目次

略号一覧表 3
2.6.4 薬物動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.2.1 被験物質 6
2.6.4.2.2 毒性試験のための分析法 6
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.3.1 in vivo 試験 7
2.6.4.3.2 in vitro 透過性 9
2.6.4.4 分布 10
2.6.4.4.1 in vivo 試験 10
2.6.4.4.2 in vitro 蛋白結合 11
2.6.4.5 代謝（動物間の比較） 12
2.6.4.5.1 in vitro 試験 12
2.6.4.5.2 in vivo 代謝 16
2.6.4.6 排泄 20
2.6.4.6.1 消失経路 20
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 23
2.6.4.7.1 CYP 及び UGT との相互作用 23
2.6.4.7.2 トランスポーターの相互作用 25
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 27
2.6.4.9 考察及び結論 27
2.6.4.10 図表 28
2.6.4.11 参考文献一覧 28

表

表 2.6.4.3-1　Niraparib をラット及びイヌに投与したときの薬物動態パラメータ 8
表 2.6.4.4-1　経口投与後の niraparib のラット脳への分布 10
表 2.6.4.4-2　サルの血漿及び脳脊髄液における niraparib の薬物動態 11
表 2.6.4.4-3　in vitro での niraparib の血漿蛋白結合 12
表 2.6.4.4-4　Niraparib の HSA 及びヒト AGP との蛋白結合 12
表 2.6.4.4-5　Niraparib の in vitro での血液／血漿濃度比 12
表 2.6.4.5-1　単回静脈内投与後のラット及びイヌにおける主要な循環血中代謝物 17
表 2.6.4.6-1　胆管にカニューレを挿入したラットに[^{14}C]niraparib（3 mg/kg）を単回静脈投与したときの胆汁、尿及び糞中への排泄 21

表 2.6.4.6-2　胆管にカニューレを挿入したラット及びイヌに[^{14}C]niraparib を単回静脈内投与後の胆汁、尿及び糞中における niraparib 及び代謝物レベル 21
表 2.6.4.6-3　胆管にカニューレを挿入したイヌ（ビーグル）に[^{14}C]niraparib（2 mg/kg）を単回静脈内投与したときの胆汁、尿及び糞中への排泄 22
表 2.6.4.7-1　ヒト肝ミクロソームにおける niraparib 及び主要代謝物 M1 による CYP 活性に対する阻害作用 23
表 2.6.4.7-2　ヒト肝細胞における CYP3A4 及び CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性に対する niraparib の影響 24
表 2.6.4.7-3　Niraparib による UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7 の阻害 25
表 2.6.4.7-4　Niraparib 及び主要な代謝物（M1）の排出及び取込みトランスポーターとの in vitro での相互作用 27

図

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]niraparib の化学構造 6
図 2.6.4.3-1　ラットに niraparib を静脈内（3 mg/kg）及び経口投与（5 mg/kg）したときの血漿中濃度-時間推移（平均値 ± SD、N=4） 8
図 2.6.4.3-2　イヌに niraparib を静脈内（1 mg/kg）及び経口投与（3 mg/kg）したときの血漿中濃度-時間推移（平均値 ± SD、N=3） 9
図 2.6.4.4-1　サルの血漿及び脳脊髄液における経口投与後の濃度ー時間曲線 11
図 2.6.4.5-1　ラット、イヌ及びヒトにおける肝ミクロソームにおける典型的なラジオクロマトグラム 13
図 2.6.4.5-2　ラット、イヌ及びヒトの肝細胞における niraparib（10 μmol/L）代謝の典型的なラジオクロマトグラム 14
図 2.6.4.5-3　in vitro 試験において検出された代謝物の推定構造 14
図 2.6.4.5-4　化学阻害剤を用いたヒト肝ミクロソーム反応混合溶液における niraparib による加水分解の阻害 15
図 2.6.4.5-5　抗 CYP 抗体を用いたヒト肝ミクロソーム反応混合溶液における niraparib の酸化的生体内分解のフェノタイピング 16
図 2.6.4.5-6　[^{14}C]niraparib を単回静脈内投与したラット及びイヌの血漿における典型的なラジオクロマトグラフィープロファイル 17
図 2.6.4.5-7　[^{14}C]niraparib を単回静脈内投与したラットの（A）胆汁、（B）尿及び（C）糞における典型的なラジオクロマトグラフィープロファイル 18
図 2.6.4.5-8　[^{14}C]niraparib を単回静脈内投与したイヌの（A）胆汁、（B）尿及び（C）糞における典型的なラジオクロマトグラフィープロファイル 19
図 2.6.4.5-9　ラット及びイヌにおいて in vivo で認められた niraparib の代謝物の推定構造 20

