liver concentration of 1-2 μg/mL, equivalent to 2.18-4.37 μM.

Effect of Pre-incubating with selumetinib on the activity of CYP2D6.

Pre-incubation time (min)	**Selumetinib**	**Inhibitor (Paroxetine)**	**NADPH during Pre-incubation**	**Activity in the Presence of selumetinib**	
				Rate of Formation (pmol/min/mg) ± SD	**Vehicle Control Enzyme Activity (%)**
	-	-	-	216 ± 5.27	NA
	-	-	+	183 ± 7.08	100
15	+	-	+	186 ± 2.45	102
	-	+	+	68.1 ± 4.05	32.0*
	-	+	-	213 ± 9.32	100φ

Results are presented as the mean (n is 3) amount of OH-bufuralol (pmol/min/mg) ± SD and percentage of vehicle control enzyme activity for specific substrate and AZD6244 concentrations.

* Compared against inhibitor - NADPHφ

NA　Not Applicable.

Effect of Pre-incubating with selumetinib on the activity of CYP3A4.

Selumetinib	Inhibitor (Gestodene)	NADPH Generating System during Pre-incubation	Testosterone		Midazolam	
			Rate of Formation (pmol/min/mg) ± SD	Vehicle Control Enzyme Activity (%)	Rate of Formation (pmol/min/mg) ± SD	Vehicle Control Enzyme Activity (%)
-	-	-	1262 ± 69.3	N/A	235 ± 9.36	N/A
-	-	+	937 ± 48.6	100	294 ± 4.72	100
+	-	+	970 ± 48.2	104	268 ± 10.5	91
-	+	+	573 ± 15.3	47.9*	133 ± 7.28	51.1*
-	+	-	1195 ± 87.2	100φ	260 ± 52.0	100φ

Results are presented as the mean (n is 3) amount of OH-midazolam (pmol/min/mg) ± SD and percentage of vehicle control enzyme activity for specific substrate and selumetinib concentrations.

Pre-Incubation time, 15 mins.

* Compared against inhibitor - NADPHφ

Other data:

The proposed mechanism based inhibitors of CYP1A2 (furafylline), CYP2C9 (tienillic acid), and CYP2C19 (ticlopidine) either had very variable or no inhibitory effects and a CYP2C8 specific mechanism-based inhibitor has yet to be identified. Thus comparisons with selumetinib could not be made for these isozymes

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], UK

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15K Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMX015 and
ADME-AZS-Wave3 (CYP Inhibition Panel 2)-[redacted]
Test Article: N-desmethyl selumetinib

Type of study:

In vitro Study to Examine the Effect of N-desmethyl selumetinib on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity.

Method:

Human hepatic microsomal protein was incubated with selective CYP substrates in the presence of N-desmethyl selumetinib at a range of concentrations between 0.05 and 50 μM in order to evaluate the potential for clinically significant drug interactions through inhibition of cytochrome P450 isoforms CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4.

N-desmethyl selumetinib (50 μM) was pre-incubated with microsomal protein in the presence of an NADPH generating system to investigate the potential for clinically relevant mechanism based inhibition of CYP2D6 and 3A4.

Effect of N-desmethyl selumetinib on the activity of human CYP isozymes.

N-desmethyl selumetinib concentration (μM)	Ethoxy-resorufin O-deethylase (CYP1A2)	Coumarin 7-hydroxylase (CYP2A6)	Paclitaxel 6α-hydroxylase (CYP2C8)	Tolbutamide 4-hydroxylase (CYP2C9)	S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19)	Bufuralol 1'-hydroxylase (CYP2D6)	Chlorzoxazone 6-hydroxylase (CYP2E1)	Testosterone 6β-hydroxylase (CYP3A4)	Midazolam 1-hydroxylase (CYP3A4)
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100
0.05	95.8 ± 4.19	91.2 ± 3.19	99.3 ± 16.8	102 ± 3.97	84.5 ± 3.27	108 ± 3.20	91.4 ± 10.1	96.5 ± 6.27	123 +/- 20.3
0.15	94.4 ± 1.19	99.3 ± 4.07	94.8 ± 15.9	105 ± 5.84	87.0 ± 4.47	103 ± 3.41	94.7 ± 10.1	90.1 ± 13.9	128 +/- 11.6
0.5	97.8 ± 2.71	98.6 ± 6.10	87.6 ± 10.4	105 ± 6.61	89.4 ± 2.76	106 ± 4.31	89.7 ± 8.23	89.3 ± 11.6	111 +/- 3.68
1.5	90.4 ± 4.28	90.5 ± 2.77	90.1 ± 2.41	112 ± 0.96	77.6 ± 4.58	104 ± 5.66	95.8 ± 3.18	83.9 ± 8.48	152 +/- 40.1
5	75.7 ± 2.18	99.3 ± 5.63	94.2 ± 3.75	106 ± 7.75	66.8 ± 1.15	97.0 ± 5.47	93.5 ± 2.70	74.8 ± 14.0	141 +/- 31.8
15	52.7 ± 1.88	100 ± 2.72	95.7 ± 15.7	77.3 ± 6.85	63.0 ± 2.28	96.0 ± 8.08	71.8 ± 2.99	56.9 ± 1.27	164 +/- 23.3
50	28.8 ± 0.47	93.9 ± 5.83	62.3 ± 1.57	55.6 ± 11.5	57.4 ± 3.91	70.0 ± 1.69	72.6 ± 18.4	35.6 ± 6.10	113 +/- 27.7

Results are presented as the mean (n=3) percentage of vehicle control enzyme activity for each specific marker substrate assay ± standard deviation.

Prediction of N-desmethyl selumetinib mediated In Vivo Interaction with CYP Isozymes.

Human CYP	**In vitro estimate IC_{50} (µM) ± standard error**	**Ki (µM)[a]**	**In vivo estimate Inhibition (%)**	**Proportional factor [c]**
CYP1A2	18.9 ± 1.53	9.43	0.667 (26.44)	1.0068 (1.3595)
CYP2A6	> 50 [b]	NA	NA	NA
CYP2C8	> 50 [b]	NA	NA	NA
CYP2C9	> 50 [b]	NA	NA	NA
CYP2C19	> 50 [b]	NA	NA	NA
CYP2D6	> 50 [b]	NA	NA	NA
CYP2E1	> 50 [b]	NA	NA	NA
CYP3A4 [d]	26.3 ± 2.51	13.1	0.488 (20.56)	1.0049 (1.2588)
CYP3A4 [e]	> 50 [b]	NA	NA	NA

a　as a worst case situation, Ki is assumed to be 0.5 x IC_{50}.

b　a value for IC_{50} could not be determined experimentally from the concentration range used, therefore IC_{50} was inferred to be greater than the highest concentration of N-desmethyl selumetinib used.

c　predicted increase in steady-state concentrations of co-administered drug dependent on single enzyme mediated metabolism for clearance due to presence of N-desmethyl selumetinib at 28.5 ng/mL; equivalent to estimated maximum free plasma concentration in therapeutic use (figures in brackets are calculated using the estimated total plasma concentration of 1.5 µg/mL N-desmethyl selumetinib).

d　CYP3A4 (testosterone)

e　CYP3A4 (midazolam)

NA　not applicable; meaningful Ki values, and subsequent in vivo estimates, could not be calculated for CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 (midazolam) because a value for IC_{50} was not determined experimentally.

Effect of Pre-incubating with N-desmethyl selumetinib on the activity of CYP2D6.

Substrate concentration	**Sample**	**NADPH[a]**	**N-desmethyl selumetinib[a]**	**Inhibitor[a]**	**Metabolite production (pmol.min-1.mg-1)**	**Vehicle control enzyme activity (%)**
5 K_m	Control 1	+	-[b]	-	223 ± 3.31	NA
5 K_m	Control 2	-	+	-	264 ± 3.83	NA
5 K_m	N-desmethyl selumetinib	+	+	-	162 ± 3.22	72.4% Control 1
5 K_m	Control 3	+	-	-[c]	184 ± 4.92	NA
5 K_m	Control 4	-	-	+	217 ± 10.2	NA
5 K_m	Inhibitor	+	-	+	81.8 ± 6.86	44.4% Control 3

Results are presented as the mean (n=3) amount of metabolite produced and percentage of vehicle control enzyme activity for specific substrate and N-desmethyl selumetinib and inhibitor concentrations ± standard deviation (SD).

NA not applicable.

