2.6.4　薬物動態試験の概要文

リムパーザ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。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　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
2.6.4.1 まとめ 8
2.6.4.2 分析法 15
2.6.4.2.1 標識化合物 15
2.6.4.2.2 血漿中オラパリブ濃度分析法（試験 KPV034、KPV029、KPV001、KPV028） 16
2.6.4.2.3 放射能測定法 16
2.6.4.3 吸収 17
2.6.4.3.1 経口吸収性 17
2.6.4.3.2 薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティ 17
2.6.4.3.2.1 マウス単回投与（試験 KPM035） 17
2.6.4.3.2.2 マウス反復投与（試験 ASU0117） 18
2.6.4.3.2.3 ラット単回投与（試験 KKR007） 19
2.6.4.3.2.4 ラット反復投与（試験 2229/037、TII0012、8000589、526803） 20
2.6.4.3.2.5 イヌ単回投与（試験 KMD008） 22
2.6.4.3.2.6 イヌ反復投与（試験 2229/038、TII0011） 23
2.6.4.3.2.7 ラット、イヌ及びヒトでのオラパリブ曝露量の比較 24
2.6.4.4 分布 24
2.6.4.4.1 蛋白結合及び血球中への移行 24
2.6.4.4.1.1 蛋白結合（試験 KPJ019、8293107、8305083） 24
2.6.4.4.1.2 代謝物の蛋白結合（試験 BS001884-14） 25
2.6.4.4.1.3 血球移行（試験 KPJ019、KMR017、KMR027、KKR007、KMD008） 26
2.6.4.4.2 組織分布 27
2.6.4.4.2.1 ラット定量的全身オートラジオグラフィー（試験 KMR017、KMR004） 27
2.6.4.4.2.2 マウス定量的全身オートラジオグラフィー（試験 KMM016） 29
2.6.4.4.3 胎盤移行及び乳汁移行 30
2.6.4.5 代謝 30
2.6.4.5.1 代謝物構造の再評価（試験 ADME_186、ADME_426、BE001071-20、BE000726-40、BE000726-54） 30
2.6.4.5.2 *In vitro* 代謝 32
2.6.4.5.2.1 ヒト肝細胞による代謝（試験 KMX039） 32
2.6.4.5.2.2 ヒト肝ミクロソームによる代謝（試験 KMX009、KMX041） 33

2.6.4.5.3　代謝酵素（試験 KMX009、KMX041）....33
2.6.4.5.4　*In vivo* 代謝....34
2.6.4.5.4.1　試験概要....34
2.6.4.5.4.2　血漿中代謝物組成....35
2.6.4.5.4.2.1　ラット（試験 KMR027、KMX032）....35
2.6.4.5.4.2.2　ラット（試験 KKR007）....35
2.6.4.5.4.2.3　イヌ（試験 KMD008）....35
2.6.4.5.4.2.4　ヒト（試験 D0810C00010、KMX032）....36
2.6.4.5.4.3　排泄物中代謝物組成....36
2.6.4.5.4.3.1　ラット（試験 KKR007）....36
2.6.4.5.4.3.2　ラット（試験 KMR027、KMX032）....37
2.6.4.5.4.3.3　ラット（試験 KMR017）....37
2.6.4.5.4.3.4　イヌ（試験 KMD008）....38
2.6.4.5.4.3.5　ヒト（試験 D0810C00010、KMX032）....38
2.6.4.5.4.3.6　その他の試験....38
2.6.4.5.5　*In vitro* 及び *in vivo* 代謝物組成の比較....40
2.6.4.5.6　代謝経路....40
2.6.4.6　排泄....41
2.6.4.6.1　排泄経路及び排泄率（試験 KKR007、KMR017、KMR027、KMD008）....41
2.6.4.6.1.1　ラットにおける排泄（試験 KMR017、KMR027、KKR007）....41
2.6.4.6.1.2　イヌにおける排泄（試験 KMD008）....42
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用....42
2.6.4.7.1　薬物相互作用の評価....42
2.6.4.7.2　CYP 阻害....43
2.6.4.7.2.1　直接的 CYP 阻害作用（試験 KMX001、ADME-AZS-Wave3-140725）....43
2.6.4.7.2.2　時間依存的 CYP 阻害作用（試験 KMX001、KMX002、ADME-AZS-Wave4-131106、1404083）....43
2.6.4.7.3　CYP 誘導（試験 KMX002、1404083）....44
2.6.4.7.4　UGT 阻害（試験 8305966）....46
2.6.4.7.5　トランスポーター阻害....47
2.6.4.7.5.1　肝取り込みトランスポーター阻害....47
2.6.4.7.5.1.1　OATP1B1 阻害（試験 KMX042、KMN037、KMN046）....47
2.6.4.7.5.1.2　OATP1B3 阻害（試験 13ASTRUKP7S2）....47
2.6.4.7.5.1.3　OCT1 阻害（試験 KMX042、13ASTRUKP7S2）....47
2.6.4.7.5.1.4　NTCP 阻害（試験 KMX042）....48
2.6.4.7.5.1.5　肝取り込みトランスポーターに対するオラパリブ阻害作用の考察....48
2.6.4.7.5.2　腎取り込みトランスポーター阻害（試験 13ASTRUKP7S2）....49
2.6.4.7.5.2.1　OCT2 阻害....49
2.6.4.7.5.2.2　OAT1 阻害....49
2.6.4.7.5.2.3　OAT3 阻害....49

2.6.4.7.5.2.4　MATE1 阻害 50
2.6.4.7.5.2.5　MATE2-K 阻害 50
2.6.4.7.5.2.6　腎トランスポーターに対するオラパリブ阻害作用の考察 50
2.6.4.7.5.3　ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害 51
2.6.4.7.5.3.1　MDR1（P-gp）阻害（試験 KMX006、KMX040、ADME-AZS-Wave3-140714） 51
2.6.4.7.5.3.2　BCRP 阻害（試験 KMX006、KMN040） 51
2.6.4.7.5.3.3　MRP2 阻害（試験 KMX020、13ASTRUKP7S2） 52
2.6.4.7.5.3.4　オラパリブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害作用の考察 52
2.6.4.7.5.4　トランスポーターの基質となる可能性 53
2.6.4.7.5.4.1　肝細胞への取り込み（試験 KMX042） 53
2.6.4.7.5.4.2　MDR1（P-gp）の基質となる可能性（試験 KMX006） 53
2.6.4.7.5.4.3　BCRP の基質となる可能性（試験 KMX006） 54
2.6.4.7.5.4.4　MRP2 の基質となる可能性（試験 KMX020） 54
2.6.4.7.5.4.5　OATP1B1 の基質となる可能性（試験 13ASTRUKP7S1） 54
2.6.4.7.5.4.6　OATP1B3 の基質となる可能性（試験 13ASTRUKP7S1） 54
2.6.4.7.5.4.7　OCT1 の基質となる可能性（試験 13ASTRUKP7S1） 55
2.6.4.7.5.5　薬物トランスポーター相互作用の概要 55
2.6.4.8　その他の薬物動態試験 55
2.6.4.9　結果及び考察 56
2.6.4.10　参考文献 58

表目次

表 1　非臨床薬物動態試験の一覧 12
表 2　血漿中オラパリブ濃度分析法の概要 16
表 3　雌雄 Hsd:ICR (CD-1)マウスにオラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ [a] 18
表 4　雌雄 Crl:CD-1 マウスにオラパリブを単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ [a] 19
表 5　雌雄 Han Wistar ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ 20
表 6　雌雄ラットにオラパリブを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ [a] 21
表 7　雌雄ラットにオラパリブを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ 22
表 8　雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（試験 KMD008） 23
表 9　雌雄イヌにオラパリブを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ [a] 24
表 10　動物及びヒトにおける[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 血漿蛋白結合 25

表 11　マウス及びヒトにおけるヒト血漿中の 3 種の主代謝物の *in vitro* 血漿蛋白結合率 26
表 12　雄マウス、雄ラット、雄イヌ及びヒトの血液を用いた *in vitro* での血球移行性 27
表 13　雌雄ラット及び雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの放射能濃度の血液／血漿比 27
表 14　雌雄 Lister Hooded ラットに[^{14}C]-オラパリブ 15 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 29
表 15　HCT-116 腫瘍移植雌 BALB/c マウスに[^{14}C]-オラパリブ 30 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度 30
表 16　再評価により変更したオラパリブの代謝物構造 31
表 17　ABT 存在及び非存在下での凍結ヒト肝細胞における[^{14}C]-オラパリブの代謝 32
表 18　ヒト肝ミクロソームにおける[^{14}C]-オラパリブ代謝に及ぼす CYP 阻害抗体の影響 34
表 19　ヒト CYP 発現系における[^{14}C]-オラパリブの代謝 34
表 20　[^{14}C]-オラパリブの *in vivo* 代謝試験概要 35
表 21　ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]-オラパリブを単回経口又は静脈内投与したときの血漿中代謝物組成 36
表 22　ヒト及びラット尿糞中の代謝物の比較 39
表 23　ラット及びイヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの放射能回収率 41
表 24　薬物相互作用の評価に用いたパラメータ 43
表 25　ヒト肝細胞におけるオラパリブ（30 μM）の CYP 誘導作用 45
表 26　ヒト肝細胞におけるオラパリブ（0.061～133 μM）の CYP 誘導作用 45
表 27　ヒト肝細胞におけるオラパリブ（0.061～133 μM）及びリファンピシンによる CYP3A4 の mRNA 誘導 46
表 28　オラパリブによる肝取り込みトランスポーターの阻害 49
表 29　オラパリブによる腎トランスポーターの阻害 50
表 30　オラパリブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害 53
表 31　薬物トランスポーター試験における結果の概要 55

図目次

図 1　ヒト及びラット血漿中代謝物 60

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
ABT	1-aminobenzotriazole：1-アミノベンゾトリアゾール
α1-AGP	Alpha1-acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白質
AUC	Area under plasma concentration-time curve from zero 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
$AUC_{(0-24)}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero 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 zero to the last measurable time：投与後 0 時間から定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
C_0	Concentration at time 0：時間 0 に補外した血漿中濃度
CL	Clearance：クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulphoxide：ジメチルスルホキシド
EC_{50}	Concentration which causes 50% muximun induction：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
E_{max}	Maximal fold induction：最大誘導作用
eq.	Equivalent：当量
F2	Concentraion that causes doubling of the baseline expression：mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FMO3	Flavin mono-oxygenase 3：フラビン含有モノオキシゲナーゼ 3
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
HEK-293	Human embryonic kidney-293 cells：ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HLM	Human liver microsomes：ヒト肝ミクロソーム
HPβCD	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
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
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose：ヒドロキシプロピルメチルセルロース
HSA	Human serum albumin：ヒト血清アルブミン
HCT-116	Human colorectal tumour cell line-116：ヒト結腸直腸腫瘍細胞株-116
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度

略語及び専門用語	用語の説明
$[I_2]$又は$[I]_g$	Calculated maximal gastrointestinal concentration：消化管内の最高濃度
$[I_{in\ free}]$	Inlet maxiximum unbound plasma concentration to liver：非結合形の門脈血漿中最高濃度
$[I_{in\ max}]$	Inlet maximaum plasma concentration to liver：門脈血漿中最高濃度
K_i	Inhibition constant：阻害定数
K_I	Inhibitor concentration producing half maximal rate of inhibition：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_{inact}	Maximum inactivation rate constant：最大不活性化速度定数
LSC	Liquid scintillation counting：液体シンチレーション計測法
MC	Methylcellulose：メチルセルロース
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MDCKII	Madin-Darby canine kidney II cells：Madin-Darby イヌ腎臓 II 細胞
MDR1	Multidrug resistance protein 1：多剤耐性蛋白質 1（P-糖蛋白質[P-gp]）
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridium：1-メチル-4-フェニルピリジウム
MRP	Multidrug resistance-associated protein
NTCP	Sodium taurocholate co-transporting polypepetide
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PBS	Phosphate buffered saline：リン酸緩衝生理食塩水
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PhIP	2-amino-1-methy-6-phenylimidazo-[4,5-b] pyridine：2-アミノ-1-メチル-6-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic：薬物動態－薬力学
QWBA	Quantitative whole body autoradiography：定量的全身オートラジオグラフィー
Radio-HPLC	High performance liquid chromatography-radio detection：放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー
Sf9	Spodoptera frugiperda：ヨトウガ卵巣細胞
$t_{½}$	Half life：消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine di-phospho-glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
Vd	Volume of distribution：分布容積

2.6.4.1　　まとめ

非臨床の吸収、分布、代謝及び排泄試験で使用した動物種及び系統は、薬理試験及び毒性試験で使用されたものと同じである。*In vitro* 試験では、ヒト由来組織及びヒトの代謝酵素あるいはトランスポーターを発現させた動物又は昆虫由来組織を用いた。吸収、分布及び排泄試験では、通常、毒性試験と同じ溶媒を用いてオラパリブを経口投与した。トキシコキネティクスの検討は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準（GLP）に準拠して実施した。オラパリブ濃度は質量単位で表し、モル単位から換算する場合はオラパリブの分子量 434.47 を使用した。

マウス、ラット及びイヌ血漿中オラパリブ濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析（HPLC-MS/MS）を用いた。

マウス、ラット及びイヌにオラパリブを経口投与したときの吸収率は評価しなかった。毒性試験に用いた投与溶媒で単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、雌雄マウスで 55～60%、雌雄ラットで 20%未満、雄イヌで 79%であった。

雌雄 Crl:CD-1 マウスにおける 14 日間反復経口投与毒性試験でトキシコキネティクスを評価した。曝露量は雌雄間で同程度であった。雌雄ともに曝露量は用量比より低い増加を示したが、この傾向は雄の方が顕著であった。投与 14 日目の曝露量は 1 日目の曝露量に比べて低かった。反復投与後の曝露量低下について詳細な検討は行っていないが、消化管吸収の低下及び代謝亢進によるものと考えられた。

雌雄ラットに単回経口投与後（5 mg/kg）のオラパリブの吸収は速やかであり（最高血漿中濃度到達時間［t_{max}］は 1～2 時間）、雌の曝露量は雄に比べて顕著に高く、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）は雌の方が 5 倍高かった。

雌雄ラットにおける 1 カ月間及び 6 カ月間反復経口投与毒性試験でトキシコキネティクスを評価した。投与 1 日目の曝露量は用量比以上の増加を示した。1 カ月及び 6 カ月投与後の曝露量は、投与 1 日目に比べて低用量（雄：5 mg/kg/日、雌：1 及び 5 mg/kg/日）では著しい変化は認められなかったが、高用量（雄：30 及び 40 mg/kg/日、雌：15 及び 40 mg/kg/日）では 24～45%低下した。高用量における曝露量の低下は、マウスと同様、消化管吸収の低下及び代謝亢進によるものと考えられた。

また、雌雄ラットで更に高い用量（雄：100～1000 mg/kg/日、雌：25～250 mg/kg/日）のトキシコキネティクスを評価した。より高用量の試験のため、投与 1 日目の曝露量は先の試験より高い値を示した。曝露量の増加比は用量比より低かった。1 カ月及び 3 カ月投与後の曝露量は 1 日目に比べて低下し、雄ラットの方が顕著に低下した。

雄イヌにおいて、単回経口投与後（5 mg/kg）のオラパリブの吸収は速やかであった（t_{max} は 1 時間）。また、雌雄イヌの 1 カ月間及び 6 カ月間反復経口投与毒性試験でトキシコキネティクスを評価した。雌雄イヌにおける曝露量は同程度であり、低用量から中用量にかけて用量に比例して増加した。雄では中用量から高用量にかけての曝露量の増加比は用量比より低かったが、雌では用量に比例して増加した。1 カ月及び 6 カ月投与後の曝露量は投与 1 日目の曝露量と同程度であった。

オラパリブの血漿蛋白結合率を *in vitro* で検討した。検討濃度 0.010～40.0 µg/mL（0.023～92.1 µM）で血漿蛋白結合率は低い値を示した。非結合率はイヌ 37.9～47.7%、マウス 28.4～33.9%、ラット 26.5～31.3%、ヒト 8.8～29.8%の順に低かった。マウス及びラット血漿では、蛋白

結合率にオラパリブの濃度依存性はみられなかったが、イヌ及びヒトでは濃度 10.0～40.0 μg/mL で濃度依存的に非結合率が増加した。ヒト血清アルブミン（HSA）及び α1-酸性糖蛋白質（α1-AGP）へのオラパリブ（0.100～40.0 μg/mL）の結合率を測定したところ、α1-AGP に比べて HSA に対する結合率の方が高かった。したがって、*in vivo* では HSA が主な血漿結合蛋白と考えられた。

ヒト血漿中の主代謝物 3 種（M12、M15 及び M18）について、マウス及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率を 0.1～100 μM の濃度範囲で評価した。M12 の非結合率はマウス血漿において 0.1 μM で 44.0%、100 μM で 45.0%であり、ヒト血漿において 0.1 μM で 6.82%、100 μM で 47.1%であった。M15 の非結合率はマウス血漿において 0.1 μM で 60.1%、100 μM で 57.1%であり、ヒト血漿において 0.1 μM で 56.8%、100 μM で 60.3%であった。M18 の非結合率はマウス血漿において 0.1 μM で 24.6%、100 μM で 31.5%であり、ヒト血漿において 0.1 μM で 11.6%、100 μM で 23.4%であった。

雌雄の有色ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したとき、放射能は広範な組織に分布した。脳及び脊髄では放射能は検出されなかった。メラニン含有組織（ブドウ膜及び有色皮膚）中の放射能は他の臓器よりわずかに長く滞留したが、滞留時間は短かった。雌雄ラットにおける放射能分布の傾向は同様であったが、組織内濃度は雌の方が高く、これは雌の方が高い血漿中濃度を示すことと一致していた。

ヒト結腸直腸腫瘍細胞株-116（HCT-116）を移植した雌ヌードマウスに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したとき、放射能はラットと同様の分布を示した。しかしながら、腫瘍組織における放射能濃度は血液中より高く、消失も緩徐であった。

女性の固形癌患者に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中にはオラパリブ及び 3 種の代謝物が定量可能な量で認められた。オラパリブは血漿中放射能の 70%であり、3 種の代謝物はそれぞれ血漿中放射能の 9～14%であった。これら 3 種の代謝物は、雄ラットに単回経口投与後の血漿中にも認められた（血漿中放射能量のそれぞれ 8～12%）。2 種の代謝物は雌ラットの血漿中でも検出されたが、定量可能な量ではなかった。ヒト血漿中には他にも 20 種の代謝物が認められたが、放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー（Radio-HPLC）で定量可能な量ではなかった。このうち 14 種は、ラット及びイヌ血漿中でも確認できなかったが、13 種はラット尿又は糞中の少なくとも一方で認められた。なお、イヌ血漿中のオラパリブの代謝物について詳細な分析は行なっていない。

女性の固形癌患者に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回経口投与したとき、放射能の尿及び糞便中排泄率はそれぞれ約 44%及び 42%であり、多数の代謝物が検出された。尿中放射能の主成分はオラパリブであった（投与放射能量の 14.6%、個別値範囲 10～19%）。尿中には少なくとも 37 種の代謝物が存在し、18 種が定量可能であった。尿中の主代謝物は M15（フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体）であった（投与放射能量の 6.1%、個別値範囲：4～8%）。他の代謝物はいずれも投与放射能量の 2.3%以下であった。糞便中でも放射能の主成分はオラパリブであった（投与放射能量の 5.7%、個別値範囲 1%未満～14%）。その他に少なくとも 20 種の代謝物が認められ、そのうち 10 種は Radio-HPLC で定量可能であった。尿中と同様に、糞便中の主代謝物は M15 であり（投与放射能量の 4.8%、個別値範囲 1～8%）、他に比較的多い代謝物として M9、M12、M23 及び M28 が認められ、これらは投与放射能量の 2.3～3.5%（個別値範囲 6%以下）であった。ヒト尿糞便中で認められたほとんどの代謝物はラット尿糞中でも認められたが、5 種の代謝物はラット尿糞中で検出されなかった。しかしながら、これらの代謝物の割合はいずれも投与放射能量の 1%未満であった。

雌雄ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したとき、尿糞中の放射能で最も高い割合を示した成分はオラパリブであった。オラパリブの尿中排泄量は雄及び雌でそれぞれ投与放射能量の4%及び 21%であり、オラパリブの糞中排泄量は雄及び雌でそれぞれ投与放射能量の 20%及び38%であった。しかしながら、尿糞中放射能の大部分は代謝物であり、雄の方が代謝物の排泄率は高く、代謝物の種類も多かった。これらのデータは、ラットの血漿中濃度及び排泄率に性差が認められたことと一致するものであった。

雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したとき、尿及び糞中放射能で最も高い割合を示した成分はオラパリブであった（それぞれ投与放射能量の 5%及び 31%）。オラパリブの他に糞中には 4 種の代謝物（いずれも投与放射能量の 4～7%）、尿中には 3 種の代謝物（いずれも投与放射能量の 2%未満）が定量可能であったが、同定には至らなかった。

ラット及びヒトでは、オラパリブの代謝物は主に第 I 相反応による代謝物であった。主な代謝部位はピペラジン環及びフルオロベンジル環であった。主な代謝反応は酸化反応及び水酸化反応であり、多くの代謝物は複数の代謝反応で生成した代謝物であった。第 I 相反応後に第 II 相反応で生成した代謝物は微量であった。

In vitro 試験からヒトにおけるオラパリブの第 I 相代謝にはシトクロム P450（CYP）が関与し、主代謝酵素は CYP3A4/5 であることが示された。オラパリブの体内からの消失は主に代謝によるものであり、ヒトでの CYP3A4/5 の代謝能に大きな個体差があることから、これがオラパリブのヒトにおける体内動態のばらつきの一因と考えられた。

雌雄ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したとき、放射能は速やかに排泄され（48 時間以内に 94～96%排泄）、5 日以内にほぼ完全に回収された。雌雄ともに放射能の主な排泄経路は糞中であったが、糞中排泄率は雄の方が雌より高かった。これに対応し、放射能の尿中排泄率は雌の方が高かった。胆管カニューレを施した雌雄ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内投与したとき、雄では放射能の大部分が胆汁排泄され、排泄経路に関する性差が確認された。これら所見はラットでオラパリブの代謝に性差が認められたことと一致するものであった。

雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したとき、放射能は速やかに排泄され（静脈内及び経口投与後 48 時間以内にそれぞれ 99%及び 91%が排泄）、7 日以内にそのほとんどが回収された。主な排泄経路は糞中であった。

オラパリブの CYP に対する直接的阻害作用について酵素活性を指標に検討した。オラパリブ（0.100～100 μM）は CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2D6 又は 2E1 を阻害せず、100 μM で CYP2C9（22%阻害）、2C19（26%阻害）及び 3A4/5（30～46%阻害）をわずかに阻害した。この検討では CYP3A4/5 に対する 50%阻害濃度（IC_{50}）を算出できなかったため、より高濃度のオラパリブ（17～500 μM）を用いて CYP3A4/5 阻害（ミダゾラム 1'-水酸化反応）を評価した結果、IC_{50} 値は 119 μM であった。オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、肝又は小腸の CYP3A の直接的阻害により、相互作用を生じる可能性が示唆された。

CYP に対する時間依存的阻害を検討した試験では、オラパリブ（10 μM のみ）は CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 を阻害せず、CYP3A4/5 をわずかに阻害した（20%以下）。次の試験で、CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用をオラパリブ濃度 2～200 μM で検討した。オラパリブは CYP3A4/5 によるミダゾラム 1'-水酸化反応を時間依存的に阻害し、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）及び最大不活性化速度定数（k_{inact}）値はそれぞれ 72.2 μM 及び 0.0675 min^{-1} であった。オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、CYP3A の時間依存的阻害により、相互作用を生じる可能性が示唆された。

オラパリブの CYP 誘導作用についてヒト肝細胞を用いた検討を 2 試験実施し、2 番目の試験でより詳細な検討を行なった。オラパリブ濃度 0.061～133 μM で CYP1A1/2、2B6 及び 3A4/5 に対する誘導作用を検討した。CYP1A2 及び 2B6 の mRNA は濃度依存的にわずかに増加し（それぞれ 2.7 倍及び 6.1 倍超）、また CYP3A4 の mRNA（65 倍超）は顕著に増加した。したがって、肝 CYP 及び小腸 CYP3A4 の誘導により相互作用を生じる可能性が示唆された。なお、CYP3A4/5 の酵素活性は 3 人中 2 人のドナー由来の肝細胞でほとんど変化なく、1 人のドナー由来の肝細胞でオリパリブ濃度依存的に低下した。これは CYP3A4/5 が時間依存的に阻害されたためと考えられた。

ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 及び UGT2B7 に対する阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いてオラパリブ濃度 0.243～100 μM で検討した。オラパリブは UGT1A1 を濃度依存的に阻害した（IC_{50} 値：96.7 μM）。この阻害を競合阻害であると仮定すると、阻害定数（K_i）は 48.4 μM と算出された。したがって、オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、肝又は小腸 UGT1A1 の直接的阻害により、相互作用を生じる可能性が示唆された。オラパリブは UGT2B7 活性をほとんど阻害しなかった。

オラパリブの肝取り込みトランスポーターに対する阻害作用を検討した。オラパリブの organic cation transporter（OCT）1 に対する阻害作用が認められ、IC_{50} 値はヒト肝細胞を用いた検討では 11.9 μM、OCT1 を発現させたヒト胎児由来腎臓 293 細胞（HEK-293 細胞）を用いた検討では 37.9 μM であった。ヒト肝細胞を用いた検討では陽性対照の阻害率が低かったため、HEK-293 細胞を用いた検討で得られた IC_{50} 値（37.9 μM）を薬物相互作用の解釈に使用した。また、organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1 を発現させた HEK-293 細胞を用いた検討で OATP1B1 に対する阻害作用が認められ、IC_{50} 値は基質に依存して 20.3 μM（基質：[^{3}H]-エストラジオールグルクロニド）及び 27.1 μM（[^{3}H]-プラバスタチン）であった。OATP1B3 に対する阻害作用は HEK-293 細胞を用いた検討では顕著でなく、sodium taurocholate co-transporting polypepetide（NTCP）に対する阻害作用はヒト肝細胞を用いた検討で非常に軽度であった。以上より、オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、肝 OCT1 及び OATP1B1 の阻害により、相互作用を生じる可能性が示唆された。しかしながら、臨床使用される薬物で OCT1 の基質となる薬物は限られているため（Nies et al 2011）、OCT1 阻害により顕著な相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

排出トランスポーター、多剤耐性蛋白質 1（MDR1、又は P-糖蛋白質[P-gp]）、breast cancer resistance protein（BCRP）及び multidrug resistance-associated protein（MRP）2 に対する阻害作用は、Madin-Darby イヌ腎臓 II 細胞（MDCKII 細胞）にこれらトランスポーターを発現させた試験系で検討した。P-gp に対する阻害作用はオラパリブが高濃度のときに認められ（IC_{50} 値：76.0 μM）、BCRP への阻害作用は軽度であった（IC_{50} 値：>100 μM）。MRP2 への阻害作用は MDCKII 細胞を用いた検討でわずかに認められたが、より厳密に評価可能な膜小胞を用いた検討では MRP2 への阻害作用は認められなかった。オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、肝又は小腸 P-gp の阻害により、相互作用を生じる可能性が示唆された。

オラパリブが腎取り込みトランスポーターを阻害する可能性を検討した。OCT2、organic anion transporter（OAT）1、OAT3、multidrug and toxin extrusion protein（MATE）1 及び MATE2-K を個別に発現させた HEK-293 細胞の単層膜を使用した。オラパリブは OAT1 を阻害しなかったが、OCT2（IC_{50} 値：19.9 μM）、OAT3（IC_{50} 値：18.4 μM）、MATE1（IC_{50} 値：5.50 μM）及び MATE2-K（IC_{50} 値：47.1 μM）を阻害した。以上より、オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害により、相互作用を生じる可能性が示唆された。

オラパリブが P-gp、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質である可能性について検討を行った結果、オラパリブが基質となるトランスポーターは P-gp のみであった。

非臨床薬物動態試験の一覧を表 1に示す。

表 1　　非臨床薬物動態試験の一覧

	試験番号	表題	GLP 適否
吸収	KPM035	AZD2281: Pharmacokinetic Study in the Mouse Following Intravenous Injection and Oral (Gavage) Administration	非適用
	ASU0117	AZD2281: 14 Day Oral (Gavage) Tolerability and Toxicokinetic Study in the Mouse	適用
	KKR007	[^{14}C]-KU-0059436 - A study of absorption, metabolism and excretion following oral and intravenous administration to the rat	適用
	2229/037	KU-0059436: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 28 Day Treatment Free Recovery Period	適用
	TII0012	26 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	適用
	8000589	AZD2281: 1-Month Oral Gavage Toxicity Study in the Rat	非適用
	526803	AZD2281: Three Month Oral (Gavage) Toxicity Study in the Rat	適用
	KMD008	[^{14}C]-KU-0059436- A study on the absorption and excretion following oral and intravenous administration to the dog	非適用
	2229/038	KU-0059436: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment-free Period	適用
	TII0011	26 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Dog	適用
分布	KPJ019	[^{14}C]KU-0059436: *In vitro* binding to plasma proteins and blood cell/plasma partitioning	非適用
	8293107	The determination of the in vitro binding of [^{14}C]Olaparib to plasma proteins in human, rat, dog and mouse	非適用
	8305083	The determination of the in vitro binding of [^{14}C]Olaparib to human serum albumin and human alpha-1 acid glycoprotein	非適用
	KMM016	[^{14}C]-KU-0059436: Quantitative Whole Body Autoradiography Study in Tumour Bearing Nude Mice	非適用
	KMR004	Tissue distribution of radioactivity in the rat following oral administration of [^{14}C]-KU-0059436 by quantitative whole-body autoradiography	適用
	KMR017	[^{14}C]-KU-0059436 ([^{14}C]-CO-CE42): Preliminary study to investigate absorption, distribution metabolism and excretion following oral administration in the rat	非適用
	KMR027	AZD2281: The Disposition of [^{14}C]-AZD2281 in the Rat	適用
	BS001884-14	The determination of the *in vitro* binding of olaparib metabolites (AZ14102299, AZ14102296 and AZ14102567) to plasma proteins in the mouse and human	非適用

表 1　非臨床薬物動態試験の一覧

	試験番号	表題	GLP 適否
代謝	KMX032	AstraZeneca AZD2281. The Characterisation and Comparison of Metabolites Following Administration of [^{14}C]-AZD2281 to Female Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumours and to Rats	非適用
	KMX033	AstraZeneca AZD2281. The Profiling and Characterisation of Metabolites in Plasma Following Multiple Oral Administration of AstraZeneca AZD2281 to Patients	非適用
	KMX039	Metabolism of [^{14}C]-AZD2281 in Human Hepatocytes	非適用
	KMX009	Identification of the enzymes responsible for the *in vitro* metabolism of [^{14}C]-KU-0059436 in human liver microsomes	非適用
	KMX041	Determination of the Human Enzymes Involved in the In Vitro Metabolism of [^{14}C]-AZD2281	非適用
	ADME_186	Metabolite Characterisation: Correction Report for Data Interpretation of Metabolites M11b, M18, M39 and M15.	非適用
	ADME_426	Metabolite Characterisation: Correction Report for Data Interpretation of Metabolites M17 and M18	非適用
	BE001071-20	AZD2281: Investigation of metabolites M12, M15 and M18 in urine and plasma after oral dosing to man in clinical study D0816C00006	非適用
	BE000726-40	AZD2281: Structural identification and confirmation of Olaparib metabolites M12, M15 and M18	非適用
	BE000726-54	AZD2281: Structural confirmation of olaparib metabolite M18	非適用
薬物相互作用	KMX001	Effects of KU-0059436 on selected cytochrome P450 activities in human liver microsomes: Prediction of drug interactions	適用
	KMX002	KU-0059436: Evaluation of the potential to affect CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 in human hepatocytes *in vitro*	適用
	KMX006	Determination of the involvement of human transport proteins MDR1 and BCRP in the transport of KU-0059436	適用
	KMN040	Determination of the potential of olaparib (AZD2281) to inhibit transport via the human multidrug resistance 1 protein (MDR1) and human breast cancer resistance protein (BCRP)	適用
	KMX042	Investigation of the Interactions of [^{14}C]-AZD2281 with Human Hepatic Uptake Transporters	非適用
	KMN037	An In Vitro Investigation of the Potential for AZD2281 to Interact with the Human Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1, SLCO1B1) Transporter Heterologously Expressed in HEK293 Cells	非適用

表 1　　非臨床薬物動態試験の一覧

	試験番号	表題	GLP 適否
	KMN046	An *in vitro* study on the inhibition of OATP-mediated [^{3}H]-pravastatin uptake by AZD2281 using HEK293 cells heterologously expressing the human Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1, SLCO1B1) transporter	非適用
	KMX020	Assessment whether KU-0059436 is a substrate and/or inhibitor of the human multidrug resistance protein 2 (MRP2)	適用
	1404083 (0008CYP_IND_HHEP)	Evaluation of induction Potential of CYP1A2, CYP2B6 and CPY3A4 by AZD2281 in Human Hepatocytes	非適用
	BE000778-11	Calculation of parameters for the in vitro induction of CYP3A4 mRNA by AZD2281	非適用
	8305966	Assessment of UGT1A1 and UGT2B7 Inhibition Potential of AZD2281 (Olaparib) using Human Hepatic Microsomes	非適用
	ADME-AZS-Wave 3-140725	Assessment of the Cytochrome P450 Inhibition Potential of AZ12627831 (AZD2281) in Human Liver Microsomes for CYP3A4/5	非適用
	ADME-AZS-Wave 4 -131106	Assessment of the CYP3A4/5 Time Dependent Inhibition (K_I/k_{inact}) Potential of AZD2281 in Human Liver Microsomes	非適用
	ADME-AZS-Wave 3 -140714	Assessment of the Human P-gp (P-glycoprotein, *ABCB1*) Inhibition Potential of AZ12627831 (AZD2281) in MDCKII-MDR1 Cells	非適用
	13ASTRUKP7S1	Assessment of AZD2281 as a substrate of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 in transfected HEK293 cells	非適用
	13ASTRUKP7S2	Assessment of AZD2281 as an inhibitor of the human uptake transporters OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 and OAT3 and of the human efflux transporters MATE1 and MATE2K in transfected HEK293 cells, and as an inhibitor of human efflux transporter MRP2 using MRP2-expressing membrane vesicles	非適用
バリデーション	KPV034	AZD2281: Validation of an Analytical Procedure for the Determination of AZD2281 in Mouse Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS) Together with an Investigation of the Stability of AZD2281 in Mouse Plasma Stored at Nominal -20°C	適用
	KPV052	Olaparib: Partial Validation of a Method for the Determination of Olaparib (AZD2281) in Mouse Plasma Using Solid Phase Extraction followed by LC-MS/MS	適用

表 1　非臨床薬物動態試験の一覧

試験番号	表題	GLP 適否
319614	Validation of a Microsampling Analytical Method for the Determination of AZD2281 in Mouse Plasma by LC-MS/MS	適用
KPV029	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KU-0059436 in Rat Plasma Samples using Manual Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	適用
KPV001	Validation for the Determination of KU-0059436 (AZD2281) in Rat Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection Together with an Investigation into the Frozen Matrix Stability at Nominal –20°C	適用
KPV053	Olaparib: Partial Validation of a Method for the Determination of Olaparib (AZD2281) in Rat Plasma Using Solid Phase Extraction followed by LC-MS/MS	適用
319609	AZD2281: Validation of a Microsampling Analytical Method for the Determination of AZD2281 in Rat Plasma Using Solid Phase Extraction Followed by LC-MS/MS	適用
KPV028	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of KU-0059436 in Dog Plasma Samples using Manual Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	適用
KPV058	Olaparib*:* Partial Validation of a Method for the Determination of Olaparib (AZD2281) in Dog Plasma Using Solid Phase Extraction followed by LC-MS/MS	適用

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　標識化合物

薬物動態試験に用いた[^{14}C]-オラパリブは、ケトン基に ^{14}C を標識した。合成時及び再精製時における[^{14}C]-オラパリブの放射化学的純度は 98.5%以上であった。