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明	
ADP	Adenosine 5'-diphosphate	アデノシン 5'-二リン酸
AGP	α1-acid glycoprotein	α1-酸性糖蛋白質
ATM	Ataxia telangiectasia mutated	-
AUC	Area under the plasma concentration versus time-curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the plasma concentration versus time-curve from time 0 to 24 hours	0 から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	0 から無限大までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to time "t"	0 から t 時間までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	-
BER	Base excision repair	塩基除去修復
BRCA	Breast cancer susceptibility gene	乳がん感受性遺伝子
BSEP	bile salt export pump	-
CC_{50}	50% cytotoxic concentration	細胞増殖の 50%抑制に必要な濃度
CES	carboxylesterase	カルボキシエステラーゼ
CFU	Colony-forming unit	コロニー形成単位
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CsA	Cyclosporin A	シクロスポリン A
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSB	Double strand break	二本鎖切断
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
ER	Efflux ratio	排出比
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価法
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
HR	Homologous recombination	相同組換え
HRD	HR deficiency	HR 修復欠損
HSA	Human Serum Albumin	ヒト血清アルブミン
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{90}	90% Inhibitory concentration	90%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IV	intraveneously	静脈内

略号	略していない表現又は説明	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LLOQ	limit of quiantitation	定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion	-
MC	methyl cellulose	メチルセルロース
MDR1	Multidrug resistance 1	-
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocyte	小核を有する多染性赤血球
8-MOP	8-methoxypsoralen	8-メトキシソラレン
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium	1-メチル-4-ヨウ化フェニルピリジニウム
MRP	Multidrug resistance-associated protein	-
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NHEJ	non-homologous end joining	非相同末端結合
NOAEL	The no-observed-adverse-effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	-
OATP	organic anion-transporting polypeptide	-
OCT	organic cation transporter	-
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PAH	para-amino hippurate	パラアミノ馬尿酸
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの透過係数
PAR	Poly-ADP-ribose	ポリ-ADP-リボース
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	循環末梢血単核細胞
PCE	Polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
PDX	Patient derived xenograft	患者由来腫瘍の異種移植片
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PO	per os	経口
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of mean	標準誤差
SSB	Single strand break	一本鎖切断
$t_{1/2}$	Half-life	半減期
TCA	taurocholic acid	タウロコール酸
TDI	Time Dependent Inhibition	時間依存性阻害
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNBC	triple-negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet	紫外線
UVA	Ultraviolet light A	紫外線 A
UVB	Ultraviolet light B	紫外線 B
UVR	Ultraviolet radiation	紫外線照射
V_{dss}	volume of distribution at steady-state	定常状態での分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

Niraparib（MK-4827）は、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）-1 及び PARP-2 阻害剤であり、卵巣癌患者を対象に開発中である。Niraparib の吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）を含む代謝及び薬物動態試験を、ラット及びイヌを用いた in vivo 試験並びにラット、イヌ、サル及びヒトを対象とした in vitro 試験で実施した。毒性試験の一部として実施した niraparib のトキシコキネティクス解析は 2.6.6 に示す。

ラット及びイヌで認められた niraparib の薬物動態特性は全体として一貫しており、1 日 1 回の投与が支持された。Niraparib は速やかに吸収され、経口での利用が可能であり、広く組織に分布し、中程度又は緩やかに代謝されることにより、中程度又は長い終末相消失半減期が認められた。ラットの脳及びサルの脳脊髄液（CSF）への niraparib の分布は良好であった。ラットでは、10 mg/kg 及び 30 mg/kg で経口（PO）投与後の C_{max} の脳／血漿比は、それぞれ 0.77 及び 0.64 であった。サルに 10 mg/kg で経口投与後の C_{max} の CSF／血漿比は約 0.31 であり、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の CSF／血漿比は 0.19 であった。