\+ present during pre-incubation

\- absent during pre-incubation

a Pre-incubation contents

b Vehicle in which N-desmethyl selumetinib is prepared

c Vehicle in which inhibitor is prepared

Final N-desmethyl selumetinib concentration in competitive assay is 5 μM following 10-fold dilution.

Effect of Pre-incubating with N-desmethyl selumetinib on the activity of CYP3A4 (testosterone 6β-hydroxylation).

Substrate concentration	**Sample**	**NADPH[a]**	**N-desmethyl selumetinib a**	**Inhibitor[a]**	**Metabolite production (pmol.min-1.mg-1)**	**Vehicle control enzyme activity (%)**
5 K_m	Control 1	+	-[b]	-	1158 ± 66.0	NA
5 K_m	Control 2	-	+	-	943 ± 78.4	NA
5 K_m	N-desmethyl selumetinib	+	+	-	1010 ± 121	87.2% Control 1
5 K_m	Control 3	+	-	-[c]	1227 ± 47.8	NA
5 K_m	Control 4	-	-	+	1039 ± 109	NA
5 K_m	Inhibitor	+	-	+	453 ± 21.3	36.9% Control 3

Results are presented as the mean (n is 3) amount of metabolite produced and percentage of vehicle control enzyme activity for specific substrate and N-desmethyl selumetinib and inhibitor concentrations ± standard deviation (SD).

NA　not applicable.

+　present during pre-incubation

-　absent during pre-incubation

a　Pre-incubation contents

b　Vehicle in which N-desmethyl selumetinib is prepared

c　Vehicle in which inhibitor is prepared

Final N-desmethyl selumetinib concentration in competitive assay is 5 μM following 10-fold dilution.

Effect of Pre-incubating with N-desmethyl selumetinib on the activity of CYP3A4 (midazolam 1-hydroxylation).

Substrate concentration	Sample	NADPH[a]	N-desmethyl selumetinib[a]	Inhibitor[a]	Metabolite production (pmol.min-1.mg-1)	Vehicle control enzyme activity (%)
5 K_m	Control 1	+	-[b]	-	743 ± 20.9	NA
5 K_m	Control 2	-	+	-	519 ± 7.86	NA
5 K_m	AZ12442942	+	+	-	597 ± 6.43	80.3% Control 1
5 K_m	Control 3	+	-	-[c]	776 ± 28.4	NA
5 K_m	Control 4	-	-	+	555 ± 82.0	NA
5 K_m	Inhibitor	+	-	+	423 ± 17.6	54.4% Control 3

Results are presented as the mean (n is 3) amount of metabolite produced and percentage of vehicle control enzyme activity for specific substrate and N-desmethyl selumetinib and inhibitor concentrations ± standard deviation (SD).

NA not applicable.

\+ present during pre-incubation

\- absent during pre-incubation

a Pre-incubation contents

b Vehicle in which N-desmethyl selumetinib is prepared

c Vehicle in which inhibitor is prepared

Final N-desmethyl selumetinib concentration in competitive assay is 5 µM following 10-fold dilution.

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

N-desmethyl selumetinib is a metabolite of selumetinib, also referred to as AZ12442942.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], UK

Study in compliance with GLP: No

Type of study:

In vitro Study to Examine the Effect of N-desmethyl selumetinib on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity.

Method:

Human hepatic microsomal protein was incubated with selective CYP substrates in the presence of N-desmethyl selumetinib at a range of concentrations between 0.1 and 30 μM in order to evaluate the potential for clinically significant drug interactions through inhibition of cytochrome P450 isoforms CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5.

Effect of N-desmethyl selumetinib on the activity of human CYP isozymes.

Assay reference	**CYP2A6**	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2E1**	**CYP3A4/5**
Test Compound (0.1 – 30 μM) :					
N-desmethyl selumetinib -003	NI	>30 (37.2%)	>30 (27.5%)	>30 (11.7%)	23.8
N-desmethyl selumetinib -003	NI	>30 (45.8%)	>30 (30.9%	>30 (16.1%)	17.4
N-desmethyl selumetinib -003	NI	>30 (40.1%)	>30 (26.9%)	>30 (20.7%)	20.3
Mean	NI	>30 (41.0%±4.35%)	>30 (28.4%±2.16%)	>30 (16.2%±4.49%)	20.5%±3.20%
Reference Inhibitor:					
Tranylcypromine	0.0857				
Quercetin		30.4	4.70	15.6	
Ketoconazole					0.00693

Reference inhibitor is a mean IC_{50} value (n is 3)

Other data:

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

N-desmethyl selumetinib is a metabolite of selumetinib, also referred to as AZ12442942.

Study ADME-AZS-Wave3 (CYP Inhibition Panel 2)-[redacted] was conducted particularly to add CYP2B6 isoform inhibition to the data set.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Co., Ltd. [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]. China.

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15L Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: KMX042
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro investigation of CYP induction potential of selumetinib

Method:

The potential for selumetinib (0.01 - 30 µM) to induce CYPs 1A, 2C9, & 3A was investigated following incubation for 72 hours in human hepatocyte cultures. Prototypical CYP inducing agents were included in parallel incubations for comparison. Enzyme activity was measured using prototypical CYP substrates.

Effect of selumetinib on CYP probe substrate metabolism in human hepatocyte cultures

Donor	Test item	Concentration (µM)	Metabolite formation (pmol/10^6/hr) ± SE			Induction as % of positive control		
			CYP1A	CYP2C9	CYP3A	CYP1A	CYP2C9	CYP3A
Donor 1	selumetinib	0	343 ± 3.20	394 ± 84.2	584 ± 63.9	NA	NA	NA
		0.001	238 ± 26.3	327 ± 4.20	510 ± 58.3	NA	NA	NA
		0.01	327 ± NA[1]	381 ± 22.8	578 ± 9.80	NA	NA	NA
		0.1	408 ± 43.5	322 ± 29.5	729 ± 22.2	3.22	NA	1.22
		1	462 ± 17.4	420 ± 51.6	812 ± 56.9	5.87	4.01	1.92
		3	356 ± 48.9	308 ± 19.5	861 ± 104	0.64	NA	2.33
		10	460 ± 41.4	352 ± 54.3	1247 ± 66.4	5.73	NA	5.58
		30	562 ± 79.3	276 ± 24.8	2606 ± 237	10.75	NA	17
	Vehicle		814 ± 57.7	441 ± 57.3	815 ± NA[1]	0	0	0
	Positive Control		2851 ± 65.1	1090 ± 86.1	12685 ± 3851	100	100	100
Donor 2	selumetinib	0	226 ± 17.4	217 ± 26.0	572 ± NA[1]	NA	NA	NA
		0.001	181 ± 60.0	265 ± NA[1]	520 ± 145	NA	NA	NA
		0.01	253 ± 8.80	266 ± NA[1]	439 ± NA[1]	1.88	NA	NA
		0.1	349 ± 17.7	285 ± NA[2]	528 ± 136	8.72	NA	NA
		1	361 ± 16.8	209 ± NA[2]	862 ± 133	9.59	NA	3.53
		3	284 ± 9.90	221 ± NA[2]	993 ± 169	4.15	NA	5.12

Donor	Test item	Concentration (µM)	Metabolite formation (pmol/10^6/hr) ± SE			Induction as % of positive control		
			CYP1A	CYP2C9	CYP3A	CYP1A	CYP2C9	CYP3A
		10	504 ± 29.2	319 ± NA[1]	2350 ± 139	19.8	NA	21.6
		30	791 ± 23.0	NA	2026 ± 247	40.1	NA	17.7
	Vehicle		305 ± 22.1	260 ± 45.7	924 ± 19.8	0	0	0
	Positive Control		1712 ± 47.9	412 ± NA[1]	9157 ± 116	100	100	100
Donor 3	selumetinib	0	nd	132 ± 2.9	456 ± 34.4	NA	NA	NA
		0.001	nd	136 ± 36.7	354 ± 10.4	NA	NA	NA
		0.01	nd	0.00 ± 0	345 ± 13.9	NA	NA	NA
		0.1	nd	142 ± NA[1]	394 ± 18.1	NA	NA	NA
		1	nd	144 ± NA[2]	489 ± 60.5	NA	NA	0.4
		3	nd	153 ± 18.6	531 ± 26.9	NA	NA	0.91
		10	nd	143 ± 10.2	1002 ± 34.8	NA	NA	6.61
		30	nd	159 ± NA[1]	2961 ± 178	NA	NA	30.4
	Vehicle		nd	111 ± NA[1]	514 ± 16.4	NA	0	0
	Positive Control		612 ± 58.8	185 ± 16.6	8764 ± 57.9	NA	100	100

Results are expressed as the mean (n=3 except for 1 (n=2) and 2 (n=1)) amount of metabolite produced ± standard error

NA not applicable

nd not detectable (below limit of quantification)

Positive control incubations used: CYP1A – Omeprazole (30 µM); CYP2C9 – Rifampicin (3 µM); CYP3A4 – Rifampicin (3 µM)

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], UK

Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.15M Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: 8307137
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro assessment of selumetinib inhibition of UGT1A1 and UGT2B7 in human liver microsomes.