[$^{2}H_{8}$]-オラパリブを合成し、薬物濃度分析の内標準物質として使用した。合成時の化学的純度は 99%以上であった。

2.6.4.2.2 血漿中オラパリブ濃度分析法（試験 KPV034、KPV029、KPV001、KPV028）

マウス、ラット及びイヌ血漿中オラパリブ濃度分析法の開発及びバリデーションは [redacted], UK）で実施した。固相抽出法を用いて試料を前処理し、HPLC-MS/MS により定量した。これら分析法はその後に [redacted]、UK）に移管し、[redacted] で部分的に再バリデーションを実施した。また、[redacted] でラット及びマウス血漿中オラパリブ濃度の HPLC-MS/MS による分析法を開発し、バリデーションを行った。分析法の概要を表2に示す。

表 2 血漿中オラパリブ濃度分析法の概要

動物種	分析法番号	定量下限（µmol/L）	定量上限（µmol/L）	CV（%）	真度（%）	報告書番号	保存安定性確認期間+
マウス	HB-09-024	0.0115	11.5	≤8.8	≤4.0	KPV034*	23 週間
マウス	AP.1641.01	0.0115	11.5	≤5.8	≤3.5	KPV052**	NA
マウス	AP.319614.01	0.0230	23.0	≤8.1	≤9.4	319614**	33 日間
ラット	HB-04-050	0.0115	11.5	≤14.0	≤3.6	KPV029*	34 日間
ラット	HB-07-044	0.0012	1.15	≤7.0	≤10.8	KPV001*	3 カ月間
ラット	AP.1644.01	0.0115	11.5	≤14.7	≤3.5	KPV053**	NA
ラット	AP.319609.01	0.0115	11.5	≤13.3	≤8.7	319609**	28 日間
イヌ	HB-04-048	0.0115	11.5	≤9.9	≤9.0	KPV028*	29 日間
イヌ	AP.1777.01	0.0115	11.5	≤9.0	≤-9.6	KPV058**	NA

定量範囲 0.0115～11.5 µmol/L は 5～5000 ng/mL に相当
\+ −20ºC で冷凍保存
* [redacted] で実施
** [redacted] で実施
NA 移管した分析法のパーシャルバリデーションのため実施せず

2.6.4.2.3 放射能測定法

液体シンチレーション計測法（LSC）を用いて、薬物溶液、投与液、尿試料、胆汁試料、血漿試料、*in vitro* 組織懸濁液、呼気回収液、ケージ洗浄液及び HPLC 溶離液中放射能濃度を測定した。

血液及び糞ホモジネート試料は可溶化法又は燃焼法で処理し LSC で測定した。ラットの屍体は溶解後に LSC で測定した。

血漿、尿及び糞中の代謝物組成は Radio-HPLC、高速液体クロマトグラフィー／質量分析（HPLC-MS）及び HPLC-MS/MS で評価した。

定量的全身オートラジオグラフィー（QWBA）では、切片の組織中放射能をイメージアナライザーで定量した。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 経口吸収性

マウス、ラット及びイヌでオラパリブ経口投与時の吸収率評価を目的とした検討は実施していない。

2.6.4.3.2 薬物動態パラメータ及びバイオアベイラビリティ

2.6.4.3.2.1 マウス単回投与（試験 KPM035）

（概要表 2.6.5.3.1）

試験 KPM035 において、雌雄 Hsd:ICR (CD-1)マウスにオラパリブを単回で静脈内投与（20 mg/kg）又は 3 種の経口用液剤（溶液、マイクロ粒子懸濁液及びナノ粒子懸濁液）で経口投与（80 mg/kg）した。静脈内及び経口投与の溶液には同じ溶媒（ジメチルスルホキシド[DMSO]を 20%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン[HPβCD]水溶液で 1：19 に希釈した溶液）を用い、マイクロ粒子及びナノ粒子懸濁液には異なる溶媒を用いた。各投与における薬物動態パラメータを表 3に示す。

オラパリブを単回静脈内投与したとき、時間 0 に補外した血漿中濃度（C_0）値及び曝露量（AUC）は雌より雄の方がわずかに高く、クリアランス（CL）も雄でわずかに小さかった。一方、分布容積（Vd）は雌より雄の方が小さく、消失半減期（$t_{½}$）は短かったが、大きな差はないものと考えられた。

オラパリブを溶液で単回経口投与したとき、C_{max} に投与後 20 分（雌）～30 分（雄）で達した。消失は急速であり、雌雄の $t_{½}$ はそれぞれ 1.7 及び 2.1 時間であった。曝露量は雌雄で同程度であり、オラパリブのバイオアベイラビリティは雄で 55.4%、雌で 59.9%であった。マイクロ粒子懸濁液又はナノ粒子懸濁液を単回経口投与したときの薬物動態は、溶液投与後と著しく異なった。マイクロ粒子懸濁液及びナノ粒子懸濁液を投与したときの t_{max} は溶液投与後と大差なかったが、曝露量及びバイオアベイラビリティは雌雄ともに著しく低かった。

経口投与後の $t_{½}$（1.7～2.4 時間）は静脈内投与後（0.6～1.0 時間）より明らかに長く、経口吸収速度は消失速度よりも遅いことが示唆された。

表 3　雌雄 Hsd:ICR (CD-1)マウスにオラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ [a]

	投与経路及び投与量							
	静脈内 20 mg/kg		経口 80 mg/kg（ナノ粒子懸濁液）		経口 80 mg/kg（マイクロ粒子懸濁液）		経口 80 mg/kg（溶液）	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max}（μg/mL）	NA	NA	2.05	4.06	1.39	1.14	12.4	12.6
C_o（μg/mL）	41.0	35.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
t_{max}（h）	NA	NA	0.750	0.500	0.500	0.333	0.500	0.333
AUC（μg·h/mL）	6.47	5.21	4.29	6.73	2.86	2.97	14.4	12.6
$t_{½}$（h）	0.648	0.969	2.05	1.75	2.35	1.93	1.74	2.12
CL（L/h/kg）	1.34	1.66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vd（L/kg）	0.356	0.428	NA	NA	NA	NA	NA	NA
バイオアベイラビリティ（%）	NA	NA	16.5	32.1	11.0	14.2	55.4	59.9

試験報告書に記載のモル単位の値をグラム単位に変換した。
a　各時点 n=3 の平均血漿中濃度から算出した。
NA　該当なし

2.6.4.3.2.2　マウス反復投与（試験 ASU0117）

（概要表 2.6.7.3）

試験 ASU0117 で、雌雄 Crl:CD-1 マウスにオラパリブ 100、200 及び 400 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。投与液には DMSO を 10%HPβCD 含有リン酸緩衝生理食塩水[PBS]で 1：9 に希釈した溶液を用いた。投与 1 日目及び 14 日目における曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）を表 4 に示す。

投与 1 日目の C_{max} は雄より雌の方が高かったが、雌雄ともに C_{max} に用量相関はなく、吸収に飽和があることが示唆された。投与 1 日目の $AUC_{(0-24)}$は 100 mg/kg/日では雌雄で同程度であった。200 及び 400 mg/kg/日では $AUC_{(0-24)}$は用量の増加比を下回る増加を示し、雄より雌の曝露量が高かった。

投与 14 日目の C_{max} はいずれの用量でも雌雄ともに投与 1 日目より著しく低下した（雄 200 mg/kg/日及び雌 100 mg/kg/日で最も低下し、低下率はそれぞれ 11.6%及び 8.7%）。1 日目と同様に 14 日目の C_{max} にも明らかな用量相関は認められなかった。14 日目の $AUC_{(0-24)}$も雌の方が高く、また雌雄ともに 1 日目に比べ著しく低下した（200 mg/kg/日で雄 14.8%、雌 20.1%に低下）。$AUC_{(0-24)}$の増加比は用量の増加比より低かった。反復投与後の曝露量低下について詳細な検討は行っていないが、消化管吸収の低下及び代謝亢進によるものと考えられた。

表 4　雌雄 Crl:CD-1 マウスにオラパリブを単回及び 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ [a]

投与量	C_{max}（μg/mL）				$AUC_{(0-24)}$（μg·h/mL）			
（mg/kg/日）	1 日目		14 日目		1 日目		14 日目	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100	8.38	15.4	2.47	1.34	27.8	31.3	4.78	6.52
200	7.91	10.0	0.921	1.61	38.2	51.7	5.65	10.4
400	7.08	11.6	1.33	2.16	42.1	67.3	18.7	17.4

試験報告書に記載のモル単位の値をグラム単位に変換した。
a　各時点 n=3 の平均血漿中濃度から算出した。
オラパリブは DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液で調製した。

2.6.4.3.2.3　ラット単回投与（試験 KKR007）

（概要表 2.6.5.3.2）

試験 KKR007 で、雌雄 Han Wistar ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内（1 mg/kg）又は単回経口投与（5 mg/kg）した。投与液には DMSO を 10%HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液を用いた。表 5には未変化体（オラパリブ）を測定して得られた薬物動態パラメータを示す。

静脈内投与では、多くの時点で測定に十分な血液を得られず、血漿中濃度－時間推移を正確に評価することができなかった。また、測定可能な時点においても血漿中濃度に大きな個体間変動が認められた。そのため血漿からの消失を正確に評価できず、得られた薬物動態パラメータの評価には注意が必要である。オラパリブの血漿中濃度は、雄では投与後 0.5 時間に C_{max}（1.08 μg/mL）に、雌では投与後 0.25 時間に C_{max}（1.34 μg/mL）に達し、その後急速に減少した。

経口投与では、t_{max} は雄で 1 時間、雌で 2 時間であった。血漿中濃度はその後速やかに減少し、$t_{½}$ は短かった（雄で 2.5 時間、雌で 3.0 時間）。血漿中濃度は雌の方が雄より一貫して高く、雌の AUC は雄の 5 倍の値を示した（雄：0.494 μg·h/mL、雌：2.38 μg·h/mL）。バイオアベイラビリティは雌雄ともに低く（20%未満）、その要因として経口吸収性が低いこと若しくは初回通過代謝が大きいことが考えられた。しかしながら、胆管カニューレを施したラットにオラパリブを単回経口投与したマスバランス試験において、投与放射能量の 93%（雄）及び 59%（雌）が胆汁及び尿で回収されたことから経口吸収性は高く、低いバイオアベイラビリティを示した要因は初回通過代謝が大きいためと考えられた（2.6.4.6.1.1項参照）。

静脈内投与時の雌雄間での $t_{½}$ の相違は、血漿中濃度－時間推移を正確に評価することができなかったことが主な要因と考えられた。雄に静脈内及び経口投与したときの $t_{½}$を比較すると、マウスと同様に吸収速度は消失速度より遅いことが示唆された（2.6.4.3.2.1項参照）。

雌雄ラットに経口投与後の曝露量の性差は、げっ歯類での CYP3A 発現量の性差によるものと考えられる（Waxman and O’Connor 2006）。

表 5　雌雄 Han Wistar ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ

パラメータ [a]	静脈内投与（1 mg/kg）		経口投与（5 mg/kg）	
	雄	雌	雄	雌
C_{max}（μg/mL）	1.08	1.34	0.162	0.408
t_{max}（h）	0.5	0.25	1	2
AUC（μg·h/mL）	0.590	2.52	0.494	2.38
$t_{½}$（h）	0.8	8.9	2.5	3.0
バイオアベイラビリティ（%）	NA	NA	17.2	19.2

a　各時点 n=3 の平均血漿中濃度から算出した。
NA　該当なし
オラパリブは DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液で調製した。

2.6.4.3.2.4　ラット反復投与（試験 2229/037、TII0012、8000589、526803）

（概要表 2.6.7.3）

雌雄ラットにおける複数の反復投与毒性試験でトキシコキネティクスを評価した。1 カ月間反復経口投与試験（試験 2229/037）及び 6 カ月間反復経口投与試験（試験 TII0012）が代表的であり、これら試験で得られたトキシコキネティクスパラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）を表 6に示す。なお、両試験とも投与液には DMSO を 10%HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液を用いた。

1 カ月投与試験で、オラパリブの t_{max} は 0.5～2 時間であり、吸収は速やかであった。投与 1 日目の C_{max} を同用量で比較すると、雌の方が雄より顕著に高かった（4～5 倍）。また、雌雄ともに C_{max} は用量比例性を上回る増加を示した（用量 3 倍で 5 倍増加、用量 8 倍で 24～27 倍増加）。1 カ月投与後の C_{max} は、雌雄ともに低及び中用量では初回投与後と同程度であったが、高用量では 30～40%程度低下した。

投与 1 日目の $AUC_{(0-24)}$は雌の方が雄より高かった。この雌雄間の差は低用量で最も顕著であり（8 倍）、高用量ではその差が小さくなった（4 倍）。1 日目の $AUC_{(0-24)}$は用量比例性を上回る増加を示した（用量 3 倍で 5～6 倍増加、用量 8 倍で 17～38 倍増加）。$AUC_{(0-24)}$の用量比以上の増加は、消化管の排出トランスポーター又は肝／消化管での薬物代謝に起因する初回通過代謝又は全身クリアランスの飽和によるものと考えられた。1 カ月投与後の $AUC_{(0-24)}$を 1 日目と比較すると、低用量では雌雄ともに変化は認められなかったが、中用量では雌雄ともに約 20%減少し、高用量では 30%（雄）及び 45%（雌）減少した。中及び高用量における $AUC_{(0-24)}$の減少は消化管吸収の低下及び代謝亢進によるものと考えられた。

6 カ月投与試験で、投与 1 日目の C_{max} は 1 カ月投与試験の同用量の C_{max} と同程度であり、6 カ月投与試験でも明らかな性差が認められた。C_{max} は用量比例性を上回る増加を示し、雌で顕著であった。6 カ月投与試験の雌の低用量（1 mg/kg/日）は 1 カ月投与試験の低用量（5 mg/kg/日）よりも低いことから、6 カ月投与試験の方が C_{max} の増加比は用量比に比べて顕著に大きかった。6 カ月投与後の C_{max} は、低及び中用量では 1 日目と同程度であったが、高用量では 1 日目に比べて若干の増加を示した（雄で 1.3 倍、雌で 1.2 倍）。

6 カ月投与試験における $AUC_{(0-24)}$は 1 カ月投与試験と同様に用量比例性を上回る増加を示した。高用量（雄：30 mg/kg/日、雌：15 mg/kg/日）では 6 カ月投与後の $AUC_{(0-24)}$は投与 1 日目に比べて雄で 32%、雌で 24%低下した。

ラット胚・胎児発生用量設定試験（試験 1555RR）及び雌ラット受胎能試験（試験 1557GR）でも 1 カ月及び 6 カ月投与試験と同じ投与溶媒（DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液）を用いており、これらの試験でも 1 カ月及び 6 カ月投与試験と同様に、オラパリブの曝露量は用量比例性を上回って増加する傾向が確認された。

表 6　　雌雄ラットにオラパリブを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ [a]

試験（期間）	投与量（mg/kg/日）	C_{max}（μg/mL） 1 日目 雄	C_{max}（μg/mL） 1 日目 雌	C_{max}（μg/mL） 最終日 雄	C_{max}（μg/mL） 最終日 雌	$AUC_{(0-24)}$（μg·h/mL） 1 日目 雄	$AUC_{(0-24)}$（μg·h/mL） 1 日目 雌	$AUC_{(0-24)}$（μg·h/mL） 最終日 雄	$AUC_{(0-24)}$（μg·h/mL） 最終日 雌
2229/037	5	0.067	0.338	0.069	0.235	0.207 [b]	1.66 [d]	0.239 [c]	1.64
（1 カ月）	15	0.332	1.65	0.356	1.95	1.33 [d]	7.83	1.06	6.27
	40	1.85	8.26	1.29	4.86	7.87	28.4	5.75 [c]	15.6
TII0012	1	NA	0.038	NA	0.043	NA	0.334	NA	0.373
（6 カ月）	5	0.072	0.358	0.051	0.396	0.249	2.77	0.227	3.15
	15	0.443	2.06	0.358	2.43	1.35	8.84	1.64	6.75
	30	1.30	NA	1.71	NA	6.21	NA	4.23	NA

a　各時点 n =3 の平均血漿中濃度から算出した。
b　$AUC_{(0-4)}$
c　$AUC_{(0-8)}$
d　$AUC_{(0-12)}$
NA　検討せず
投与期間：試験 2229/037 では 28 日間、試験 TII0012 では 26 週間
両試験とも、オラパリブは DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液で調製した。

試験 8000589（1 カ月間反復経口投与）及び試験 526803（3 カ月間反復経口投与）でも雌雄ラットでトキシコキネティクスを評価した。オラパリブの曝露量は雄の方が低いことから、両試験とも雌には雄より低い用量を投与した。得られたトキシコキネティクスパラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）を表 7に示す。これらの試験の投与液は 0.1%Tween 80 含有 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）で調製した。

両試験とも、投与 1 日目の雄の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）は、用量比例性を下回って増加した。投与最終日でも同様の傾向が認められたが、低用量でより顕著であり、消失の亢進又は吸収の低下の可能性が考えられた。雌の 1 日目の曝露量も用量比例性を下回る増加であったが、雄に比べて用量比例的な増加に近かった。雌では反復投与後に明らかな曝露量の低下は認められなかった。

同じ用量における雌雄の曝露量を比較すると、両試験とも投与 1 日目の曝露量は雄の方が明らかに低く、この曝露量の性差は投与最終日でより顕著になった。

表 7　　雌雄ラットにオラパリブを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

試験（期間）	投与量（mg/kg/日）		C_{max}（μg/mL）				$AUC_{(0-24)}$（μg·h/mL）			
			1 日目		最終日		1 日目		最終日	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
8000589（1 カ月）	100	25	1.21	1.27	0.530	1.61	8.73[a]	6.39	3.49	7.60
	250	50	3.85	3.25	2.70	2.73	27.7	14.2	14.6	12.4
	500	100	3.72	4.24	2.68	3.57	31.8	23.9	12.6	27.4
	1000	250	6.52	8.60	3.12	6.13	45.6	51.3	17.5	53.4
526803（3 カ月）	100	25	1.85	1.97	0.552	2.37	7.78	8.34	2.93	10.5
	250	50	3.84	4.69	1.40	3.59	22.4	17.1	6.65	17.8
	1000	100	7.73	6.43	1.72	3.77	62.6	25.9	15.9	30.7

試験報告書に記載のモル単位の値をグラム単位に変換した。
a　$AUC_{(0-12)}$
両試験とも、オラパリブは 0.1%Tween 80 水溶液含有 0.5%HPMC を用いて調製した。

2.6.4.3.2.5　　イヌ単回投与（試験 KMD008）

（概要表 2.6.5.3.3）

試験 KMD008 において、雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内（1 mg/kg）及び経口（5 mg/kg）投与した。投与液には DMSO を 10%HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液を用いた。表 8には未変化体（オラパリブ）を測定して得られた薬物動態パラメータを示す。

静脈内投与後では、オラパリブの血漿中濃度は最初の採血時点の投与後 0.083 時間で最も高い値を示し（1.41 μg/mL）、その後速やかに減少して $t_{½}$は短かった（1.71 時間）。CL は 0.39 L/h/kg と肝血漿流量の 50%よりやや低い値を示し、Vd は 0.93 L/kg であった。

経口投与後では、C_{max}（2.13 μg/mL）に達したのは投与後 1 時間であり、吸収は比較的速やかであった。血漿中濃度はその後速やかに減少し、48 時間後の濃度はすべての雄イヌ（n=3）で定量下限未満であった。最終相の $t_{½}$は 4.61 ± 1.66 時間であった。経口投与時のバイオアベイラビリティは 78.9 ± 11.5%であり、ラットに比べて高かった。

静脈内投与後より経口投与後の $t_{½}$が長いことから、雄イヌでもマウス及びラットと同様に経口吸収速度が消失速度より遅いことが示唆された（2.6.4.3.2.1項及び2.6.4.3.2.3項参照）。

表 8　雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときのオラパリブの薬物動態パラメータ（試験 KMD008）

パラメータ [a]	静脈内投与（1 mg/kg）	経口投与（5 mg/kg）
C_0（μg/mL）	1.52 ± 0.421	NA
C_{max}（μg/mL）	1.41 ± 0.394**	2.13 ± 0.175
t_{max}（h）*	NA	1.0 (1.0-1.0)
AUC（μg·h/mL）	2.75 ± 0.788	10.3 ± 2.01
$t_{½}$（h）	1.71 ± 0.30	4.61 ± 1.66
CL（L/h/kg）	0.39 ± 0.13	NC
Vd（L/kg）	0.93 ± 0.14	NC
バイオアベイラビリティ（%）	NA	78.9 ± 11.5

a　平均値±標準偏差（n=3）
*　中央値（範囲）
**　最初の採血時点（静脈内投与後 0.083 時間）血漿中濃度
NA　該当なし
NC　算出せず
オラパリブは DMSO を 10% HPβCD 含有 PBS で 1：9 に希釈した溶液で調製した。

2.6.4.3.2.6　イヌ反復投与（試験 2229/038、TII0011）

（概要表 2.6.7.3）

雌雄イヌにおける複数の反復投与毒性試験でトキシコキネティクスを評価した。1 カ月間反復経口投与試験（試験 2229/038）及び 6 カ月間反復経口投与試験（試験 TII0011）が代表的であり、これら試験で得られたトキシコキネティクスパラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$）を表 9に示す。なお、両試験とも投与液は 1%メチルセルロース（MC）を用いて調製した。

1 カ月投与試験では、一部の動物で吸収遅延が認められたものの、t_{max} は概ね 1～4 時間であった。投与 1 日目の C_{max} は、雌雄で同程度であり、雌雄ともに用量比例性を下回って増加した（用量 2 倍で 2 倍未満の増加、用量 6 倍で 2～4 倍の増加）。1 カ月投与後の C_{max} は、雄では 1 日目と同程度であった。雌では 1 カ月投与後の C_{max} は 1.3～1.7 倍に増加したが、データのばらつきが影響したものと考えられた。

投与 1 日目の $AUC_{(0-24)}$は、低及び中用量では雌雄で同程度であったが、高用量では雌の方が高かった。雌雄とも、$AUC_{(0-24)}$は低用量から中用量にかけて用量比例的に増加し、雌では高用量まで用量比例的な増加が認められたが、雄では高用量で用量比例的な増加を下回った。1 カ月投与後の低用量の $AUC_{(0-24)}$は、雄では 1 日目の値と同程度であったが、雌ではわずかに高くなった。このことはデータのばらつきが影響したものと考えられた。1 カ月投与後の中及び高用量の $AUC_{(0-24)}$は、雌雄ともに 1 日目と同程度であった。1 カ月投与後の $AUC_{(0-24)}$は、雌雄ともに用量比例的な増加を下回り、高用量における吸収の飽和が示唆された。

6 カ月投与試験では、オラパリブは速やかに吸収され、t_{max} は 0.5～4 時間であった。投与 1 日目の C_{max} は 1 カ月投与試験と同様に用量比例的な増加を下回った（用量 3 倍で 2.1～2.4 倍の増加、用量 10 倍で 6.4～7.1 倍の増加）。6 カ月投与後の C_{max} は 1 日目と同程度であり、蓄積は認められなかった。

投与 1 日目の $AUC_{(0-24)}$は、低及び中用量では雌雄で同程度であったが、高用量では雄の方が高く、1 カ月投与試験とは異なった。低用量から中用量にかけて $AUC_{(0-24)}$は用量比例的な増加をわ

ずかに下回ったが（用量 3 倍で 2.0～2.1 倍の増加）、低用量から高用量は用量比例的に増加した。6 カ月投与後の $AUC_{(0-24)}$は 1 日目と同程度であり、蓄積は認められなかった。

表 9　　雌雄イヌにオラパリブを単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ [a]

試験	投与量	C_{max}（μg/mL）				$AUC_{(0-24)}$（μg·h/mL）			
（期間）	（mg/kg/日）	1 日目		最終日		1 日目		最終日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2229/038	2.5 [b]	0.586	0.445	0.624	0.746	3.90	3.53	3.43	4.92
（1 カ月）	5 [c]	0.695	0.839	0.815	1.14	7.29	7.54	5.60	6.52
	15 [c]	1.48	1.70	1.33	2.24	13.5	20.7	10.7	22.2
TII0011	1 [d]	0.234	0.167	0.330	0.248	1.47	1.51	2.18	1.19
（6 カ月）	3 [d]	0.559	0.352	0.597	0.587	3.15	3.03	3.83	3.60
	10 [d]	1.50	1.18	1.54	1.22	20.0	12.4	15.6	14.0

a　平均値
b　n=3
c　n=5
d　n=4
両試験とも、オラパリブは 1%MC を用いて調製した。

2.6.4.3.2.7　ラット、イヌ及びヒトでのオラパリブ曝露量の比較

ラット、イヌ及びヒトの定常状態におけるオラパリブの曝露量（C_{max} 及び AUC）の比較は毒性試験の概要文 2.6.6 項の表 2 に示す。

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　蛋白結合及び血球中への移行

2.6.4.4.1.1　蛋白結合（試験 KPJ019、8293107、8305083）

（概要表 2.6.5.6.1 及び 2.6.5.6.2）

マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける[^{14}C]-オラパリブの血漿蛋白結合率を *in vitro* で評価した。試験 KPJ019 では標準的な濃度範囲（0.010～10.0 μg/mL）で蛋白結合率を検討したが、試験 8293107 では高濃度のオラパリブで蛋白結合率が変化するどうかを検討した。また、試験 8305083 では HSA 及び α1-AGP に対する結合率を検討した。各試験におけるオラパリブの非結合率を表 10に示す。

表 10　動物及びヒトにおける[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 血漿蛋白結合

オラパリブ濃度（μg/mL）	オラパリブ非結合率（%）									
	マウス[a]	マウス[b]	ラット[a]	ラット[b]	イヌ[a]	イヌ[b]	ヒト[a]	ヒト[b]	HSA[c]	α1-AGP[c]
0.010	30.0	NA	26.7	NA	40.4	NA	8.9	NA	NA	NA
0.100	28.4	NA	26.5	NA	38.1	NA	8.8	NA	43.4	65.5
1.00	29.3	31.8	26.6	30.8	40.7	NA	9.1	NA	43.3	58.7
10.0	30.6	33.9	27.3	31.3	45.3	37.9	18.1	15.2	44.0	70.7
20.0	NA	33.6	NA	30.9	NA	42.7	NA	22.9	44.0	72.5
40.0	NA	NA	NA	NA	NA	47.7	NA	29.8	44.9	82.7

a　試験 KPJ019 から引用（マウス及びラットはプール血漿を、イヌ及びヒトは個体毎の血漿を用いた）
b　試験 8293107 から引用
c　試験 8305083 から引用
NA　該当なし

試験 KPJ019 で、マウス及びラット血漿におけるオラパリブの非結合率は同程度であり（マウス：28.4～30.6%、ラット 26.5～27.3%）、濃度依存性はみられなかった。試験 8293107 におけるオラパリブの非結合率は試験 KPJ019 の結果に比べてわずかに高かったが（マウス：31.8～33.9%、ラット：30.8～31.3%）、これは測定の日間変動によるものと考えられた。この試験でも濃度依存性はみられなかった。

試験 KPJ019 で、イヌ血漿における非結合率（38.1～45.3%）はマウス及びラットの値より高く、ヒト血漿における非結合率（8.8～18.1%）はマウス及びラットの値より低かった。イヌ及びヒト血漿中の非結合率はオラパリブ濃度に依存して増加した。試験 8293107 でも同様の結果が得られ、検討した最高濃度 40 μg/mL におけるイヌ及びヒト血漿での非結合率はそれぞれ 47.7%及び 29.8%であった。

試験 8305083 では[^{14}C]-オラパリブを用いて HSA 及び α1-AGP への結合を検討し、いずれの蛋白にも結合することが確認された。しかしながら、HSA との結合率は検討した全ての濃度において α1-AGP より高く、また α1-AGP では結合の飽和が認められた。

2.6.4.4.1.2　代謝物の蛋白結合（試験 BS001884-14）

（概要表 2.6.5.6.3、2.6.5.6.4 及び 2.6.5.6.5）

ヒト血漿中の 3 種の主代謝物（M12、M15 及び M18）について、マウス及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率を濃度範囲 0.1～100 μM で評価した。結果を表 11に示す。

表 11　マウス及びヒトにおけるヒト血漿中の 3 種の主代謝物の *in vitro* 血漿蛋白結合率

濃度（μM）	非結合率（%）					
	M12		M15		M18	
	マウス	ヒト	マウス	ヒト	マウス	ヒト
0.1	44.0	6.82	60.1	56.8	24.6	11.6
1	42.3	6.74	58.2	55.0	24.0	12.0
10	40.0	10.8	55.1	57.4	28.7	14.4
100	45.0	47.1	57.1	60.3	31.5	23.4

n=3 の平均値

M12 のマウス血漿における蛋白結合率に濃度依存性は認められず、非結合率は検討した最低濃度 0.1 μM で 44.0%、最高濃度 100 μM で 45.0%であった。M12 のヒト血漿における非結合率は高濃度になるに従い高くなる傾向が認められ、0.1 μM で 6.82%、100 μM で 47.1%であった。

M15 のマウス及びヒト血漿における蛋白結合率に濃度依存性は認められず、非結合率はマウス血漿において 0.1 μM で 60.1%、100 μM で 57.1%であり、ヒト血漿において 0.1 μM で 56.8%、100 μM で 60.3%であった。

M18 のマウス及びヒト血漿における蛋白結合率は濃度依存性を示し、非結合率は高濃度になるに従い高くなる傾向が認められた。非結合率はマウス血漿において 0.1 μM で 24.6%、100 μM で 31.5%であり、ヒト血漿において 0.1 μM で 11.6%、100 μM で 23.4%であった。

2.6.4.4.1.3　血球移行（試験 KPJ019、KMR017、KMR027、KKR007、KMD008）

（概要表 2.6.5.8.1、2.6.5.8.2 及び 2.6.5.8.3）

試験 KPJ019 において、雄マウス、雄ラット、雄イヌ及びヒトの血液を用い、*in vitro* でオラパリブの血球移行を検討した（表 12）。[^{14}C]-オラパリブの血球移行率はマウスで 25%、ラットで 24%であり、ともに濃度依存性は認められなかった。イヌにおける血球移行率はラット及びマウスよりも高く、また濃度依存的であった（0.1 μg/mL で 34%、10 μg/mL で 44%）。ヒトにおける血球移行率は比較的低く、また濃度依存的であった（0.1 μg/mL で 12%、10 μg/mL で 30%）。

[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与した雌雄ラットにおける試験（試験 KMR017、KMR027 及び KKR007）、及び雄イヌにおける試験（試験 KMD008）で放射能濃度の血液／血漿比を評価した（表 13）。ラットにおける血液／血漿比は、投与直後では 0.65～0.74 であり、オラパリブ由来成分は主に血漿に分布していることが示された。この比は投与後 12 時間で 0.82～0.84 に上昇したが、これは血液中の代謝物によるものと考えられた。ラットの血液／血漿比に明らかな性差は認められなかった。雄イヌの血液／血漿比はラットと同程度であり、遅い時間では軽度の変化が認められた。

表 12　雄マウス、雄ラット、雄イヌ及びヒトの血液を用いた *in vitro* での血球移行性

	[^{14}C]-オラパリブ濃度（μg/mL）	放射能濃度の血液／血漿比	分配係数（%）	血球移行率（%）
マウス／CD-1	0.100	0.67	75.9	24.1
	10.0	0.67	75.0	25.0
ラット／Han Wistar	0.100	0.71	76.1	23.9
	10.0	0.71	75.8	24.2
イヌ／ビーグル	0.100	0.79	66.0	34.0
	10.0	0.92	56.3	43.7
ヒト	0.100	0.60	87.8	12.2
	10.0	0.74	70.4	29.6

マウス及びラットはプール血液を、またイヌ及びヒトは n=3 の血液を用いて測定した平均値を示す。

表 13　雌雄ラット及び雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの放射能濃度の血液／血漿比

採取時間（時間）	放射能濃度の血液／血漿比					
	ラット（KMR017）	ラット（KMR027）		ラット（KKR007）		イヌ（KMD008）
	雌雄 [a]	雄 [b]	雌 [c]	雄 [d]	雌 [d]	雄 [d]
0.5	-	0.71	0.74	-	-	0.765
1	0.697	0.70	0.75	0.648	0.743	0.769
2	-	-	-	-	-	0.754
4	-	-	-	0.752	0.801	0.733
6	-	0.75	0.77	-	-	-
8	-	-	-	-	-	0.695
12	-	-	-	0.835	0.816	0.738
24	-	-	-	NC	NC	0.900
48	-	-	-	-	-	1.19

a　15 mg/kg、n=4（雌雄それぞれ n=2）
b　15 mg/kg、n=2
c　5 mg/kg、n=2
d　5 mg/kg、n=3
-　データなし
NC　定量下限未満値のため算出せず。

2.6.4.4.2　組織分布

2.6.4.4.2.1　ラット定量的全身オートラジオグラフィー（試験 KMR017、KMR004）

（概要表 2.6.5.5.1 及び 2.6.5.5.2）

試験 KMR017（雄 Sprague-Dawley［SD］ラット）及び試験 KMR004（雌雄 Lister Hooded ラット）において、[^{14}C]-オラパリブ投与後の組織内放射能分布を QWBA で検討した。試験 KMR004

では試験 KMR017 より投与放射能量が多く、また雌雄の有色ラットを用いた評価のため、試験 KMR004 で得られた主な組織における放射能濃度を表 14に示す。

雄 Lister Hooded ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与した（試験 KMR004、15 mg/kg）。投与後 1 時間で放射能は体内に広範囲に分布し、この時点で多くの組織が最高濃度を示した。高い濃度は腺組織（副腎、甲状腺、ハーダー腺及び脾臓等）、上部及び下部消化管粘膜、肝臓、膀胱内容物及び腎臓で認められた。脳及び脊髄の放射能濃度は定量下限未満であり、また多くの組織は血液より低い濃度を示した。投与後 4 時間までに、ブドウ膜、前立腺及び精嚢を除く大部分の組織で放射能濃度の減少がみられた。この時点で肝臓及び腎臓中の放射能濃度は減少したが、消化管の一部では放射能濃度の増加がみられた。投与後 1 日では、多くの組織で定量下限未満となったが、消化管の一部、排泄臓器、有色皮膚及びブドウ膜等の少数の組織で低濃度の放射能が認められた。投与後 7 日では、肝臓及びブドウ膜のみで低濃度の放射能が認められた。投与後 28 日では、QWBA で放射能が検出された組織はなかったが、LSC による測定では眼球中に非常に低濃度の放射能が検出された。メラニン含有組織（ブドウ膜、有色皮膚等）への放射能分布は比較的短期間であり、投与後 3 日における濃度は排泄臓器と同程度であった。雌における組織内放射能濃度は、同時点の雄に比べ、多くの組織で高値を示したが、放射能分布の傾向は雌雄で同様であった。雌で高値を示したことは、ラットで血漿中濃度推移に性差が認められた前述の結果と一貫する結果であった。

試験 KMR017 では、雄 SD ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与（15 mg/kg）し、組織内放射能分布を QWBA で検討した。投与放射能量が低かったため、放射能の検出期間は比較的短かったが、試験 KMR004 と同様の結果が得られた。皮膚（非有色）における放射能は、最終評価時点の投与後 48 時間で定量下限をわずかに超える程度であった。

表 14　雌雄 Lister Hooded ラットに[^{14}C]-オラパリブ 15 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（μg eq./g）									
				雄				雌		
	1 時間	4 時間	8 時間	1 日	3 日	7 日	28 日	4 時間	1 日	7 日
副腎皮質	1.30	0.508	0.139	BLQ	0.062	BLQ	BLQ	1.32	0.179	BLQ
血液	1.06	0.317	0.074	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.695	BLQ	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球 [a]	0.778	0.817	0.338	0.247	0.076	0.043	0.021	1.93	0.547	0.046
脂肪（褐色）	0.552	0.125	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.452	0.052	BLQ
ハーダー腺	1.74	0.469	0.084	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.29	0.110	BLQ
腎皮質（内部）	10.2	4.20	1.62	0.401	0.266	BLQ	BLQ	5.86	0.721	BLQ
涙腺（眼窩内部）	1.36	0.320	0.112	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1.44	0.165	BLQ
肝臓	48.7	21.4	6.39	0.969	0.262	0.071	BLQ	36.0	3.92	BLQ
卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.452	0.095	BLQ
前立腺	1.54	7.34	1.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA	NA
皮膚（非有色）	0.865	0.253	0.063	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.578	0.166	BLQ
皮膚（有色）	0.960	0.508	0.225	0.206	0.186	BLQ	BLQ	1.06	0.258	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	1.35	0.495	0.252	0.070	0.076	BLQ	BLQ	0.830	0.214	BLQ
精巣	0.338	0.211	0.136	0.068	BLQ	BLQ	BLQ	NA	NA	NA
胸腺	0.812	0.347	0.205	0.080	BLQ	BLQ	BLQ	0.704	0.249	BLQ
甲状腺	1.36	0.428	0.161	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.856	0.224	BLQ
子宮	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.717	0.126	BLQ
ブドウ膜	2.49	3.07	1.13	0.882	0.232	0.110	BLQ	6.43	2.18	0.172