ヒト、ラット及びイヌの肝ミクロソーム並びに肝細胞において、niraparib の代謝は緩やかであり、また、in vivo での代謝は中程度であった。in vitro 試験の結果、ヒトにおける niraparib の代謝物は、そのすべてがラットで確認され、また、その多くがイヌで認められた。試験を行った全動物種において、多くの薬物代謝酵素が niraparib の代謝に関与したが、ヒト肝ミクロソームではカルボキシエステラーゼ（CES）が niraparib のアミド加水分解で重要な役割を果たした。しかし、ラット、イヌ及びヒトの新鮮血液では加水分解は認められず、niraparib の血漿中での高い安定性と一致した。一方で niraparib の酸化代謝に関わる薬物代謝酵素は CYP1A2 及び CYP3A4/5 であった。

Niraparib の薬物間相互作用（DDI）を in vitro で検討した結果、niraparib は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 に対する可逆的阻害作用を示さず、CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用（TDI）も示さなかった。ヒト肝細胞において、niraparib は、CYP3A4 の mRNA の発現及び酵素活性に対する誘導作用を示さなかった。in vitro における CYP1A2 活性の誘導は濃度依存性であり、niraparib を高濃度（5 μmol/L 以上）で添加したときにのみ認められたため、臨床で問題となる可能性は低かった。さらに、ヒトでの血中主要代謝物である M1 は、肝臓での主要な CYP の阻害剤ではなく、CYP1A2 又は CYP3A4 の誘導薬ではないことが示された。Niraparib はヒト血漿蛋白に中程度に結合し（血漿中非結合型分率： 16.0%～17.6%）、主な結合蛋白は血清アルブミンであった。また、赤血球に中程度に移行し、動物種全体での血液／血漿濃度比は 1.1～1.8 であった。Niraparib の代謝物は、ヒト uridine 5'-diphosphate（UDP）－グルクロン酸転移酵素（UGT）によってグルクロン酸抱合を受けるが、主要な肝 UGT である UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7 に対する阻害作用を示さなかった。さらに、niraparib は高い生体膜透過性を有することから、腸での高い吸収性及び広い組織分布性を示し、P-糖蛋白質（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）に対する比較的弱い基質であることが確認されているものの、P-gp による排出作用も明らかに限定的であると考えられた。Niraparib 及び主要代謝物 M1 のいずれも、主要な肝及び腎取込みトランスポーターである organic anion-transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2

との相互作用を示さなかった。同様に、niraparib 及び M1 のいずれも、肝毒性と関連することが知られている排出トランスポーターである bile salt export pump（BSEP）との相互作用を起こす可能性は低かった。さらに、multidrug resistance-associated protein（MRP）2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2K に関しても潜在的な相互作用の検討を行った。Niraparib 及び主要代謝物 M1 のいずれも MRP2 に対して阻害作用を示さなかった。また、これらのトランスポーターの基質ではないが、niraparib は MATE1 及び MATE2K によるメトホルミンの取込み阻害を示し、M1 では認められなかった。MATE1 及び MATE2K の基質となる薬剤は限られていることも考慮し、niraparib による影響は実質的にはほとんどないと考えられる。

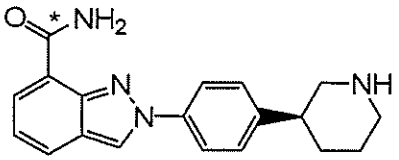
ラットでは niraparib は主に未変化体として胆汁及び尿中へ排泄され、イヌでは M1 として主に尿中に排泄された。全体としてラット及びイヌにおける回収率は一致していたことから、体内残留はほとんどないことが示唆された（両動物種において 5 日間の採取で約 80%回収）。

以上より、in vivo 及び in vitro 非臨床薬物動態試験で認められた niraparib 1 日 1 回経口投与時の動態プロファイルは良好であり、薬物相互作用が生じる可能性も低く、卵巣癌患者を含むがん患者の治療薬として開発することが支持された。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質

[^{14}C]niraparib（[redacted]、比活性：54.8 mCi/mmol（図 2.6.4.2-1）は、Merck Labeled Compound Synthesis グループが Rahway で合成し、エタノール溶液として供給された。放射化学的純度は、HPLC の測定で 98%以上であった。



* Denotes the position of ^{14}C label.