Method:

The potential of selumetinib to inhibit UGT1A1 and UGT2B7 enzymes was determined in human liver microsomes. Estradiol 3-glucuronidation was used as a marker substrate for UGT1A1 and AZT 5'-glucuronidation for UGT2B7 activities.

Effect of selective CYP inhibitors of [^{14}C]-selumetinib metabolism and *N*-desmethyl [^{14}C]-selumetinib formation.

Sample	Concentration (μM)	UGT1A1		UGT2B7	
		Enzyme activity (pmol/min/mg)**	Relative to control activity (%)	Enzyme activity (pmol/min/mg)**	Relative to control activity (%)
Control	-	944 ± 55	-	3173 ± 97	-
Solvent control*	-	926 ± 38	-	3209 ± 45	-
selumetinib	0.1	933 ± 39	101	3145 ± 155	98
	0.3	887 ± 79	95.7	3073 ± 64	95.8
	1	985 ± 27	106	3094 ± 131	96.4
	3	977 ± 45	105	3044 ± 124	94.9
	10	857 ± 100	92.5	3051 ± 21	95.1
	30	696 ± 54	75.2	2958 ± 118	92.2
	60	623 ± 44	67.3	2693 ± 87	83.9
	100	510 ± 12	55	2328 ± 87	72.5
Positive Control	100	139 ± 15	15	367 ± 2	11.4

*DMSO (1% v/v), control for selumetinib, tangeretin (100 μM; UGT1A1 positive control) and mefenamic acid (30 μM; UGT2B7 positive control)
** Mean ± SD (n is 3)

Other data:

IC_{50} values could not be calculated for the effects of selumetinib on these enzymes and were therefore assumed to be greater than the highest concentrations used, i.e., >100 μM.

Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted] Ltd, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], United Kingdom **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15N Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: ADME-AZS-Wave3-[redacted] and BS001696-61
Test Article: Selumetinib and N-desmethyl selumetinib

Type of study:

In vitro investigation to determine the contribution of CYP isoforms to CYP mediated metabolism of selumetinib

Method:

The aim of this study was to investigate the metabolism of selumetinib in ten heterologously expressed human cytochrome P450 (CYP) isoforms in order to assess the relative contribution of these enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 and CYP3A5) to the metabolism of the compound.

Intrinsic clearance (CL_{int}) and the percentage of total metabolism of selumetinib per CYP (mean ± SD, n=3)

Isoform	CL_{int} (µL/min/pmol CYP)	P450 responsible for metabolism (% of total)[a]
CYP1A2	0.00911 ± 0.0158[b]	0.274[b]
CYP2A6	NC	NC
CYP2B6	NC	NC
CYP2C8	NC	NC
CYP2C9	0.0480 ± 0.0416[c]	1.14[c]
CYP2C19	0.143 ± 0.0226	1.45
CYP2D6	NC	NC
CYP2E1	0.0176 ± 0.0306[b]	0.622
CYP3A4	0.715 ± 0.0615	88.5
CYP3A5	0.0865 ± 0.0785[c]	8.05[c]

[a] Relative contribution is for these ten isoforms only, calculated using inter-system extrapolation factors (ISEFs) and relative abundance factors

[b] Turnover was observed in one experiment. Clint was reported as 0.00 µL/min/pmol CYP (turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at the last time point was ≥ 80%) in the other two experiments.

[c] Turnover was observed in two experiments. Clint was reported as 0.00 µL/min/pmol CYP (turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at the last time point was ≥ 80%) in the other one experiment.

NC Clint not calculated (Turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at last time point was ≥ 80%)

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

Type of study:

In vitro investigation to determine the contribution of CYP isoforms to CYP mediated metabolism of selumetinib and its N-desmethyl metabolite (AZ12442942). CYP isoforms involved in the formation of N-desmethyl selumetinib (M8) and also the M10 metabolite (AZ1416690) were also determined.

Method:

The aim of this study was to investigate the metabolism of selumetinib (at 2 and 5 µM) and N-desmethyl selumetinib (at 1 µM) in ten heterologously expressed human cytochrome P450 (CYP) isoforms in order to assess the relative contribution of these enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 and CYP3A5) to the metabolism of these compounds.

Table 1 Metabolism of selumetinib (2 µM) by recombinant CYP enzymes

Recombinant CYP	CL_{int} (µL/min/mg)	% contribution[a]
CYP1A2	<0.001	<1
CYP2A6	<0.001	<1
CYP2B6	<0.001	<1
CYP2C8	<0.001	<1
CYP2C9	<0.001	<1
CYP2C19	0.06	<1
CYP2D6	<0.001	<1
CYP2E1	<0.001	<1
CYP3A4	1.75	98
CYP3A5	0.025	1.1

[a] Relative contribution is for these ten isoforms only, calculated using inter-system extrapolation factors (ISEFs) and relative abundance factors

Table 2　Metabolism of selumetinib (5 μM) by recombinant CYP enzymes

Recombinant CYP	**CL_{int} (μL/min/mg)**	**% contribution[a]**
CYP1A2	<0.001	<1
CYP2A6	<0.001	<1
CYP2B6	<0.001	<1
CYP2C8	0.004	<1
CYP2C9	0.03	4.0
CYP2C19	0.08	<1
CYP2D6	0.03	<1
CYP2E1	0.02	1.2
CYP3A4	1.12	85
CYP3A5	0.08	8.2

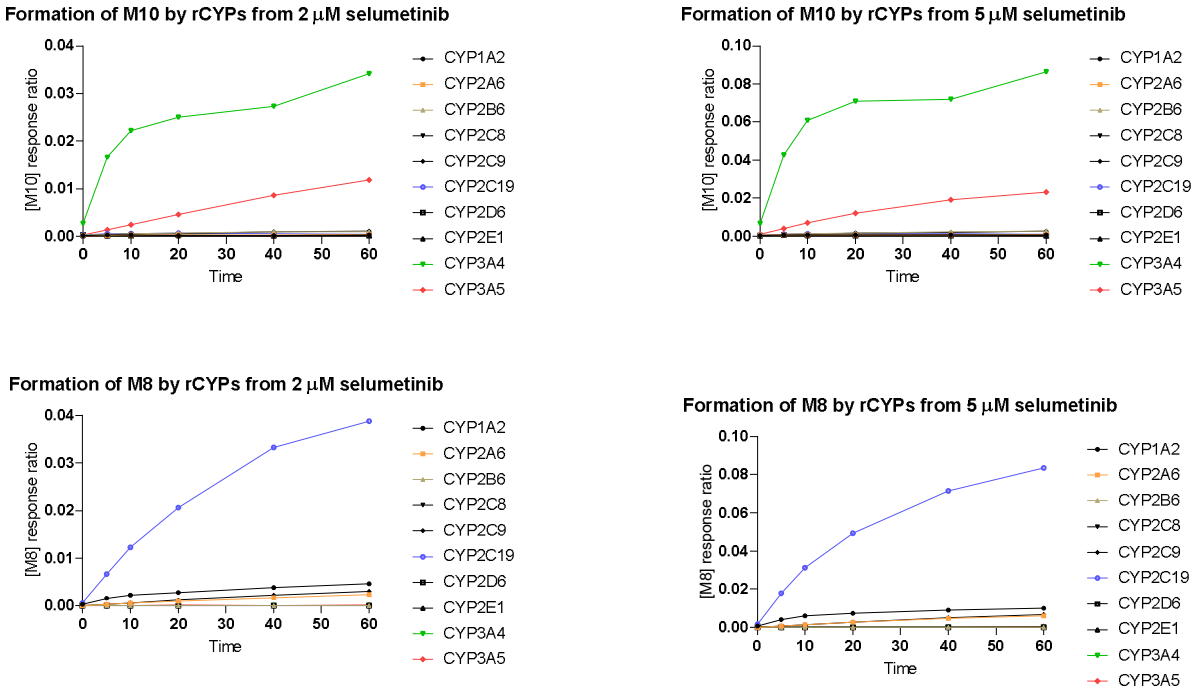
[a] Relative contribution is for these ten isoforms only, calculated using inter-system extrapolation factors (ISEFs) and relative abundance factors