試験報告書に記載の nmol/g 単位の値を μg eq./g 単位の値に分子量 434.47 を用いて換算した。
n=1
a　右眼球を LSC で測定した。
BLQ 定量下限未満
QWBA による定量下限：雄 0.057 μg eq./g；雌 0.049 μg eq./g
LSC による右眼球の定量下限：0.017 μg eq./g（雌雄）
NA　評価できず。

2.6.4.4.2.2　マウス定量的全身オートラジオグラフィー（試験 KMM016）

（概要表 2.6.5.5.3）

試験 KMM016 で HCT-116 を移植した雌 BALB/c（アルビノ）ヌードマウスに[^{14}C]-オラパリブ（30 mg/kg）を単回経口投与し、組織内放射能分布を QWBA で検討した。主な組織の放射能濃度を表 15に示す。

投与後 6 時間（最初の評価時点）で、最も高い放射能濃度が認められた組織は肝臓、消化管及び消化管内容物（データ示さず）であった。多くの組織の放射能濃度は血液中と同程度であったが、脳、脊髄及び眼球の放射能濃度は定量下限未満であった。腫瘍中の放射能濃度は血液より高かった。投与後 24 時間で大部分の組織の放射能濃度は減少し、最も高い放射能濃度を示した組織は、投与後 6 時間と同じく肝臓、消化管及び消化管内容物であった。投与後 48 時間では、肝臓、腫瘍及び消化管以外の全ての組織で放射能濃度は定量下限未満となった。投与後 96 時間

（最終評価時点）でも肝臓、腫瘍及び消化管の放射能は定量可能で、見かけの半減期は肝臓で 25.7 時間、腫瘍で 36.0 時間であった。腫瘍中放射能濃度は血液中濃度より投与後 6 時間及び 24 時間でそれぞれ 6 倍及び 4 倍高かった。

表 15　HCT-116 腫瘍移植雌 BALB/c マウスに[^{14}C]-オラパリブ 30 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能濃度

組織	放射能濃度（μg eq./g）				
	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
副腎	0.086	0.107	BLQ	BLQ	BLQ
血液	0.053	0.052	BLQ	BLQ	BLQ
脳	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
眼球	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脂肪（褐色）	0.088	0.052	BLQ	BLQ	BLQ
腎臓	0.443	0.131	BLQ	BLQ	BLQ
肝臓	12.9	8.33	4.57	1.51	1.34
膵臓	0.195	0.141	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚	0.059	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	0.443	0.203	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	0.176	NS	BLQ	BLQ	BLQ
腫瘍	0.339	0.208	0.116	0.103	0.053

n=1
BLQ 定量下限未満
QWBA による定量下限：0.041 μg eq./g
NS　採取組織なし

2.6.4.4.3　胎盤移行及び乳汁移行

オラパリブの胎盤移行及び乳汁移行の評価は実施していない。

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　代謝物構造の再評価（試験 ADME_186、ADME_426、BE001071-20、BE000726-40、BE000726-54）

（概要表 2.6.5.9.7）

オラパリブの代謝経路を種々の *in vivo* 及び *in vitro* 試験で評価した。各試験の報告書作成後に代謝物構造を再評価したところ、M11a、M11b、M15、M18 及び M39 は試験報告書に記載の構造から変更が必要となった。M11a、M11b、M15 及び M39 は代謝部位の軽微な変更である。また、M11a 及び M18 は、それぞれ M11b 及び M39 の分析時分解物であり、質量分析計のポジティブイオンモードで分析中にイオン源内で起こる脱水で生成したものと考えられた（試験 ADME_186）。なお、M18 と M39 は同一代謝物であることから、M18 の代謝物番号で再評価の検討を進めた。

再評価で試験 KMX033 に記載した血漿中主代謝物の 1 つ M17 は M18 と記載すべきであった。

さらに、ヒト血漿中の主代謝物 3 種（M12、M15 及び M18）の構造同定のために追加の検討を行った。試験 BE001071-20 では、D0816C00006 試験で採取した血漿及び尿試料を用い、超高速液体クロマトグラフィーーUV 検出ー質量分析（UHPLC-UV-MS）及びプロトン核磁気共鳴（^{1}H-NMR）により M12、M15 及び M18 の同定を試みた。M15 はフルオロベンジル環のメチレン基水酸化体と同定され、試験 BE000726-40 でも確認された。M12 は ^{1}H-NMR では同定できなかった。M18 は ^{1}H-NMR 分析を行う前に分解した。試験 BE000726-40 では M12 及び M15 の合成標品を用いて構造同定を行った。M12 はピペラジン開環体の 3 位水酸化体と同定された。M18 はピペラジン環の水酸化体であることは確認されたが、ピペラジン環の 2 位又は 3 位のどちらの水酸化体かは特定できなかった。試験 BE000726-54 で M18 はピペラジン環の 3 位水酸化体であることが確認された。したがって、M12 は M18 から生成した代謝物と考えられた。

再評価により変更した代謝物構造を表 16に示す。変更後の構造を本概要中に記載したが、再評価以前の試験報告書では変更していない。

表 16　再評価により変更したオラパリブの代謝物構造

代謝物番号	変更前の代謝物構造	変更後の代謝物構造	補足	関連する試験
M11a	フルオロベンジル環の一水酸化体	一酸化+ピペラジン環の脱水素体	代謝部位の特定に至らず。M11b の分析時分解物。質量分析計のポジティブイオンモード分析中に脱水により生成。	KMX032 KMX039 KMX041
M11b	一酸化+フルオロベンジル環の一水酸化体	二酸化体	代謝部位の特定に至らず。	KMX033 KMX041
M12	シクロプロピル基が開裂した水酸化体（又は異性体）	ピペラジン開環体の 3 位水酸化体	変更前の代謝物構造は正しくなかった。	KMX009 KMX032 KMX033 KMX039 KMX041
M15	フルオロベンジル環の一水酸化体又は一酸化体	フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体	代謝部位を特定。	KMX009 KMX032 KMX033 KMX039 KMX041
M17	一酸化体	一酸化体（変更なし）	M17 の構造変更ではなく、M18 を M17 と記載。	KMX033
M18	ピペラジン環の脱水素体	ピペラジン環の 3 位水酸化体	変更前の代謝物構造は分析時分解物。	KMX009 KMX032 KMX033 KMX039 KMX041
M39	一酸化体	M18	M39 は M18 のため本項では試験報告書記載の M39 を削除。	KMX039 KMX041

2.6.4.5.2 *In vitro* 代謝

2.6.4.5.2.1 ヒト肝細胞による代謝（試験 KMX039）

（概要表 2.6.5.10.1）

試験 KMX039 で、[^{14}C]-オラパリブ（20 μM；8.69 μg/mL）を凍結ヒト（男性）肝細胞懸濁液と非特異的 CYP 阻害薬 1-アミノベンゾトリアゾール（ABT；1 mM）の存在及び非存在下で 180 分間インキュベーションした。インキュベーション時間中に試料の一部を採取し、Radio-HPLC 及び HPLC-MS を用いて分析した。この試験系で認められた代謝物を表 17に示す。

表 17　ABT 存在及び非存在下での凍結ヒト肝細胞における[^{14}C]-オラパリブの代謝

代謝物番号	代謝物構造	Radio-HPLC クロマトグラム上の放射能の比率（%）			HPLC-MS で検出した成分	
		-ABT		+ABT	-ABT	+ABT
		0 分	180 分	180 分	180 分	180 分
M3	カルボニルシクロプロピル基の脱離体	ND	0.96	0.92	√	√
M9	ピペラジン環の二水酸化体	ND	0.70	ND	√	√
M11a	一酸化+ピペラジン環の脱水素体	ND	0.72	ND	√	ND
M11b	二酸化体				√	ND
M13	一酸化+ピペラジン環の水酸化体	ND	ND	ND	√	√
M15	フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体	0.54	2.47	0.55	√	√
M16	ピペラジン環の *N, N*-脱エチル体	ND	ND	ND	√	√
M17	一酸化体	ND	ND	ND	√	√
M18	ピペラジン環の 3 位水酸化体	<0.5	2.88	ND	√	√
M40	一酸化体	ND	ND	ND	√	√
オラパリブ	-	97.9	89.0	96.3	√	√

ND　ピーク検出されず。
√　HPLC-MS 分析でピーク検出されたが定量できず。

ABT 非存在下における[^{14}C]-オラパリブの代謝は緩徐であった（オラパリブの比率は 97.9%から 89.0%に減少）。180 分後に Radio-HPLC のクロマトグラム上で放射能の比率が 0.5%以上あった代謝物は 5 種あり、最も多い代謝物でも 2.9%のみであった。他に 4 種の代謝物が検出されたが、HPLC-MS により限定的な構造情報が得られたのみで、定量には至らなかった。ABT 存在下で M3 を除く代謝物の生成が阻害されたことから、これらの代謝物の生成に CYP の関与が示唆された。M3 は *in vivo* 試験でもわずかに検出され（表 22参照）、CYP 以外の代謝酵素により生成すると考えられた。

Radio-HPLC 分析で得られた主な代謝物ピークを HPLC-MS で分析した結果、代謝部位は主にピペラジン環及びフルオロベンジル環であった。M40 以外の全ての代謝物はヒト *in vivo* 試料中で認められた（2.6.4.5.4項参照）。

2.6.4.5.2.2　ヒト肝ミクロソームによる代謝（試験 KMX009、KMX041）

（概要表 2.6.5.10.2 及び 2.6.5.10.3）

試験 KMX009 及び KMX041 では、ヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いてオラパリブのヒト肝薬物代謝酵素を検討した。試験 KMX009 では 3 種の代謝物（MF1、MF2 及び MF3）が認められ、それらは脂肪族酸化体（MF1）、芳香族水酸化体（MF2）及びピペラジン環の脱水素体（MF3）と同定された。試験 KMX039 の結果との比較から、MF2 は M15 であり、MF3 は M18 と考えられた。

試験 KMX041 では HPLC-MS で 3 つの代謝物ピークが検出され、2 つの代謝物の共溶出ピーク（M11a/M11b 及び M15/M16）と M18 であった。

2.6.4.5.3　代謝酵素（試験 KMX009、KMX041）

（概要表 2.6.5.15.1 及び 2.6.5.15.2）

試験 KMX009 及び KMX041 において、HLM 及びヒト代謝酵素発現系を用い、オラパリブの代謝に関与する酵素について検討した。

試験 KMX041 では、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 の阻害抗体の存在及び非存在下で HLM と[^{14}C]-オラパリブをインキュベーションした。また、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 発現系と[^{14}C]-オラパリブをインキュベーションした。これら試験系で 3 つの代謝物ピークが検出され、2 つの代謝物の共溶出ピーク（M11a/M11b 及び M15/M16）と M18 であった（詳細は2.6.4.5.2.1項及び2.6.4.5.4項に記載）。阻害抗体による各溶出ピークへの影響を表 18に、各 CYP 発現系による各溶出ピーク生成量を表 19にまとめた。HLM を用いた検討で、3A4/5 の阻害抗体が各ピークの生成を最も阻害したことから、CYP3A4/5 が主代謝酵素であることが示唆された。CYP1A2、2A6、2C9、2C19 及び 2D6 に対する阻害抗体でもわずかながら代謝物生成への影響が認められた。また、CYP 発現系を用いた検討でも CYP3A4 及び 3A5 がオラパリブの主代謝酵素であることが確認された。M11a/M11b の代謝に関与する CYP 分子種はほぼ CYP3A4 のみであったが、M15/M16 及び M18 の代謝には CYP3A4 及び 3A5 の両方が関与した。他の多くの CYP 分子種でもオラパリブの代謝が認められたが、前述の結果と同じく、代謝の程度はわずかであった。

試験 KMX009 は試験 KMX041 と同様の条件で試験を実施したが、HLM を用いた検討では非特異的 CYP 阻害薬 ABT についても検討し、発現系を用いた検討では CYP1B1 及びヒトフラビン含有モノオキシゲナーゼ 3（FMO3）を追加した。オラパリブ代謝は ABT により広範に阻害されたが、FMO3 による影響はほとんど認められなかった。この他の結果は KMX041 の結果と一致するものであった。

表 18　　ヒト肝ミクロソームにおける[^{14}C]-オラパリブ代謝に及ぼす CYP 阻害抗体の影響

代謝物番号	Radio-HPLC クロマトグラム上の放射能の比率（%）									
	コントロール	抗 1A2	抗 2A6	抗 2B6	抗 2C8	抗 2C9	抗 2C19	抗 2D6	抗 2E1	抗 3A4/5
M11a/b	0.60	0.60	0.51	0.59	0.56	0.49	0.49	0.56	0.59	0.23
M15/M16	3.02	2.74	2.68	2.73	2.60	2.52	2.32	2.47	3.09	1.08
M18	4.42	3.91	4.18	4.09	3.76	3.41	3.75	3.75	4.20	0.97
オラパリブ	86.9	87.1	87.8	87.1	87.7	88.2	87.6	87.2	86.6	93.8

n=2、但しコントロールは n=4
主要なピーク及びオラパリブに関するデータのみを示す。

表 19　　ヒト CYP 発現系における[^{14}C]-オラパリブの代謝

代謝物番号	Radio-HPLC クロマトグラム上の放射能の比率（%）											
	コントロール	1A1	1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5
M11a/b	ND	0.08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.03	1.12	ND
M15/M16	0.71	1.34	0.90	0.64	0.43	0.51	0.68	0.79	0.77	0.80	5.82	5.11
M18	0.45	1.09	0.54	0.51	0.28	0.33	0.53	0.55	0.56	0.59	9.53	22.4
オラパリブ	95.5	93.8	95.2	95.7	95.7	95.8	95.1	95.3	94.8	94.8	73.5	53.6

n=2
主要なピーク及びオラパリブに関するデータのみを示す。
ND　検出されず

2.6.4.5.4　　*In vivo* 代謝

2.6.4.5.4.1　　試験概要

ラット、イヌ及びヒトにおける[^{14}C]-オラパリブの *in vivo* 代謝物試験の概要を表 20に示す。マウスでは評価しなかった。代謝物の定量的分析には Radio-HPLC を用い、定性的分析には HPLC-MS を用いた。

表 20 [^{14}C]-オラパリブの *in vivo* 代謝試験概要

動物種	試験	経路	投与量（mg/kg）		試料	概要表
			雄	雌		
ラット	KKR007	静脈内	1	1	血漿、尿、胆汁	2.6.5.9.1
		経口	5	5	血漿	2.6.5.9.1
ラット	KMR017	経口	15	15	尿、糞	2.6.5.9.2
ラット	KMR027*	経口	15	5	血漿、尿、糞	2.6.5.9.3
イヌ	KMD008	静脈内	1	NA	血漿、尿、糞	2.6.5.9.4
		経口	5	NA	血漿、尿、糞	2.6.5.9.4
ヒト	D0810C00010*	経口	NA	100 mg	血漿、尿、糞便	2.6.5.9.3

NA 該当なし
* 試験 KMR027 及び臨床試験 D0810C00010 の採取試料を用い、試験 KMX032 で代謝物組成を検討した。

2.6.4.5.4.2 血漿中代謝物組成

2.6.4.5.4.2.1 ラット（試験 KMR027、KMX032）

（概要表 2.6.5.9.3）

雄ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与後のプール血漿（投与後 0.5～6 時間）で 4 種のオラパリブ由来成分が定量可能であった（表 21及び図 1）。最も存在比が大きい成分はオラパリブであり（血漿中総放射能量の 70%）、残りの 3 種（それぞれ血漿中総放射能量の 8～12%）は M12、M15 及び M18 であった。更に 6 種の微量代謝物が HPLC-MS で検出されたが、定量には至らなかった。雌ラットのプール血漿（投与後 0.5～6 時間）では、オラパリブのみが定量可能であった（表 21）が、HPLC-MS で 6 種の微量代謝物が検出された。

ラット血漿中放射能の代謝物組成に性差が認められ、雄の方が経口投与後の代謝の程度が大きいことが示唆された。ラットでオラパリブの血漿中濃度推移に性差が認められたこと一致する結果であった。

2.6.4.5.4.2.2 ラット（試験 KKR007）

（概要表 2.6.5.9.1）

雄ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内投与したとき、オラパリブは投与後 15 分の血漿中放射能量の 84%であり、投与後 1 時間（45%）及び 4 時間（23%）の血漿中でも存在比が大きかった。投与後 4 時間の血漿には他に 5 種の代謝物が認められ、これらは血漿中放射能量のそれぞれ 3～25%であった。雌ラットでは、オラパリブは投与後 15 分及び 4 時間の血漿中放射能量のそれぞれ 94%及び 93%であった。投与後 4 時間の血漿中に 3 種の代謝物が認められ、血漿中放射能量のそれぞれ 0.7～2%であった。

経口及び静脈内投与後の血漿中の代謝物組成は同じであったが、雄ラットに経口投与後の初回採取時点（投与後 30 分）でのオラパリブの血漿中放射能比は 65%であり、静脈内投与後に比べて少なかった。これらの結果は試験 KMR027 の結果と一致した。

2.6.4.5.4.2.3 イヌ（試験 KMD008）

（概要表 2.6.5.9.4）

雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内投与したとき、投与後 1 時間及び 4 時間でオラパリブは血漿中放射能量のそれぞれ 87%及び 86%であった。単回経口投与したとき、投与後 1 時間及び 8 時間でオラパリブは血漿中放射能量のそれぞれ 91%及び 86%であった（表 21）。代謝物の定量及び同定は実施しなかった。

2.6.4.5.4.2.4 ヒト（試験 D0810C00010、KMX032）

（概要表 2.6.5.9.3）

女性の固形癌患者に[^{14}C]-オラパリブ 100 mg を単回経口投与し、投与後 0～12 時間のプール血漿を分析した結果、血漿中放射能の主成分はオラパリブであった（血漿中放射能量の 70%）。血漿中の主代謝物は M12、M15 及び M18 であり、血漿中放射能量のそれぞれ 9～14%であった（表 21）。雄ラットの血漿中主代謝物も同じであった（図 1）。HPLC-MS でこの他に 20 種の代謝物が検出されたが、定量できなかった。この 20 種のうち 14 種はラット及びイヌの血漿中では認められなかったが、13 種はラット尿又は糞中の少なくとも一方で認められた。

表 21 ラット、イヌ及びヒトに[^{14}C]-オラパリブを単回経口又は静脈内投与したときの血漿中代謝物組成

代謝物番号	代謝物構造	血漿中放射能量の比率（%）						
		ラット（経口）		イヌ（静脈内）		イヌ（経口）		ヒト（経口）
		雄	雌	雄		雄		女性
		プール	プール	1 時間	4 時間	1 時間	8 時間	プール
M12	ピペラジン開環体の 3 位水酸化体	12.3	√	NI	NI	NI	NI	9.3
M15	フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体	9.4	√	NI	NI	NI	NI	10.3
M18	ピペラジン環の 3 位水酸化体	7.9	ND	NI	NI	NI	NI	13.7
オラパリブ	-	70.4	100	86.6	86.4	90.9	85.8	70.0

NI 同定作業は実施していない（定量的・定性的評価せず）。
ND HPLC-MS で検出されず。
√ HPLC-MS で検出されたが、Radio-HPLC では定量できず。
ラット試験 KMR027 及び臨床試験 D0810C00010 で得られた試料を試験 KMX032 で分析した結果、及びイヌ試験 KMD008 の結果を示す。ラット試験 KKR007 については十分な分析が実施されていないため表に含めていない。また、HPLC-MS のみで検出された代謝物も表から除外した。

2.6.4.5.4.3 排泄物中代謝物組成

2.6.4.5.4.3.1 ラット（試験 KKR007）

（概要表 2.6.5.9.1）

胆管カニューレを施した雌雄ラットに[^{14}C]-オラパリブ（1 mg/kg）を単回静脈内投与し（試験 KKR007）、得られた胆汁及び尿試料を用いて代謝物組成の検討を行なった。投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は投与放射能量の 76%（雄）及び 18%（雌）であり、尿中排泄率は 17%（雄）及び 41%（雌）であった（2.6.4.6.1.1項参照）。

投与後 0～2 時間の胆汁中でオラパリブは胆汁中放射能量の 1%未満（雄）及び 11%未満（雌）であった。胆汁試料から 7 種の代謝物が検出され、雌雄で同種類の代謝物が認められたが、量的には差異が認められた。投与後 0～24 時間の尿中のオラパリブは尿中放射能量の 51%（雄）及び 85%（雌）であり、投与放射能量の 8.4%及び 33%に相当した。他に尿中で定量可能であったのは 1 種の微量代謝物のみで、投与放射能量の 1.9%以下であった。代謝物は主に酸化によるものと考えられた。この試験で認められたラットにおける性差は、他の試験で認められた血漿中濃度推移及び血漿中代謝物組成の性差と一致するものと考えられた。

2.6.4.5.4.3.2 ラット（試験 KMR027、KMX032）

（概要表 2.6.5.9.3）

雌雄ラットに[^{14}C]-オラパリブ（雄：15 mg/kg、雌：5 mg/kg）を単回経口投与し（試験 KMR027）、採取した尿及び糞試料を用いて代謝物組成の検討を行なった（試験 KMX032）。この試験で投与後 168 時間までの糞中排泄率は投与放射能量の 89%（雄）及び 73%（雌）であり、尿中排泄率は 8%（雄）及び 23%（雌）であった（2.6.4.6.1.1項参照）。

雌雄ともに糞中放射能は主にオラパリブであり、投与放射能量の 20%（雄）及び 38%（雌）であった。他に 21 種（雄）及び 14 種（雌）の代謝物が検出され、このうち投与放射能量の 1%以上であった代謝物は雄で 11 種、雌で 8 種であった。雄の糞中代謝物は、多い順から M12、M15、M23、M9 及び M18 であり、それぞれ投与放射能量の 4～17%であった。雌では M12、M15、M18 及び M9 の順に多かった（投与放射能量のそれぞれ 3～17%）。

雌雄の尿中放射能も主にオラパリブであり、投与放射能量の 4%（雄）及び 21%（雌）であった。雄では 22 種の代謝物が Radio-HPLC で定量可能な量で検出され、HPLC-MS のみで検出された代謝物は 3 種あった。雌では 11 種の代謝物が Radio-HPLC で定量可能な量で検出され、HPLC-MS のみで検出された代謝物は 9 種あった。尿中代謝物は雌雄ともに M15 が最も多く、投与放射能量の 1.1%（雄）及び 0.4%（雌）であった。尿中代謝物組成は雌雄でわずかに異なり、合計 29 種の代謝物が Radio-HPLC 又は HPLC-MS で検出された。

ラット雌雄間で代謝物の生成量は顕著に異なったが、代謝物の種類は同様であった。Radio-HPLC により分析した代謝物組成を表 22示す。

2.6.4.5.4.3.3 ラット（試験 KMR017）

（概要表 2.6.5.9.2）

雌雄ラットに[^{14}C]-オラパリブ（15 mg/kg）を単回経口投与し、採取した尿及び糞試料から代謝物組成を検討した。投与後 120 時間までの糞中排泄率は投与放射能量の 87%（雄）及び 65%（雌）であり、尿中排泄率は 11%（雄）及び 29%（雌）であった（2.6.4.6.1.1項参照）。

糞中（投与後 0～48 時間）の放射能を分析した結果、オラパリブは投与放射能量の 21%（雄）及び 27%（雌）であった。雌雄の糞中にはいずれも 8 種の代謝物が認められ、最も多い代謝物は一酸化体であり、投与放射能量の 21%（雄）及び 13%（雌）であった。次いで未同定の代謝物が 15%（雄）及び 12%（雌）認められた。糞中代謝物の多くは同定できなかった。

投与後 0～24 時間の尿中ではオラパリブが最も多く、投与放射能量の 5%（雄）及び 23%（雌）であった。雌雄ともに他に 12 種の代謝物が認められ、最も多い代謝物は一酸化体であり、投与放射能量の 3%未満（雄）及び 2%未満（雌）であった。尿中代謝物の多くも同定できなかった。

2.6.4.5.4.3.4 イヌ（試験 KMD008）

（概要表 2.6.5.9.4）

雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを静脈内（1 mg/kg）及び経口（5 mg/kg）投与し、採取した尿及び糞試料から代謝物組成を検討した。この試験で投与後 168 時間までの糞中排泄率は投与放射能量の 78%（静脈内）及び 78%（経口）であり、尿中排泄率は 23%（静脈内）及び 15%（経口）であった（2.6.4.6.1.2項参照）。

糞中（投与後 0～24 時間）の放射能を分析した結果、オラパリブが最も多く、投与放射能量の 17%（静脈内）及び 31%（経口）であった。4 種の代謝物が定量可能であり、それぞれ投与放射能量の 9～12%（静脈内）及び 4～7%（経口）であった。投与経路による代謝物組成の違いは、経口吸収が完全でないことを反映したものと考えられた。

投与後 0～12 時間の尿中でもオラパリブが最も多く、投与放射能量の 10%（静脈内）及び 5%（経口）であった。3 種の代謝物が定量可能であり、いずれの代謝物も投与放射能量の 3%未満（静脈内）及び 2%未満（経口）であった。

イヌにおける代謝物組成をラット又はヒトと正確に比較することは困難であった。

2.6.4.5.4.3.5 ヒト（試験 D0810C00010、KMX032）

（概要表 2.6.5.9.3）

女性の固形癌患者に[^{14}C]-オラパリブを 100 mg 単回経口投与し（D0810C00010 試験）、採取した尿及び糞便試料から代謝物組成を検討した（試験 KMX032）。投与後 7 日間で尿及び糞便中に投与放射能量の 86%が回収された（尿中 44%、糞便中 42%）。

尿試料を患者毎に分析した結果、37 種の代謝物が確認され、うち 18 種は Radio-HPLC で定量可能であった。尿中放射能でオラパリブの存在比が最も大きく、投与放射能量の 14.6%（個別値の範囲：10～19%）であった。最も多い代謝物分は M15 であり、投与放射能量の 6.1%（個別値の範囲 4～8%）であった。他の代謝物は投与放射能量の 2.3%以下であった。ヒト尿中の 4 種の代謝物 M8、M10、M20 及び M35 は、ラット尿及び糞中で検出されなかったが、いずれもヒト尿中で投与放射能量の 1%未満であった。

糞便試料を患者毎に分析した結果、20 種以上の放射能ピークが認められ、オラパリブは投与放射能量の 5.7%（個別値の範囲：1%未満～14%）であった。最も多い代謝物は M15 であり、投与放射能量の 4.8%（個別値の範囲：1%未満～8%）であった。他に比較的多い代謝物として、M9（投与放射能量の 2.3%[個別値：6%未満]）、M12（投与放射能量の 3.5% [個別値：6%以下]）、M23（投与放射能量の 2.6%[個別値：6%以下]）及び M28（投与放射能量の 2.3% [個別値：6%以下]）が認められた。約 10 種の代謝物は HPLC-MS のみで検出され、定量はできなかった。ヒト糞便中の 4 種の代謝物 M20、M34、M35 及び M36 は、ラット糞中では検出されなかったが、いずれも投与放射能量の 1%未満であった。M34 はラット尿中でわずかに検出された。

Radio-HPLC により分析した代謝物組成を表 22に示す。

2.6.4.5.4.3.6 その他の試験

（概要表 2.6.5.9.6）

試験 KMX033 でヒト血漿中の代謝物組成について検討した。ヒト血漿は 2 種類のオラパリブ製剤（[redacted]カプセル剤及び錠剤）を反復経口投与した D0810C00024 試験で採取した血漿試

料を用いた。この臨床試験では非標識のオラパリブを用いたため HPLC-MS のみの分析となり、測定感度は限定的であった。

カプセル剤及び錠剤投与後の血漿中代謝物組成に定性的な差異は認められなかった。しかしながら、この試験で確認された血漿中代謝物は 9 種であり、放射能標識体を用いた検討（試験 KMX032）で確認された 23 種より少なかった。

血漿中の主代謝物は M18 であった。また、血漿中代謝物として M38 が新たに検出され、試験 KMX032 の結果を再評価した結果、M38 はヒト及びラット両方の血漿中に低い濃度で認められた。

表 22　　ヒト及びラット尿糞中の代謝物の比較

代謝物番号	代謝物構造	尿中放射能比率（%）			糞中放射能比率（%）		
		ヒト	ラット		ヒト	ラット	
			雄	雌		雄	雌
M3	カルボニルシクロプロピル基の脱離体	1.6	0.1	0.1	√	1.4	1.0
M4a	一酸化+ピペラジン環の脱水素体	2.3	0.3	ND	ND	ND	ND
M4b	フルオロベンゼン環とピペラジン環の水酸化体	2.3	0.3	√	ND	ND	ND
M5	M3 の *N*-硫酸抱合体	√	ND	<0.1	√	√	1.6
M7b	ピペラジン環の水酸化体	1.7	0.2	0.2	ND	ND	ND
M7c	未同定	1.7	0.2	0.2	ND	ND	ND
M8	シクロプロピル基の水酸化+ピペラジン環の水酸化+O-グルクロン酸抱合体	0.5	ND	ND	ND	ND	ND
M9	ピペラジン環の二水酸化体	2.1	0.3	0.2	2.3	8.4	2.9
M11a*	一酸化+ピペラジン環の脱水素体	√	<0.1	√	√	√	√
M11b	二酸化体	√	<0.1	ND	ND	√	√
M12	ピペラジン開環体の 3 位水酸化体	1.7	0.3	0.3	3.5	17.3	16.7
M13	一酸化+ピペラジン環の水酸化体	1.4	<0.1	√	√	0.9	√
M15	フルオロベンジル環のメチレン基水酸化体	6.1	1.1	0.4	4.8	12.6	6.0
M16	ピペラジン環の *N, N*-脱エチル体	0.5	0.1	0.1	0.7	0.9	0.4
M17	一酸化体	√	ND	0.2	ND	2.0	1.2
M18	ピペラジン環の 3 位水酸化体	1.4	0.1	0.2	ND	3.6	3.4
M19	未同定	√	<0.1	ND	√	√	ND
M21	未同定	√	<0.1	ND	ND	ND	ND
M22	一酸化+ピペラジン環の脱水素体	√	<0.1	ND	ND	√	ND
M23	フルオロベンゼン環の二水酸化体	0.9	0.1	√	2.6	10.6	1.3
M25	二酸化体	√	√	ND	√	2.1	√
M26	未同定	√	ND	ND	ND	1.1	ND
M27	一酸化+シクロプロピル基の開裂した水酸化体	√	ND	ND	ND	1.3	ND
M28	一酸化+ピペラジン環の二水酸化体	1.6	0.13	ND	2.3	1.4	ND
M29	未同定	1.0	<0.1	√	√	0.5	ND
M30	一酸化+シクロプロピル基の開裂した水酸化体	√	ND	ND	√	0.5	ND
M32	未同定	√	<0.1	√	ND	ND	ND
M33	未同定	1.7	0.2	ND	ND	ND	ND
M34	M16 の脱水素体	√	0.1	ND	√	ND	ND
オラパリブ	-	14.6	4.3	20.5	5.7	20.0	38.4

√　Radio-HPLC で定量可能であった試料が半数未満の代謝物又は HPLC-MS でのみ検出された代謝物

*　　質量分析時に M11b から生成
ND　Radio-HPLC 及び HPLC-MS で検出されず。
ラット試験 KMR027 及び臨床試験 D0810C00010 で採取した試料を試験 KMX032 で分析した。
表には 1 種以上の試料で定量値が得られた代謝物のみ示す。

2.6.4.5.5　　*In vitro* 及び *in vivo* 代謝物組成の比較

マウス、ラット又はイヌの肝細胞を用いた検討は実施しなかった。ヒト肝細胞を用いた[^{14}C]-オラパリブの *in vitro* 代謝では、代謝はわずかであったため、代謝物分析は限定的であった。ヒト血漿中で検出された 3 種の主代謝物のうち、M15 及び M18 はヒト肝細胞を用いた代謝試験でも認められたが、M12 は生成しなかった。ヒト肝ミクロソームを用いた試験でも M15 及び M18 は認められたが、M12 は認められなかった。したがって、M12 は肝以外の代謝経路で生成する、又は肝酵素で生成するが上記の *in vitro* 試験系では不安定であると考えられた。ヒト肝細胞を用いた検討で定量可能であった他の代謝物（M3、M9 及び M11a/b）はいずれもヒト尿中と糞便中の両方、又はいずれか一方で認められた。ヒト排泄物中に検出された多くの微量代謝物はヒト肝細胞を用いた検討では検出されなかった。

2.6.4.5.6　　代謝経路

（概要表 2.6.5.11）

ラット及びヒトにおける *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、オラパリブの代謝は主に第 I 相反応によるものと考えられた。酸化反応（酸化又は水酸化）を含む経路で代謝されるが、質量分析計による正確な代謝部位の特定が困難な代謝物が多かった。主な代謝部位はピペラジン環及びフルオロベンジル環であった。ヒト及びラット血漿中の主代謝物のうち M15 及び M18 はそれぞれフルオロベンジル環及びピペラジン環から 1 回の酸化反応で生成した代謝物であった。M12 はピペラジン環の水酸化を経由した代謝物と考えられた。ヒト尿中の主代謝物（M15）は 1 回の酸化反応による代謝物であったが、ヒト糞便中の主代謝物（M12、M15、M23 及び M28）は、1 回又は 2 回の酸化／水酸化反応による代謝物であった。血漿及び排泄物中に存在した多くの微量代謝物は前述の代謝経路の組み合わせにより生成したと考えられた。ヒト及びラット血漿中代謝物を図 1に要約した。

3 種の代謝物（M2、M5 及び M8）の生成には第 II 相反応も関与していたが、いずれも非常に微量であった（ヒト尿及び糞便中では投与放射能量の 0.5%以下で、ヒト血漿中では定量できず）。いずれの代謝物も第 I 相の酸化反応後に第 II 相の抱合反応を受けたものと考えられた。

イヌにおけるオラパリブの代謝物データは限定的で、ヒト及びラットの結果との比較検討はできなかった。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 排泄経路及び排泄率（試験 KKR007、KMR017、KMR027、KMD008）

ラット及びイヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの放射能の回収率を表23に示す。

表 23 ラット及びイヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの放射能回収率

動物種（性）	試験	採取時間（時間）	投与経路（例数）	投与量（mg/kg）	回収率（投与放射能量に対する%）						
					糞	尿	胆汁	屍体	呼気	ケージ洗浄液	合計
ラット（雄）	KKR007	48	静脈内（4）	1	8.8	17.1	75.7	1.4	NS	2.2	105
ラット（雌）	KKR007	48	静脈内（5）	1	28.6	41.0	18.2	2.4	NS	10.6	101
ラット（雄）	KMR017	120	経口（2）	15	86.9	11.4	NS	0.2	0.0	0.4	98.9
ラット（雌）	KMR017	120	経口（2）	15	64.9	29.1	NS	0.3	0.0	1.4	95.6
ラット（雄）	KMR027	168	経口（3）	15	88.7	7.8	NS	0.1	NS	0.6	97.2
ラット（雌）	KMR027	168	経口（3）	5	73.0	23.2	NS	0.1	NS	2.0	98.4
イヌ（雄）	KMD008	168	静脈内（3）	1	77.8	23.4	NS	NS	NS	1.8*	103
イヌ（雄）	KMD008	168	経口（3）	5	78.4	15.0	NS	NS	NS	1.4*	95.1