図 2.6.4.2-1　[^{14}C]niraparib の化学構造

2.6.4.2.2 毒性試験のための分析法

2.6.4.2.2.1 Niraparib の分析法

：添付資料番号 4.2.2.1-1（評価）、-2（評価）

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用の主要な毒性試験では、LC-MS/MS を用いてバリデートされた方法によりラット及びイヌ血漿中の niraparib 濃度を測定した。これらの測定法における niraparib の定量下限（LLOQ）はどちらの動物種でも 1.00 ng/mL であり、それぞれ 1.00～500 ng/mL の濃度範囲で直線性が示された。各測定法は選択性、直線性、精度及び真度、LLOQ、マトリックス効果、安定性（室温安定性、凍結融解安定性及び再注入時の安定性）及び希釈の妥当性について、設定された判定基準を満たした。

2.6.4.2.2.2 M1 の分析法

：添付資料番号 4.2.2.1-3（評価）、-4（評価）

主要な GLP 適用試験におけるラット及びイヌ血漿中の M1 濃度は、LC-MS/MS を用いてバリデートされた方法により測定した。M1 の LLOQ はどちらの動物種でも 1.00 ng/mL であり、1.00～500 ng/mL の濃度範囲で直線性が示された。各測定法は、選択性、直線性、精度及び真度、LLOQ、マトリックス効果、安定性（室温安定性、凍結融解安定性及び再注入時の安定性）及び希釈の妥当性について、設定された判定基準を満たした。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 in vivo 試験

2.6.4.3.1.1 投与製剤

非臨床薬物動態試験では、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した niraparib トシル酸塩をラット及びイヌの静脈内（IV）に投与し（4.2.2.2-1）、一方 niraparib トシル酸塩の 0.5% メチルセルロース（MC）懸濁液をラット、イヌ及びサルに経口投与した（4.2.2.2-1、4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2）。さらに、[^{14}C]niraparib をエタノール（EtOH）に添加した後、非標識 niraparib で希釈し、特定の活性とした。最終的な投与液は、ラット及びイヌにおける代謝及び排泄試験のために、水で 20% DMSO に調整し、最終的な特定の活性はそれぞれ 40 μCi/mg 及び 2.3 μCi/mg とした（4.2.2.4-1）。

2.6.4.3.1.2 投与

非臨床薬物動態試験をラット、イヌ及びサルを用いて実施した（4.2.2.2-1、4.2.2.3-1、4.2.2.3-2 及び 4.2.2.4-1）。ラット薬物動態試験では、体重約 300～350 g の雄のラット（Sprague-Dawley）（N=4）を用いた。静脈内投与では、niraparib トシル酸塩を 3 mg/kg（0.4 mL/kg）で頸静脈に投与した。経口投与では、niraparib トシル酸塩を 5 mg/kg（5 mL/kg）で強制経口投与した。イヌ薬物動態試験では、体重 7.0～11.0 kg の雄のイヌ（ビーグル）（N=3）を使用した。静脈内投与では、niraparib トシル酸塩の DMSO 溶液を 1 mg/kg（0.1 mL/kg）橈側皮静脈から投与後血液を採取した。経口投与では、niraparib トシル酸塩を 3 mg/kg（5 mL/kg）として強制経口投与後、血液を採取した。体重 5.0～9.0 kg の雄のサル（cisterna magna ported-Rhesus）（N=2）を中枢神経系（CNS）分布を含む薬物動態の特性評価に使用した。Niraparib トシル酸塩を 0.5% MC の懸濁液として 10 mg/kg（5 mL/kg）強制経口投与後、血漿及び CSF を採取した。