Table 3　Metabolism of M8 (1 μM) by recombinant human CYP enzymes

Recombinant CYP	**CL_{int} (μL/min/pmol)**	**% contribution[a]**
CYP1A2	0.027	1.1
CYP2A6	<0.001	<1
CYP2B6	<0.001	<1
CYP2C8	<0.001	<1
CYP2C9	0.01	1.0
CYP2C19	0.11	<1
CYP2D6	0.003	<1
CYP2E1	<0.001	<1
CYP3A4	1.59	93
CYP3A5	0.09	4.0

[a] Relative contribution is for these ten isoforms only, calculated using inter-system extrapolation factors (ISEFs) and relative abundance factors

Figure 1. Formation of M8 and M10 in a panel of recombinant human CYPs



1

1. The response ratio is the peak area of metabolite (M8 or M10) divided by the peak area of the internal standard.

Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.　N-desmethyl selumetinib is also known as M8 and AZ12442942. Selumetinib imidazoindazole metabolite M10 is also known as AZ1416690
Study conducted by the applicant: Yes **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15O Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: 1408211
Test Article: Selumetinib

Type of study:
In vitro evaluation of CYP induction potential of CYP1A2, 2B6 and 3A4 by selumetinib in human hepatocytes

Method:
The potential for selumetinib (0.045 - 100 μM) to induce CYPs 1A2, 2B6, & 3A4 was investigated following incubation for 48 hours in human hepatocyte cultures. Prototypical CYP inducing agents were included in parallel incubations for comparison. Enzyme induction was measured using prototypical CYP substrates and mRNA measurement.

Maximal observed induction of mRNA expression and enzyme activity by selumetinib in human hepatocytes

Donor	**mRNA Expression**		**CYP Activity**	
	Maximum fold induction	**% positive of control response**	**Maximum fold induction**	**% of positive control response**
CYP1A2	No Induction	-	No Induction	-
CYP2B6	No Induction	-	No Induction	-
CYP3A4	11	30	5.7	16

Additional Information:
EC50 values could not be generated for selumetinib due to insufficient induction observed.
Hepatocytes were also incubated with positive control inducing agents omeprazole (0.21 - 50 μM) for CYP1A2, phenobarbital (8.23 - 2000 μM) and CITCO (comparator; 0.00098-1 μM) for CYP2B6, and rifampicin (0.0098 – 10 μM) for CYP3A4.
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted]
Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.15P Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: AZD6244_SimCYP1
Test Article: Selumetinib

Type of study:

SimCYP modelling of the effect on AZD6244 clinical pharmacokinetics of co-administration with the human CYP3A inducer, rifampicin.

Method:

Model examined the effect of rifampicin at 20 - 600 mg/day x 7 days on AZD6244 pharmacokinetics when AZD6244 was co-administered at 75 mg BID. AZD6244 pharmacokinetics ($AUC_{(144-216)}$) was compared to $AUC_{(0-24)}$ at steady state when dosed alone at 75 mg OD.

Predicted effect of rifampicin mediated CYP3A induction on AZD6244 clinical exposure

AZD6244 dose (mg)	Rifampicin dose (mg)	Number of days dosing	$AUC_{(144-216\ hours)}$ Ratio (ng/mL.h)[a]	Reduction in $AUC_{(144-216\ hours)}$ (%)[a]
75 (BID)	20	7	0.82 (0.80 – 0.84)	18 (20 – 16)
75 (BID)	100	7	0.55 (0.52 – 0.59)	45 (48 – 41)
75 (BID)	600	7	0.34 (0.31 – 0.37)	66 (69 – 63)

a Values are geometric mean and 95% confidence intervals from 10 trials of 10 individuals from a virtual population.

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15Q Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: [redacted]_CRP_kmnm633
Test Article: Selumetinib amide

Type of study:
In vitro investigation to determine the contribution of CYP isoforms to CYP mediated metabolism of selumetinib

Method:
The aim of this study was to investigate the metabolism of selumetinib amide in six heterologously expressed human cytochrome P450 (CYP) isoforms in order to assess the relative contribution of these six enzymes (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4) to the metabolism of the compound.

Intrinsic clearance (CL_{int}) and the percentage of total metabolism of AZ12791138 per CYP

Isoform	CL_{int} (µL/min/pmol CYP)	P450 responsible for metabolism (% of total)[a]
1A2	0.29	28.7
2C19	0.12	4.1
2C8	0.03	1.3
2C9	0.07	5.3
2D6	NCD	NA
3A4	0.15	60.5

a Relative contribution is for these six isoforms only, calculated using inter-system extrapolation factors (ISEFs) and relative abundance factors.
NCD No CL_{int} detected.
NA Not applicable.

Additional Information:
Selumetinib amide (also known as AZ12791138) is an amide metabolite of selumetinib.

Study conducted by the applicant: Yes

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15R Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: ADME-AZS-Wave3-[redacted]
Test Article: N-desmethyl selumetinib

Type of study:

In vitro investigation to determine the contribution of CYP isoforms to CYP mediated metabolism of selumetinib

Method:

The aim of this study was to investigate the metabolism of N-desmethyl selumetinib in ten heterologously expressed human cytochrome P450 (CYP) isoforms in order to assess the relative contribution of these enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 and CYP3A5) to the metabolism of the compound.

Intrinsic clearance (CL_{int}) and the percentage of total metabolism of N-desmethyl selumetinib per CYP (mean ± SD, n=3)

Isoform	**CL_{int} (µL/min/pmol CYP)**	**P450 responsible for metabolism (% of total)[a]**
CYP1A2	0.16 ± 0.0179	2.15
CYP2A6	0.00912 ± 0.0158b	0.0471b
CYP2B6	NC	NC
CYP2C8	0.0113 ± 0.0196b	0.0702b
CYP2C9	0.128 ± 0.0361	1.35
CYP2C19	0.149 ± 0.0141	0.672
CYP2D6	NC	NC
CYP2E1	NC	NC
CYP3A4	1.61 ± 0.216	89.1
CYP3A5	0.159 ± 0.0142	6.59

a Relative contribution is for these ten isoforms only, calculated using inter-system extrapolation factors (ISEFs) and relative abundance factors

b Turnover was observed in one experiment. CLint was not calculated (turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at the last time point was ≥ 80%) in the other two experiments.

NC Clint not calculated (Turnover not significant (T-test) and the percentage remaining at last time point was ≥ 80%)

Other data:

Additional Information:

N-desmethyl selumetinib (also known as AZ12442942) is a metabolite of selumetinib.
Study conducted by the applicant: Yes **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15S Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: ADME-AZS-Wave3-[redacted] & ADME-AZS-Wave3-[redacted]
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro Study to Examine the Effect of AZD6244 on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity.

Method:

The potential inhibitory effect of AZD6244 on human hepatic cytochrome P450 (CYP) enzyme activities (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2A6, CYP2B6,CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5) was investigated by co-incubation of AZD6244 at six concentrations (0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 μM or 0.233, 0.7, 2.33, 7, 23.3 and 70 μM) with human liver microsomes in the presence of the following model substrates: in a single cocktail: phenacetin (CYP1A2), diclofenac (CYP2C9), S-mephenytoin (CYP2C19), bufuralol (CYP2D6) and midazolam (CYP3A4/5) (ADME-AZS-Wave3-[redacted]) and in another single cocktail: coumarin (CYP2A6), bupropion (CYP2B6), amodiaquine (CYP2C8), chlozoxazone (CYP2E1) and nifedipine (CYP3A4/5) (ADME-AZS-Wave3-[redacted]) at a concentration equivalent to their Km value.