平均値
* ケージの残渣及び洗浄液を含む
NS 採取なし
試験 KKR007 では胆管カニューレを施した Han Wistar ラットを使用
試験 KMR027 では Han Wistar ラットを使用
試験 KMR017 では SD ラットを使用
試験 KMD008 ではビーグル犬を使用

2.6.4.6.1.1 ラットにおける排泄（試験 KMR017、KMR027、KKR007）

（概要表 2.6.5.13.1）

ラットにおける排泄試験を 3 試験実施し、表 23に要約した。試験 KMR017 及び KMR027 では異なる系統の雌雄ラット（それぞれ SD 及び Han Wistar）を用いて[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したが、系統による違いは認められず、両試験で同様の結果が得られた。雌雄ともに糞中排泄が主排泄経路であり、糞中排泄率は雄（87～89%）の方が雌（65～73%）より高かった。尿中排泄率はこれに対応し、雄（8～11%）の方が雌（23～29%）より低かった。経口投与後の排泄は雌

雄とも速やかで（48 時間以内に 94%以上排泄）、投与後 5 日以内にほぼ完全に排泄された（96～99%）。屍体には微量の放射能が残存するのみであった（0.3%以下）。試験 KMR017 で呼気中に放射能は認められず、^{14}C の標識位置は代謝的に安定であることが確認された。

試験 KKR007 では、胆管カニューレを施した雌雄 Han Wistar ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内投与（1 mg/kg）し、投与後 48 時間までの胆汁及び尿糞中への放射能排泄を測定した。経口投与と同様に静脈内投与でも排泄経路の性差が認められた。静脈内投与後、胆汁中排泄率は雄で投与放射能量の 76%、雌で 18%であり、雄では胆汁が主な排泄経路であった。糞中排泄率は雄（9%）の方が雌（29%）より低かった。静脈内投与時の尿中排泄率は雄（17%）の方が雌（41%）より低かった。静脈内投与時の尿中排泄率は雌雄とも経口投与時より高かったが、これはラット経口投与時にバイオアベイラビリティが低いことを反映したものと考えられた。

2.6.4.6.1.2 イヌにおける排泄（試験 KMD008）

（概要表 2.6.5.13.2）

雄イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内（1 mg/kg）及び経口（5 mg/kg）投与したとき、糞中に投与放射能の大部分が排泄された（静脈内 78%及び経口 79%）。尿中排泄率（静脈内 23%及び経口 15%）の比較により経口吸収（64%）が完全ではないことが示唆された。放射能回収率はほぼ完全で、排泄は速やかであった（両投与経路とも尿糞中排泄率は 48 時間以内に 91%超）。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 薬物相互作用の評価

オラパリブが相互作用薬となる可能性を *in vitro* で評価した。オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した臨床試験からヒトにおける定常状態における最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）の幾何平均値は 9.13 μg/mL（21.0 μM）であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.6 項参照）。この濃度はヒト血漿蛋白結合率が非線形を示す濃度範囲内にあったため、これに近いオラパリブ濃度（10 μg/mL [23.0 μM]）のヒト血漿蛋白非結合率（18.1%）を用いて非結合形 $C_{ss,max}$（1.65 μg/mL [3.80 μM]）を算出した。

薬物相互作用の検討に関する欧州医薬品庁ガイドライン（EMA 2013）、米国食品医薬品局ガイダンス草案（FDA 2012）及び厚生労働省ガイドライン最終案（MHLW 2014b）に記載の基準に照らし、*in vitro* 薬物相互作用試験の結果を評価した。用量 300 mg で溶解度及びバイオアベイラビリティが完全と仮定し、表 24に示す次のパラメータを算出した：消化管内の最高濃度（$[I_2]$又は$[I]_g$）、門脈血漿中最高濃度（$[I_{in\ max}]$）、非結合形の門脈血漿中最高濃度（$[I_{in\ free}]$）、非結合形 C_{max} の 50 倍値及び及び$[I_{in\ free}]$の 25 倍値。なお、$[I_{in\ max}]$（67.0 μM；29.1 μg/mL）は蛋白結合率が非線形を示す濃度範囲にあり、高い方の非結合率（40 μg/mL で 29.8%、2.6.4.4.1項参照）を用いて$[I_{in\ free}]$を算出した。

表 24　薬物相互作用の評価に用いたパラメータ

投与量	非結合率	$C_{ss,max}$		非結合形 $C_{ss,max}$		$[I_{in\ max}]$	$[I_{in\ free}]$		$[I_2]$又は$[I]_g$	
(mg)	(%)	(μg/mL)	(μM)		50 倍値	(μM)		25 倍値		x 0.1
				(μM)	(μM)		(μM)	(μM)	(μM)	(μM)
300	18.1	9.13	21.0	3.80	190	67.0	20.0	500	2762	276

$[I_2]$又は$[I]_g$ 消化管内の最高濃度（投与量 300 mg／消化管液 250 mL で算出）
$[I_{in\ max}]$　門脈血漿中最高濃度
$[I_{in\ free}]$　非結合形の門脈血漿中最高濃度（非結合率 29.8%で算出）

2.6.4.7.2　CYP 阻害

2.6.4.7.2.1　直接的 CYP 阻害作用（試験 KMX001、ADME-AZS-Wave3-140725）

（概要表 2.6.5.15.3 及び 2.6.5.15.11）

オラパリブの CYP に対する直接的な阻害作用を *in vitro* で検討した。試験 KMX001 では、オラパリブ（0.1～100 μM）を HLM 及び各種 CYP の典型基質とインキュベーションし、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5 による代謝で生成する特異的な代謝物を測定した。オラパリブ濃度 100 μM で CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2D6 又は 2E1 に対する明らかな直接的阻害作用は認められなかった。CYP3A4/5 の基質であるミダゾラム及びテストステロンについては、オラパリブ濃度 100 μM で 6β-ヒドロキシテストステロン及びミダゾラム 1'-水酸化体の生成がそれぞれ 30%及び 46%阻害された。これより弱い阻害作用が CYP2C9（22%）及び CYP2C19（26%）に認められた。いずれの阻害率も 50%未満であったため、IC_{50} 値は 100 μM 超であり、阻害定数（K_i）値は算出できなかった。

試験 ADME-AZS-Wave3-140725 では、オラパリブの CYP3A4/5 に対する直接的阻害作用を追加で検討した。オラパリブ濃度 17～500 μM で試験 KMX001 に従った試験方法で検討し、ミダゾラム 1'-水酸化体の生成のみを酵素活性の指標とした。オラパリブの CYP3A4/5 に対する IC_{50} 値は 119 μM であり、競合阻害と仮定し、K_i 値は 59.5 μM と算出された。

CYP3A4/5 に対する K_i 値（59.5 μM）は非結合形 C_{max} の 50 倍値（190 μM）より低いため、オラパリブは肝の CYP3A4/5 を阻害する可能性が示唆された（EMA 2013の基準）。また、FDA 2012及びMHLW 2014bに記載の式（R＝1+[I]/Ki）に表 24に示した値（[I]=21.0 μM、Ki=59.5 μM）を用いて算出した値は、カットオフ基準の 1.1 より大きく、肝の CYP3A4/5 を阻害する可能性が示唆された。

小腸の CYP3A4/5 も同様に、EMA 2013の基準（$K_i \leq 0.1x\ [I_2]$）、FDA 2012及びMHLW 2014bの基準（$R=1+[I]_g/\ Ki > 11$）でカットオフ基準より大きい値が算出され、オラパリブは小腸の CYP3A4/5 を阻害する可能性が示唆された。

2.6.4.7.2.2　時間依存的 CYP 阻害作用（試験 KMX001、KMX002、ADME-AZS-Wave4-131106、1404083）

（概要表 2.6.5.15.3、2.6.5.15.4、2.6.5.15.11 及び 2.6.5.15.12）

試験 KMX001 では、オラパリブの CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5（ミダゾラム及びテストステロン）に対する時間依存的阻害作用を *in vitro* で検討した。オラパリブ 1 濃度（10.0 μM）のみで検討した。10.0 μM は臨床における C_{max} の非結合形濃度（3.80 μM）より高く、$[I_{in\ free}]$（21.0 μM）に近い値である。CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 への阻害作用は認められず、CYP3A4/5 でわずかな阻害作用（21%以下）が認められた。CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 については直接的阻害試験（2.6.4.7.2.1項参照）でも阻害作用が軽微もしくは全くなかったこともあり、これら CYP に対する時間依存的阻害作用は生じないと考えられた。

試験 ADME-AZS-Wave4-131106 では、オラパリブ濃度 2～200 μM で CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用を検討した。試験条件は直接的阻害作用を検討した試験に準じ、基質にミダゾラムを用いた。この検討でオラパリブの k_{inact} 及び K_I はそれぞれ 0.0675 min^{-1} 及び 72.2 μM と算出された。薬物相互作用ガイドライン／ガイダンス（EMA 2013、FDA 2012及びMHLW 2014b）に従い、オラパリブの CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用が併用薬の曝露量に及ぼす影響を評価した。

$R= (k_{obs}+k_{deg}) / k_{deg}$、ただし、$k_{obs}= k_{inact}\times[I] / (K_I+[I])$
[I]：C_{max}（結合形濃度＋非結合形濃度）、あるいは$[I]_g$：投与量／250 mL
K_I：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_{inact}：最大不活性化速度定数
k_{deg}：酵素の分解速度定数、k_{obs}：見かけの不活性化速度定数

EMA 2013では R 値≥1.25、FDA 2012及びMHLW 2014bでは R 値>1.1 の場合、臨床で時間依存的阻害作用が生じる可能性があるとされ、オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、肝及び小腸の CYP3A4/5 の時間依存的阻害により、併用薬の曝露量に影響する可能性がある。

なお、オラパリブの CYP 誘導能を検討した *in vitro* 試験（試験 KMX002）では、テストステロン 6β-水酸化活性（CYP3A4/5）はオラパリブの濃度依存的に減少し（0.5 倍まで減少）、また試験 1404083 でも、3 人中 1 人から得られたヒト肝細胞でテストステロン 6β-水酸化活性は濃度依存的に減少した（同じインキュベーション後に CYP3A4/5 の mRNA は増加）。これら *in vitro* 試験でも CYP3A4/5 の時間依存的阻害が示唆された（2.6.4.7.3項参照）。

2.6.4.7.3　CYP 誘導（試験 KMX002、1404083）

（概要表 2.6.5.15.4 及び 2.6.5.15.12）

各 CYP 分子種に対するオラパリブの誘導作用を 2 試験で検討した。

試験 KMX002 では、3 人のドナー由来の新鮮なヒト肝細胞を用い、CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4/5 に対する誘導作用をオラパリブ濃度 0.3～30 μM で検討した。各 CYP 分子種の典型的な誘導薬を陽性対照とし、酵素活性を指標にオラパリブの誘導作用を評価した（表 25）。CYP1A2 及び 3A4/5 に対する誘導作用は認められなかった。CYP2B6 の酵素活性はオラパリブ濃度依存的にわずかに増加したが、最高濃度（30 μM）でも陽性対照の 40%未満の増加であった。このオラパリブ濃度は非結合形 C_{max} の 50 倍値（190 μM）より低いが、$[I_{in\ free}]$（21.0 μM）より高かった。CYP2C9 に対する誘導作用は 1 人のドナー由来の肝細胞のみでわずかに認められ、CYP2C19 に対する誘導作用はわずかながら全ての肝細胞で認められた。誘導の程度がわずかであることから、臨床的に意味のある影響が生じる可能性は低いと考えられた。

CYP3A4/5 に関しては、オラパリブ濃度に依存してテストステロン 6β-水酸化活性はわずかに低下した。これはオラパリブが CYP3A4/5 を時間依存的に阻害したためと考えられた（2.6.4.7.2.2項参照）。

表 25　　ヒト肝細胞におけるオラパリブ（30 μM）の CYP 誘導作用

ドナー	試験試料	濃度	酵素活性の誘導率（%陽性対照）				
		（μM）	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
1	オラパリブ	30	1.0（0.0）	3.2（33.8）	1.3（42.4）	1.4（27.0）	0.6（0.0）
	陽性対照		19.1	14.1	1.8	2.4	6.1
2	オラパリブ	30	0.4（0.0）	1.9（27.4）	0.9（0.0）	1.3（22.1）	0.5（0.0）
	陽性対照		15.5	5.7	1.3	2.1	5.2
3	オラパリブ	30	1.2（1.2）	2.7（39.9）	0.7（0.0）	1.3（6.0）	0.8（0.0）
	陽性対照		16.2	7.2	1.1	6.4	4.6

陽性対照インキュベーション：CYP1A2–オメプラゾール（30 μM）；CYP2B6–フェノバルビタール（1 mM）；CYP2C9–リファンピシン（30 μM）；CYP2C19–リファンピシン（50 μM）；CYP3A4–リファンピシン（50 μM）

試験 1404083 では、3 人のドナー由来の凍結ヒト肝細胞を用い、より広い濃度範囲で CYP1A1/2、2B6 及び 3A4/5 に対する誘導作用を検討した。試験開始に当たり、オラパリブの細胞毒性を評価した結果、133 μM で明らかな細胞毒性、400 μM で強い細胞毒性が認められた。

オラパリブ（0.061～133 μM）と肝細胞を 48 時間インキュベーションし、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 発現量を測定して誘導作用を評価した。また、酵素活性の測定から CYP1A1/2、2B6 及び 3A4/5 の誘導作用を評価した。陽性対照にはオメプラゾール（CYP1A1/2）、フェノバルビタール（CYP2B6）及びリファンピシン（CYP3A4/5）を用いた。試験結果を表 26に示す。

表 26　　ヒト肝細胞におけるオラパリブ（0.061～133 μM）の CYP 誘導作用

CYP 分子種	測定対象	ドナー	オラパリブ				陽性対照		
			EC_{50} [a]（μM）	E_{max} [b]	陽性対照に対する% [c]	F2 [d]（μM）	EC_{50} [a]（μM）	E_{max} [b]	F2 [d]（μM）
CYP1A2	mRNA	373	2.6 ± 0.81	2.7 ± 0.26	0.94	2.8	NC	>182	NC
CYP1A1/2	酵素活性		NI	NI	NI	NI	NC	>23	NC
CYP2B6	mRNA	373	NC	>6.1	57	13	NC	>10	NC
CYP2B6	酵素活性		NC	>2.4	41	NC	NC	>4.4	NC
CYP3A4	mRNA	354	NC	>65	18	5.6	NC	>364	NC
CYP3A4/5	酵素活性		NI	NI	NI	NI	NC	>8.5	0.26

肝細胞はドナー毎に調製し、各 CYP 分子種で mRNA が最も増加した肝細胞で得られたデータを示す。酵素活性及び陽性対照のデータは同じドナーの肝細胞から得られたデータを示す。
結果は 3 測定の平均である。
NI　誘導せず
NC　算出せず
a　EC_{50}：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
b　E_{max}：最大誘導作用
c　陽性対照に対する%：（オラパリブの平均 E_{max} / 陽性対照の平均 E_{max}）×100 で算出
d　F2：ベースラインから mRNA 発現量を 2 倍に誘導する濃度

CYP1A2 に非常に弱い誘導作用が認められた。3 人中 1 人のドナー由来の肝細胞でオラパリブ濃度に依存した mRNA の増加が認められたが、mRNA の増加は 15 μM（細胞毒性はこれより高い濃度で発現）で 3 倍未満であり、陽性対照の最大値に比べると 1%未満であった。しかしながら、最大効果の 50%の効果をもたらす濃度（EC_{50}）が 3 μM 未満であり、また mRNA 発現量を 2

倍に誘導する濃度（F2）も 3 μM 未満であった。そのため、CYP1A2 誘導の可能性はあるものの、酵素活性の増加は認められず、臨床的影響は小さいと考えられた。

CYP2B6 の mRNA は、検討した全てのドナー由来の肝細胞でオラパリブ濃度依存的に増加し、mRNA が最も増加した肝細胞では、最大誘導作用（E_{max}）は 6.1 倍超、陽性対照に対する%は 57%、F2 値は 13 μM であった。酵素活性の増加率は mRNA の増加率より小さかった。F2 値は$[I_{in\ free}]$及び非結合形 C_{max} の 50 倍値より低く、CYP2B6 誘導は臨床的に影響する可能性が示唆された。

CYP3A4 の mRNA は、検討した全てのドナー由来の肝細胞でオラパリブ濃度依存的に顕著に増加し、mRNA が最も増加した肝細胞で E_{max} は 65 倍超、F2 値は 5.6 μM であった。F2 値は$[I_{in\ free}]$及び非結合形 C_{max} の 50 倍値より低く、また$[I_2]$の 1/10 値よりも低かったため、肝及び消化管で CYP3A4/5 の誘導が生じる可能性がある。なお、CYP3A4/5 の酵素活性は 3 人中 2 人のドナー由来の肝細胞で変化はほとんど認められなかったが、1 人のドナー由来の肝細胞でオリパリブ濃度依存的に低下した。これは時間依存的阻害によるものと考えられた（2.6.4.7.2.2項参照）。

試験 1404083 で得られた結果を用いて追加解析を行った（試験報告書 BE000778-11）。追加解析は Simcyp によるモデル解析用のパラメータを得ること目的とし、CYP3A4 mRNA に関する EC_{50}、E_{max} 及びリファンピシン（陽性対照）に対する%を各ドナー由来の肝細胞毎に算出した（表 27）。この結果を Simcyp での薬物相互作用に関するモデル解析、ヒトにおける薬物動態とその変動に関するモデル解析に用いた。追加解析で得られた結果は試験 1404083 の結果と矛盾のないものであり、CYP3A4 誘導により臨床的に影響する可能性が示唆された。

表 27　ヒト肝細胞におけるオラパリブ（0.061～133 μM）及びリファンピシンによる CYP3A4 の mRNA 誘導

ドナー	オラパリブ			リファンピシン	
	EC_{50}[a]（μM）	E_{max}[b]	リファンピシンに対する%[c]	EC_{50}[a]（μM）	E_{max}[b]
348B	5.97 ± 2.39	10.4	35.2	0.88 ± 0.15	27.6
354	18.0 ± 11.0	57.6	18.3	1.79 ± 0.24	310
373	17.7 ± 1.9	48.1	39.3	0.92 ± 0.07	121

a　EC_{50}：最大効果の 50%の効果をもたらす濃度
b　E_{max}：最大誘導作用
c　リファンピシンに対する%：（オラパリブの E_{max} / リファンピシンの E_{max}）×100 で算出

2.6.4.7.4　UGT 阻害（試験 8305966）

（概要表 2.6.5.15.16）

試験 8305966 では、ヒト肝ミクロソームを用い、UGT に対する阻害作用を検討した。オラパリブの存在下（0.243～100 μM）及び非存在下で、UGT1A1 によるエストラジオール（10 μM）のグルクロン酸抱合活性及び UGT2B7 によるモルヒネ（500 μM）のグルクロン酸抱合活性を測定した。UGT1A1 及び UGT2B7 はいずれもヒト肝及び消化管に発現し（Rowland et al 2013）、種々の薬物を抱合化するため、UGT ファミリーの代表として選択した。

オラパリブは 9～100 μM の範囲で UGT1A1 を濃度依存的に阻害し、IC_{50} 値は 96.7 μM と算出された。競合阻害と仮定し、K_i は 48.4 μM と算出された。オラパリブは UGT2B7 活性をほとんど阻害しなかった。

UGT1A1 の K_i 値（48.4 μM）は非結合形 C_{max} の 50 倍値（190 μM）以下のため、オラパリブによる肝の UGT1A1 阻害は臨床的に影響する可能性が示唆された（EMA 2013）。また、R＝1+[I] / Ki を用いて算出した値（[I]=21.0 μM、Ki=59.5 μM）もカットオフ基準の 1.1 より大きく、肝の UGT1A1 阻害は臨床的に影響する可能性が示唆された（MHLW 2014b）。

消化管における UGT1A1 の阻害も、K_i 値は$[I_2]$の 1/10 値（276 μM）以下（EMA 2013）、また $R＝1+[I]_g / Ki$（$[I]_g$=2762 μM、Ki=48.4 μM）を用いて算出した値もカットオフ基準の 11 より大きく（MHLW 2014b）、消化管の UGT1A1 阻害は臨床的に影響する可能性が示唆された

2.6.4.7.5 トランスポーター阻害

2.6.4.7.5.1 肝取り込みトランスポーター阻害

（概要表 2.6.5.15.7、2.6.5.15.8、2.6.5.15.9 及び 2.6.5.15.14）

肝取り込みトランスポーターOATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び NTCP に対するオラパリブの阻害作用について検討した。

2.6.4.7.5.1.1 OATP1B1 阻害（試験 KMX042、KMN037、KMN046）

試験 KMX042 では、ヒト肝細胞を用い、OATP1B1 の[^{3}H]-エストロン-3-硫酸（1 μM）の取り込みに対するオラパリブ（1.00～100 μM）の影響を検討した。オラパリブ濃度 100 μM でのみ阻害作用（26%）が認められた。したがって、IC_{50} 値は算出できなかった。

試験 KMN037 では、HEK-293-OATP1B1 細胞を用い、[^{3}H]-エストラジオールグルクロニド（0.02 μM）の取り込みに対するオラパリブ（1.00～100 μM）の影響を検討した。オラパリブ濃度に依存して最大 80%の阻害作用が認められ、IC_{50} 値は 20.3 μM であった。

試験 KMN046 では、HEK-293-OATP1B1 細胞を用い、[^{3}H]-プラバスタチン（0.135 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.10～100 μM）の影響を検討した。オリパリブ濃度に依存して最大 67%の阻害作用が認められ、IC_{50} 値は 27.1 μM であった。

2.6.4.7.5.1.2 OATP1B3 阻害（試験 13ASTRUKP7S2）

試験 13ASTRUKP7S2 では、HEK-293-OATP1B3 細胞を用い、アトルバスタチン（0.15 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の影響を検討した。最大の阻害率でも 24.8%（オラパリブ濃度 100 μM）であり、IC_{50} 値は算出できなかった。

2.6.4.7.5.1.3 OCT1 阻害（試験 KMX042、13ASTRUKP7S2）

試験 KMX042 では、ヒト肝細胞を用い、OCT1 による[^{3}H]-1-メチル-4-フェニルピリジウム（MPP^+；1 μM）の取り込みに対するオラパリブ（1.00～100 μM）の影響を検討した。検討した全てのオラパリブ濃度で阻害作用が認められ、最大の阻害率は 88%であった。IC_{50} 値は 11.9 μM と算出されたが、測定上の問題から結果の頑健性は不確実なため（陽性対照シプロヘプタジンによる阻害率が 72.5%と低かった）、IC_{50} 値は参考値とした。

試験 13ASTRUKP7S2 では、HEK-293-OCT1 細胞を用い、MPP^+（5 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の影響を検討した。最大の阻害率は 66.4%（オラパリブ濃度：100 μM）であり、IC_{50} 値は 37.9 μM であった。

2.6.4.7.5.1.4 NTCP 阻害（試験 KMX042）

試験 KMX042 では、ヒト肝細胞を用い、NTCP による[^{3}H]-タウロコール酸（0.1 μM）の取り込みに対するオラパリブ（1.00～100 μM）の影響を検討した。オラパリブ濃度 100 μM でのみ阻害作用（23%）が認められ、IC_{50} 値は算出できなかった。

2.6.4.7.5.1.5 肝取り込みトランスポーターに対するオラパリブ阻害作用の考察

肝取り込みトランスポーターに対する阻害作用に関し、EMA 2013、FDA 2012及びMHLW 2014bでは以下のように記載されている。

EMA 2013： K_i が[$I_{in\ free}$]の 25 倍以上の場合、肝薬物トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

FDA 2012： $R=1+([I_{in\ max}] \times fu / IC_{50})$の算出式で R 値が 1.25 以下の場合、肝薬物トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

MHLW 2014b：$R=1+([I_{in\ max}] \times fu / K_i)$の算出式で R 値が 1.25 以下の場合、肝薬物トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

$IC_{50} = K_i$ と仮定して IC_{50} の[$I_{in\ free}$]に対する 25 倍値、及び R 値を表 28に示す。

オラパリブの OATP1B3 及び NTCP 阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられるが、OATP1B1 及び OCT1 阻害は臨床的影響のある相互作用が生じる可能性がある。

表 28　オラパリブによる肝取り込みトランスポーターの阻害

試験	トランスポーター	試験系	基質	最大阻害率（%）	IC_{50} 値（μM）[a]	$IC_{50}/[I_{in\ free}]$の 25 倍値[b]	R 値[c]
KMX042	OATP1B1	ヒト肝細胞	[^{3}H]-エストロン-3-硫酸	25.7	NC	NC	NC
KMN037	OATP1B1	HEK-293	[^{3}H]-エストラジオールグルクロニド	79.5	20.3	0.041	1.97
KMN046	OATP1B1	HEK-293	[^{3}H]-プラバスタチン	66.5	27.1	0.055	1.73
13ASTRUKP7S2	OATP1B3	HEK-293	アトルバスタチン	24.8	NC	NC	NC
KMX042	OCT1	ヒト肝細胞	[^{3}H]-MPP^+	77.7	11.9*	NC	NC
13ASTRUKP7S2	OCT1	HEK-293	MPP^+	66.4	37.9	0.077	1.52
KMX042	NTCP	ヒト肝細胞	[^{3}H]-タウロコール酸	22.7	NC	NC	NC

a　$IC_{50} = K_i$ と仮定
b　EMA 2013では、$IC_{50}/[I_{in\ free}]$の 25 倍値が 1 以上の場合、肝取り込みトランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
c　FDA 2012及びMHLW 2014bでは、R 値が 1.25 以下の場合、肝取り込みトランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
*　参考値（2.6.4.7.5.1.3項参照）
NC　算出せず

2.6.4.7.5.2　腎取り込みトランスポーター阻害（試験 13ASTRUKP7S2）

（概要表 2.6.5.15.14）

試験 13ASTRUKP7S2 で、腎取り込みトランスポーターOCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K に対するオラパリブの阻害作用を検討した。

2.6.4.7.5.2.1　OCT2 阻害

HEK-293-OCT2 細胞を用い、MPP^+（5 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の影響を検討した。最大の阻害率は 87.4%（オラパリブ濃度 100 μM）であり、IC_{50} 値は 19.9 μM であった。

2.6.4.7.5.2.2　OAT1 阻害

HEK-293-OAT1 細胞を用い、パラアミノ馬尿酸（PAH；10 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の影響を検討した。最大の阻害率は 13.5%（オラパリブ濃度 100 μM）であり、IC_{50} 値は算出できなかった。

2.6.4.7.5.2.3　OAT3 阻害

HEK-293-OAT3 細胞を用い、フロセミド（5 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の影響を検討した。最大の阻害率は 90.7%（オラパリブ濃度 100 μM）であり、IC_{50} 値は 18.4 μM であった。

2.6.4.7.5.2.4 MATE1 阻害

HEK-293-MATE1 細胞を用い、メトホルミン（50 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の影響を検討した。最大の阻害率は 95.1%（オラパリブ濃度 100 μM）であり、IC_{50} 値は 5.50 μM であった。

2.6.4.7.5.2.5 MATE2-K 阻害

HEK-293-MATE2-K 細胞を用い、4(4-(ジエチルアミノ)スチリル)-*N*-メチルピリジニウムヨウ化物（ASP：5 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の影響を検討した。最大の阻害率は 66.9%（オラパリブ濃度 100 μM）であり、IC_{50} 値は 47.1 μM であった。

2.6.4.7.5.2.6 腎トランスポーターに対するオラパリブ阻害作用の考察

腎トランスポーターに対する阻害作用に関し、EMA 2013、FDA 2012及びMHLW 2014bでは以下のように記載されている。

EMA 2013： 非結合形 C_{max}/K_i が 0.02 以下の場合、腎トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

FDA 2012： 非結合形 C_{max}/IC_{50} が 0.1 未満の場合、腎トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

MHLW 2014b：非結合形 C_{max}/K_i が 0.25 未満の場合、腎トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

$IC_{50} = K_i$ と仮定して非結合形 C_{max}/IC_{50} 値を表 29に示す。

EMA 2013の基準では OCT2、OAT3、MATE1 及び MATE2-K、FDA 2012の基準では OCT2、OAT3 及び MATE1、MHLW 2014bの基準では MATE1 阻害による相互作用は臨床的に影響する可能性が示唆された。

表 29 オラパリブによる腎トランスポーターの阻害

トランスポーター	試験系	基質	最大阻害率（%）	IC_{50}（μM）[a]	非結合形 C_{max}/IC_{50} [b]
OCT2	HEK-293	MPP^+	87.4	19.9	0.191
OAT1	HEK-293	PAH	13.5	NC	NC
OAT3	HEK-293	フロセミド	90.7	18.4	0.207
MATE1	HEK-293	メトホルミン	95.1	5.50	0.691
MATE2-K	HEK-293	ASP	66.9	47.1	0.081

a $IC_{50} = K_i$ と仮定

b 非結合形 C_{max}/IC_{50} 値が、EMA 2013では 0.02 以下、FDA 2012では 0.1 未満、MHLW 2014bでは 0.25 未満の場合、腎トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

NC 算出せず

2.6.4.7.5.3 ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害

（概要表 2.6.5.15.5、2.6.5.15.6、2.6.5.15.10、2.6.5.15.13 及び 2.6.5.15.14）

アデノシン三リン酸（ATP）結合カセット排出トランスポーターMDR1（P-gp）、BCRP 及び MRP2 に対するオラパリブの阻害作用を検討した。

2.6.4.7.5.3.1 MDR1（P-gp）阻害（試験 KMX006、KMX040、ADME-AZS-Wave3-140714）

MDR1（P-gp）阻害作用を 3 試験で検討した。

試験 KMX006 では、MDCKII-MDR1 細胞を用い、硫酸ビンブラスチン（1 μM）の頂端膜側から基底膜側への膜透過（a→b）又は基底膜側から頂端膜側への膜透過（b→a）に対するオラパリブ（10 μM）の影響を検討した。オラパリブにより硫酸ビンブラスチンの b→a 方向の透過性は 14%減少し、また a→b 方向の透過性は 1.3 倍増加した。これよりオラパリブは MDR1 をわずかに阻害することが示唆された。

同じ試験で、MDR1 を発現させた昆虫のヨトウガ卵巣細胞（*Sf9*）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、オラパリブの存在下（0.046～100 μM）及び非存在下で ATPase 活性を測定した。この結果、オラパリブは MDR1 を阻害することが示唆された。

試験 KMN040 では、MDCKII-MDR1 細胞を用い、より詳細なオラパリブ濃度（0.1～100 μM）で MDR1 に対する阻害作用を検討した。試験 KMX006 と同様の試験系で、基質には[^{3}H]-ジゴキシン（0.05 μM）を用いた。コントロールの MDCKII 細胞と比べて MDCKII-MDR1 細胞におけるオラパリブの阻害作用に変化はなく、オラパリブは MDR1 を阻害しないか阻害してもわずかであることが示唆された。

試験 ADME-AZS-Wave3-140714 では、KMN040 と同様の試験条件であり、MDCKII-MDR1 細胞を用い、ジゴキシン（5 μM）の膜透過性（b→a 方向）に対する高濃度のオラパリブ（17～500 μM）の影響を検討した。MDR1 によるジゴキシンの輸送はオラパリブ濃度 17 μM で 11%阻害され、500 μM で完全に阻害された。IC_{50} 値は 76.0 μM であった。

2.6.4.7.5.3.2 BCRP 阻害（試験 KMX006、KMN040）

BCRP 阻害作用を 2 試験で検討した。

試験 KMX006 では、MDCKII-BCRP 細胞を用い、シメチジン（10 μM）の膜透過性（a→b 及び b→a 方向）に対するオラパリブ（10 μM）の影響を検討した。オラパリブによりシメチジンの b→a 方向の透過性は最大 59%減少し、オラパリブは BCRP を阻害することが示された。

同じ試験で、BCRP を発現させた *Sf9* から単離した膜小胞とスルファサラジン（10 μM）をインキュベーションし、オラパリブの存在下（0.046～100 μM）及び非存在下で ATPase 活性を測定した。オラパリブは ATPase 活性に影響せず、この試験系では BCRP に対する阻害作用は認められなかった。

試験 KMN040 では、MDCKII-BCRP 細胞を用い、より詳細なオラパリブ濃度（0.1～100 μM）で BCRP に対する阻害作用を検討した。試験 KMX006 と同様の試験系で、基質には[^{14}C]-2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ-[4,5-*b*]ピリジン（1 μM、[^{14}C]-PhIP）を用いた。オラパリブ 100 μM で[^{14}C]-PhIP の排出は 47%阻害された。阻害率が 50%未満であったため IC_{50} 値は算出できなかった。

2.6.4.7.5.3.3 MRP2 阻害（試験 KMX020、13ASTRUKP7S2）

MRP2 阻害作用を 2 試験で検討した。

試験 KMX020 では、MDCKII-MRP2 細胞を用い、カルセイン AM（1 μM）の膜透過性に対するオラパリブ（10 μM）の影響を検討した。オラパリブにより頂端膜側へのカルセイン透過が約 24%阻害され、MRP2 に対する阻害作用が示唆された。

試験 13ASTRUKP7S2 では、反転膜小胞を用い、5(6)-カルボキシ-2',7'-ジクロロフルオレセイン（CDCF、5 μM）の取り込みに対するオラパリブ（0.3～100 μM）の阻害作用を検討した。MRP2 に対する阻害作用はみられなかった。

試験 KMX020 ではコントロールの MDCKII 細胞でも MRP2 基質カルセインが排出され、これはイヌ由来の内因性トランスポーターによると考えられた。したがって、試験 13ASTRUKP7S2 の方が適切な試験系と考えられる。

2.6.4.7.5.3.4 オラパリブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害作用の考察

MDR1（P-gp）は消化管及び胆汁排泄において重要なトランスポーターであり、BCRP 及び MRP2 は主に胆汁排泄トランスポーターである。EMA 2013、FDA 2012及びMHLW 2014bで、肝排出トランスポーター阻害結果に関する評価基準は異なるが、消化管排出トランスポーターに関する評価基準は同じである。

EMA 2013： 非結合形 C_{max}/K_i が 0.02 未満の場合、肝排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

FDA 2012及びMHLW 2014b：
C_{max}/IC_{50} が 0.1 未満の場合、肝排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

EMA 2013、FDA 2012及びMHLW 2014b：
$0.1\times[I_2]/K_i$ が 1 以下の場合、消化管排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。

$IC_{50} = K_i$ と仮定して非結合形 C_{max}/K_i 値、C_{max}/K_i 値及び $0.1\times[I_2]/K_i$ 値を表 30に示す。MDR1（P-gp）阻害による相互作用は臨床的に影響する可能性が示唆された。

表 30　オラパリブによる ATP 結合カセット排出トランスポーター阻害

トランスポーター	試験	試験系	基質	最大阻害率（%）	非結合形 C_{max}/K_i [a]	C_{max}/K_i [b]	$0.1\times[I_2]/K_i$ [c]
MDR1	KMX006	MDCKII	硫酸ビンブラスチン	10 μM で 14%	NC	NC	NC
MDR1	KMN040	MDCKII	ジゴキシン	100 μM で阻害なし	NC	NC	NC
MDR1	ADME-AZS-Wave3-140714	MDCKII	ジゴキシン	500 μM で 100% IC_{50} 値は 76.0 μM	0.050	0.276	3.63
BCRP	KMX006	MDCKII	シメチジン	10 μM で 59%	NC	NC	NC
BCRP	KMN040	MDCKII	[^{3}H]-PhIP	100 μM で 47%	NC	NC	NC
MRP2	KMX020	MDCKII	カルセイン AM	10 μM で 24%	NC	NC	NC
MRP2	13ASTRUKP7S2	膜小胞	CDCF	100 μM で阻害なし	NC	NC	NC

$IC_{50} = K_i$ と仮定
a　EMA 2013：非結合形 C_{max}/K_i 値が 0.02 以下の場合、肝排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
b　FDA 2012及びMHLW 2014b：C_{max}/K_i 値が 0.1 未満の場合、肝排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
c　EMA 2013、FDA 2012及びMHLW 2014b：$0.1\times[I_2]/K_i$ 値が 1 以下の場合、消化管排出トランスポーター阻害による薬物相互作用リスクは低いと考えられる。
NC　算出せず