If applicable, the IC_{50} value (concentration of inhibitor required to produce 50% inhibition of metabolite formation compared to vehicle) was determined for each test occasion

Type of study: In vitro CYP inhibition : ADME-AZS-Wave3-[redacted]
Method: Examination of the potential for AZD6244 (0.1 to 30 μM or 0.233 to 70 μM) to act as a reversible inhibitor of CYP450 enzymes in human liver microsomes

Data: Mean IC_{50} μM　(% inhibition observed at highest concentration tested) ± SD

Assay	**CYP2A6**	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2E1**	**CYP3A4/5**
Test Compound	(0.1 - 30 μM):				
AZ12252244-027	>30(17.3%)	>30(42.2%)	NI	>30(27.8%)	>30(18.3%)
AZ12252244-027	>30(20.5%)	>30(28.5%)	NI	>30(33.0%)	>30(12.8%)
AZ12252244-027	>30(17.2%)	>30(30.4%)	NI	>30(28.9%)	>30(19.5%)
Mean	>30(18.4%±1.88%)	>30(33.7%±7.43%)	NI	>30(29.9%±2.77%)	>30(16.8%±3.56%)
Test Compound	(0.233 - 70 μM):				
AZ12252244-027	>70(26.3%)	54	>70(27.2%)	45.8	>70(35.3%)
AZ12252244-027	>70(28.9%)	46.2	>70(23.2%)	43.1	>70(34.7%)
AZ12252244-027	>70(18.5%)	56.2	>70(25.1%)	47.1	>70(34.7%)
Mean	>70(24.6%±5.44%)	52.1±5.26	>70(25.2%±1.99%)	45.3±2.01	>70(34.9%±0.362%)
Reference Inhibitor :					
α-Naphthoflavone	0.00433				
Sulphaphenazole		0.475			
N-3-Benzylnirvanol			0.278		
Quinidine				0.0308	
Ketoconazole					0.0259

Reference inhibitor is a mean IC_{50} value (n=6)
NI No Inhibition

Type of study: In vitro CYP inhibition : ADME-AZS-Wave3-[redacted]
Method: Examination of the potential for AZD6244 (0.1 to 30 μM or 0.233 to 70 μM) to act as a reversible inhibitor of CYP450 enzymes in human liver microsomes

Data: Mean IC_{50} μM (% inhibition observed at highest concentration tested) ± SD

Assay	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2E1	CYP3A4/5
Test Compound	(0.1 - 30 μM):				
AZ12252244-015	NI	>30(38.2%)	-	-	-
AZ12252244-015	NI	>30(31.7%)	-	-	-
AZ12252244-015	NI	>30(28.8%)	-	-	-
AZ12252244-027	NI	>30(30.6%)	>30(13.0%)	NI	>30(18.1%)
AZ12252244-027	NI	>30(40.0%)	>30(9.13%)	NI	>30(24.2%)
AZ12252244-027	NI	>30(39.9%)	>30(14.5%)	NI	>30(23.0%)
Mean	NI	>30(34.8%±5.07%)	>30(12.2%±2.76%)	NI	>30(21.8%±3.19%)
Test Compound	(0.233 - 70 μM):				
AZ12252244-027	NI	57.9	>70(25.4%)	NI	>70(38.4%)
AZ12252244-027	NI	46.8	>70(29.4%)	NI	>70(44.6%)
AZ12252244-027	NI	54.5	>70(26.6%)	NI	>70(40.8%)
Mean	NI	53.1±5.72	>70(27.2%±2.08%)	NI	>70(41.3%±3.14%)
Reference Inhibitor :					
Tranylcypromine	0.108				
Quercetin		42.2	5.65	21.2	
Ketoconazole					0.00817

Reference inhibitor is a mean IC_{50} value (n=9)
NI No Inhibition

Other data:
Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted] Co. Ltd., China **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15T Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: ADME-AZS-Wave3-[redacted] & ADME-AZS-Wave4-[redacted]
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro Study to Examine the Effect of AZD6244 on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity.

Method:

The aim of this study was to assess the potential of AZD6244 to act as a time dependent inhibitor of the human CYP isoforms 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4/5 in pooled human liver microsomes.

The results of the analysis of positive control time dependent inhibitors on marker substrate activities produced the following a mean %TDI value: CYP1A2 (Furafylline) 86.6%, CYP2C9 (Tienilic acid) 83.4%, CYP2C19 (Ticlopidine) 79.5%, CYP2D6 (Paroxetine) 86.8% and CYP3A4/5 (Troleandomycin) 62.0%. These were all within predetermined acceptance limits and gave confidence in the assay procedure.

There was no time dependent inhibition observed for AZD6244 at 10 µM or 50 µM for CYP2C9, CYP2D6 or CYP3A4/5. Time dependent inhibition was observed at 50 µM for CYP1A2 and CYP2C19 with a mean %TDI value of 30.7% and 46.8%, respectively.

Type of study: In vitro CYP Time Dependent Inhibition
Method: Investigation of the potential for AZD6244 (10 μM and 50 μM) to act as a time dependent inhibitor of CYP enzymes in human liver microsomes

Assay	**Concentration (μM)**	**Isoform**	**%TDI Replicate 1**	**%TDI Replicate 2**	**%TDI Replicate 3**
BE001239-58	10				
		CYP1A2	<20	<20	<20
		CYP2C9	<20	<20	<20
		CYP2C19	<20	<20	<20
		CYP2D6	<20	<20	<20
		CYP3A4/5	<20	<20	<20
BE001239-58	50				
		CYP1A2	33	28.3	30.7
		CYP2C9	<20	<20	<20
		CYP2C19	47.8	45.9	46.8
		CYP2D6	<20	<20	<20
		CYP3A4/5	<20	<20	<20

Note: 20% is the upper limit for the experiment background caused by variability of solvent controls

Type of study:

Assessment of the CYP1A2 and CYP2C19 Time Dependent Inhibition (KI/kinact) Potential of AZD6244 in Human Liver Microsomes

Method:

The aim of this study was to assess the potential of AZD6244 to act as a time-dependent inhibitor of human cytochrome P450 (CYP) 1A2 and CYP2C19. The rate of metabolite formation from the selective CYP marker substrate, Phenacetin for CYP 1A2 and SMephenytoin for CYP2C19, by pooled human liver microsomes was measured following pre-incubation of AZD6244 (1.85 - 150 μM), for up to 30 minutes, in the presence of NADPH. Furafylline (0.5 μM) and Ticlopidine (10 μM) were included as a positive control for CYP 1A2 and CYP2C19, respectively.

Human Isoenzyme	**K_I (μM)**	**k_{inact} (min^{-1})**	**Kobs (min^{-1}) of reference inhibitor**
CYP1A2 (Phenacetin)	18.2	0.0185	0.0228
CYP1A2 (Phenacetin)	12.2	0.0153	0.0241
Mean values	15.2	0.0169	0.0234
CYP2C19 (S-Mephenytoin)	50.8	0.0228	0.0260
CYP2C19 (S-Mephenytoin)	64.1	0.0228	0.0285
Mean values	57.4	0.0228	0.0272

Other data:

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Co. Ltd., China

Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15U Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: 15ASTRUKP1S5
Test Article: Selumetinib

Type of study:

Assessment of selumetinib as a Substrate of OATP1B1 and OATP1B3

Method: Measurement of substrate uptake into HEK-293 cells transfected with OATP1B1or OATP1B3 in the presence of Selumetinib (1 – 100 μM) or control substrate atorvastatin (0.15 μM).

Table 1 Substrate assessment conditions (OATP1B1 and OATP1B3)

Cell lines	Test compound and probe substrate (concentrations)	Incubation(minutes)	pH of dosing solution
OATP1B1-, OATP1B3-transfected and vector-transfected control cells	selumetinib (1, 10, 50 and 100 μM)	2, 5, 10	7.4 ± 0.2
	Atorvastatin (0.15 μM)	5	

Table 2　Influx rate and influx rate ratios of selumetinib in the vector-, OATP1B1 and OATP1B3-transfected HEK cells (substrate assessment)

Treatment	Incubation time (min)	2			5			10		
	Cell line[a]	VC	1B1	1B3	VC	1B1	1B3	VC	1B1	1B3
1 μM selumetinib	Mean	30.5	35.5	34.4	17.5	20.5	18.6	10.5	11.7	11.5
	SD	3.08	2.38	0.652	0.872	0.525	1.47	0.24	0.45	0.419
	Ratio	N.A	1.16	1.13	N.A	1.17	1.06	N.A	1.12	1.1
10 μM selumetinib	Mean	249	322	303	176	184	178	107	110	109
	SD	1.58	29.5	4.4	4.32	11.2	9.31	6.36	3.42	3.38
	Ratio	N.A	1.29	1.21	N.A	1.05	1.02	N.A	1.03	1.02
50 μM selumetinib	Mean	1309	1590	1556	961	1162	1041	670	642	638
	SD	43.2	73.6	48.4	53.5	20.9	56.6	38.4	6.22	16.7
	Ratio	N.A	1.21	1.19	N.A	1.21	1.08	N.A	0.957	0.952
100 μM selumetinib	Mean	3459	4408	3953	2305	2336	2403	1389	1417	1327
	SD	66.6	31.1	136	75.4	134	98.6	59.8	60.5	8.12
	Ratio	N.A	1.27	1.14	N.A	1.01	1.04	N.A	1.02	0.955

[a] VC　vector-transfected control cells; 1B1　OATP1B1-transfected cells; 1B3　OATP1B3-transfected cells.
N.A　not applicable.

The influx rate ratios of selumetinib between uptake transporter-transfected (OATP1B1 and OATP1B3) and vector-transfected HEK293 cells were less than 2.0 under all tested conditions; therefore, selumetinib is not a substrate of OATP1B1 or OATP1B3 under the current test conditions.

Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted], [redacted], [redacted], United States **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15V Pharmacokinetics: : Drug-Drug Interactions

Study number: BS000901-98
Test Article: AZ14166690

Study system: In vitro determination of UGT isoforms involved in AZ14166690 (selumetinib M10) metabolism
AZ14166690 (the imidazoindazole metabolite M10 of selumetinib, precursor to the glucuronide conjugate metabolite M2) was incubated with alamethicin activated recombinantly expressed human UGTs (rUGTs).

Results: Two glucuronide conjugates were observed in the incubation of AZ14166690. The conjugate eluting on HPLC at 1.17 mins ('glucuronid B') was confirmed to be the selumetinib M2 metabolite observed in human plasma.

Table 1 Summary of UGT Phenotyping results in recombinantly expressed human UGTs for AZ14166690

Isoform	AZ14166690 glucuronide A[a] detected	% Contribution (Amongst the seven tested isoforms)	AZ14166690 glucuronide B[b] detected	% Contribution (Amongst the seven tested isoforms)
UGT1A1	No	NC	Yes	24
UGT1A3	No	NC	Yes	1.2
UGT1A4	Yes	100	Yes	0.0089
UGT1A6	No	NC	Yes	1.9
UGT1A9	No	NC	Yes	5.0
UGT2B7	No	NC	Yes	21
UGT2B15	No	NC	Yes	47

a AZ14166690 glucuronide eluting at 0.88 minutes

b AZ14166690 glucuronide eluting at 1.17 minutes, confirmed to be the AZD6244 M2 glucuronide observed in samples from the human ADME study YAU169.

NC Not Calculated

Conclusion:

Based on the results from this in vitro study using seven UGT-isoforms, it is concluded that AZ14166690 is a substrate of all the following UGT isoforms: UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, and UGT2B15 where UGT1A4 is the only enzyme involved in formation of AZ14166690 glucuronide A. Multiple UGT isoforms were found to contribute to the formation of M2 from M10; UGT2B15 was the predominant enzyme involved in formation of AZ14166690 glucuronide B, contributing 47%.

Additional information: **M10 is also known as AZ14166690**
Study conducted by the applicant: Yes **Study in compliance with GLP: No**

2.6.5.15W Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: [redacted]1300-[redacted]
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro investigation of CYP3A4 induction potential of selumetinib in characterised primary cultured hepatocytes

Method:

The potential for selumetinib (0.25 - 250 μM) to induce CYP3A4 was investigated following incubation for 48 hours in primary human hepatocyte cultures from two Relative Induction Score (RIS) characterised donors, [redacted] and [redacted]. Rifampicin (0.02 -20 μM), a prototypical CYP3A4 inducing agent, was included in parallel incubations for comparison. CYP3A4 mRNA was quantified by RT-PCR (Table 1).

EC_{50} and E_{max} values were derived from nonlinear regression of relative CYP3A4 gene expression versus log concentration of selumetinib and rifampicin. RIS was calculated using the equation: $RIS = (C_u \times E_{max}) / (C_u + EC_{50})$ where C_u represents the unbound plasma C_{max} drug concentration (Table 2).

RIS values were then utilised to estimate % midazolam AUC decrease for selumetinib and rifampicin (Table 3).

Table 1　Effect of selumetinib and rifampicin on CYP3A4 gene expression in two RIS characterised human hepatocyte donors

Test Article	Concentration (μM)	Relative CYP3A4 gene expression **Donor** [redacted]		Relative CYP3A4 gene expression **Donor** [redacted]	
		Mean	SD	Mean	SD
Selumetinib	0	1.00	0.36	1.00	0.19
	0.25	1.60	0.22	1.01	0.25
	1.25	1.86	0.78	0.88	0.45
	2.5	1.20	0.21	1.53	0.27
	12.5	2.78	0.45	2.01	0.35
	25	3.06	0.94	2.68	0.37
	50	3.49	0.84	4.71	0.62
	100	4.03	0.82	5.64	0.68
	125	2.89	0.69	4.38	0.39
	150	2.46	0.30	4.04	0.51
	200	1.63	0.14	3.19	0.28
	250	0.94	0.15	2.07	0.11
Rifampicin	0	1.00	0.16	1.00	0.06
	0.02	1.95	0.21	2.14	0.40
	0.04	2.09	0.46	2.86	0.30
	0.08	2.55	0.50	3.35	0.30
	0.16	5.06	0.66	4.84	1.03
	0.32	5.62	1.28	7.38	2.19
	0.63	7.97	2.42	8.65	1.38
	1.25	9.76	2.94	11.53	1.94
	2.5	13.21	1.02	12.74	3.00
	5	16.51	4.86	13.26	0.58
	10	12.82	4.07	14.10	2.15
	20	12.40	4.32	16.38	3.78

Results are expressed as relative expression calculated as a ratio of that for the solvent control, mean (n=4) ± standard deviation

Table 2 RIS values for selumetinib and rifampicin

Treatment Article	[redacted]				[redacted]			
	EC_{50} (μM)	E_{max}	C_u (μM)	RIS	EC_{50} (μM)	E_{max}	C_u (μM)	RIS
Selumetinib	4.66	3.33	0.026	0.018	28.62	5.6	0.026	0.0051
Rifampicin	0.51	14.54	2.5	12.08	0.45	15.21	2.5	12.89

Table 3 Estimated midazolam AUC decrease by selumetinib and rifampicin

Human Hepatocyte Lot	Inducer (test article)	RIS (Validation Study)	RIS (Current Study)	Adjusted RIS (Current Study)	% Midazolam AUC Decrease
[redacted]	Rifampicin	16.07	12.08	16.07	104.14
	Selumetinib		0.018	0.024	10.56
[redacted]	Rifampicin	13.51	12.89	13.51	103.56
	Selumetinib		0.0051	0.0053	10.06

Results:
Selumetinib, via CYP3A4 induction, is predicted (via RIS approach) to decrease midazolam exposure (AUC) by only 10-11% at clinically relevant doses.

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Inc., [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15X Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number:　BS002913-69 and BS002913-80
Test Article:　Selumetinib

Type of study:

In vitro assessment of selumetinib inhibition of UGT1A9 enzyme activity in human liver microsomes (Study BS002913-69) and selumetinib inhibition of human recombinant expressed UGT1A3, UGT1A4 and UGT1A6 enzyme activity (Study BS002913-80).

Method:

The potential of selumetinib to inhibit the UGT1A9 enzymes was determined in human liver microsomes using propofol glucuronidation as a marker reaction for UGT1A9.　The potential of selumetinib to inhibit human recombinant expressed UGT1A3, UGT1A4 and UGT1A6 was determined using estradiol 3-glucuronidation as a marker reaction for UGT1A3 activity, trifluoperazine-N-D-glucuronidation as a marker reaction for UGT1A4 and 7-HFC glucuronidation as a marker reaction for UGT1A6 activity.