2.6.4.7.5.4　トランスポーターの基質となる可能性

（概要表 2.6.5.15.5、2.6.5.15.7、2.6.5.15.9 及び 2.6.5.15.15）

オラパリブが薬物トランスポーター（MDR1[P-gp]、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 等）の基質かどうかを以下の試験で検討した。

2.6.4.7.5.4.1　肝細胞への取り込み（試験 KMX042）

試験 KMX042 では、ヒト肝細胞への[^{14}C]-オラパリブ（0.1～100 μM）の取り込みを各種トランスポーター阻害薬の存在下及び非存在下で評価した。阻害薬の非存在下で肝細胞中の[^{14}C]-オラパリブ濃度はインキュベーション後に高くなり（細胞：培地比=4.2～11.7）、能動的な取り込みが認められた。[^{14}C]-オラパリブの取り込みは種々の阻害薬でわずかな影響を受けたが、顕著に影響した阻害薬はシクロスポリン A であった（42%減少）。これらの結果から、オラパリブの肝細胞への取り込みにはアニオン取り込みトランスポーターが関与するものと考えられた。

2.6.4.7.5.4.2　MDR1（P-gp）の基質となる可能性（試験 KMX006）

試験 KMX006 で、MDCKII-MDR1 細胞を用い、[^{14}C]-オラパリブ（1.0～10 μM）の膜透過性（a→b 及び b→a 方向）を評価した。また、MDR1（P-gp）阻害薬ベラパミル（50 μM）及びケトコナゾール（25 μM）の[^{14}C]-オラパリブ膜透過への影響も検討した。MDR1（P-gp）は特異性の異なる複数の結合部位があるため（Rautio 2006）、2 種の阻害薬を使用した。[^{14}C]-オラパリブの膜透過は a→b 方向より b→a 方向で高く、補正した efflux ratio は[^{14}C]-オラパリブ濃度に関わらず 6.0～7.5 であった。[^{14}C]-オラパリブの b→a 方向の膜透過は、ベラパミルでは変化しなかったが、

ケトコナゾールでは 40～62%減少した。これら結果からオラパリブは MDR1（P-gp）の基質と考えられた。

また試験 KMX006 で、MDR1 を発現させた *Sf9* から単離した膜小胞とオラパリブ（0.046～100 μM）をインキュベーションし、オルトバナジン酸感受性 ATPase 活性を測定した。オラパリブにより ATPase 活性は増加したことから、オラパリブは MDR1（P-gp）の基質と考えられた。

2.6.4.7.5.4.3 BCRP の基質となる可能性（試験 KMX006）

試験 KMX006 で、MDCKII-BCRP 細胞を用い、[^{14}C]-オラパリブ（1.0～10 μM）の膜透過性（a→b 及び b→a 方向）を評価した。BCRP 阻害薬 Ko143（5 μM）の[^{14}C]-オラパリブ膜透過への影響も検討した。[^{14}C]-オラパリブの b→a 方向の膜透過はコントロール細胞と MDCKII-BCRP 細胞で同程度であり（補正した efflux ratio 0.6～1.0）、オラパリブは BCRP の基質ではないと考えられた。

また試験 KMX006 で、BCRP を発現させた *Sf9* から単離した膜小胞とオラパリブ（0.046～100 μM）をインキュベーションし、オルトバナジン酸感受性 ATPase 活性を測定した。オラパリブによる ATPase 活性の増加はなく、オラパリブは BCRP の基質でないと考えられた。

2.6.4.7.5.4.4 MRP2 の基質となる可能性（試験 KMX020）

試験 KMX020 で、MDCKII-MRP2 細胞を用い、[^{14}C]-オラパリブ（10 μM）の膜透過性（a→b 及び b→a 方向）を評価した。双方向への輸送は同程度であった（a→b/b→a 比 0.5）。また、MRP2 阻害薬 MK571 の存在下及び非存在下で[^{14}C]-オラパリブ（0.1～10 μM）の膜透過性を評価した。MK571 は[^{14}C]-オラパリブ b→a 方向の膜透過を約 30%阻害したが、オラパリブ濃度に依存した阻害ではなかった。これらの結果から、オラパリブは MRP2 の基質ではないと考えられた。

また、MRP2 を発現させた *Sf9* から単離した膜小胞とオラパリブ（0.05～100 μM）をインキュベーションし、ATPase 活性を測定した。オラパリブ濃度 100 μM でのみ ATPase 活性の増加が認められた。また、この試験系で ATP 依存的な[^{14}C]-オラパリブ（0.3～100 μM）の取り込みについて評価したが、[^{14}C]-オラパリブの能動的取り込みは認められなかった。これらの結果から、オラパリブは MRP2 の基質ではないと考えられた。

2.6.4.7.5.4.5 OATP1B1 の基質となる可能性（試験 13ASTRUKP7S1）

試験 13ASTRUKP7S1 で、コントロールの HEK-293 細胞及び HEK-293-OATP1B1 細胞を用い、[^{14}C]-オラパリブ（1.00～100 μM）の細胞への流入速度を測定した。流入速度はコントロール及び HEK-293-OATP1B1 細胞で同程度であり、オラパリブは OATP1B1 の基質ではないと考えられた。

2.6.4.7.5.4.6 OATP1B3 の基質となる可能性（試験 13ASTRUKP7S1）

試験 13ASTRUKP7S1 で、コントロールの HEK-293 細胞及び HEK-293-OATP1B3 細胞を用い、[^{14}C]-オラパリブ（1.00～100 μM）の細胞への流入速度を測定した。流入速度はコントロール及び HEK-293-OATP1B3 で同程度であり、オラパリブは OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

2.6.4.7.5.4.7 OCT1 の基質となる可能性（試験 13ASTRUKP7S1）

試験 13ASTRUKP7S1 で、コントロールの HEK-293 細胞及び HEK-293-OCT1 細胞を用い、[^{14}C]-オラパリブ（1.00～100 μM）の細胞への流入速度を測定した。流入速度はコントロール及び HEK-293-OCT1 で同程度であり、オラパリブは OCT1 の基質ではないと考えられた。

2.6.4.7.5.5 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 31にまとめた。

表 31 薬物トランスポーター試験における結果の概要

トランスポーター	基質の可能性	阻害作用
MDR1（P-gp）	あり：MDCKII-MDR1 細胞及び *Sf9* 膜小胞の結果	あり：IC_{50} 値 76.0 μM、MDCKII-MDR1 細胞の結果
BCRP	なし：MDCKII-BCRP 細胞及び *Sf9* 膜小胞の結果	弱い：100 μM で 47%阻害、MDCKII-BCRP 細胞の結果
MRP2	なし：MDCKII-MRP2 細胞及び *Sf9* 膜小胞の結果	なし：MDCKII- MRP2 細胞では弱い阻害作用（10 μM で 24%）がみられたが、反転膜小胞の結果では影響なし
OATP1B1	なし：HEK-293-OATP1B1 細胞の結果	あり：IC_{50} 値 20.3 及び 27.1 μM、HEK-293-OATP1B1 細胞の結果
OATP1B3	なし：HEK-293-OATP1B3 細胞の結果	なし：HEK-293-OATP1B3 細胞の結果
OCT1	なし：HEK-293-OCT1 細胞の結果	あり：IC_{50} 値 37.9 μM、HEK-293-OCT1 細胞の結果
OCT2	検討せず	あり：IC_{50} 値 19.9 μM
OAT1	検討せず	なし：HEK-293-OAT1 細胞の結果
OAT3	検討せず	あり：IC_{50} 値 18.4 μM
MATE1	検討せず	あり：IC_{50} 値 5.50 μM
MATE2-K	検討せず	あり：IC_{50} 値 47.1 μM
NTCP	検討せず	弱い：100 μM で 23%阻害、ヒト肝細胞の結果

血漿中濃度及び非結合血漿中濃度、門脈血漿中濃度、消化管内濃度及び消化管内溶解度は本概要文2.6.4.7.1項に示す。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の試験は実施していない。

2.6.4.9 結果及び考察

オラパリブを単回経口投与後のバイオアベイラビリティには種差がみられ、雄イヌで最も高く、次いでマウスであり、ラットで最も低かった。ラットの曝露量には性差がみられ、同じ用量では雌ラットの方が高い曝露量を示した。

単回経口投与後の吸収は速やかであり、いずれの動物種でも t_{max} は 2 時間以下であった。マウスに単回経口投与したとき、$t_{½}$は短く（2 時間以下）、曝露量は用量比よりも低い増加を示し、高用量での吸収の飽和が示唆された。ラットでは、$t_{½}$は 3.0 時間以下であり、曝露量は雌雄ともに低用量から中用量では用量比以上に増加したが、中用量から高用量では用量比を下回り、高用量での吸収の飽和が示唆された。これは低用量における初回通過効果が大きく、バイオアベイラビリティが低かったためと考えられた。

反復経口投与後の体内動態については反復投与毒性試験で評価した。マウス及びラットでは、反復投与後の曝露量はいずれの用量でも初回投与に比べて著しく低下した。一方、イヌでは反復投与による曝露量の変化はみられなかった。マウス及びラットでの代謝酵素又は薬物トランスポーターの誘導については検討していないが、これらの誘導によりオラパリブの体内からの消失が亢進したと考えられた。オラパリブのヒト CYP 誘導作用に関する *in vitro* 試験結果は後述する。

マウス及びイヌに単回静脈内投与後の Vd はそれぞれ約 0.4 L/kg 及び 0.9 L/kg であり、オラパリブの分布容積は小さかった。しかしながら、HCT-116 移植マウスを用いた QWBA 試験では、放射能の腫瘍への移行性は高く、腫瘍中の滞留時間は血液中よりも長かった。

オラパリブ（0.010～40.0 μg/mL）の血漿蛋白結合率には種差がみられ、イヌ血漿で最も低く、ヒト血漿で最も高かった。イヌ及びヒトにおける蛋白結合率は高濃度では低下したが、マウス及びラットでは濃度依存的な変化は少なかった。オラパリブの HSA との結合率は α1-AGP より高く、HSA が血漿中の主な結合蛋白であることが示唆された。血球移行率もイヌ及びヒトでは濃度に依存したが、マウス及びラットでは濃度に依存しなかった。

ヒト血漿中の 3 種の主代謝物（M12、M15 及び M18）について、マウス及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率を濃度範囲 0.1～100 μM で評価した。マウス及びヒト血漿における M18 の結合率、並びにヒト血漿における M12 の結合率は濃度が高くなるに従い減少した。マウス及びヒト血漿における M15 の結合率は検討した濃度範囲で濃度に依存せずほぼ一定値を示した。ヒト血漿における M12、M15 及び M18 の非結合率は濃度 1 μM でそれぞれ 6.74%、55.0%及び 12.0%であった。

ラットの QWBA 試験で放射能は広範な組織に分布した。脳及び脊髄では放射能は検出されず、オラパリブが MDR1（P-gp）の基質であることと一致した（下記参照）。放射能はメラニンを含む組織に他の臓器よりわずかに長く滞留したが、滞留時間は短かった。メラニンへの結合は多くの薬物で観察されているが、一般的に毒性との因果関係は認められていない（Ings 1984）。

雌雄ラットにおける放射能分布の傾向は同様であったが、組織内濃度は雌の方が高く、これは雌の方が高い血漿中濃度を示すことと一致していた。

雌雄ラット及び雄イヌで排泄試験を行なった。主排泄経路は糞であった。ラットでは排泄に性差が認められ、放射能の尿中排泄率は雌の方が高かった。また雌の方がオラパリブとして排泄される割合が高かった。患者に[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの尿及び糞中排泄率は同程度であった。

オラパリブの代謝経路について、[^{14}C]-オラパリブを投与したラット及びヒトの血漿及び尿糞試料を用いて検討したが、イヌでは詳細な検討は行わず、マウスでは検討しなかった。経口投与後のヒト及びラットの試料で、多くの種類の代謝物が確認され、複数の部位で代謝が認められた。主な代謝部位はピペラジン環及びフルオロベンジル環であった。多くの代謝物は存在比が低く、構造同定には至らなかった。オラパリブの代謝は主に第 I 相代謝（酸化／水酸化）であり、第 II 相代謝（グルクロン酸抱合及び硫酸抱合）がわずかに認められた。第 II 相代謝物は第 I 相代謝物から生成したものであり、多くの代謝物は複数の代謝反応が関与したものであった。

女性の固形癌患者に[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したとき、血漿中放射能の主な成分はオラパリブ（血漿中放射能量の 70%）であった。他に 3 種の代謝物 M12、M15 及び M18 が認められ、それぞれ血漿中放射能量の 9～14%であった。代謝物 M15 及び M18 は 1 回の酸化反応で生成した代謝物であり、M12 は M18 が開環したものと考えられる。3 種の代謝物は雄ラットの血漿中にもヒトと同程度の存在比で認められた（表 21）。雌ラット血漿中で M12 及び M15 は認められたが、ラットにおける代謝の性差を反映し、雄ラットに比べて少なく定量はできなかった。ヒト血漿では他に 20 種の代謝物が検出されたが、定量可能な量ではなかった。このうち 14 種は、ラット及びイヌ血漿中で確認できなかったが、13 種はラット尿又は糞中の少なくとも一方で認められ、毒性試験でこれら代謝物による曝露があったことが示唆された。

ヒトの尿及び糞便中放射能の主な成分もオラパリブであり、それぞれ投与放射能量の 10～19%及び 1%未満～14%であった。しかしながら、尿糞便中放射能回収率は投与放射能量の 86%であり、オラパリブの存在比は低いことから、代謝を受けやすいことが示された。ヒト尿中に 37 種の代謝物（18 種が定量可能）が認められ、糞便中に 19 種の代謝物（6 種が定量可能）が認められた。代謝物 M15 が尿及び糞便中で最も多く認められ（それぞれ投与放射能量の 6.1%及び 4.8%）、他の代謝物はいずれも尿中では投与放射能量の 2%以下であり、糞便中では 6%以下であった。ヒト尿及び糞便中に認められた代謝物でラット尿及び糞中では検出されなかった代謝物が 5 種あったが、いずれも投与放射能量の 1%以下であった。なお、イヌでは代謝物同定に関する検討を十分に実施していない。

ヒトにおけるオラパリブの主代謝酵素は CYP3A4 及び 3A5 であることが *in vitro* 試験で示された。CYP3A4 には発現量に大きな個体間差がある。CYP3A5 には多くの遺伝多型が存在し、そのいくつかは代謝的に不活性であり、また多型の発現頻度には民族間差がある。主に CYP3A4/5 で消失する薬物の場合、活性型酵素の発現量の個体差がヒトにおける薬物動態の個体間差の主な要因であることが報告されている（De Jonge et al 2012）。したがって、CYP3A4/5 による代謝能の個体間差はヒトにおけるオラパリブの体内動態の重要な因子と考えられる。

オラパリブの CYP 直接的阻害作用を検討した結果、オラパリブは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2D6 又は 2E1 を阻害せず、CYP2C9、2C19 及び 3A4/5 をわずかに阻害した。CYP3A4/5 に対する IC_{50} 値は 119 μM であった。

CYP 時間依存的阻害を検討した結果、オラパリブは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 を阻害せず、CYP3A4/5 をわずかに阻害した。CYP3A4/5 に対する K_I 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 72.2 μM 及び 0.0675 min^{-1} であった。

CYP 誘導作用についてヒト肝細胞を用いて検討した結果、オラパリブ濃度（0.061～133 μM）に依存して CYP1A2 及び 2B6 の mRNA はわずかに増加し、CYP3A4 の mRNA は顕著に増加した。

UGT 阻害作用について検討した結果、オラパリブは UGT1A1 を阻害したが（IC_{50} 値：96.7 μM）、UGT2B7 の阻害作用はみられなかった。

肝及び腎の取り込みトランスポーター、並びに腎、肝及び消化管の排出トランスポーターに対する阻害作用を検討した。オラパリブは P-gp（IC_{50} 値：76.0 μM）、OCT1（IC_{50} 値：37.9 μM）及び OATP1B1（IC_{50} 値：20.3 μM 及び 27.1 μM、基質に依存）、OCT2（IC_{50} 値：19.9 μM）、OAT3（IC_{50} 値：18.4 μM）、MATE1（IC_{50} 値：5.50 μM）及び MATE2-K（IC_{50} 値：47.1 μM）に対して阻害作用を示した。

肝の取り込みトランスポーター、肝及び消化管の排出トランスポーターの基質かを検討した。オラパリブが基質となるトランスポーターは MDR1（P-gp）のみであった。

以上の結果より、オラパリブを錠剤で 300 mg 1 日 2 回投与した場合、肝及び小腸 CYP3A の直接的及び時間依存的阻害、並びに肝及び小腸 UGT1A1 の直接的阻害により、薬物相互作用リスクのあることが示唆された。また、肝及び小腸の CYP3A4 誘導による薬物相互作用リスクも示唆された。更に MDR1（P-gp）、OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の阻害による薬物相互作用リスクも示唆された。

2.6.4.10 参考文献

Ings 1984

Ings RMJ. The melanin binding of drugs and its implications. Drug Metab Rev 1984;15:1183-212.

De Jonge et al 2012

De Jonge H, de Loor H, Verbeke K, Vanrenterghem Y, and Kuypers DR. *In vivo* CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients. Clin Pharmacol Ther 2012;92(3):366-75.

EMA 2013

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

FDA 2012

Guidance for industry. Drug interaction studies – study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. Draft document 2012.

Nies et al 2011

Nies AT, Koepssell H, Damme K, and Schwab M. Organic cation transporters (OCTs, MATEs), *in vitro* and *in vivo* evidence for the importance in drug therapy. Drug Transporters, Handbook of Experimental Pharmacology 201, (eds Fromm MF, Kim RB), Springer-Verlag, 2011.

Rautio 2006

Rautio J, Humpherys JE, Webster LO, Balakrishnan A, Keogh JP, Kunta JR, Serabjit-Singh CJ, and Polli JW. *In vitro* P-glycoprotein inhibition assays for assessment of clinical drug interactionpotential of new drug candidates: a recommendation for probe substrates. Drug Metab Rev 2006;34:786-92.

Rowland et al 2013

Rowland A, Miners JO and Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. Internat J Biochem Cell Biol 2013;45:1121-32.

Waxman and O'Connor 2006

Waxman DJ and O'Connor C. Growth hormone regulation of sex-dependent liver gene expression. Mol Endocrinol 2006;20:2613-29.

MHLW 2014b

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）2014

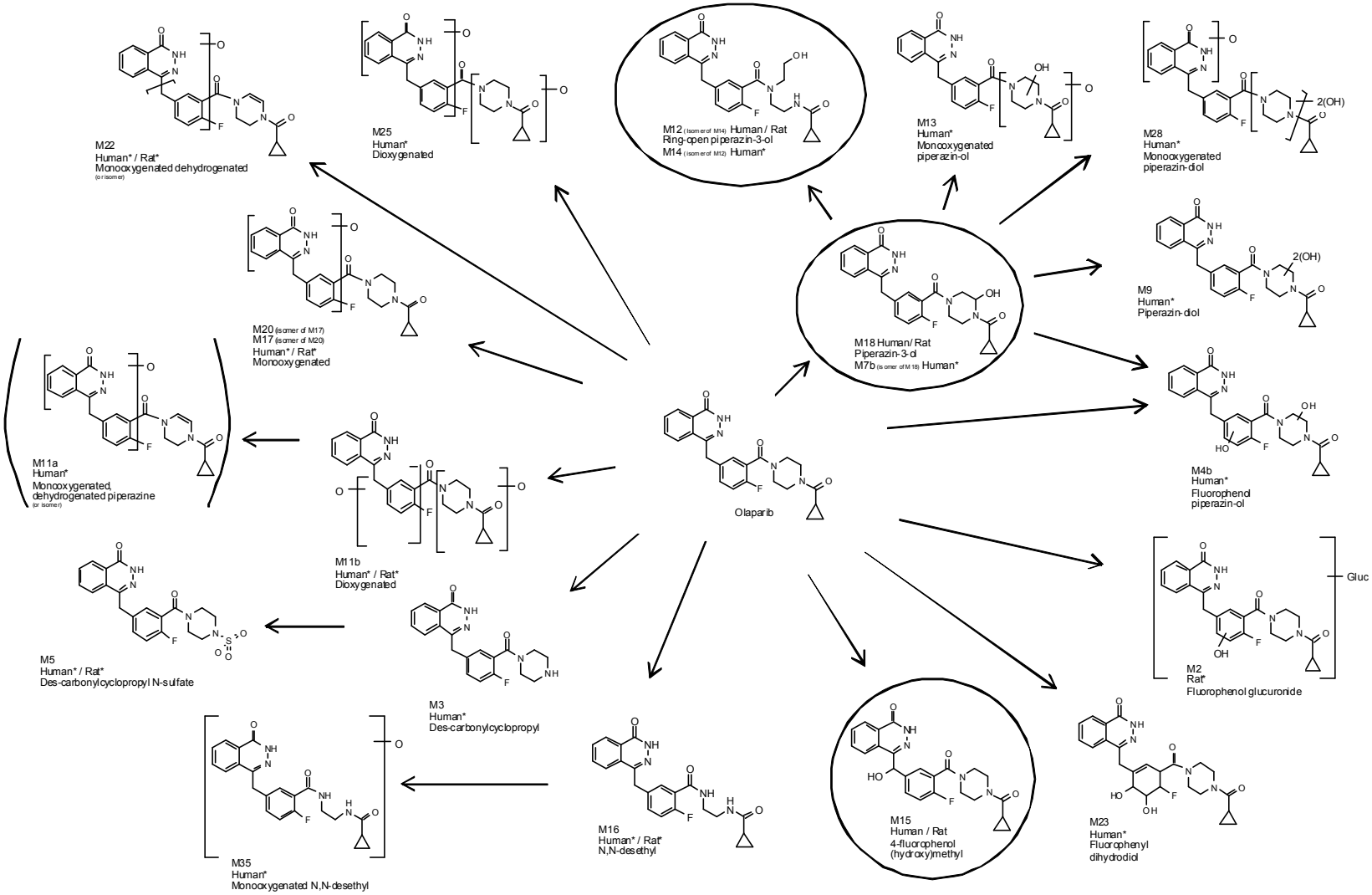


図 1　　ヒト及びラット血漿中代謝物

*：微量のみ、 →：推定代謝経路、 ○：ヒト血漿の主代謝物、 ( )：HPLC-MS による分析時分解物

2.6.5　薬物動態試験概要表

リムパーザ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。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　　頁

目次 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 9
2.6.5.3.1　マウスにオラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ 9
2.6.5.3.2　ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ 11
2.6.5.3.3　イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ 12
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 14
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 15
2.6.5.5.1　有色ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの組織内分布（定量的全身オートラジオグラフィー） 15
2.6.5.5.2　アルビノラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの組織内分布（定量的全身オートラジオグラフィー） 18
2.6.5.5.3　担癌マウスに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの組織内分布（定量的全身オートラジオグラフィー） 20
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 22
2.6.5.6.1　薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合 22
2.6.5.6.2　薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合 24
2.6.5.6.3　薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合（代謝物） 26
2.6.5.6.4　薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合（代謝物） 27
2.6.5.6.5　薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合（代謝物） 28
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 29
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 30
2.6.5.8.1　血球移行（ラット） 30
2.6.5.8.2　血球移行（マウス、ラット、イヌ及びヒト） 32
2.6.5.8.3　血球移行（イヌ） 34
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 36
2.6.5.9.1　ラットの血漿、尿及び糞中に存在する代謝物の特定 36

2.6.5.9.2　ラットの尿及び糞中に存在する代謝物の特定 41
2.6.5.9.3　ラット及びヒトの血漿、尿及び糞中に存在する代謝物の特定 43
2.6.5.9.4　イヌの血漿、尿及び糞中に存在する代謝物の特定 47
2.6.5.9.5　ラット及びイヌの血漿中に存在する代謝物の特定 49
2.6.5.9.6　ヒトの血漿中に存在する代謝物の特定 50
2.6.5.9.7　ヒトの血漿中に存在する代謝物の特定 53
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 55
2.6.5.10.1　ヒト肝細胞で生成する代謝物 55
2.6.5.10.2　オラパリブの代謝に関与する CYP 及び FMO 分子種の特定 57
2.6.5.10.3　オラパリブの代謝に関与する CYP 分子種の特定 58
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 60
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 61
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 62
2.6.5.13.1　ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内あるいは経口投与したときの放射能の排泄経路及び排泄率 62
2.6.5.13.2　イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの放射能の尿中排泄率 65
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 67
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 68
2.6.5.15.1　ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP に対する阻害作用 68
2.6.5.15.2　ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP に対する阻害作用 71
2.6.5.15.3　ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP に対する阻害作用 73
2.6.5.15.4　ヒト肝細胞におけるオラパリブの CYP に対する誘導作用 75
2.6.5.15.5　オラパリブの膜輸送に対する MDR1 及び BCRP の関与 77
2.6.5.15.6　オラパリブの MDR1 及び BCRP に対する阻害作用 80
2.6.5.15.7　オラパリブの膜輸送に関与するトランスポーターの特定 84
2.6.5.15.8　オラパリブの OATP1B1 に対する作用 86
2.6.5.15.9　オラパリブの OATP1B1 に対する作用 88
2.6.5.15.10　オラパリブの膜輸送に対する MRP-2 の関与及び MRP-2 に対する作用 90
2.6.5.15.11　オラパリブの CYP3A4/5 に対する阻害作用 93
2.6.5.15.12　オラパリブの CYP に対する誘導作用 95
2.6.5.15.13　オラパリブの MDR1 に対する阻害作用 98

2.6.5.15.14　オラパリブの OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K 及び MRP2 に対する阻害作用 100
2.6.5.15.15　オラパリブの膜輸送に対する OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の関与 102
2.6.5.15.16　オラパリブの UGT に対する阻害作用 105
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 107

2.6.5.1　　薬物動態試験：一覧表

被験物質：オラパリブ

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number (Location in module 4)	GLP
Absorption:					
Pharmacokinetics	Mouse	Oral, IV	[redacted]	KPM035 (4.2.2.2.1)	No
Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, Excretion	Rat	Oral, IV	[redacted]	KKR007 (4.2.2.2.2)	Yes
Pharmacokinetics, Distribution, Metabolism, Excretion	Dog	Oral, IV	[redacted]	KMD008 (4.2.2.2.3)	No
Distribution:					
Distribution	Mouse, Rat, Dog & Human	*In vitro*	[redacted]	KPJ019 (4.2.2.3.1)	No
Distribution	Mouse, Rat, Dog & Human	*In vitro*	[redacted]	DSM0031 -8293107 (4.2.2.3.6)	No
Distribution	Human	*In vitro*	[redacted]	8305083 (4.2.2.3.7)	No
Distribution	Mouse	Oral	[redacted]	KMM016 (4.2.2.3.2)	No
Distribution	Rat	Oral	[redacted]	KMR004 (4.2.2.3.3)	Yes
Distribution, Metabolism, Excretion	Rat	Oral	[redacted]	KMR017 (4.2.2.3.4)	No
Distribution, Metabolism, Excretion	Rat	Oral	[redacted]	KMR027 (4.2.2.3.5)	Yes
Distribution	Mouse & Human	In vitro	[redacted]	BS001884-14 (4.2.2.3.8)	No
Metabolism:					
Metabolism	Rat, Human	*Ex vivo*	AstraZeneca	KMX032 (4.2.2.4.1)	No
Metabolism	Human	*Ex vivo*	AstraZeneca	KMX033 (4.2.2.4.2)	No
Metabolism	Human	*In vitro*	AstraZeneca	KMX039 (4.2.2.4.3)	No
Metabolism, Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	KMX009 (4.2.2.4.4)	No
Metabolism, Drug interactions	Human	*In vitro*	AstraZeneca	KMX041 (4.2.2.4.5)	No
Metabolism	Rat, Human	*Ex vivo, In vitro*	AstraZeneca	ADME_186 (4.2.2.4.6)	No
Metabolism	Human	*Ex vivo*	AstraZeneca	ADME_426 (4.2.2.4.7)	No

Type of study	Test system	Method of administration	Testing facility	Study number (Location in module 4)	GLP
Metabolism	Human	*Ex vivo*	AstraZeneca	BE001071-20 (4.2.2.4.8)	No
Metabolism	Human	*Ex vivo, In vitro*	AstraZeneca	BE000726-40 (4.2.2.4.9)	No
Pharmacokinetic drug interactions:					
Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	KMX001 (4.2.2.6.1)	Yes
Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	KMX002 (4.2.2.6.2)	Yes
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	[redacted]	KMX006 (4.2.2.6.3)	Yes
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	[redacted]	KMN040 (4.2.2.6.4)	Yes
Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	KMX042 (4.2.2.6.5)	No
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	AstraZeneca	KMN037 (4.2.2.6.6)	No
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	AstraZeneca	KMN046 (4.2.2.6.7)	No
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	[redacted]	KMX020 (4.2.2.6.8)	Yes
Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	1404083 (4.2.2.6.11)	No
Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	ADME-AZS-Wave3-140725 (4.2.2.6.9)	No
Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	ADME-AZS-Wave4-131106 (4.2.2.6.10)	No
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	[redacted]	ADME-AZS-Wave3-140714 (4.2.2.6.15)	No
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	[redacted]	DSM0070-13ASTRUKP7S1 (4.2.2.6.16)	No
Drug interactions	Transfected cells	*In vitro*	[redacted]	DSM0071-13ASTRUKP7S2 (4.2.2.6.14)	No
Drug interactions	Human	*In vitro*	[redacted]	8305966 (4.2.2.6.13)	No
Other:					
None	NA	NA	NA	NA	NA

[redacted]: [redacted], UK. [redacted]
[redacted]: [redacted], UK.
[redacted]: [redacted], UK. [redacted]

[redacted]:
[redacted]:
[redacted]:
[redacted]:
[redacted]:
NA

[redacted], UK. [redacted]
[redacted], The Netherlands
[redacted], USA
In Vitro ADME, DMPK, [redacted] [redacted] China
[redacted], USA
Not applicable

2.6.5.2　　分析方法及びバリデーション試験

該当なし

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1　マウスにオラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験物質：オラパリブ

試験番号：KPM035 ([redacted] 8221942)

Species:	Mouse		Mouse		Mouse		Mouse	
Strain:	Hsd:ICR(CD-1®)		Hsd:ICR(CD-1®)		Hsd:ICR(CD-1®)		Hsd:ICR(CD-1®)	
Gender (M/F) / Number of animals:	12M / 12F		12M / 12F		12M / 12F		12M / 12F	
Feeding condition:	Fed		Fed		Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	DMSO: 20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water (5:95 v/v)		Nanosuspension 0.67% (w/v) polyvinylpyrolidone & 0.033% (w/v) aerosol OT in water		Microsuspension: 0.67% (w/v) polyvinylpyrolidone & 0.033% (w/v) aerosol OT in water		DMSO: 20% Hydroxypropyl-β-cyclodextrin in water (5:95 v/v)	
Method of Administration:	IV (bolus)		Oral (gavage)		Oral (gavage)		Oral (gavage)	
Dose (mg/kg):	20		80		80		80	
Sample:	Plasma		Plasma		Plasma		Plasma	
Analyte:	Olaparib		Olaparib		Olaparib		Olaparib	
Analytical method:	HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS	
PK parameters:	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	NA	NA	0.750	0.500	0.500	0.333	0.500	0.333
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	2.05	4.06	1.39	1.14	12.4	12.6
C_0 (µg/mL)	41.0	35.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
$T_{½}$ (h)	0.648	0.969	2.05	1.75	2.35	1.93	1.74	2.12
$AUC_{(0-t)}$ (h.µg/mL)[a]	6.47	5.21	4.20	6.60	2.79	2.90	14.3	12.4
$AUC_{(0-\infty)}$ (h.µg/mL)	6.47	5.21	4.29	6.73	2.86	2.97	14.4	12.6
Cl (L/h/Kg)	1.34	1.66	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Vd (L/Kg)	0.356	0.428	NA	NA	NA	NA	NA	NA

F (%)	NA	NA	16.5	32.1	11.0	14.2	55.4	59.9

a Time period for calculation of $AUC_{(0-t)}$ was 12 hours
NA Not applicable

Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042. Pharmacokinetic data in study report presented as µmol/L units; conversion to µg/mL used molecular weight of 434.47
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: No

2.6.5.3.2 ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験物質：オラパリブ
試験番号： KKR007 ([redacted] 0088/451)

Species:	Rat		Rat	
Strain:	Han Wistar		Han Wistar	
Number of animals / Gender:	9M / 9F		9M / 9F	
Feeding condition:	Fed		Fed	
Vehicle/Formulation:	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)		DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)	
Method of Administration:	IV (bolus)		Oral (gavage)	
Dose (mg/kg):	1		5	
Sample:	Plasma		Plasma	
Analyte:	Olaparib		Olaparib	
Analytical method:	HPLC-MS/MS		HPLC-MS/MS	
Radionuclide:	^{14}C		^{14}C	
PK parameters:	Male	Female	Male	Female
T_{max} (h)	0.5	0.25	1	2
C_{max} (µg equiv/g)	1.08	1.34	0.162	0.408
C_0 (µg/mL)	0.584	0.672	NA	NA
$T_{½}$ (h)	0.8	8.9	2.5	3.0
$AUC_{(0-t)}$ (h.µg equiv/g) [a]	0.571	1.41	0.450	2.19
$AUC_{(0-\infty)}$ (h.µg equiv/g)	0.590	2.52	0.494	2.38
F (%)	NA	NA	17.2	19.2
Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042.				
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				

[a] For calculation of $AUC_{(0-t)}$, final time points used were: IV 4 hours (male) and 12 hours (female); Oral 8 hours (male) and 12 hours (female)
NA Not applicable

2.6.5.3.3　　イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験物質：オラパリブ

試験番号： KMD008 ([redacted] 0088/453)

Species:	Dog	Dog
Strain:	Beagle	Beagle
Number of animals / Gender:	3M	3M
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)
Method of Administration:	IV (bolus)	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	1	5
Sample:	Plasma	Plasma
Analyte:	Olaparib	Olaparib
Analytical method:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific radioactivity (μCi/kg):	67.6	67.6
PK parameters:		
T_{max} (h)	NA	1
C_{max} (μg/mL)	NA	2.13
C_0 (μg/mL)	1.52	NA
$T_{½}$ (h)	1.71	4.61
$AUC_{(0-t)}$ (h.μg/mL) [a]	2.71	10.0
$AUC_{(0-\infty)}$ (h.μg/mL)	2.75	10.3
Cl (L/h/Kg)	0.390	NA
Vd (L/Kg)	0.925	NA
F (%)	NA	78.9
Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042. Same cohort dogs used for IV and oral dose with 1 month washout between doses		

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: No

[a] For calculation of $AUC_{(0-t)}$, final time points used were: IV 8 to 12 hour; Oral 24 hour.
NA Not applicable

2.6.5.4　　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当なし

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 有色ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの組織内分布（定量的全身オートラジオグラフィー）

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMR004 ([redacted] 0088/446)

Species:	Rat (Lister Hooded – Pigmented)
Gender (M/F) / Number of animals:	7M & 3F
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Solution: DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (~5:95 v/w)
Method of Administration:	Oral, gavage
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	15
Radionuclide:	^{14}C
Dose radioactivity (μCi/kg):	135
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Image analysis
Sampling time (T):	Males: 1, 4 & 8 hours, 1, 3, 7 & 28 days. Females: 4 hours, 1 & 7 days

	Concentration (μg equivalents/g)						
Tissues/organs:	1h	4h	8h	1 day	3 day	7 day	28 day
Male Rats							
Adrenal cortex	1.30	0.508	0.139	BLQ	0.062	BLQ	BLQ
Blood	1.06	0.317	0.074	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye [a]	0.778	0.817	0.338	0.247	0.076	0.043	0.021