Table 1　Effect of selumetinib on UGT1A9-mediated propofol glucuronide formation following incubation in human liver microsomes (Study No. BS002913-69) and on recombinant human UGT1A3-mediated estradiol 3-glucuronide formation (Study No. BS002913-80)

Sample	Concentration (μM)	UGT1A9		UGT1A3	
		Enzyme activity (pmol/min/mg)**	Relative to control activity (%)	Enzyme activity (pmol/min/mg)**	Relative to control activity (%)
Solvent control*	-	969 ± 10.2	-	16.9 ± 0.153	-
Selumetinib	0.3	977 ± 13.3	101	17.1 ± 0.648	101
	1	973 ± 20.8	100	16.5 ± 0.280	97.2
	3	970 ± 10.0	100	15.9 ± 0.126	93.8
	10	948 ± 5.09	97.8	13.0 ± 0.0694	76.6
	30	862 ± 18.4	89.0	7.56 ± 0.135	44.6
	100	674 ± 5.09	69.6	2.11 ± 0.240	12.5
	200	539 ± 30.8	55.6	0.902 ± 0.0366	5.33
	300	418 ± 30.1	43.1	0.490 ± 0.00577	2.89
Positive Control	1 (UGT1A9) / 30 (UGT1A3)	66.4 ± 0.839	6.86	2.48 ± 0.0804	14.6
UGT1A9 IC_{50} (μM)	235				
UGT1A3 IC_{50} (μM)	24.7				

*　DMSO (0.5% v/v), control for selumetinib, niflumic acid (1 μM; UGT1A9 positive control) and quinidine (30 μM; UGT1A3 positive control)

**　Mean ± SD　(n is 3)

Table 2　Effect of selumetinib on recombinant human UGT1A4-mediated trifluoperazine-N-D-glucuronide formation and on recombinant human UGT1A6-mediated 7-HFC glucuronide formation (Study No. BS002913-80)

Sample	Concentration (μM)	UGT1A4		UGT1A6	
		Enzyme activity (pmol/min/mg)**	Relative to control activity (%)	Enzyme activity (pmol/min/mg)**	Relative to control activity (%)
Solvent control*	-	403 ± 3.33	-	7413 ± 94.5	-
Selumetinib	0.3	401 ± 22.7	99.4	7333 ± 41.6	98.9
	1	404 ± 5.09	100	7320 ± 80.0	98.7
	3	413 ± 8.82	102	7487 ± 83.3	101
	10	393 ± 11.5	97.5	7360 ± 236	99.3
	30	335 ± 7.07	83.2	6460 ± 111	87.1
	100	243 ± 8.77	60.2	4407 ± 30.6	59.4
	200	173 ± 3.36	43.0	2673 ± 41.6	36.1
	300	139 ± 6.12	34.4	1347 ± 26.6	18.2
Positive Control	500 (UGT1A4 and UGT1A6)	50.3 ± 0.882	12.5	916 ± 6.93	12.4
UGT1A4 IC_{50} (μM)	154				
UGT1A6 IC_{50} (μM)	126				

*　DMSO (0.5% v/v), control for selumetinib, diclofenac (500 μM; UGT1A4 and UGT1A6 positive control)

**　Mean ± SD　(n is 3)

Results: Selumetinib was shown to inhibit the activity of UGT1A3, 1A4, 1A6 and 1A9 in vitro with IC_{50} values of 24.7, 154, 126 and 24.7 μM, respectively.
Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted] Co. Ltd., China **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15Y Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: ADME-AZS-Wave3-[redacted] – Report Amendment 1
& ADME-AZS-Wave3-[redacted] – Report Amendment 1
Test Article: Selumetinib

Type of study:

In vitro Study to Examine the Effect of AZD6244 on Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity.

Method:

The potential inhibitory effect of AZD6244 on human hepatic cytochrome P450 (CYP) enzyme activities (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2A6, CYP2B6,CYP2C8, CYP2E1 and CYP3A4/5) was investigated by co-incubation of AZD6244 at six concentrations (0.1, 0.3, 1, 3, 10 and 30 μM or 0.233, 0.7, 2.33, 7, 23.3 and 70 μM) with human liver microsomes in the presence of the following model substrates: in a single cocktail: phenacetin (CYP1A2), diclofenac (CYP2C9), S-mephenytoin (CYP2C19), bufuralol (CYP2D6) and midazolam (CYP3A4/5) (ADME-AZS-Wave3-[redacted] – Report Amendment 1) and in another single cocktail: coumarin (CYP2A6), bupropion (CYP2B6), amodiaquine (CYP2C8), chlorzoxazone (CYP2E1) and nifedipine (CYP3A4/5) (ADME-AZS-Wave3-[redacted] Report Amendment 1) at a concentration equivalent to their Km value.

If applicable, the IC_{50} value (concentration of inhibitor required to produce 50% inhibition of metabolite formation compared to vehicle) was determined for each test occasion.

Note (Reason for Report Amendments): For the CYP3A4/5 higher concentration range data only, in both studies, the curve fitting of the CYP3A4/5 data for each replicate has been extrapolated beyond the top evaluated concentration of 70 μM in order to estimate CYP3A4/5 IC_{50} values. This change to the analysis of the CYP3A4/5 data forms the basis of the report amendments issued for both studies.

Type of study: In vitro CYP inhibition : ADME-AZS-Wave3-[redacted] – Report Amendment 1
Method: Examination of the potential for AZD6244 (0.1 to 30 µM or 0.233 to 70 µM) to act as a reversible inhibitor of CYP450 enzymes in human liver microsome

Data: Mean IC_{50} µM (% inhibition observed at highest concentration tested) ± SD

Assay	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2E1	CYP3A4/5
Test Compound	(0.1 - 30 µM):				
AZ12252244-027	>30(17.3%)	>30(42.2%)	NI	>30(27.8%)	>30(18.3%)
AZ12252244-027	>30(20.5%)	>30(28.5%)	NI	>30(33.0%)	>30(12.8%)
AZ12252244-027	>30(17.2%)	>30(30.4%)	NI	>30(28.9%)	>30(19.5%)
Mean	>30(18.4%±1.88%)	>30(33.7%±7.43%)	NI	>30(29.9%±2.77%)	>30(16.8%±3.56%)
Test Compound	(0.233 - 70 µM):				
AZ12252244-027	>70(26.3%)	54	>70(27.2%)	45.8	109* (35.3%)
AZ12252244-027	>70(28.9%)	46.2	>70(23.2%)	43.1	96.2* (34.7%)
AZ12252244-027	>70(18.5%)	56.2	>70(25.1%)	47.1	109* (34.7%)
Mean	>70(24.6%±5.44%)	52.1±5.26	>70(25.2%±1.99%)	45.3±2.01	105±7.60* (34.9%±0.362%)
Reference Inhibitor :					
α-Naphthoflavone	0.00433				
Sulphaphenazole		0.475			
N-3-Benzylnirvanol			0.278		
Quinidine				0.0308	
Ketoconazole					0.0259

*IC_{50} values are estimates based on extrapolated data.　NI No Inhibition.　Reference inhibitor is a mean IC_{50} value (n=6)

Type of study: In vitro CYP inhibition : ADME-AZS-Wave3-[redacted] _ Report Amendment 1
Method: Examination of the potential for AZD6244 (0.1 to 30 µM or 0.233 to 70 µM) to act as a reversible inhibitor of CYP450 enzymes in human liver microsomes

Data: Mean IC_{50} µM (% inhibition observed at highest concentration tested) ± SD

Assay	CYP2A6	CYP2B6	CYP2C8	CYP2E1	CYP3A4/5
Test Compound	(0.1 - 30 µM):				
AZ12252244-015	NI	>30(38.2%)	-	-	-
AZ12252244-015	NI	>30(31.7%)	-	-	-
AZ12252244-015	NI	>30(28.8%)	-	-	-
AZ12252244-027	NI	>30(30.6%)	>30(13.0%)	NI	>30(18.1%)
AZ12252244-027	NI	>30(40.0%)	>30(9.13%)	NI	>30(24.2%)
AZ12252244-027	NI	>30(39.9%)	>30(14.5%)	NI	>30(23.0%)
Mean	NI	>30(34.8%±5.07%)	>30(12.2%±2.76%)	NI	>30(21.8%±3.19%)
Test Compound	(0.233 - 70 µM):				
AZ12252244-027	NI	57.9	>70(25.4%)	NI	103* (38.4%)
AZ12252244-027	NI	46.8	>70(29.4%)	NI	102* (44.6%)
AZ12252244-027	NI	54.5	>70(26.6%)	NI	94.4* (40.8%)
Mean	NI	53.1±5.72	>70(27.2%±2.08%)	NI	99.8±4.74* (41.3%±3.14%)
Reference Inhibitor :					
Tranylcypromine	0.108				
Quercetin		42.2	5.65	21.2	
Ketoconazole					0.00817

*IC_{50} values are estimates based on extrapolated data.　NI No Inhibition.　Reference inhibitor is a mean IC_{50} value (n=9)

Results: The extrapolated CYP3A4/5 IC_{50} values for selumetinib against midazolam hydroxylation and nifedipine oxidation were estimated to be 105 ± 7.60 μM and 99.8 ± 4.74 μM, respectively.
Additional Information: Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.
Study conducted by the applicant: No **If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:** [redacted] Co. Ltd., China **Study in compliance with GLP:** No

2.6.5.15Z Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: BS002913-68 & BS002913-81
Test Article: Selumetinib

Type of study:

To investigate potential of selumetinib to act as a time dependent inhibitor of Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Activity (Study No. BS002913-68).