Tissues/organs:	Concentration (µg equivalents/g)						
	1h	4h	8h	1 day	3 day	7 day	28 day
Fat (brown)	0.552	0.125	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Harderian gland	1.74	0.469	0.084	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney cortex (inner)	10.2	4.20	1.62	0.401	0.266	BLQ	BLQ
Lachrymal gland (intra-orbital)	1.36	0.320	0.112	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	48.7	21.4	6.39	0.969	0.262	0.071	BLQ
Prostate	1.54	7.34	1.39	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin (non-pigmented)	0.865	0.253	0.063	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Skin (pigmented)	0.960	0.508	0.225	0.206	0.186	BLQ	BLQ
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	1.35	0.495	0.252	0.070	0.076	BLQ	BLQ
Testis	0.338	0.211	0.136	0.068	BLQ	BLQ	BLQ
Thymus	0.812	0.347	0.205	0.080	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	1.36	0.428	0.161	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Uveal tract	2.49	3.07	1.13	0.882	0.232	0.110	BLQ
Female Rats							
Adrenal cortex	NA	1.32	NA	0.179	NA	BLQ	NA
Blood	NA	0.695	NA	BLQ	NA	BLQ	NA
Brain	NA	BLQ	NA	BLQ	NA	BLQ	NA
Eye [a]	NA	1.93	NA	0.547	NA	0.046	NA
Fat (brown)	NA	0.452	NA	0.052	NA	BLQ	NA
Harderian gland	NA	1.29	NA	0.110	NA	BLQ	NA
Kidney cortex (inner)	NA	5.86	NA	0.721	NA	BLQ	NA
Lachrymal gland (intra-orbital)	NA	1.44	NA	0.165	NA	BLQ	NA
Liver	NA	36.0	NA	3.92	NA	BLQ	NA
Ovary	NA	0.452	NA	0.095	NA	BLQ	NA
Skin (non-pigmented)	NA	0.578	NA	0.166	NA	BLQ	NA
Skin (pigmented)	NA	1.06	NA	0.258	NA	BLQ	NA
Spinal cord	NA	BLQ	NA	BLQ	NA	BLQ	NA
Spleen	NA	0.830	NA	0.214	NA	BLQ	NA
Thymus	NA	0.704	NA	0.249	NA	BLQ	NA

Tissues/organs:	Concentration (µg equivalents/g)						
	1h	4h	8h	1 day	3 day	7 day	28 day
Thyroid	NA	0.856	NA	0.224	NA	BLQ	NA
Uterus	NA	0.717	NA	0.126	NA	BLQ	NA
Uveal tract	NA	6.43	NA	2.18	NA	0.172	NA

Additional Information:
Data in study report expressed in nmol/g; converted to µg equivalents/g using a molecular weight of 434.47
Results from selected tissues only; for comprehensive data, please refer to study report
Lower limit of detection by QWBA: Males 0.057 µg equivalents/g; Females 0.049 µg equivalents/g
Lower limit of detection in plasma: 0.004 µg equivalents/g (males and females)
Lower limit of detection in right eye: 0.017 µg equivalents/g (males and females)
NA: Not assessed
BLQ: Below limit of quantification

Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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

2.6.5.5.2 アルビノラットに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの組織内分布（定量的全身オートラジオグラフィー）

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMR017 ([redacted] KPL/18)

Species:	Rat (Sprague Dawley – Albino)
Gender (M/F) / Number of animals:	6M
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Solution: Minimal DMSO in 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline
Method of Administration:	Oral, gavage
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	15
Radionuclide:	^{14}C
Dose radioactivity (µCi/kg):	25
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Image analysis
Sampling time (T):	1, 2, 6, 12, 24 & 48h

	Concentration of radioactivity (µg equivalents / g)					
Tissues/organs:	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Adrenal gland	2.47	1.79	0.165	BLQ	ND	ND
Blood	0.434	0.269	BLQ	BLQ	ND	ND
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
Eye	0.093	0.079	BLQ	ND	ND	ND
Fat (brown)	0.417	0.245	BLQ	ND	ND	ND
Harderian gland	0.627	0.444	BLQ	ND	ND	ND
Kidney	2.12	2.40	0.462	0.217	0.072	0.065
Lachrymal gland (intra orbital)	0.565	0.393	BLQ	BLQ	ND	ND
Liver	25.2	16.1	3.62	2.22	0.527	0.258

Tissues/organs:	Concentration of radioactivity (µg equivalents / g)					
	1h	2h	6h	12h	24h	48h
Skin (non-pigmented)	0.403	0.269	0.048	0.086	BLQ	0.079
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	ND
Spleen	0.499	0.403	0.196	0.114	BLQ	ND
Thymus	0.362	0.307	0.086	0.093	BLQ	ND
Thyroid	0.444	0.307	0.069	0.083	ND	ND

Additional Information:
Results from selected tissues only; for comprehensive data, please refer to study report
Lower limit of quantification = 0.065 µg equivalents / g
ND: Not detected
BLQ: Below limit of quantification

Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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: No

2.6.5.5.3 担癌マウスに[^{14}C]-オラパリブを単回経口投与したときの組織内分布（定量的全身オートラジオグラフィー）

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMM016 ([redacted] KPL/19)

Species:	Mouse (BALB/c nu/nu bearing heterotopic HCT-116 tumours)
Gender (M/F) / Number of animals:	6F
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Solution: Minimal DMSO in 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline
Method of Administration:	Oral, gavage
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	30
Radionuclide:	^{14}C
Specific Activity (µCi/kg):	200 (~4 µCi/20g mouse)
Study type (QTD, QWBA, LSC):	QWBA
Analytical method:	Image analysis
Sampling time (T):	6, 24, 48, 72 & 96 hours

	Concentration (µg equivalents / g)				
Tissues/organs:	6h	24h	48h	72h	96h
Adrenal gland	0.086	0.107	BLQ	BLQ	BLQ
Blood	0.053	0.052	BLQ	BLQ	BLQ
Brain	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Eye	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Fat (brown)	0.088	0.052	BLQ	BLQ	BLQ
Kidney	0.443	0.131	BLQ	BLQ	BLQ
Liver	12.9	8.33	4.57	1.51	1.34
Pancreas	0.195	0.141	BLQ	BLQ	BLQ
Skin	0.059	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Tissues/organs:	Concentration (µg equivalents / g)				
	6h	24h	48h	72h	96h
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Spleen	0.443	0.203	BLQ	BLQ	BLQ
Thyroid	0.176	NS	BLQ	BLQ	BLQ
Tumour	0.339	0.208	0.116	0.103	0.053

Additional Information:
Results from selected tissues only; for comprehensive data, please refer to study report
Lower limit of quantification = 0.041 µg equivalents / g
One animal dosed but not analysed
NS: Not sectioned
BLQ: Below limit of quantification

Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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: No

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6.1 薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合

被験物質：オラパリブ

試験番号：KPJ019 ([redacted] 0088-481)

Study system:	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium dialysis
Species (strain / sex / number of donors):	Mouse (CD-1 / Male / 2332) Rat (Han Wistar / Male / 50) Dog (Beagle / Male / 3) Human (Male / 3)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity (mCi/mmol):	48 mCi/mmol (2.44x105 DPM/µg)
Analytical method:	LSC

	Fraction drug unbound (%)			
Concentration tested (µg/mL)	Mouse	Rat	Dog	Human
0.010	30.0	26.7	40.4	8.9
0.100	28.4	26.5	38.1	8.8
1.00	29.3	26.6	40.7	9.1
10.0	30.6	27.3	45.3	18.1

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Specific activity in DPM/µg calculated using molecular weight of 436 (applies at this specific activity)

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: No

2.6.5.6.2 薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合

被験物質：オラパリブ

試験番号：[redacted] 8293107, [redacted] 8305083

Study system:	
Assessment:	In vitro plasma protein binding
Species:	Mouse, rat, dog and human donors
Method:	Equilibrium dialysis
Species (strain / sex / number of donors):	Mouse (CD-1 / Male / 32) Rat (Han Wistar / Male / 5) Dog (Beagle / Male / 5) Human (Male / 3) Human serum albumin (HAS) Alpha-1 acid glycoprotein (AAGP)
Radionuclide:	^{14}C
Specific activity (mCi/mmol):	58.7 mCi/mmol (2.99x105 DPM/μg)
Analytical method:	LSC

	Fraction drug unbound (%)					
Concentration tested (μg/mL)	Mouse	Rat	Dog	Human	Human serum albumin	Alpha-1 acid glycoprotein
0.100	NA	NA	NA	NA	43.4	65.5
1.00	31.8	30.8	NA	NA	43.3	58.7
10.0	33.9	31.3	37.9	15.2	44.0	70.7
20.0	33.6	30.9	42.7	22.9	44.0	72.5
40.0	NA	NA	47.7	29.8	44.9	82.7

NA Not applicable

Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042 Specific activity in DPM/μg calculated using molecular weight of 435.9 (applies at this specific activity)
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: No

2.6.5.6.3 薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合（代謝物）

被験物質：オラパリブ代謝物 AZ14102299 (M12)

試験番号：BS001884-14

Study system:	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium Dialysis RED Device
Species (strain / sex / number of donors):	Mouse (CD-1 / Male / >3)
	Human (Male and Female mixed / >3)
Radionuclide:	Not Applicable
Specific activity (mCi/mmol):	Not Applicable
Analytical method:	HPLC-MS/MS
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium Dialysis RED Device
Species (strain / sex / number of donors):	Mouse (CD-1 / Male / >3)

	Fraction AZ14102299 unbound (%)	
Concentration tested (μM)	Mouse	Human
0.1	44.0 ± 1.74	6.82 ± 0.628
1	42.3 ± 0.865	6.74 ± 0.270
10	40.0 ± 1.14	10.8 ± 0.299
100	45.0 ± 0.467	47.1 ± 1.14
Additional Information: Mean (n=3) ± SD		
Study conducted by the applicant: No If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], PR China. Study in compliance with GLP: No		

2.6.5.6.4 薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合（代謝物）

被験物質：オラパリブ代謝物 AZ14102296 (M15)

試験番号：BS001884-14

Study system:	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium Dialysis RED Device
Species (strain / sex / number of donors):	Mouse (CD-1 / Male / >3)
	Human (Male and Female mixed / >3)
Radionuclide:	Not Applicable
Specific activity (mCi/mmol):	Not Applicable
Analytical method:	HPLC-MS/MS

	Fraction AZ14102296 unbound (%)	
Concentration tested (μM)	Mouse	Human
0.1	60.1 ± 0.501	56.8 ± 4.48
1	58.2 ± 1.68	55.0 ± 1.23
10	55.1 ± 1.41	57.4 ± 0.321
100	57.1 ± 1.77	60.3 ± 2.83
Additional Information: Mean (n=3) ± SD		
Study conducted by the applicant: No If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], PR China. Study in compliance with GLP: No		

2.6.5.6.5　　薬物動態試験：*in vitro* 蛋白結合（代謝物）

被験物質：オラパリブ代謝物 AZ14102567 (M18)

試験番号：BS001884-14

Study system:	
Assessment:	Plasma protein binding
Matrix:	Plasma
Method:	Equilibrium Dialysis RED Device
Species (strain / sex / number of donors):	Mouse (CD-1 / Male / >3)
	Human (Male and Female mixed / >3)
Radionuclide:	Not Applicable
Specific activity (mCi/mmol):	Not Applicable
Analytical method:	HPLC-MS/MS

	Fraction AZ14102567 unbound (%)	
Concentration tested (μM)	Mouse	Human
0.1	24.6 ± 1.11	11.6 ± 0.295
1	24.0 ± 1.08	12.0 ± 0.174
10	28.7 ± 1.76	14.4 ± 0.898
100	31.5 ± 1.17	23.4 ± 0.652
Additional Information: Mean (n=3) ± SD		
Study conducted by the applicant: No If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], PR China. Study in compliance with GLP: No		

2.6.5.7　　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1 血球移行（ラット）

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMR017, KMR027, KKR007

Study number:	KMR017	KMR027	KKR007
Species:	Rat	Rat	Rat
Strain:	Sprague Dawley - albino	Han Wistar	Han Wistar
Number of animals / Gender:	2M & 2F	6M & 6F	9M & 9F
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Minimal DMSO & 10% hydroxypropyl-β-cylodextrin in phosphate buffered saline	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1:9 v/v)	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cylodextrin in phosphate buffered saline (1:9 v/v)
Method of Administration:	Oral / Gavage	Oral / Gavage	Oral / Gavage
Dose (mg/kg):	15	Male 15 & Female 5	Oral 5 mg/kg
Sample:	Plasma & Blood	Plasma & Blood	Plasma & Blood
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Analytical method:	LSC	LSC	LSC
Specific radioactivity (μCi/kg):	25	200	NC

Comparison of olaparib and radioactivity concentrations in plasma and blood							
Study	Route	Sex	Time (h)	Olaparib in plasma (μg/mL)	Radioactivity in plasma (μg equiv/g)	Radioactivity in blood (μg equiv/g)	Radioactivity in blood : Radioactivity in plasma
KMR017	Oral	M&F	1	NA	1.15	0.802	0.697
KMR027	Oral	M	0.5	NA	1.29	0.917	0.71
			1	NA	0.865	0.608	0.70
			6	NA	0.134	0.101	0.75

Study	Route	Sex	Time (h)	Olaparib in plasma (µg/mL)	Radioactivity in plasma (µg equiv/g)	Radioactivity in blood (µg equiv/g)	Radioactivity in blood : Radioactivity in plasma
	Oral	F	0.5	NA	0.397	0.295	0.74
			1	NA	0.530	0.399	0.75
			6	NA	0.193	0.149	0.77
KKR007	Oral	M	1	0.162	0.275	0.177	0.648
			4	0.052	0.095	0.071	0.752
			12	BLQ	0.013	0.003	0.835
			24	BLQ	ND	ND	NC
	Oral	F	1	0.216	0.224	0.167	0.743
			4	0.267	0.294	0.235	0.801
			12	0.045	0.052	0.043	0.816
			24	BLQ	0.003	ND	NC

Additional information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Data in report for study KMR027 presented in µmol/L; converted to µg equivalents/g using molecular weight of 434.47
For studies KMR027 & KKR007, blood:plasma ratios taken from report so may differ slightly from values derived from concentration values in table due to rounding differences.

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:
KMR017 ([redacted] KPL/18) conducted by [redacted]
KMR027 ([redacted] VKS0607) conducted by [redacted]
KKR007 ([redacted] 0088/451) conducted by [redacted]

Study in compliance with GLP:
KMR017: No, KMR027: Yes, KKR007: Yes

NA Not assessed
ND Not detected (radioactivity analysis)
NC Not calculated
BLQ Below lower limit of quantification (unlabelled analysis)

2.6.5.8.2 血球移行（マウス、ラット、イヌ及びヒト）

被験物質：オラパリブ

試験番号：KPJ019 ([redacted] 0088-481)

Study system:		
Assessment:	Blood:Plasma distributiton	
Matrix:	Whole blood	
Method:	Incubation in whole blood	
Species (strain / sex / number of donors):	Plasma	Blood
Mouse	CD-1 / Male / 2332	CD-1 / Male / 15
Rat	Han Wistar / Male / 50	Han Wistar / Male / 3
Dog	Beagle / Male / 3	Beagle / Male / 3
Human	Male / 3	Male / 4
Radionuclide:	^{14}C	
Specific activity (mCi/mmol):	48 mCi/mmol (2.44x105 DPM/µg)	
Analytical method:	LSC	

Species	Concentration tested (µg/mL)	Blood : Plasma ratio	Partition coefficient (%)	Association with blood cells (%)
Mouse	0.100	0.67	75.9	24.1
	10.0	0.67	75.0	25.0
Rat	0.100	0.71	76.1	23.9
	10.0	0.71	75.8	24.2
Dog 1	0.100	0.85	61.1	38.9
Dog 2	0.100	0.75	73.7	26.3
Dog 3	0.100	0.77	63.2	36.8

Species	Concentration tested (μg/mL)	Blood : Plasma ratio	Partition coefficient (%)	Association with blood cells (%)
Dog 1	10.0	0.94	55.9	44.1
Dog 2	10.0	0.93	60.0	40.0
Dog 3	10.0	0.90	52.9	47.1
Human 1	0.100	0.58	86.9	13.1
Human 2	0.100	0.58	87.3	12.8
Human 3	0.100	0.63	89.2	10.8
Human 1	10.0	0.71	69.3	30.7
Human 2	10.0	0.71	71.8	28.2
Human 3	10.0	0.79	70.1	29.9

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Specific activity in DPM/μg calculated using molecular weight of 436 (applies at this specific activity)

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: No

2.6.5.8.3　　血球移行（イヌ）

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMD008

Species:	Dog
Strain:	Beagle
Number of animals / Gender:	3M
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)
Method of Administration:	Oral (gavage)
Dose (mg/kg):	5
Sample:	Plasma & Blood
Analyte:	Olaparib
Analytical method:	HPLC-MS/MS
Radionuclide:	^{14}C
Analytical method:	LSC
Specific radioactivity (μCi/kg):	67.6

Comparison of olaparib and radioactivity concentrations in plasma and blood				
	Concentration			Ratio
Time (h)	Olaparib in plasma (μg equivl/g)	Radioactivity in plasma (μg equivl/g)	Radioactivity in blood (μg equivl/g)	Radioactivity in blood : Radioactivity in plasma
0.5	1.71	2.09	1.59	0.765
1	2.13	2.73	2.10	0.769
2	1.89	2.51	1.89	0.754
4	0.875	1.15	0.837	0.733
8	0.349	0.468	0.320	0.695
12	0.142	0.197	0.141	0.738
24	0.027	0.044	0.036	0.900

48	BLQ	0.009	0.006	1.19
72	BLQ	ND	0.007	NC
96	BLQ	ND	ND	NC
120	BLQ	ND	ND	NC
144	BLQ	ND	ND	NC
168	BLQ	ND	ND	NC

Additional information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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: No

ND Not detected
NC Not calculated
BLQ Below lower limit of quantification

2.6.5.9　　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

2.6.5.9.1　　ラットの血漿、尿及び糞中に存在する代謝物の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KKR007 ([redacted] 0088/451)

Study number:	KKR007 (Plasma)	KKR007 (Bile & Urine)
Species:	Rat - intact	Rat – bile duct cannulated
Strain:	Han Wistar	Han Wistar
Number of animals / sex:	9M & 9F per dose route	6M* & 6F*
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cylodextrin in phosphate buffered saline (1:9 v/v)	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cylodextrin in phosphate buffered saline (1:9 v/v)
Route of administration:	Oral & IV	IV
Method of administration:	Oral: Gavage & IV: Bolus	Bolus
Dose (mg/kg):	Oral: 5 & IV: 1	1
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Analytical method:	LSC	LSC

* Six male and 6 female rats were surgically prepared for collection of bile. Five female rats and four male rats survived until the end of the sample collection period. Data is from surviving rats only

Sample Pooling

Matrix	Male		Female	
	IV	Oral	IV	Oral
Plasma	15 min, 1h & 4h	30 min, 2h & 8h	15 min, 1h & 4h	30 min, 2h & 8h
Bile	0-2h	NA	0-2 hr	NA
Urine	0-24h	NA	0-24 hr	NA

NA　Not applicable

Rat plasma metabolite profiles following IV dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of chromatogram radioactivity (%)					
		Male			Female		
		15 min	1h	4h	15 min	1h	4h
RP1	Di-hydroxylated (piperazin-diol)[a]	1.9	9.1	4.7	ND	ND	ND
RP2	Unassigned	1.0	4.5	25	ND	ND	ND
RP3 / RP3a	RP3:Hydroxylation on cyclopropan-carbonyl ring[b]	2.4	6.4	2.9	ND	0.7	0.7
	RP3a: Hydrated[#c]						
RP4 / RP4a	RP4: Hydroxylated[d]	6.3	16	11	1.9	2.0	2.2
	RP4a: Dehydrogenated piperazine[#e]						
Olaparib	None	84	45	23	94	93	93
RP5	Dehydrogenated piperazine	0.8	4.1	9.6	ND	ND	0.8

[#] Two components that were not separately quantified
ND　Not detectable
[a] Similar chromatographic and MS properties to RB2 in Bile
[b] Similar chromatographic and MS properties to RB5 in Bile
[c] Similar chromatographic and MS properties to RB5a in Bile
[d] Similar chromatographic and MS properties to RB6 in Bile and RU1 in Urine
[e] Similar chromatographic and MS properties to RB7 in Bile

Rat plasma metabolite profiles following oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of chromatogram radioactivity (%)					
		Male			Female		
		30 min	2h	8h	30 min	2h	8h
RP1	Di-hydroxylated (piperazin-diol)[a]	5.4	4.3	6.9	0.5	0.7	0.7
RP2	Unassigned	ND	3.2	6.6	ND	0.8	ND
RP3 / RP3a	RP3: Hydroxylation on cyclopropan-carbonyl ring[b]	6.4	4.2	8.0	2.2	0.5	ND
	RP3a: Hydrated[#c]						
RP4 / RP4a	RP4: Hydroxylated[d]	11.8	11.3	12.3	2.4	2.5	1.4
	RP4a: Dehydrogenated piperazine[#e]						
Olaparib	None	65	66	49	92	90	94
RP5	Dehydrogenated piperazine	1.5	3.3	2.5	0.8	0.5	ND

[#] Two components that were not separately quantified
ND Not detectable
[a] Similar chromatographic and MS properties to RB2 in Bile
[b] Similar chromatographic and MS properties to RB5 in Bile
[c] Similar chromatographic and MS properties to RB5a in Bile
[d] Similar chromatographic and MS properties to RB6 in Bile and RU1 in Urine
[e] Similar chromatographic and MS properties to RB7 in Bile

Rat bile metabolite profiles following IV dosing to bile duct cannulated rats

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of dosed radioactivity (%)	
		Male	Female
		0-2h	0-2h
RB1	Monooxygenated piperazinol	1.7	0.1
RB2	Di-hydroxylatation (piperazin-diol)[a]	4.2	0.3
RP3	Tri-hydroxylation	3.4	0.1
RB4	Di-hydroxylation	1.8	0.1
RB5 & RB5a	RB5: Hydroxylation on cyclopropan-carbonyl ring[b] RB5a: Hydrated[#c]	7.2	1.2
RB6	Hydroxylated[d]	2.7	0.4
RB7	Dehydrogenated piperazine[e]	1.8	0.3
Olaparib	None	0.3	0.4

[#] Two components that were not separately quantified
[a] Similar chromatographic and MS properties to RP1 in plasma
[b] Similar chromatographic and MS properties to RP3 in plasma
[e] Similar chromatographic and MS properties to RP3a in plasma
[d] Similar chromatographic and MS properties to RP4 in plasma and RU1 in urine
[e] Similar chromatographic and MS properties to RP4a in plasma

Rat urine metabolite profiles following IV dosing to bile duct cannulated rats

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of dosed radioactivity (%)	
		Male	Female
		0-24h	0-24h
RU1	Hydroxylateda	1.9	1.4
Olaparib	None	8.4	33

[a] Similar chromatographic and MS properties to RP4 in plasma and RB6 in bile

Additional information: Study ADME_186 indicated dehydrogenated piperazine metabolite may be artefact formed in mass spectrometer source from oxygenated metabolite. Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
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

Additional information: Study ADME_186, BE001071-20 and BE000726-40 indicated dehydrogenated piperazine metabolite may be artefact formed in mass spectrometer source from oxygenated metabolite and the metabolite was more accurately designated as piperazin-ol. Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
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

2.6.5.9.2　　ラットの尿及び糞中に存在する代謝物の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMR017 ([redacted] study number KPL/018)

Species:	Rat (Sprague Dawley – Albino)
Gender (M/F) / Number of animals:	M /2; F /2
Feeding condition:	Fed
Vehicle/Formulation:	Solution: Minimal DMSO in 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline
Method of Administration:	Oral, gavage
Duration of treatment:	Single dose
Dose (mg/kg):	15
Radionuclide:	^{14}C
Dose of radioactivity (μCi/kg):	25
Study type:	Metabolite profiles
Analytical method:	Radio-HPLC, HPLC-MS/MS
Sampling time (T):	Urine: 0-6, 6-12 & 12-24h　Faeces: 0-24 & 24-48h

Component	Metabolic transformation	Proportion of dosed radioactivity (%)									
		Urine						Faeces			
		0 – 6h		6 – 12h		12 – 24h		0 – 24h		24 – 48h	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
U1	No data	< 0.1	0.1	< 0.1	ND	< 0.1	0.0	ND	ND	ND	ND
U2 / F1	No data	0.1	< 0.1	< 0.1	ND	< 0.1	< 0.1	0.3	0.2	ND	0.2
U3 / F2	No data	0.3	0.2	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	1.2	0.5	NC	NC
U4	No data	0.3	0.2	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	ND	ND	ND	ND
U5 / F3	Piperazin diol	0.3	0.2	< 0.1	0.1	< 0.1	< 0.1	5.9	3.3	2.1	0.3
U6 / F4	Unassigned	0.3	0.2	< 0.1	<0.1	< 0.1	< 0.1	6.9	2.0	2.9	0.4
U7	Unassigned	< 0.1	0.1	< 0.1	0.1	ND	< 0.1	ND	ND	ND	ND
U8 / F5	No data	0.2	0.2	< 0.1	< 0.1	0.1	<0.1	2.9	1.6	0.7	0.2
U9 / F6	Unassigned	0.5	0.4	0.1	0.1	0.1	< 0.1	11.1	11.1	4.0	0.8
U10 / F7	Monooxygenated	2.1	1.4	0.4	0.4	0.2	0.1	16.6	12.5	4.8	0.7
U11 / F8*	Olaparib	3.7	13.6	1.0	7.7	0.3	2.1	18.5	26.2	2.0	0.8
U12	No data	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	ND	ND	ND	ND	ND
Other	No data	0.4	0.5	< 0.1	0.4	0.1	0.1	2.2	3.4	1.9	NC

U　Metabolite in urine
F　Metabolite in faeces
*　Co-chromatographed with Olaparib reference and compatible MS pattern
ND　Not detected
NC　Not calculated

Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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: No

2.6.5.9.3 ラット及びヒトの血漿、尿及び糞中に存在する代謝物の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX032

Type of Study: In clinical study D0810C00010 (Open, Non-randomised, Single Centre Phase I Study to Assess the Metabolism, Excretion and Pharmacokinetics of a Single Oral 100 mg Dose of [^{14}C]-KU-0059436 in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours Refractory to Standard Treatments), female patients were administered single oral doses of [^{14}C]-olaparib. Urine and faeces were collected at intervals for up to 7 days for mass balance / metabolic fate assessment. Blood was collected at intervals for up to 7 days and plasma prepared for pharmacokinetic and metabolic fate assessment.

In study KMR027, rats were administered single oral doses of [^{14}C]-olaparib. Samples of excreta and blood (plasma) were collected as for study D0810C00010.

In the current study, urine, faeces extract and plasma were pooled for metabolite analysis as outlined below.

Summary of dosing and analysis procedures

Species:	Rat	Human
Strain:	Han Wistar	Patients
Gender (M/F)/Number:	Mass balance & excreta profiling: M / 3, F / 3 Pharmacokinetics & plasma profiling: M / 3, F / 3	F / 6
Feeding condition:	Fed	Fasted
Vehicle/Formulation:	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1:10 v/v)	1 x 50 mg capsule with [^{14}C]-olaparib 1 x 50 mg capsule with olaparib (One patient only received the radiolabelled drug)
Route of Administration:	Oral	Oral
Method of Administration:	Gavage	With water (240 mL)
Dose (mg/kg):	Male: 15 mg/kg; Female: 5 mg/kg	100 mg
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Specific Activity (μCi/kg):	Male: 13.3 μCi/mg; Female: 40.0 μCi/mg	1.20 μCi/mg
Analytical method(s):	HPLC-radio detection HPLC-MS^{n}	HPLC-radio detection HPLC-MS^{n}

Sample pooling

Matrix	Rat	Human
Urine	0 – 24h urine pooled by sex using 20% of each sample	0 – 48h urine pooled by patient using 2% of each sample provided sample contained > 1% of dose
Faecal extract	0 – 48h faecal extract pooled by sex using 20% of each sample	0 – 48h faecal extract pooled by patient using 4% of each sample provided sample contained > 1% of dose
Plasma	0.5, 1 & 6h pooled by sex in a time dependent manner	0 – 12.0h pooled by patient in a time dependent manner

Comparison of metabolic fate in human and rat plasma and excreta

Metabolite	Metabolite transformation	Proportion of plasma radioactivity (%)			Proportion of dose radioactivity in urine (%)			Proportion of dose radioactivity in faeces (%)		
		Human	Male Rat	Female Rat	Human	Male Rat	Female Rat	Human	Male Rat	Female Rat
M1	Piperazin-one	ND	ND	ND	√	√	√	ND	ND	ND
M2	Fluorophenol, glucuronide	ND	√	ND	√	ND	√	ND	ND	ND
M3	Des-carbonylcyclopropyl	√	ND	ND	1.6	0.1	0.1	√	1.4	1.0
M4a	Monooxygenated, dehydrogenated piperazine	ND	ND	ND	2.3	0.3	ND	ND	ND	ND
M4b	Fluorophenol, piperazin-ol	√	ND	ND	2.3	0.3	√	ND	ND	ND
M5	Des-carbonylcyclopropyl, N-sulphate	√	√	√	√	ND	<0.1	√	√	1.6
M7b	Piperazin-ol	√	ND	ND	1.7	0.2	0.2	ND	ND	ND
M7c		√	ND	ND	1.7	0.2	0.2	ND	ND	ND
M8	Hydroxy cyclopropyl piperazin-ol, O-glucuronide	ND	ND	ND	0.5[a]	ND	ND	ND	ND	ND
M9	Piperazine-diol	√	ND	ND	2.1	0.3	0.2	2.3	8.9	2.9
M10	Dehydrogenated piperazine	ND	ND	ND	√	ND	ND	ND	ND	ND
M11a*	Monooxygenated, dehydrogenated piperazine*	√	ND	ND	√	<0.1	√	√	√	√
M11b*	Monooxygenated, fluorophenol (dioxygenated)*	√	√	ND	√	<0.1	ND	ND	√	√

Metabolite	Metabolite transformation	Proportion of plasma radioactivity (%)			Proportion of dose radioactivity in urine (%)			Proportion of dose radioactivity in faeces (%)		
		Human	Male Rat	Female Rat	Human	Male Rat	Female Rat	Human	Male Rat	Female Rat
M12*	Ring-open hydroxyl-cyclopropyl (or isomer)*	9.3[a]	12.3	√	1.7	0.3	0.3	3.5	17.3	16.7
M13	Monooxygenated piperazinol	√	ND	√	1.4	<0.1	√	√	0.9	√
M14	Ring-open hydroxyl-cyclopropyl	√	ND	ND	√	√	√	√	√	√
M15*	Fluorophenol (monooxgenated)*	10.3[a]	9.4	√	6.1	1.1	0.4	4.8	12.6	6.0
M16	N, N-desethyl	√	√	ND	0.5	0.1	0.1	0.7[b]	0.9	0.4
M17	Monooxygenated	ND	ND	ND	√	ND	0.2	ND	2.0	1.2
M18*	Dehydrogenated piperazine*	13.7	7.9	ND	1.4	0.1	0.2	ND	3.6	3.4
M19	Unassigned	ND	ND	ND	√	<0.1	ND	√	√	ND
M20	Monooxygenated	√	√	√	√	ND	ND	√	ND	ND
M21	Unassigned	√	ND	ND	√	<0.1	ND	ND	ND	ND
M22	Monooxygenated dehydrogenated piperazine	√	√	√	√	<0.1	ND	ND	√	ND
M23	Fluorophenol dihydrodiol	√	ND	ND	0.9	0.1	√	2.6	10.6	1.3
M25	Dioxygenated	√	ND	ND	√	√	ND	√	2.1	√
M26	Unassigned	√	ND	ND	√	ND	ND	ND	1.1	ND
M27	Monooxygenated ring-open hydroxyl-cyclopropyl	ND	ND	ND		ND	ND	ND	1.3	ND
M28	Monooxygenated , piperazine-diol	√	ND	ND	1.6	0.13	ND	2.3	1.4	ND
M29	Unassigned	√	ND	ND	1.0[a]	<0.1	√	√	0.5	ND
M30	Monooxygenated ring-open hydroxyl-cyclopropyl	ND	ND	ND	√	ND	ND	√	0.5	ND
M32	Unassigned	ND	ND	ND	√	<0.1	√	ND	ND	ND
M33	Unassigned	ND	ND	ND	1.7	0.2	ND	ND	ND	ND
M34	N, N-desethyl, dehydrogenated piperazine carboxycylopropyl	ND	ND	ND	√	0.1	ND	√	ND	ND
M35	Monooxygenated N, N-desethyl (tentative)	√	ND	ND	√	ND	ND	√	ND	ND

Metabolite	Metabolite transformation	Proportion of plasma radioactivity (%)			Proportion of dose radioactivity in urine (%)			Proportion of dose radioactivity in faeces (%)		
		Human	Male Rat	Female Rat	Human	Male Rat	Female Rat	Human	Male Rat	Female Rat
M36	Unassigned	ND	ND	ND	ND	ND	ND	√	ND	ND
M37	Unassigned	ND	ND	ND	ND	ND	<0.1	ND	ND	ND
Olaparib		70.0	70.4	100	14.6	4.3	20.5	5.7	20.0	38.4

√ The component was quantified in less than half the samples assessed by radio-HPLC or the component was only detected by HPLC-MS
ND Not detected by radio-HPLC or HPLC-MS
Quantitative analysis of human plasma was from 6 patients, while HPLC-MS analysis was only performed on plasma from 4 patients due to limited sample volumes
Value shown for human is mean from n=6 pools except for [a] where n=5 and [b] where n=3

Additional information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

* Metabolite structural assignment re-evaluated for selected components in study ADME_186, BE001071-20 and BE000726-40. Re-evaluation indicated:
M11a was probably an MS artefact formed in source from M11b
M11b was more accurately designated as deoxygenated
M12 was more accurately designated as ring open piperazin-3-ol
M15 was more accurately designated as 4-fluorophenol (hydroxy)methyl
M18 was more accurately designated as piperazin-3-ol

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

2.6.5.9.4　　イヌの血漿、尿及び糞中に存在する代謝物の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMD008 ([redacted] 0088/453)

Species:	Dog	Dog
Strain:	Beagle	Beagle
Gender / Number of animals:	Male / 3	Male / 3
Dose route:	IV	Oral
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)
Method of administration:	Bolus	Gavage
Dose (mg/kg):	1	5
Radionuclide:	14C	14C
Specific activity (μCi/kg):	67.6	67.6
Analytical method:	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS

Sample Pooling

Matrix	IV	Oral
Plasma	1 & 4h	1 & 8h
Urine	0 – 12h	0 – 12h
Faeces	0 – 24h	0 – 24h

Dog metabolite profiles following IV and oral dosing

Metabolite	Metabolic transformation	Proportion of plasma chromatogram radioactivity (%)				Proportion of dosed radioactivity (%)			
		IV		Oral		Urine (0 – 12h)		Faeces (0 – 24h)	
		1h	4h	1h	8h	IV	Oral	IV	Oral
DU1 / DF1	Des-carboxycylopropyl	NI	NI	NI	NI	2.7	1.7	8.7	4.1
DF2	Hydration	NI	NI	NI	NI	NI	NI	11.5	7.0
DU2 / DF3	Hydroxylation	NI	NI	NI	NI	1.5	0.8	9.5	5.2
DU3 / DF4	Dehydrogenation	NI	NI	NI	NI	1.7	0.9	10.6	7.2
Olaparib	None	86.6	86.4	90.9	85.8	9.7	5.2	17.2	31.0

DU Metabolite in dog urine
DF Metabolite in dog faeces
ND Not detectable
NI Detected but not identifiable

Additional information:
Each matrix contained a number of other smaller metabolites that were quantified and represented <5% chromatogram radioactivity in any tested sample; for these metabolites identification was not performed.
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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: No

2.6.5.9.5　　ラット及びイヌの血漿中に存在する代謝物の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMN018 ([redacted] 1550)

Plasma samples from male and female rat and male and female dog were analysed for drug related material by HPLC in conjunction with a number of mass spectrometric techniques.　The presence of parent compound was established and there was very limited evidence of other drug related components.　However, no definitive metabolite structures were established and no quantification was undertaken.　This study provided no data of value.

Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Study conducted by the applicant: No If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], UK. [redacted] Study in compliance with GLP: No

2.6.5.9.6　　ヒトの血漿中に存在する代謝物の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX033

Type of Study: In clinical study D0810C00024 (A phase I, randomised 2 period cross over study to determine the comparative bioavailability of two different oral formulations of olaparib in cancer patients with advanced solid tumours), 6 patients were administered olaparib orally for 1 week as twice daily 200 mg tablets or twice daily 400 mg capsules.　Patients were randomised as to which formulation they received.　After 1 week, each patient was dosed for a further week with the formulation not previously received.

Blood was collected at intervals following 1 week of dosing with each formulation, plasma prepared and the plasma pooled in a time dependant manner from each patient and for each formulation.　Plasma was extracted and analysed by HPLC-MS^n, using both +ve and –ve ionisation modes, to generate metabolite profiles and provide information on metabolite structures.　As the administered Olaparib was not radiolabelled, semi-quantitative analysis of metabolite abundance was achieved using mass spectrometry response factors.　An approximate AUC was derived for each component.

Component	Metabolic transformation	Ionisation mode (+ve / -ve)	Area as proportion of Olaparib (%)	
			Capsule	Tablet
Olaparib	None	+	100	100
		-	100	100
M3	Des-carbonylcyclopropyl	+	0.2 – 0.3	0.1 – 0.3
		-	ND	ND
M9	Piperazin-diol	+	0.3 – 0.5	0.2 – 0.8
		-	ND – 2.7	0.9 – 3.4
M11b	Monooxygenated, fluorophenol (Dioxygenated)**	+	ND	ND
		-	2.7 – 9.8	ND – 9.2
M12	Ring-opened hydroxyl-cyclopropyl (or isomer)**	+	ND – 16.0	7.5 – 14.0
		-	10.8 – 50.3	8.8 – 36.9
M14	Ring-opened hydroxyl-cyclopropyl (isomer)	+	ND – 2.7	1.9 – 5.5
		-	ND – 2.8	ND – 3.3
M15	Fluorophenol (monooxygenated)**	+	0.6 – 1.6	0.7 – 1.3
		-	1.5 – 4.7	1.4 – 4.8
M16	N, N-desethyl	+	1.8 – 4.4	2.0 – 4.3
		-	ND – 2.7	ND – 2.7
M17 / M18*	Monooxygenated (Dehydrogenated piperazine)**	+	6.2 – 12.3	5.7 – 12.6
		-	ND	ND
M38	Dehydrogenated, monooxygenated	+	0.3 – 0.8	0.2 – 0.7
		-	0.5 – 1.9	0.7 – 2.2

ND: Not detected
Values of relative area shown are ranges across patients

Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042 * Original mass HPLC-MS analysis indicated component was M17.　Subsequent re-evaluation in study ADME_426 indicated this component should have been assigned as M18. **Re-evaluation of HPLC-MS data generated in study KMX032 was undertaken in study ADME_186, BE001071-20 and BE000726-40.　This indicated: - Component M11b was more accurately designated as deoxygenated - Component M12 was more accurately designated as ring open piperazin-3-ol - Component M15 was more accurately designated as 4-fluorophenol (hydroxy)methyl - Component M18 was more accurately designated as piperazin-3-ol
Study conducted by the applicant: Yes If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: Study in compliance with GLP: No

2.6.5.9.7　　ヒトの血漿中に存在する代謝物の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：ADME_186, ADME_426, BE001071-20, BE000726-40, BE000726-54

Correction of Metabolite Assignment

In specific in vitro studies (KMX039 – human hepatocytes, KMX041 – human liver microsomes) and in vivo studies (KMX032 – rat and human plasma, urine and faeces extract, and KMX033 – human plasma), metabolite identification was undertaken by HPLC-MS. Components M11a, M11b (co-eluted), M15, M17, M18 & M39 (co-eluted) were observed in some or all of these matrices. Each component was treated as a separate metabolite and structural changes were assigned for each component.

The structures and inter-relationship of each of these components was re-assessed in studies ADME_186, ADME_426, BE001071-20, BE000726-40 and BE000726-54. The updated information is presented below.

Component	Original Assignment	Updated Assignment	Comment	Correction Report
M11a	Fluorphenol	Monooxygenated	Formed in MS source during +ve ion HPLC-MS of M11b	ADME_186
M11b	Monooxygenated fluorophenol	Dioxygenated	Undergoes facile loss of water in MS source during +ve ion HPLC-MS to form M11a	ADME_186
M12	Ring-open hydroxyl-cyclopropyl (or isomer)	Ring-open piperazin-3-ol	Previous assignment incorrect	BE001071-20, BE000726-40
M15	Fluorophenol or mono-oxygenated	4-fluorophenol (hydroxy)methyl	More specific assignment	ADME_186, BE001071-20, BE000726-40
M17	NA	NA	In study KMX033, component was incorrectly assigned as M17 when it should have been assigned as M18.	ADME_426
M18	Dehydrogenated piperazine	Piperazin-3-ol	Original assignment was of an in-source fragment and/or degradation product	ADME_186, BE001071-20, BE000726-40, BE000726-54
M39	Mono-oxygenated	M18	M39 is M18 therefore M39 removed from data reported	ADME_186, BE001071-20, BE000726-40

NA: Not applicable

Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Study conducted by the applicant: Yes If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: Study in compliance with GLP: No

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

2.6.5.10.1 ヒト肝細胞で生成する代謝物

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX039

Study system:
Human hepatocytes (cryopreserved; 44 year old Caucasian male) at 1 x 106 cells/mL. [^{14}C]-olaparib (20 μM) incubated (180 minutes) in the presence and absence of 1 mM aminobenzotriazole (ABT). Samples collected and analysed quantitatively by radio-HPLC and qualitatively by HPLC-MS^n. Structural information re-metabolite structures derived by HPLC-MS^n

	Retention time range	Proportion of chromatogram radioactivity (%)					Detected by MS^n	
		Human (- ABT)				Human (+ ABT)	Human (- ABT)	Human (+ ABT)
Component	(minutes)	0 min	30 min	60 min	180 min	180 min	180 min	180 min
M3	5.5 – 5.7	ND	< 0.5	< 0.5	0.96	0.92	√	√
M9	17.5 – 17.7	ND	ND	< 0.5	0.70	ND	√	√
M11[a]	19.1 – 19.3	ND	< 0.5	0.56	0.72	ND	√	ND
M13	24.3	ND	ND	ND	ND	ND	√	√
M15	26.3 – 26.6	0.54	1.22	1.65	2.47	0.55	√	√
M16	27.0	ND	ND	ND	ND	ND	√	√
M17	29.8	ND	ND	ND	ND	ND	√	√
M18/39[b]	30.3 – 30.5	< 0.5	1.08	1.69	2.88	ND	√	√
M40	31.0	ND	ND	ND	ND	ND	√	√
Olaparib	40.3 – 40.5	97.9	94.7	92.6	89.0	96.3	√	√

[a]: Consists of two components, 11a and 11b
[b]: Components M18 / 39 co-elute and were not separately quantified
ND: Not detected
√: Component detected by HPLC-MS^n but not quantified

Additional information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
M3: des-carbonylcyclopropyl
M9: piperazin-diol
M11a: monooxygenated, dehydrogenated piperazine (re-evaluation indicated M11a was probably an MS artefact formed in source from M11b)*
M11b: monooxygenated, fluorophenol (re-evaluation indicated more accurate designation is dioxygenated)*
M13: monooxygenated piperazinol
M15: fluorophenol (re-evaluation indicated more accurate designation is 4-fluorophenol (hydroxy)methyl)*
M16: N, N-desethyl piperazine
M17: monooxygenated
M18: dehydrogenated piperazine (re-evaluation indicated more accurate designation is piperazin-3-ol)*
M39: monooxygenated (re-evaluation indicated M39 is M18)*
M40: monooxygenated

* Metabolite structural assignment re-evaluated for selected components in study ADME_186, BE001071-20 and BE000726-40.　Re-evaluation indicated:
M11a was probably an MS artefact formed in source from M11b
M11b was more accurately designated as dioxygenated
M15 was more accurately designated as 4-fluorophenol (hydroxy)methyl
M18 was more accurately designated as piperazin-3-ol

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

2.6.5.10.2 オラパリブの代謝に関与する CYP 及び FMO 分子種の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX009 ([redacted] study 0088/445)

Type of study: In vitro investigation to identify which CYP / FMO enzymes metabolise Olaparib
Method: Investigated enzymology of [^{14}C]-Olaparib metabolism in human liver microsomes and heterologously expressed human CYPs / FMO enzymes as described separately (2.6.5.15). Three metabolites formed and identified by HPLC-MS; MF1, MF2 and MF3. MF1 identified as an aliphatic oxidation MF2 identified as: Mono-hydroxylation on fluorophenyl ring MF3 identified as: De-hydrogenation on piperazine ring

Additional information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
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: No

2.6.5.10.3　　オラパリブの代謝に関与する CYP 分子種の特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX041

Type of study:
In vitro investigation to identify which CYP enzymes metabolise Olaparib

Method:
Investigated enzymology of [^{14}C]-Olaparib metabolism in human liver microsomes and heterologously expressed human CYP enzymes as described separately (2.6.5.15).
Three metabolite peaks identified by HPLC-MS, each of which gave rise to two molecular species: M11a/11b, M15/M16 and M18/M39.

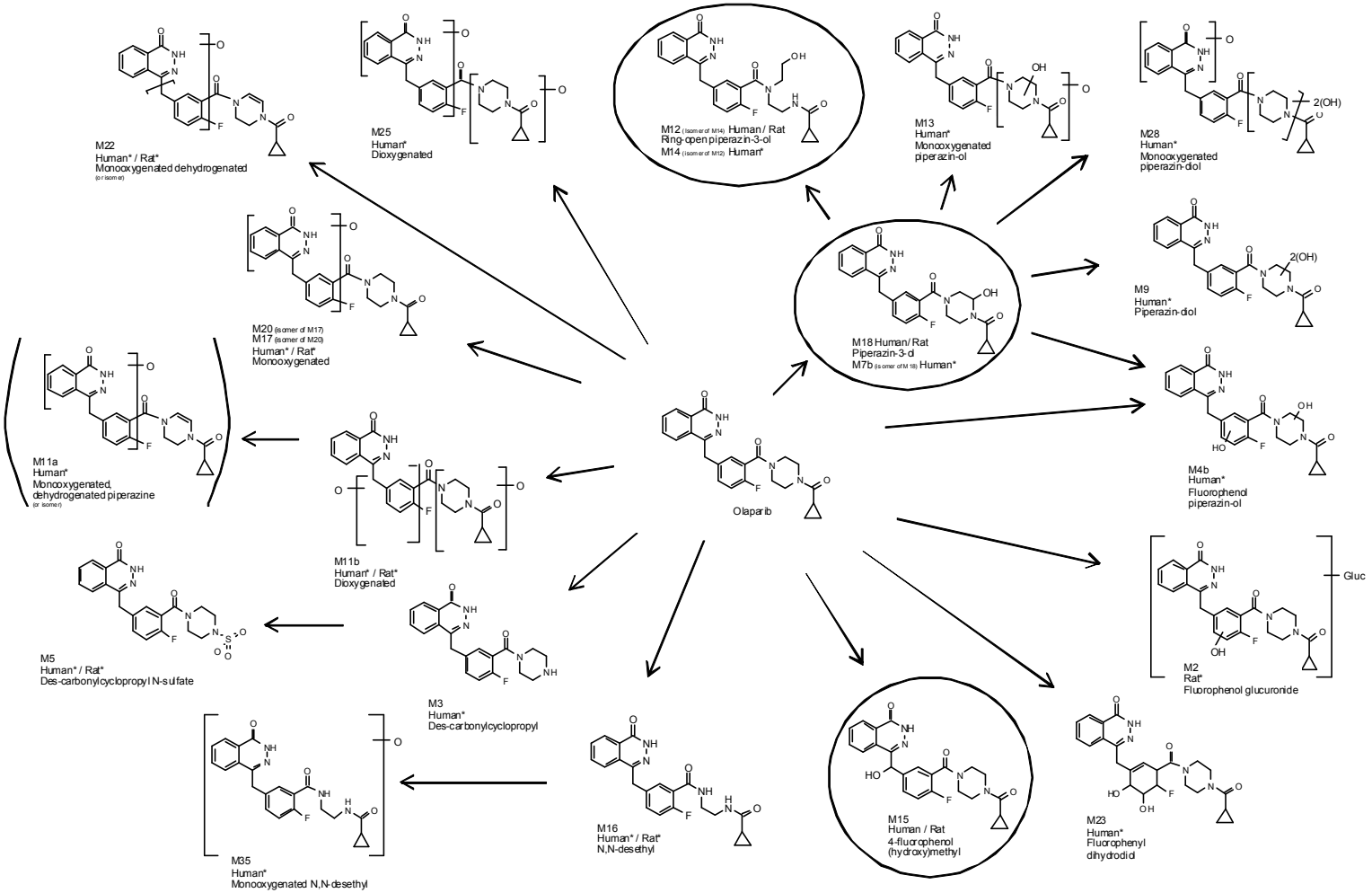
M11a identified as: Monooxygenated, dehydrogenated piperazine - (re-evaluation indicated M11a was probably an MS artefact formed in source from M11b)*
M11b identified as: Monooxygenated fluorophenol　(re-evaluation indicated more accurate designation is dioxygenated)*
M15 identified as: Fluorophenol metabolite　(re-evaluation indicated more accurate designation is 4-fluorophenol (hydroxy)methyl)*
M16 identified as: N, N-desethyl piperazine
M18 identified as: Dehydrogenated piperazine (re-evaluation indicated more accurate designation is piperazin-3-ol)*
M39 identified as: Monooxygenated (re-evaluation indicated M39 is M18)*

Other data:
* Metabolite structural assignment re-evaluated for selected components in study ADME_186, BE001071-20 and BE000726-40.　Re-evaluation indicated:
M11a was probably an MS artefact formed in source from M11b
M11b was more accurately designated as dioxygenated
M15 was more accurately designated as 4-fluorophenol (hydroxy)methyl
M18 was more accurately designated as piperazin-3-ol

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路



*: Present in trace quantities only. Arrows show possible biotransformation routes. Circled structures are main human plasma metabolites. Curved brackets around structures signify structures were observed as HPLC-MS degradation products of precursor molecules

2.6.5.12　　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

CYP に対する阻害作用及び誘導作用を検討した結果はそれぞれ2.6.5.15.3項及び2.6.5.15.4項に示す。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ラットに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内あるいは経口投与したときの放射能の排泄経路及び排泄率

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMR017, KMR027, KKR007

Study number:	KMR017	KMR027	KKR007 (bile duct cannulated)
Species:	Rat	Rat	Rat
Strain:	Sprague Dawley - albino	Han Wistar	Han Wistar
Number of animals / sex:	2M & 2F	3M & 3F	6M* & 6F*
Feeding condition:	Fed	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	Minimal DMSO & 10% hydroxypropyl-β-cylodextrin in phosphate buffered saline	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cylodextrin in phosphate buffered saline (1:9 v/v)	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cylodextrin in phosphate buffered saline (1:9 v/v)
Route of administration:	Oral	Oral	IV
Method of administration:	Gavage	Gavage	Bolus
Dose (mg/kg):	15	Male : 15 & Female 5	1
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C	^{14}C
Dose of radioactivity (μCi/kg):	25	200	108
Analytical method:	LSC	LSC	LSC

				Proportion dose radioactivity recovered (%)						
Study	Dose route	Sex	Period	Urine	Bile	Faeces	Expired air	Cage wash	Carcass	Total
KMR017	Oral	Male	0-48 h	11.4	NS	84.4	0.00	0.34		96.1
			48-120 h	0.10	NS	2.58	NS	0.07		2.75
			Total	11.5	NS	87.0	0.00	0.41	0.15	99.1
	Oral	Female	0-48 h	29.0	NS	64.3	0.00	1.17		94.5
			48-120 h	0.18	NS	0.56	NS	0.23		0.97
			Total	29.1	NS	64.9	0.00	1.40	0.25	95.7
KMR027	Oral	Male	0-48 h	7.74	NS	88.3	NS			96.0
			48-120 h	0.05	NS	0.44	NS			0.49
			Total	7.79	NS	88.7	NS	0.59	0.05	97.1
	Oral	Female	0-48 h	23.0	NS	72.6	NS			95.6
			48-120 h	0.20	NS	0.20	NS			0.40
			Total	23.2	NS	72.8	NS	2.02	0.14	98.2
KKR007	IV	Male	0-24 h	16.7	74.8	8.05	NS			99.6
			24-48 h	0.384	0.822	0.772	NS			1.98
			Total	17.1	75.7	8.82	NS	2.17	1.43	105
	IV	Female	0-24 h	39.2	17.6	23.7	NS			80.5
			24-48 h	1.78	0.57	4.94	NS			7.29
			Total	41.0	18.2	28.6	NS	10.6	2.39	101

Additional information:
*: In study KKR007, 6 male and 6 female rats were surgically prepared for collection of bile.　Five female rats and four male rats survived until the end of the sample collection period.　Data is from surviving rats only.

Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

Study conducted by the applicant: No
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study:
KMR017 ([redacted] KPL/18) conducted by [redacted]
KMR027 ([redacted]VKS0607) conducted by [redacted]
KKR007 ([redacted] 0088/451) conducted by [redacted]
Study in compliance with GLP:
KMR017: No
KMR027: Yes
KKR007: Yes

NS: Not sampled

2.6.5.13.2 イヌに[^{14}C]-オラパリブを単回静脈内及び経口投与したときの放射能の尿中排泄率

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMD008 ([redacted] 0088/453)

Species:	Dog	Dog
Strain:	Beagle	Beagle
Gender / Number of animals:	Male / 3	Male / 3
Dose route:	IV	Oral
Feeding condition:	Fed	Fed
Vehicle/Formulation:	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)	DMSO : 10% hydroxypropyl-β-cyclodextrin in phosphate buffered saline (1/9 v/v)
Method of administration:	Bolus	Gavage
Dose (mg/kg):	1	5
Radionuclide:	^{14}C	^{14}C
Dose of radioactivity (μCi/kg):	67.6	67.6
Analytical method:	LSC	LSC

	Proportion of dose recovered (%)			
	IV		Oral	
Time (hr)	Urine	Feces	Urine	Faeces
0 – 48	22.8	75.9	14.6	76.8
48 – 168	0.620	1.9	0.340	1.67
Matrix total	23.4	77.8	14.9	78.5
Combined total	101.2		93.4	

Additional information:
Cage debris included with faeces
Same cohort dogs used for IV and oral dose with 1 month washout between doses
Oral absorption, based on urinary recovery of radioactivity, estimated as ~64%.

Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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: No

2.6.5.14　　薬物動態試験：排泄：胆汁中

胆汁中排泄を検討した結果は 2.6.5.13.1 項に示した。

2.6.5.15　　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.15.1　　ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX009 ([redacted] study 0088/445)

Type of study:
In vitro investigation to identify which human liver CYP / FMO enzymes metabolise Olaparib
Method:
Established incubation conditions, using pooled human liver microsomes (HLM), in which metabolic formation of [^{14}C]-Olaparib metabolites was linear. Subsequently identified Km concentration for each of 3 most abundant metabolites (MF1, MF2 & MF3).
Investigated effect of including pan-CYP inhibitor, aminobenzotriazole (ABT), on formation of 3 main [14C]-Olaparib metabolites.
Using appropriate conditions, investigated effect of including specific / selective CYP inhibitors or anti-CYP antibodies on [^{14}C]-Olaparib metabolism.
Incubated [^{14}C]-Olaparib with a range of heterologously expressed CYP isozymes as well as FMO3 to establish which enzymes are able to form the key in vitro metabolites.

Effect of chemical inhibitors of CYP enzymes or anti-CYP antibodies on [14C]-Olaparib metabolism by human liver microsomes

CYP Inhibited	Inhibitor	Rate of metabolite formation (pmol/min/mg protein			Inhibition (%) compared to relevant vehicle control		
		MF1	MF2	MF3	MF1	MF2	MF3
Control	Control	6.36 ± 0.31	32.5 ± 6.3	5.06 ± 10.6	-	-	-
CYP1A2	Furafylline	6.36 ± 0.31	21.6 ± 1.5	33.7 ± 0.4	0.0	5.7	2.7
CYP2A6	Anti-CYP2A6	6.36 ± 2.25	29.1 ± 0.6	39.6 ± 3.9	17.3	0	9.1
CYP2C8	Anti-CYP2C8	6.98 ± 1.21	31.8 ± 3.3	47.2 ± 3.3	9.3	0	0.0
CYP2C9	Sulphaphenazole	4.62 ± 0.95	20.0 ± 3.3	33.3 ± 4.8	0.0	3.4	9.3
CYP2C19	Benzylnirvanol	5.51 ± 1.94	24.0 ± 1.9	40.0 ± 4.4	0.0	0	0.0
CYP2D6	Quinidine	8.31 ± 4.60	33.0 ± 2.0	42.6 ± 4.4	0.0	0	15.7
CYP2E1	Anti-CYP2E1	8.36 ± 1.74	29.2 ± 2.2	42.9 ± 4.5	0.0	0	1.5
CYP3A4	Ketoconazole	0.0	0.785 ± 0.7	0.904 ± 1.4	100	96.2	97.5

All metabolite formation rate values are mean ± SD of n=3
Different controls were used as appropriate for each incubation.

Formation of [14C]-Olaparib metabolites by heterologously expressed CYP and FMO isozymes

Enzyme	Rate of metabolite formation (pmol/min/nmol P450)		
	MF1	MF2	MF3
CYP1A1	6.82 ± 6.1	48.9 ± 14.7	80.9 ± 2.7
CYP1A2	7.26 ± 9.7	ND	ND
CYP1B1	8.59 ± 10.0	ND	ND
CYP2A6	13.8 ± 2.0	14.7 ± 2.7	25.3 ± 12.0
CYP2B6	20.9 ± 2.7	ND	27.1 ± 9.1
CYP2C8	1.48 ± 1.9	13.3 ± 2.7	ND
CYP2C9	7.26 ± 6.6	ND	32.9 ± 19.2
CYP2C19	8.89 ± 1.3	ND	ND
CYP2D6	18.7 ± 14.8	ND	ND
CYP2E1	16.9 ± 10.4	ND	27.1 ± 8.5
CYP3A4	289 ± 60	771 ± 153	959 ± 209
CYP3A5	12.4 ± 6.7	27.1 ± 11.6	73.8 ± 5.6
FMO3	8.59 ± 10.0	ND	34.7 ± 7.6

All metabolite formation rate values are mean ± SD of n=3
ND: Not detected or metabolite production < control

Other data:
Three principal metabolites of [^{14}C]-Olaparib were formed by pooled human liver microsomes under the conditions selected (MF1, MF2 & MF3). Formation of each was abolished by the inclusion of ABT, indicating metabolism was primarily mediated by CYP enzymes and not FMOs

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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: No

2.6.5.15.2 ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX041

Type of study: In vitro investigation to identify which CYP enzymes metabolise Olaparib
Method: Established incubation conditions, using pooled human liver microsomes (HLM), in which metabolic formation of most abundant metabolites of [^{14}C]-Olaparib (M11a/b), M15/M16 & M18) was linear. Using appropriate conditions, investigated effect of including anti-CYP antibodies on [^{14}C]-Olaparib metabolism. Incubated [14C]-Olaparib with a range of heterologously expressed CYP isozymes to establish which enzymes are able to form the key in vitro metabolites.

Effect of anti-CYP antibodies on [^{14}C]-Olaparib metabolism by human liver microsomes

CYP Inhibited	Proportion of chromatogram radioactivity (%)			
	M11a/b	M15/M16	M18	Olaparib
Control[a]	0.60	3.02	4.42	86.9
CYP1A2	0.60	2.74	3.91	87.1
CYP2A6	0.51	2.68	4.18	87.8
CYP2B6	0.59	2.73	4.09	87.1
CYP2C8	0.56	2.60	3.76	87.7
CYP2C9	0.49	2.52	3.41	88.2
CYP2C19	0.49	2.32	3.75	87.6
CYP2D6	0.56	2.47	3.75	87.2
CYP2E1	0.59	3.09	4.20	86.6
CYP3A4/5	0.23	1.08	0.97	93.8

All values are mean of n=2 except for [a] where n=4
Data for main metabolite peaks of interest only

Metabolism of [^{14}C]-Olaparib by homologously expressed human CYP isozymes

CYP Inhibited	Proportion of chromatogram radioactivity (%)			
	M11a/b	M15/M16	M18	Olaparib
Control vector	ND	0.71	0.45	95.5
CYP1A1	0.08	1.34	1.09	93.8
CYP1A2	ND	0.90	0.54	95.2
CYP2A6	ND	0.64	0.51	95.7
CYP2B6	ND	0.43	0.28	95.7
CYP2C8	ND	0.51	0.33	95.8
CYP2C9	ND	0.68	0.53	95.1
CYP2C19	ND	0.79	0.55	95.3
CYP2D6	ND	0.77	0.56	94.8
CYP2E1	0.03	0.80	0.59	94.8
CYP3A4	1.12	5.82	9.53	73.5
CYP3A5	ND	5.11	22.4	53.6

All values are mean of n=2
Data for main metabolite peaks of interest only
ND: Not detected

Other data:
Metabolism of [14C]-Olaparib by pooled human liver microsomes or heterologously expressed human CYPs generated 3 main metabolite peaks; 2 of which consisted of two components and these were labelled M11a/b, M15/16 & M18.

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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

2.6.5.15.3 ヒト肝ミクロソームにおけるオラパリブの CYP に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX001 ([redacted] study 0088/438)

Type of study: *In vitro* investigation of direct and time dependant CYP inhibitory potential of Olaparib

Method: Direct inhibition: Measurement of effect of Olaparib (0.100 – 100 μM) on specific / selective CYP probe substrate metabolism by pooled human hepatic microsomes.
Time dependant inhibition: : Measurement of effect of pre-incubation with Olaparib (10.0 μM) on specific / selective CYP probe substrate metabolism by pooled human hepatic microsomes.

Inhibitory effect of Olaparib on CYP probe substrate metabolism

Olaparib concentration (μM)	Reference direct inhibitor	CYP probe substrate metabolism as % of control activity				
		Phenacetin O-deethylase (CYP1A2)	Coumarin 7-hydroxylase (CYP2A6)	Bupropion hydroxylase (CYP2B6)	Paclitaxel 6α-hydroxylase (CYP2C8)	Diclofenac 4'-hydroxylase (CYP2C9)
0.100		102.3	100.5	104.6	101	103.3
0.300		104.2	100.9	108.7	100.8	88.3
1.00		93.9	99.4	114.4	99.5	94.4
3.00		93.9	99.1	100.1	104.4	97.8
10.0		94.5	99.1	106.6	96.9	100.7
30.0		102.1	98.3	112.8	85.6	89.6
100		110.8	95.4	110.1	94.0	78.3
	Furafylline (10 μM)	16.6	NA	NA	NA	NA
	8-Methylpsoralen (10 μM)	NA	8.3	NA	NA	NA
	ThioTEPA (50 μM)	NA	NA	28.6	NA	NA
	Trimethoprim (250 μM)	NA	NA	NA	29.1	NA
	Sulphaphenazole (20 μM)	NA	NA	NA	NA	7.0
10.0 (Time dependant)	NA	104.9	98.4	91.6	96.2	91.4

Data are mean of n=3 and presented as % control enzyme activity for each probe substrate activity
NA: Not applicable

Inhibitory effect of Olaparib on CYP probe substrate metabolism

Olaparib concentration (μM)	Reference direct inhibitor	CYP probe substrate metabolism as % of control activity				
		S-Mephenyoin 4'hydroxylase (CYP2C19)	Bufuralol 1'hydroxylase (CYP2D6)	Chlorzoxazone 6-hydroxylase (CYP2E1)	Testosterone 6β-hydroxylase (CYP3A4)	Midazolam 1-hydroxylase (CYP3A4)
0.100		94.4	105.4	136.2	96.2	103.8
0.300		95.1	95.1	132.7	102.3	98.6
1.00		90.4	98.9	139.7	104.0	104.0
3.00		84.0	101.5	137.5	93.1	97.6
10.0		78.2	109.0	147.5	105.4	90.2
30.0		81.6	126.1	141.0	89.4	69.4
100		73.6	135.1	121.3	69.7	53.8
	Benzylnirvanol (10 μM)	10.1	NA	NA	NA	NA
	Quinidine (3 μM)	NA	15.0	NA	NA	NA
	Disulfiram (200 μM)	NA	NA	18.6	NA	NA
	Ketoconazole (1 μM)	NA	NA	NA	8.2	NA
	Ketoconazole (1 μM)	NA	NA	NA	NA	6.8
10.0 (Time dependant)	NA	101.9	122.3	145.2	83.2	79.5

Data are mean of n=3 and presented as % control enzyme activity for each probe substrate activity
NA: Not applicable

Other data: IC50 values were not generated as inhibition of 50% was not achieved
Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
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

2.6.5.15.4 ヒト肝細胞におけるオラパリブの CYP に対する誘導作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX002 ([redacted] study 0088/438)

Type of study:
In vitro investigation of CYP induction potential of Olaparib

Method:
The potential for Olaparib (0.3, 3.0 & 30 μM) to induce CYPs 1A2, 2B6, 2C9, 2C19 & 3A4 was investigated following incubation for 48 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 Olaparib on CYP probe substrate metabolism in human hepatocyte cultures

Donor	Test item	Concentration (μM)	Fold induction (% Positive control) CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4
Donor 1	Olaparib	0.3	1.0 (0.0)	1.2 (2.6)	1.0 (0.0)	0.9 (0.0	0.8 (0.0)
		3.0	1.0 (0.0)	1.4 (5.9)	1.3 (33.1)	1.0 (0.0	0.7 (0.0)
		30	1.0 (0.0)	3.2 (33.8)	1.3 (42.4)	1.4 (27.0)	0.6 (0.0)
	Positive Control		19.1	14.1	1.8	2.4	6.1
Donor 2	Olaparib	0.3	0.8 (0.0)	0.8 (0.0)	1.0 (0.1)	1.0 (1.4)	0.9 (0.0)
		3.0	0.9 (0.0)	1.0 (0.0)	0.9 (0.0	0.9 (0.0)	0.7 (0.0)
		30	0.4 (0.0)	1.9 (27.4)	0.9 (0.0	1.3 (22.1)	0.5 (0.0)
	Positive Control		15.5	5.7	1.3	2.1	5.2
Donor 3	Olaparib	0.3	1.2 (1.2)	1.1 (1.4)	0.9 (0.0)	1.1 (1.9)	0.9 (0.0)
		3.0	1.3 (2.3)	1.3 (6.5)	0.8 (0.0	0.9 (0.0)	1.0 (0.0)
		30	1.2 (1.2)	2.7 (39.9)	0.7 (0.0)	1.3 (6.0)	0.8 (0.0)
	Positive Control		16.2	7.2	1.1	6.4	4.6

Positive control incubations used: CYP1A2 – Omeprazole (30 μM); CYP2B6 – Phenobabital (1 mM); CYP2C9 – Rifampicin (30 μM); CYP2C19 – Rifampicin (50 μM); CYP3A4 – Rifampicin (50 μM)

Results are presented as fold induction with values in parentheses representing % positive control induction.

Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
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

2.6.5.15.5 オラパリブの膜輸送に対する MDR1 及び BCRP の関与

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX006 ([redacted] 7196)

Type of study:
In vitro investigation of interaction of Olaparib with MDR1 and BCRP proteins

Method:
Measurement of Olaparib (1 – 10 µM) flux through MDCK-II cells transfected with MDR1 proteins and maintained in culture in transwell plates.
Effect of Verapamil and Ketoconazole (substrate / inhibitor and inhibitor of MDR1 respectively) on Olaparib flux and effect of Olaparib on Vinblastine sulphate (substrate of MDR1) transport
Measurement of Olaparib (1 – 10 µM) flux through MDCK-II cells transfected with BCRP proteins and maintained in culture in transwell plates.
Effect of Ko143 (inhibitor of BCRP) on Olaparib flux and effect of Olaparib on Cimetidine (substrate of BCRP) transport

Effect of Olaparib on ATPase activity of isolated S*f*9 insect membranes containing high levels of MDR1 proteins.
Effect of Olaparib 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 Olaparib through MDCK-II cells transfected with MDR1

System	Olaparib 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	1.0	1.66 ± 0.54	32.0 ± 0.85	19.3 ± 0.52	NA
	3.0	2.23 ± 0.41	29.7 ± 1.71	13.3 ± 0.77	NA
	10.0	2.46 ± 0.78	28.1 ± 0.73	11.4 ± 0.29	NA
MDCK-II MDR1	1.0	0.28 ± 0.07	40.6 ± 1.74	144 ± 6.17	7.45 ± 0.32
	3.0	0.53 ± 0.07	42.7 ± 2.60	80.5 ± 4.90	6.04 ± 0.37
	10.0	0.58 ± 0.10	39.4 ± 1.40	68.1 ± 2.42	5.95 ± 0.21

Data are mean P_{app} values in $cm*10^6/sec$ and SD of n=3
Efflux ratios are based on permeability (P_{app}) data (in $cm*10^6/sec$) which were calculated as mean values (n=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 Olaparib through MDCK-II cells transfected with MDR1 in the absence and presence of verapamil and ketoconazole

Olaparib concentration (μM)	P_{app} b-a (± SD)	P_{app} b-a (± SD) with Verapamil	% of P_{app} (± SD) without Verapamil	P_{app} b-a (± SD) with Ketoconazole	% of P_{app} (± SD) without Ketoconazole
1.0	40.6 ± 1.74	40.1 ± 4.16	98.9 ± 10.3	24.1 ± 1.41	59.5 ± 3.5
3.0	42.7 ± 2.60	40.0 ± 0.36	93.6 ± 0.8	16.3 ± 1.05	38.3 ± 2.5
10.0	39.4 ± 1.40	38.9 ± 1.17	98.8 ± 3.0	17.1 ± 0.74	43.3 ±1.9

Data are mean P_{app} values in $cm*10^6/sec$ and SD of n=3
Verapamil included at 50 μM.　Ketoconazole included at 25 μM

Permeability of Olaparib through MDCK-II cells transfected with BCRP

System	Olaparib 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	1.0	1.66 ± 0.54	32.0 ± 0.85	19.3 ± 0.52	NA
	3.0	2.23 ± 0.41	29.7 ± 1.71	13.3 ± 0.77	NA
	10.0	2.46 ± 0.78	28.1 ± 0.73	11.4 ± 0.29	NA
MDCK-II BCRP	1.0	2.65 ± 0.29	29.1 ± 1.01	11.0 ± 0.38	0.57 ± 0.02
	3.0	2.23 ± 0.74	28.2 ± 1.55	12.6 ± 0.70	0.95 ± 0.05
	10.0	2.90 ± 2.29	26.4 ± 1.89	9.09 ± 0.65	0.79 ± 0.06

Data are mean P_{app} values in $cm*10^6/sec$ and SD of n=3
Efflux ratios are based on permeability (P_{app}) data (in $cm*10^6/sec$) which were calculated as mean values (n=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 Olaparib through MDCK-II cells transfected with BCRP in the absence and presence of Ko143

Olaparib concentration (μM)	P_{app} b-a (± SD)	P_{app} b-a (± SD) with Ko143	% of P_{app} (± SD) without Ko143
1.0	29.1 ± 1.01	11.4 ± 0.39	39.0 ± 1.33
3.0	28.2 ± 1.55	16.4 ± 0.96	58.1 ± 3.43
10.0	26.4 ± 1.89	14.4 ± 0.42	54.7 ± 1.59

Data are mean P_{app} values in $cm*10^6/sec$ and SD of n=3
Ko143 included at 5 μM

Other data:
Tables 5 & 6 in the study report list the olaparib concentrations as 1, 10 & 50 μM.　This is in contrast to the concentrations provided in the methods section,

report appendices and study plan (1, 3 & 10 μM).　It is, therefore, the latter values which are believed to be correct.

In MDCK-II MDR1 cells, Olaparib (10 μM) caused a slight increase in Vinblastine sulphate (MDR1 substrate) flux from a-b and a decrease in flux from b-a; consistent with Olaparib acting as an inhibitor of MDR1.

When tested with Sf9insect cell membranes expressing ATPase dependant MDR1, Olaparib caused a concentration dependant increase in ATPase activity indicating Olaparib is an MDR1 substrate.　When co-incubated with verapamil, Olaparib caused a moderate increase in ATPase activity at low concentrations but had no effect at high concentrations; this may indicate Olaparib and verapamil use different MDR1 substrate binding sites.

In MDCK-II BCRP cells, Olaparib (10 μM) caused a decrease in cimetidine flux from b-a; consistent with Olaparib acting as an inhibitor of BCRP.