Method:

The aim of this study was to assess the potential of selumetinib (10 µM and 50 µM) to act as a time dependent inhibitor of the human CYP isoforms 2B6 and 2C8 in pooled human liver microsomes (Study No. BS002913-68).

The results of the analysis of positive control time dependent inhibitors on marker substrate activities produced the following mean %TDI value: CYP2B6 (ThioTEPA) 67.8% at 5 µM and CYP2C8 (Gemfibrozil-1-O-beta Glucuronide) 39.2% at 5 µM. These were all within predetermined acceptance limits and gave confidence in the assay procedure.

Assay	Concentration (µM)	Isoform	%TDI Replicate 1	%TDI Replicate 2	Mean %TDI
BE002913-68	10				
		CYP2B6	<20	<20	<20
		CYP2C8	<20	<20	<20
BE002913-68	50				
		CYP2B6	27.6	23.7	25.7
		CYP2C8	<20	<20	<20

Note: 20% is the upper limit for the experiment background caused by variability of solvent controls

Results:

There was no time dependent inhibition observed for selumetinib at 10 µM or 50 µM for CYP2C8. Time dependent inhibition was observed at 50 µM for CYP2B6 with a mean %TDI value of 25.7%.

Additional Information:

Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No

If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Co. Ltd., China

Study in compliance with GLP: No

Type of study:

Assessment of the CYP2B6 Time Dependent Inhibition (K_I/k_{inact}) Potential of selumetinib in Human Liver Microsomes (Study No. BS002913-81).

Method:

The aim of this study was to assess the potential of selumetinib to act as a time-dependent inhibitor of human cytochrome P450 2B6 (CYP2B6). The rate of metabolite formation (1'-hydroxy bupropion) from the selective CYP marker substrate, bupropion, by pooled human liver microsomes was measured following pre-incubation of selumetinib (3 - 300 µM), for up to 30 minutes, in the presence of NADPH. ThioTEPA (2.2 µM) was included as a positive control for CYP2B6 (Study No. BS002913-81).

Human Isoenzyme	K_I (µM)	k_{inact} (min^{-1})	K_{obs} (min^{-1}) of reference inhibitor
CYP2B6 (Bupropion)	36.2	0.0163	0.0402
CYP2B6 (Bupropion)	36.0	0.0167	0.0410
Mean values	36.1	0.0165	0.0407

Results:
Selumetinib time dependent inhibition of CYP2B6 was kinetically characterised by a mean K_I of 36 µM and k_{inact} of 0.0165 min^{-1}.

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted] Co. Ltd., China
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15AA Pharmacokinetics: Drug-Drug Interactions

Study number: 20AZTRP15
Test Article: Selumetinib

Type of study:

Assessment of selumetinib as a Substrate of the human OCT1 hepatic uptake transporter.

Method:

Measurement of substrate uptake into vector control HEK-293 cells (HEK293-Mock-B-LV) and HEK-293 cells transfected with human OCT1 (HEK293-OCT1-LV). The uptake of selumetinib (0.5 – 50 μM) or control substrate sumatriptan (10 μM) was assessed in the absence or presence of reference inhibitors of human OCT1, verapamil (300 μM) and pyrimethamine (100 μM) and the results are shown in Tables 2 – 4.

Table 1 Substrate assessment conditions (OCT1)

Cell lines	Test compound and probe substrate (concentrations)	Incubation (minutes)
OCT1-transfected and vector-transfected control cells	Selumetinib (0.5, 1, 10 and 50 μM)	2, 5, 20
	Sumatriptan (10 μM)	3

Table 2 Influx rate (pmol/mg protein/min) and influx rate ratios of selumetinib in the vector control (VC) and OCT1-transfected HEK cells (substrate assessment)

Treatment	Incubation time (min)	2		5		20	
	Cell line[a]	VC	OCT1	VC	OCT1	VC	OCT1
0.5 μM selumetinib	Mean	12.34	14.75	7.70	8.28	2.36	2.32
	SD	0.53	0.12	0.94	0.51	0.02	0.11
	Ratio	N.A	1.20	N.A	1.08	N.A	0.98
1 μM selumetinib	Mean	25.88	29.75	13.92	14.51	4.64	4.59
	SD	2.72	1.10	0.56	0.86	0.25	0.04
	Ratio	N.A	1.15	N.A	1.04	N.A	0.99
10 μM selumetinib	Mean	221.71	269.51	120.12	132.90	38.20	39.19
	SD	9.69	12.11	6.42	7.97	0.82	1.08
	Ratio	N.A	1.22	N.A	1.11	N.A	1.03

Table 2　Influx rate (pmol/mg protein/min) and influx rate ratios of selumetinib in the vector control (VC) and OCT1-transfected HEK cells (substrate assessment)

Treatment	Incubation time (min)	2		5		20	
	Cell line[a]	VC	OCT1	VC	OCT1	VC	OCT1
50 μM selumetinib	Mean	4038.62	4469.57	578.53	664.74	727.26	760.84
	SD	151.70	269.55	37.74	30.46	35.45	50.04
	Ratio	N.A	1.11	N.A	1.15	N.A	1.05

a　VC　vector-transfected control cells; OCT1　OCT1-transfected cells.
N.A　not applicable.

Table 3　Influx rate (pmol/mg protein/min) and influx rate ratios of selumetinib in the vector control (VC) and OCT1-transfected HEK cells in the presence of reference inhibitor verapamil (300 μM)

Treatment	Incubation time (min)	2		5		20	
	Cell line[a]	VC	OCT1	VC	OCT1	VC	OCT1
1 μM selumetinib	Mean	30.39	35.65	18.58	18.52	4.34	4.86
	SD	2.85	0.98	2.77	1.43	0.17	0.64
	Ratio	N.A	1.17	N.A	1.00	N.A	1.12
10 μM selumetinib	Mean	380.94	335.07	192.23	166.20	33.72	37.38
	SD	15.38	2.34	19.62	18.15	1.23	1.68
	Ratio	N.A	0.88	N.A	0.86	N.A	1.11

a　VC　vector-transfected control cells; OCT1　OCT1-transfected cells.
N.A　not applicable.

Table 4 Influx rate (pmol/mg protein/min) and influx rate ratios of selumetinib in the vector control (VC) and OCT1-transfected HEK cells in the presence of reference inhibitor pyrimethamine (100 μM)

Treatment	Incubation time (min)	2		5		20	
	Cell line[a]	VC	OCT1	VC	OCT1	VC	OCT1
1 μM selumetinib	Mean	28.37	30.43	20.35	18.35	5.15	4.26
	SD	0.93	0.55	5.33	0.53	0.58	0.31
	Ratio	N.A	1.07	N.A	0.90	N.A	0.83
10 μM selumetinib	Mean	297.83	323.06	182.06	182.65	40.62	41.90
	SD	19.49	13.00	24.37	7.79	6.11	3.89
	Ratio	N.A	1.08	N.A	1.00	N.A	1.03

a VC vector-transfected control cells; OCT1 OCT1-transfected cells.
N.A not applicable.

Results:
The influx rate ratios of selumetinib between uptake transporter-transfected (OCT1) and vector-transfected HEK293 cells were less than 2.0 under all tested conditions. Furthermore, the presence of reference inhibitors verapamil and pyrimethamine did not appreciably alter the influx rate ratios; therefore, selumetinib is not a substrate of OCT1 under the current test conditions

Additional Information:
Selumetinib is also known as AZD6244, AZ12252244 and ARRY-142886.
Sumatriptan (10 μM), the positive control OCT1 substrate, demonstrated the expected OCT1-mediated uptake having an influx rate ratio of 14.62. This influx rate ratio was reduced to 1.54 and 2.47 in the presence of the OCT1 reference inhibitors, verapamil (300 μM) and pyrimethamine (100 μM), respectively. These data confirmed that the assay was functioning as expected and provide confidence in the selumetinib data.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], [redacted], [redacted], Hungary [redacted]
Study in compliance with GLP: No