When tested with Sf9 insect cell membranes expressing ATPase dependant BCRP, Olaparib had no significant effect on ATPase activity indicating Olaparib is unlikely to be a BCRP substrate.　When co-incubated with sulfasalazine, Olaparib had no significant effect on ATPase activity indicating Olaparib was not an inhibitor of BCRP in this system.

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042.

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

2.6.5.15.6 オラパリブの MDR1 及び BCRP に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMN040 ([redacted] 8937)

Type of study:
In vitro investigation of potential for Olaparib to inhibit MDR1 and BCRP proteins

Method:
Measurement of [^{14}C]-digoxin (0.05 μM) flux through MDCK-II cells transfected with MDR1 proteins and maintained in culture in transwell plates, in the absence and presence of Olaparib (0.1 – 100 μM). Ketoconazole (100 μM) used as reference inhibitor.

Measurement of [^{3}H]-PhIP (1μM) flux through MDCK-II cells transfected with BCRP proteins and maintained in culture in transwell plates, in the absence and presence of Olaparib (0.1 – 100 μM). Ko143 (1.0 μM) used as reference inhibitor.

Permeability of [^{3}H]-digoxin through MDCK-II cells transfected with MDR1 in the absence and presence of Olaparib

System	Inhibitor concentration (μM)	Efflux Ratio P_{app} b-a / a-b	Corrected efflux ratio	Efflux ratio as % of control
	Olaparib			
MDCK-II Control	No inhibitor	8.10	NA	100
	0.1	9.58	NA	118
	0.3	9.54	NA	118
	1	9.43	NA	116
	3	8.93	NA	110
	10	7.02	NA	86.8
	20	6.20	NA	76.5
	50	4.20	NA	51.9
	100	2.56	NA	31.6
	Ketoconazole			
	100	0.97	NA	12.0
	Olaparib			
MDCK-II MDR1	No inhibitor	21.7	2.68	100
	0.1	20.8	2.18	95.9
	0.3	19.7	2.06	90.7
	1	18.5	1.96	85.2
	3	20.9	2.34	96.1
	10	19.7	2.80	90.5
	20	20.3	3.27	93.3
	50	19.4	4.63	89.5
	100	18.3	7.17	84.4
	Ketoconazole			
	100	0.64	0.66	2.94

Efflux ratios are based on permeability (P_{app}) data (in cm*10^6/sec) which were calculated as mean values (n=3).
Corrected efflux ratio = (P_{app} b-a/a-b from MDCKII-MDR1)/(P_{app} b-a/a-b from MDCKII-control)
Efflux ratio as % of control = [(Efflux ratio (+olaparib) from MDCKII-control or MDR1)/(Efflux ratio (No inhibitor) from MDCKII-control or MDR1)]*100
NA: Not applicable

Permeability of [^{14}C]-PhIP through MDCK-II cells transfected with BCRP in the absence and presence of Olaparib

System	Inhibitor concentration (μM)	Efflux Ratio P_{app} b-a / a-b	Corrected efflux ratio	Efflux ratio as % of control
	Olaparib			
MDCK-II Control	No inhibitor	0.93	NA	100
	0.1	0.96	NA	103
	0.3	1.00	NA	107
	1	1.01	NA	108
	3	0.98	NA	105
	10	1.03	NA	111
	20	1.04	NA	111
	50	1.02	NA	109
	100	0.95	NA	101
	Ko143			
	1	1.02	NA	109
	Olaparib			
MDCK-II BCRP	No inhibitor	34.7	37.2	100
	0.1	31.5	33.0	90.8
	0.3	41.0	41.2	118
	1	40.2	40.0	116
	3	43.4	44.2	125
	10	17.1	16.4	49.4
	20	29.1	28.1	84.0
	50	15.7	15.4	45.1
	100	18.4	19.4	53.0
	Ko143			
	1	1.03	1.02	2.98

Efflux ratios are based on permeability (P_{app}) data (in cm*10^6/sec) which were calculated as mean values (n=3).
Corrected efflux ratio = (P_{app} b-a/a-b from MDCKII-BCRP)/(P_{app} b-a/a-b from MDCKII-control)
Efflux ratio as % of control = [(Efflux ratio (+olaparib) from MDCKII-control or BCRP)/(Efflux ratio (No inhibitor) from MDCKII-control or BCRP)]*100
NA: Not applicable

Other data: Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Study conducted by the applicant: No If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], The Netherlands Study in compliance with GLP: Yes

2.6.5.15.7 オラパリブの膜輸送に関与するトランスポーターの特定

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX042

Type of study:
In vitro investigation of the potential for Olaparib to act as a substrate or inhibitor of drug uptake transporters in isolated human hepatocytes

Method:
Investigation of whether [^{14}C]-Olaparib (0.1 – 100 µM) is subject to active uptake in to isolated human hepatocytes when incubated at 37°C
Investigation of whether [^{14}C]-Olaparib (1.0 µM) uptake in to isolated human hepatocytes (37°C) is inhibited by prototypical inhibitors of uptake transporters
Investigation of whether Olaparib (1.0 - 100 µM) inhibits uptake of prototypical substrates of uptake transporters into isolated human hepatocytes (37°C)

Ratio of intracellular to extracellular concentrations of [^{14}C]-Olaparib following incubation with isolated human hepatocytes in the absence and presence of inhibitors of drug transport

[^{14}C]-Olaparib	Mean Intracellular/Extracellular Concentration Ratio						
Nominal Conc (µM)	No inhibitor	Rifamycin SV (100 µM)	Taurochenode oxycholic acid (100 µM)	Cyproheptadine (50 µM)	Diclofenac (100 µM)	Cyclosporin A (100 µM)[b]	No inhibitor
100[c]	5.66 ± 0.18	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30[c]	6.54 ± 0.86	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10[c]	6.53 ± 0.71	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3[c]	7.77 ± 1.93	NA	NA	NA	NA	NA	NA
1[c]	11.7 ± 0.30[d]	6.97 ± 0.72[d]	8.10 ± 0.65[d]	7.69 ± 0.68[d]	6.52 ± 0.89[d]	5.36 ± 0.75[d]	6.81 ± 1.18[d]
0.3[c]	8.68 ± 2.89	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.1[c]	4.24[a]	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Data are mean ± SD of n=3 except for [a] where n=2
[b]: Cyclosporin A stock was not fully soluble in media; stock suspension formed and spiked into pre-incubation for 5 minutes prior to experiment
[c]: Incubations performed in decending order of concentration
[d]: Incubations performed in order of presentation
NA: Not applicable

Ratio of intracellular to extracellular concentrations of prototypical uptake drug transporter substrates following incubation with isolated human hepatocytes in the absence and presence of Olaparib

Olaparib concentration (μM)	Mean Intracellular/Extracellular Concentration Ratio		
	[^{3}H]-Estrone-3-sulfate (1 μM)	[^{3}H]-Taurocholic acid (0.1 μM)	[^{3}H]-MPP$^+$ (1 μM)
0.0	41.0	3.76	13.4
100	29.1	2.94	2.85
30	39.6	3.61	4.92
10	32.9	3.41	5.93
3	37.7	3.47	9.67
1	34.2	3.83	10.9a
0.0	38.5	3.86	12.5
Rifamycin SV (100 μM)	6.78	NA	NA
Taurochenodeoxycholic acid (100 μM)	NA	1.94	NA
Cyproheptadine (50 μM)	NA	NA	3.52

Data are mean of n=2 except [a] where n=1
Data for each substrate are presented within the order incubations were performed
NA: Not applicable
MPP$^+$: 1-Methyl-4-phenylpyridinium

Other data:
Hepatocytes were cryopreserved and were from two female Caucasian donors.
Rifamycin SV is an inhibitor of: OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 & NTCP
Taurochenodeoxycholic acid SV is an inhibitor of: NTCP
Cyproheptadine SV is an inhibitor of: OCT1
Diclofenac SV is an inhibitor of: OAT2
Cyclosporin A SV is an inhibitor of: OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, NTCP & OAT2
Estrone-3-sulfate is a substrate for OATP
Taurocholic acid is a substrate for NTCP
1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) is a substrate for OCT1

Additional information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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

2.6.5.15.8 オラパリブの OATP1B1 に対する作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMN037

Type of study:
In vitro investigation of interaction of Olaparib with OATP1B1
Method:
Measurement of [^{3}H]-Estradiol glucuronide (0.02 μM) uptake into HEK-293 cells transfected with OATP1B1 in the presence of Olaparib (1.00 – 100 μM).

Uptake of [^{3}H]-Estradiol glucuronide to HEK-OATP1B1 cells in the presence of Olaparib

System	Olaparib concentration (μM)	Uptake (pmoles/min/mg)	Corrected uptake	% of controlc
HEK-Control	0.0	0.034 ± 0.001	NA	100
	1.0	0.034 ± 0.002	NA	102
	3.0	0.035 ± 0.001	NA	103
	10	0.022 ± 0.001b	NA	66b
	20	0.033 ± 0.002	NA	97
	30	0.033 ± 0.002	NA	97
	100	0.031 ± 0.001	NA	91
HEK-OATP1B1	0.0	1.319a	1.285	100
	1.0	1.099 ± 0.036	1.065	82.8
	3.0	1.120 ± 0.032	1.085	84.4
	10	1.035 ± 0.037	NC	NC
	20	0.657 ± 0.068	0.625	48.6
	30	0.595 ± 0.067	0.562	43.7
	100	0.294 ± 0.020	0.263	20.5

Data are mean of n=3 ± SD except for [a] where n=2
[b] Data considered to be outliers
[c] Data calculated as % uncorrected uptake in HEK-vector control and corrected uptake in HEK-OAPT1B1
NA Not applicable.
NC Not calculated.

Other data: IC_{50} for Olaparib inhibition of Estradiol glucuronide uptake calculated as 20.3 μM
Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Study conducted by the applicant: Yes If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15.9 オラパリブの OATP1B1 に対する作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMN046

Type of study:
In vitro investigation of interaction of Olaparib with OATP1B1

Method:
Measurement of [^{3}H]-Pravastatin (0.135 μM) uptake into HEK-293 cells transfected with OATP1B1 in the presence of Olaparib (0.1 – 100 μM).

Uptake of [^{3}H]-Pravastatin in to HEK-OATP1B1 cells in the presence of Olaparib

System	Olaparib concentration (μM)	Uptake (pmoles/min/mg)	Corrected uptake	% of control[b]
HEK-Control	0.0	0.197 ± 0.029	NA	100
	0.1	0.167 ± 0.020[a]	NA	84.8
	1.0	0.249 ± 0.096	NA	126
	3.0	0.299 ± 0.093	NA	152
	10	0.216 ± 0.130	NA	110
	20	0.178 ± 0.080[a]	NA	90.6
	30	0.151 ± 0.081	NA	76.7
	100	0.177 ± 0.074	NA	90.0
HEK-OATP1B1	0.0	0.757 ± 0.078	0.557	100
	0.1	0.749 ± 0.049	0.582	105
	1.0	0.994 ± 0.147	0.728	131
	3.0	0.955 ± 0.140	0.648	116
	10	0.640 ± 0.267	0.402	72.2
	20	0.661 ± 0.045	0.483	86.7
	30	0.392 ± 0.185	0.241	43.2
	100	0.362 ± 0.051	0.187	33.5

Data are mean of n=6 ± SD except for [a] where n=3
[b]: Data calculated from uncorrected uptake in HEK-vector control and corrected uptake in HEK-OAPT1B1
NA: Not applicable

Other data: IC_{50} for Olaparib inhibition of Pravastin uptake calculated as 27.1 μM
Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Study conducted by the applicant: Yes If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15.10 オラパリブの膜輸送に対する MRP-2 の関与及び MRP-2 に対する作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：KMX020 ([redacted] 7594)

Type of study:
In vitro investigation of interaction of Olaparib with MRP2 proteins
Methods:
Potential to act as a substrate of MRP2 in MDCKII-MRP2 cells
Measurement of [^{14}C]-Olaparib efflux through apical and basolateral membrane in MDCKII-MRP2 cells maintained in culture in transwell plates (37°C) following pre-loading (10 μM) with [^{14}C]-Olaparib (7°C).
Measurement of [^{14}C]-Olaparib (0.100, 1.00, 10.0 μM) apical-basolateral (a-b) and basolateral-apical (b-a) efflux in MDCKII-MRP2 cells maintained in culture in transwell plates (37°C).
Assessment of the effect of the MRP2 inhibitor MK571 (75 μM) on [^{14}C]-Olaparib (0.100, 1.00, 10.0 μM) basolateral-apical (b-a) efflux in MDCKII-MRP2 cells maintained in culture in transwell plates (37°C).
Potential to act as an inhibitor of MRP2 in MDCKII-MRP2 cells
Assessment of the effect of Olaparib (10 μM) on the basolateral-apical (b-a) transport of the MRP2 substrate Calcein (1 μM) in MDCKII-MRP2 cells maintained in culture in transwell plates (37°C).
Potential to act as a substrate of MRP2 using MRP2 associated ATPase activity in S*f*9-MRP2 in insect membrane vesicles
Assessment of the effect of a range of concentrations of Olaparib on ATPase activity
Potential to act as an inhibitor of MRP2 using MRP2 associated ATPase activity in S*f*9-MRP2 in insect membrane vesicles
Assessment of the effect of a range of concentrations of Olaparib on ATPase activity in the presence of the MRP2 substrates probenecid LTC_4
ATP dependant uptake of [^{14}C]-Olaparib into S*f*9-MRP2 insect membrane vesicles
Measurement of [^{14}C]-Olaparib (0.3 – 100 μM) uptake into S*f*9-MRP2 insect membrane vesicles

Permeability of preloaded [^{14}C]-Olaparib through MDCKII-MRP2 cells

System		[^{14}C]-Olaparib effluxed (pmol.monolayer^{-1})				Ratio apical/basolateral	
		No inhibitor		MK571 (75 µM)		No inhibitor	MK571 (75 µM)
	Time (min)	Apical	Basolateral	Apical	Basolateral		
MDCKII Control	0	0	0	0	0	NC	NC
	30	26.8 ± 4.03	34.4 ± 6.18	40.1 ± 9.01	51.0 ± 3.64	NC	NC
	60	28.2 ± 4.33	45.7 ± 8.50	39.7 ± 9.20	67.0 ± 4.28	NC	NC
	90	32.1 ± 5.08	54.3 ± 9.54	44.1 ± 9.98	81.9 ± 5.22	NC	NC
	120	38.9 ± 5.77	66.4 ± 12.8	51.9 ± 11.7	98.4 ± 6.17	0.59	0.53
MDCKII-MRP2	0	0	0	0	0	NC	NC
	30	32.9 ± 2.11	40.2 ± 1.42	40.7 ± 3.48	52.9 ± 2.60	NC	NC
	60	35.4 ± 2.89	51.9 ± 1.71	40.1 ± 4.32	70.5 ± 4.36	NC	NC
	90	40.3 ± 3.35	64.6 ± 3.37	44.9 ± 4.81	86.6 ± 5.86	NC	NC
	120	48.4 ± 3.73	76.3 ± 3.73	53.3 ± 5.41	104 ± 6.41	0.63	0.51

Intracellular levels at t=0 minutes were 32.3 ± 3.13 and 33.3 ± 7.03 nmol.monlayer^{-1} for MDCKII-control and MDCKII-MRP2 cells respectively
NC: Not calculated
Values are mean ± SD of N=3

Permeability of preloaded calcein through MDCKII-MRP2 cells in the absence and presence of inhibitors

System	Inhibitor & concentration (µM)	Calcein – Apical (fluorescence units)	Calcein – Basolateral (fluorescence units)	Ratio Apical:Basolateral	Inhibition of efflux to apical side (%)[a]
MDCKII-control	No inhibitor	179 ± 19	166 ± 23	1.08	NA
	MK571 (75 µM)	50.4 ± 4	43 ± 21	1.16	NA
	Olaparib (10 µM)	96 ± 9	70 ± 6	1.37	NA
MDCKII_MRP2	No inhibitor	281 ± 12	61 ± 10	4.68	NA
	MK571 (75 µM)	69 ± 20	15 ± 9	4.60	75.4
	Olaparib (10 µM)	213 ± 38	46 ± 27	4.63	24.2

Values are mean ± SD of N=3 after 25 minutes.
[a]: % Inhibition = ([(mean apical efflux (+inhibitor) / mean apical efflux (no inhibitor))]*100) in corresponding MDCKII cells
NA: Not applicable

Bi-directional permeability of [^{14}C]-Olaparib through MDCKII-MRP2 cells

System	Olaparib concentration (μM)	Efflux ratio P_{app} b-a/a-b	Corrected efflux ratio[a]
MDCKII-control	0.10	6.26	NA
	1.0	6.75	NA
	10	5.90	NA
MDCKII-MRP2	0.10	4.63	0.74
	1.0	5.21	0.77
	10	5.39	0.91

[a]: Corrected efflux ratio = (P_{app} b-a/P_{app} a-b in MDCKII-MRP2 / P_{app} b-a/P_{app} a-b in MDCKII-control)

The effect of MK571 on the b-a permeability of [^{14}C]-Olaparib through MDCKII-MRP2 cells

System	Olaparib concentration (μM)	P_{app} b-a (cm.10^{-6}/sec)	P_{app} b-a (cm.10^{-6}/sec) with MK571 (75 μM)	Inhibition of b-a transport (%)[a]
MDCKII-MRP2	0.10	23.0 ± 1.29	16.1 ± 0.43	29.1 ± 1.89
	1.0	22.3 ± 1.40	15.4 ± 0.60	30.7 ± 2.69
	10	22.5 ± 0.88	15.7 ± 0.59	30.0 ± 2.60

Data are mean (± SD) of n=3 measurements.
[a]: % inhibition = 100 -)[(P_{app} b-a (+MK571) in MDCKII-MRP2)/(P_{app} b-a/ (no inhibitor) in MDCKII-MDCKII-MRP2)]*100)

Other data:
When tested with Sf9 insect cell membranes expressing MRP2 dependant ATPase, Olaparib had no consistent effect (minor increase in ATPase activity at 100 μM) indicating Olaparib is unlikely to be an MRP2 substrate.
When tested with Sf9 insect cell membranes expressing MRP2 dependant ATPase in the presence of probenecid or LCT4, Olaparib had no effect on ATPase activity indicating it is not an inhibitor of MRP2.
When tested with Sf9 insect cell membrane vesicles expressing MRP2 dependant ATPase, [14C]-Olaparib did not induce an increase in ATPase activity indicating it is not a substrate of MRP2.

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042.

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

2.6.5.15.11 オラパリブの CYP3A4/5 に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：ADME-AZS-Wave3-140725, ADME-AZS-Wave4-131106

Summary of experimental methods

Study	ADME-AZS-Wave3-140725	ADME-AZS-Wave4-131106
Purpose	To assess whether high concentrations of olaparib were able to act as direct inhibitors of CYP3A4/5 and, if so, determine the IC_{50} value	To assess whether high concentrations of olaparib were able to act as time dependant inhibitors of CYP3A4/5 and, if so, determine the K_I and K_{inact} values
Test system	Pooled human hepatic microsomes	Pooled human hepatic microsomes
Olaparib concentration	17, 38, 75, 150, 300 and 500 μM	2, 5, 12.5 30, 80, 200
Prototypical inhibitor	Ketoconazole	Mifepristone
Prototypical inhibitor concentration	0.0017, 0.005, 0.017, 0.05, 0.17 and 0.5 μM	0.123, 0.370, 1.11, 3.33, 10 and 30 μM
Olaparib pre-incubation time	NA	0, 1, 5, 10, 20 and 30 minutes
Olaparib pre-incubation dilution	NA	1/10
Probe substrate	Midazolam (3 μM)	Midazolam (15 μM)
Probe metabolic process	Midazolam 1-hydroxylation	Midazolam 1-hydroxylation
Probe substrate incubation time (minutes)	5	3
Analysis	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS

NA: Not applicable

Direct and time dependant inhibitory effect of olaparib on CYP3A4/5 probe substrate metabolism

Study	Test item	Concentration range	Direct inhibition	Time dependant inhibition	
			IC_{50} (μM)	K_I (μM)	K_{inact} (min^{-1})
ADME-AZS-Wave3-140725	Olaparib	17 – 500 μM	119	NA	NA
Direct inhibition	Ketoconazole	0.0017 – 0.5 μM	0.0259	NA	NA
ADME-AZS-Wave4-131106	Olaparib	2 – 200 μM	NA	72.2	0.0675
Time dependant inhibition	Mifepristone	0.123 – 30 μM	NA	2.85	0.0609

Data are mean of n=3 for direct inhibition and n=2 for time dependant inhibition
NA: Not applicable

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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

2.6.5.15.12 オラパリブの CYP に対する誘導作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：00008CYP_IND_HHEP ([redacted] study 1404083)

追加解析：BE000778-11

Study or Report		
00008CYP_IND_HHEP ([redacted] study 1404083)	Study purpose	To assess the potential for olaparib to induce CYP isozymes using human hepatocytes
	Hepatocytes	3 x human donors (2 x female and 1 x male; mix of races)
	Incubation format	Cultures x 48 hours
	CYP isozymes investigated	CYPs 1A1/2, 2B6 and 3A4/5
	Olaparib concentrations	0.061, 0.18, 0.55, 1.6, 4.9, 15, 44 and 133 μM
	Positive control inducers and concentrations	CYP1A1/2: Omeprazole 0.21, 0.62, 1.85, 5.56, 16.7 and 50 μM
		CYP2B6: Phenobarbital 8.23, 24.7, 74.1, 222, 667 and 2000 μM
		CYP3A4/5: Rifampicin 0.04, 0.12, 0.37, 1.1, 3.3 and 10 μM
	Comparator	CYP2B6: CITCO 0.0041, 0.012, 0.037, 0.11, 0.33 and 1 μM
	Assays	Enzyme activity and mRNA
	Enzyme activity assays	CYP1A1/2: Phenacetin (deethylation) 100 μM
		CYP2B6: Bupropion (hydroxylation) 250 μM
		CYP3A4/5: Testosterone (6-β-hydroxylation) 200 μM
	Cytotoxicity assessment	MTT assay
BE000778-11	Report purpose	Derive the EC_{50}, E_{max} and the proportion of the positive control effect for CYP3A4 mRNA following exposure of each separate batch of human hepatocytes to olaparib

Effect (mean ± SE) of olaparib and positive controls on CYP induction in human hepatocyte cultures

CYP isozyme	Assay	Donor	Olaparib				Positive control			Comparator		
			EC_{50}[a] (μM)	E_{max}[b]	% Positive control[c]	F2[d] (μM)	EC_{50}[a] (μM)	E_{max}[b]	F2[d] (μM)	EC_{50}[a] (μM)	E_{max}[b]	F2[d] (μM)
CYP1A1/2	mRNA	348B	NC	> 4.7	3.5	NC	NC	> 108	NC	NA	NA	NA
		354	NI	NI	NI	NI	NC	> 48	NC	NA	NA	NA
		373	2.6 ± 0.81	2.7 ± 0.26	0.94	2.8	NC	> 182	NC	NA	NA	NA
	Enzyme activity	348B	NI	NI	NI	NI	NC	> 40	NC	NA	NA	NA
		354	NC	> 2.9	6.3	23	7.8 ± 0.78	31 ± 1.4	2.2	NA	NA	NA
		373	NI	NI	NI	NI	NC	> 23	NC	NA	NA	NA
CYP2B6	mRNA	348B	NC	> 3.5	71	NC	368 ± 115	4.5 ± 0.5	254	NC	> 3.1	NC
		354	NC	> 4.5	29	NC	338 ± 40	13 ± 0.56	198	NC	3.0 ± 0.27	NC
		373	NC	> 6.1	57	13	NC	> 10	NC	NC	> 6.3	0.046
	Enzyme activity	348B	NI	NI	NI	NI	411 ± 70	3.8 ± 0.19	382	NC	> 2.7	NC
		354	NC	> 4.2	27	13	NC	> 12 ± 0.54	252	NI	NI	NI
		373	NC	> 2.4	41	NC	NC	> 4.4	NC	NC	> 2.2	0.50
CYP3A4/5	mRNA	348B	NC	> 11	36	3.1	NC	> 29	NC	NA	NA	NA
		354	NC	> 65	18	5.6	NC	> 364	NC	NA	NA	NA
		373	NC	> 54	40	NC	NC	133 ±5.8	NC	NA	NA	NA
	Enzyme activity	348B	NI	NI	NI	NI	NC	> 5.4	0.16	NA	NA	NA
		354	NI	NI	NI	NI	NC	> 8.5	0.26	NA	NA	NA
		373	NI	NI	NI	NI	NC	> 3.8	0.13	NA	NA	NA

Results are generally a mean of 3 determinations
NI: No induction　　NC: Not calculated　　NA: Not applicable
[a] EC_{50}: Concentration which causes 50% maximum induction
[b] E_{max}: Maximal fold induction
[c] % of positive control was calculated by (Olaparib mean E_{max} / Positive control mean E_{max}) x 100
[d] F2: Concentration that caused doubling of the baseline expression

Calculated EC_{50} and E_{max} values for induction of CYP3A4 mRNA by olaparib (0.016 to 133 μM) and rifampicin in human hepatocyte cultures

Donor lot	Olaparib EC_{50}[a] (μM)	E_{max}[b]	% Positive control[c]	Rifampicin EC_{50} (μM)	E_{max}
348B	5.97 ± 2.39	10.4	35.2	0.88 ± 0.15	27.6
354	18.0 ± 11.0	57.6	18.3	1.79 ± 0.24	310
373	17.7 ± 1.9	48.1	39.3	0.92 ± 0.07	121

[a] EC_{50}: Concentration which causes 50% maximum induction
[b] E_{max}: Maximal fold induction
[c] % of positive control was calculated by (olaparib mean E_{max} / Positive control mean E_{max}) x100

Additional Data:
Olaparib (0.18 – 400 μM) was initially incubated with 3 lots of cryopreserved human hepatocytes, in culture, to assess the toxic potential using an MTT assay. Olaparib was judged to be non-toxic in this assay at concentrations between 0.18 – 44 μM. to show threshold toxicity at 133 μM and to be unacceptably toxic at higher concentrations. Therefore, the assessment of induction potential was performed using olaparib concentrations of 0.061 – 133 μM.

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

Study conducted by the applicant: 00008CYP_IND_HHEP ([redacted] study 1404083): No
BE000778-11: Yes
If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: [redacted], USA
Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15.13 オラパリブの MDR1 に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：ADME-AZS-Wave3-140714

Study aim	Investigate the potential for olaparib to inhibit MDR1 (Pgp) in vitro
Assay format	Measurement of digoxin flux through MDCK-II cells transfected with MDR1 proteins and maintained in culture in transwell plates, in the absence and presence of Olaparib.
Test system	MDCKII cells stably expressing the human efflux transporter P-gp (MDCKII-MDR1)
Probe substrate	Digoxin (5 μM)
Test compound	Olaparib (17, 38, 75, 150, 300 and 500 μM)
Positive control inhibitor	Verapamil (0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 μM)
Incubation time	120 min
Analytical methods	HPLC-MS/MS

Summary of findings

Test item	Concentration (μM)	Efflux P_{app} B-A (cm/s x 10^{-6})	% Transported	% Inhibition[a]	IC_{50} (μM)
Control (vehicle only)	NA	15.5 ± 0.426	100	NA	NA
Olaparib	17	14.3 ± 0.334	88.9	11.1	76.0
	38	12.7 ± 0.398	74.9	25.1	
	75	10.3 ± 0.308	53.7	46.3	
	150	7.35 ± 0.644	28.1	71.9	
	300	4.04 ± 0.472	-0.980	101	
	500	3.18 ± 0.606	-8.48	108	
Verapamil	100	4.15 ± 0.417	0.0	100	5.89

[a] Corrected for passive permeability component (P_{app} in the presence of verapamil when MDR1 is fully inhibited)
Values are mean ± SD of N=3. NA: Not applicable

Other data:

Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042
Study conducted by the applicant: No If no, indicate the name and address of the institute that conducted the study: InVitro ADME, DMPK, [redacted] [redacted]China Study in compliance with GLP: No

2.6.5.15.14 オラパリブの OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2K 及び MRP2 に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：13ASTRUKP7S2

Study aim	Investigate the potential for olaparib to inhibit OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K and MRP2 drug transporters in vitro							
Transporter	OATP1B3	OCT1	OCT2	OAT1	OAT3	MATE1	MATE2K	MRP2
Assay format	Measurement of probe substrate flux through monolayers of cells, or uptake in to inside out membrane vesicles (MRP2 only), transfected with specific transport proteins, in the absence and presence of olaparib							
Test system	HEK293-OATP1B3 monolayers	HEK293-OCT1 monolayers	HEK293-OCT2 monolayers	HEK293-OAT1 monolayers	HEK293-OAT3 monolayers	HEK293-MATE1 monolayers	HEK293-MATE2K monolayers	MRP2 containing membrane vesicles (50 µg)
Probe substrate	Atorvastatin (0.15 µM)	MPP+ (5 µM)	MPP+ (5 µM)	PAH (10 µM)	Furosemide (5 µM)	Metformin (50 µM)	ASP (5 µM)	CDCF (5 µM)
Test compound	0.3, 1, 3, 10, 30 and 100 µM							
Positive control inhibitor	Rifamycin SC (10 µM)	Repaglinide (600 µM)	Imipramine (300 µM)	Probenecid (100 µM)	Probenecid (100 µM)	Cimetidine (100 µM)	Ondansetron (100 µM)	MK571
Incubation time (min)	5	2	2	5	5	10	10	30
Analytical methods	HPLC-MS/MS							

MPP+ 1-Methyl-4-phenylpyridinium
PAH Para-aminohippurate
ASP 4-(4-(diethylamino)styryl)-N-methylpyridinium iodide
CDCF 5(6)-Carboxy-2',7'-dichlorofloresceín

Summary of findings

Test item & concentration	% Inhibition of control activity							
	OATP1B3	OCT1	OCT2	OAT1	OAT3	MATE1	MATE2K	MRP2
Olaparib (0 μM)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Olaparib (0.3 μM)	-3.39	-7.63	-2.18	-16.1	6.85	5.09	2.97	2.95
Olaparib (1.0 μM)	-3.15	-3.04	-4.06	-23.0	-0.27	13.7	-2.32	0.897
Olaparib (3 μM)	-8.41	3.81	6.33	-21.3	12.3	31.0	12.1	-2.92
Olaparib (10 μM)	-5.16	20.5	25.4	-30.7	27.7	70.2	25.2	-10.2
Olaparib (30 μM)	4.17	44.0	64.2	-18.0	70.8	85.9	36.1	-17.9
Olaparib (100 μM)	24.8	66.4	87.4	13.5	90.7	95.1	66.9	-75.3
IC_{50} (μM)	> 100	37.9	19.9	> 100	18.4	5.50	47.1	> 100
Rifamycin SC	96.8	-	-	-	-	-	-	-
Repaglinide	-	95.3	-	-	-	-	-	-
Imipramine	-	-	94.9	-	-	-	-	-
Probenecid	-	-	-	86.2	96.4	-	-	-
Cimetidine	-	-	-	-	-	98.1	-	-
Ondansetron	-	-	-	-	-	-	94.9	-
MK571	-	-	-	-	-	-	-	99.1

Data is mean of n = 3 determinations　　-: Not applicable

Other data:
Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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

2.6.5.15.15　　オラパリブの膜輸送に対する OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の関与

被験物質：オラパリブ

試験番号：13ASTRUKP7S1

Study aim	Investigate the potential for olaparib act as a substrate of OATP1B1, OATP1B3 and OCT1 drug transporters in vitro		
Transporter	OATP1B1	OATP1B3	OCT1
Assay format	Measurement of a-b and b-a flux of three concentrations of olaparib through monolayers of cells transfected with specific transport proteins		
Test system	HEK293-OATP1B1 monolayers	HEK293-OATP1B3 monolayers	HEK293-OCT1 monolayers
Olaparib concentration	1, 10 and 100 μM		
Olaparib incubation times (min)	2, 5 and 10		
Probe substrate	Atorvastatin	Atorvastatin	MPP+
Probe substrate concentration	0.15 μM	0.15 μM	5 μM
Probe substrate incubation times (min)	5	5	2
Analytical methods	HPLC-MS/MS		

MPP+　1-Methyl-4-phenylpyridinium

Summary of findings

Assay	Cell	Incubation time (min)	Olaparib conc (μM) Influx rate (pmol/min/mg protein)			Influx rate ratio			Probe substrate Influx rate (pmol/min/mg protein)	Influx rate ratio
			1	10	100	1	10	100		
OATP1B1	Vector control	2	14.7 ± 3.10	104 ± 9.43	803 ± 31.2	NA	NA	NA	NA	NA
		5	5.46 ± 0.123	47.5 ± 3.86	358 ± 10.5	NA	NA	NA	0.373 ± 0.009	NA
		10	2.95 ± 0.099	23.2 ± 0.533	174 ± 1.85	NA	NA	NA	NA	NA
	OATP1B1	2	8.77 ± 1.74	87.9 ± 7.15	743 ± 49.9	0.598	0.849	0.926	NA	NA
		5	3.90 ± 0.163	37.8 ± 1.23	318 ± 11.4	0.713	0.795	0.887	7.56 ± 0.244	20.3
		10	2.12 ± 0.145	15.8 ± 0.196	156 ± 9.14	0.719	0.682	0.897	NA	NA
OATP1B3	OATP1B3	2	10.9 ± 0.571	110 ± 0.951	792 ± 43.3	0.745	1.07	0.987	NA	NA
		5	5.34 ± 0.428	45.9 ± 3.43	326 ± 40.3	0.977	0.967	0.910	4.89 ± 0.044	13.1
		10	2.27 ± 0.166	19.6 ± 0.190	166 ± 6.71	0.769	0.846	0.954	NA	NA
OCT1	Vector control	2	13.4 ± 0.445	113 ± 5.07	1030 ± 21.7	NA	NA	NA	13.8 ± 0.340	NA
		5	6.15 ± 0.393	49.4 ± 2.80	444 ± 28.9	NA	NA	NA	NA	NA
		10	3.30 ± 0.268	25.7 ± 1.58	205 ± 8.54	NA	NA	NA	NA	NA
	OCT1	2	17.5 ± 0.619	117 ± 14.8	913 ± 30.7	1.31	1.04	0.887	820 ± 18.2	59.6
		5	7.85 ± 0.200	48.9 ± 1.89	408 ± 17.6	1.28	0.990	0.918	NA	NA
		10	4.53 ± 0.496	24.1 ± 0.330	199 ± 5.30	1.37	0.937	0.971	NA	NA

NA:　Not applicable
OATP1B1 and OATP1B3 used the same vector control incubations
Influx rate is calculated from substrate and protein concentration in a known volume of cell lysate after a defined incubation period.
Influx rate ratio compares influx rate in transfected cells and vector control cells under the same conditions

Additional Information: Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042.
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

2.6.5.15.16 オラパリブの UGT に対する阻害作用

被験物質：オラパリブ

試験番号：[redacted] study 8305966

Type of study: *In vitro* investigation of UGT inhibitory potential of Olaparib
Method: Measurement of effect of Olaparib (0.243 – 100 μM) on specific / selective human UGT1A1 and 2B7 probe substrate metabolism (estradiol; 10 μM and morphine; 500 μM respectively) by pooled human hepatic microsomes.

Inhibitory effect of Olaparib on UGT probe substrate metabolism

Olaparib concentration (μM)	Reference direct inhibitor	UGT probe substrate metabolism as % of control activity	
		UGT1A1	UGT2B7
0.243		103	110
0.81		101	119
2.7		102	103
9.0		89.5	113
30		81.3	106
100		48.1	87.3
IC_{50} (μM)		96.7	NA
	Inhibitor for UGT1A1 (Troglitazone; 25 μM)	25.3	NA
	Inhibitor for UGT2B7 (Mefanamic acid; 50 μM)	NA	8.84

Data are mean of n=3 and presented as % control enzyme activity for each probe substrate activity
NA: Not applicable

Other data:
IC_{50} value was not generated for UGT2B7 as inhibition of 50% was not achieved

Additional Information:
Olaparib is also known as: AZD2281, KU-0059436, KU0059436, COCE42, CO-CE42 and/or CO-CE000042

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

2.6.5.16　　薬物動態試験：その他

該当なし