2.6.4.3.1.3 薬物動態試験

：添付資料番号 4.2.2.2-1（評価）

ラットに静脈内投与後、niraparib は中程度の血漿クリアランス（28 mL/min/kg）、高い分布容積（6.9 L/kg）及び中程度の半減期（3.4 時間）を示した（表 2.6.4.3-1、図 2.6.4.3-1）。同様に、イヌに静脈内投与後は、高い血漿クリアランス（31 mL/min/kg）、高い分布容積（12.3 L/kg）及び中程度の半減期（5.7 時間）を示した（表 2.6.4.3-1、図 2.6.4.3-2）。Niraparib の経口バイオアベイラビリティは、ラット及びイヌにおいて全般的に高かった（27%及び 57%）（表 2.6.4.3-1）。

表 2.6.4.3-1　Niraparib をラット及びイヌに投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	N	投与経路	投与量 (mg/kg)	薬物動態パラメータ			
				$AUC_{0\text{-}inf}$ (μmol/L × hr)	$t_{1/2}$ (hr) [a]	CLp (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)
ラット	4	IV	3	5.7 ± 0.6	3.4	28 ± 4	6.9 ± 0.3
イヌ	3	IV	1	1.8 ± 0.4	5.7	31 ± 7	12.3 ± 0.6
				$AUC_{0\text{-}inf}$ (μmol/L × hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (μmol/L)	F (%)
ラット	4	PO	5	2.5 ± 1.2	2	0.4 ± 0.3	27
イヌ	3	PO	3	3.0 ± 0.5	0.5	0.6 ± 0.2	57

a：Harmonic mean ± SD

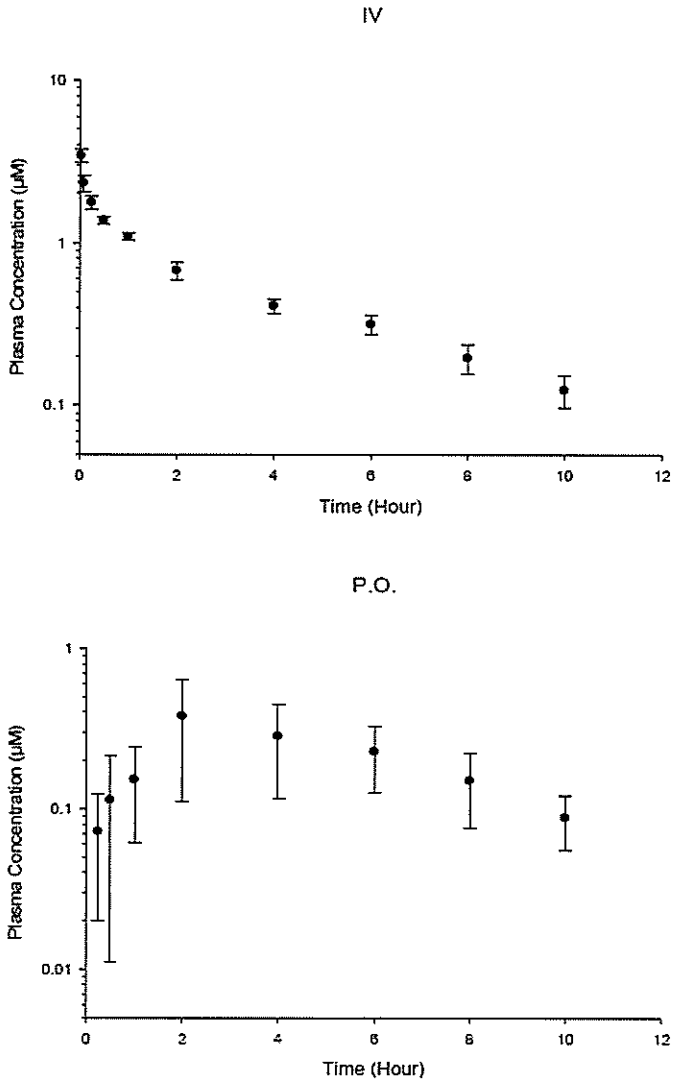


図 2.6.4.3-1　ラットに niraparib を静脈内（3 mg/kg）及び経口投与（5 mg/kg）したときの血漿中濃度-時間推移（平均値 ± SD、N=4）

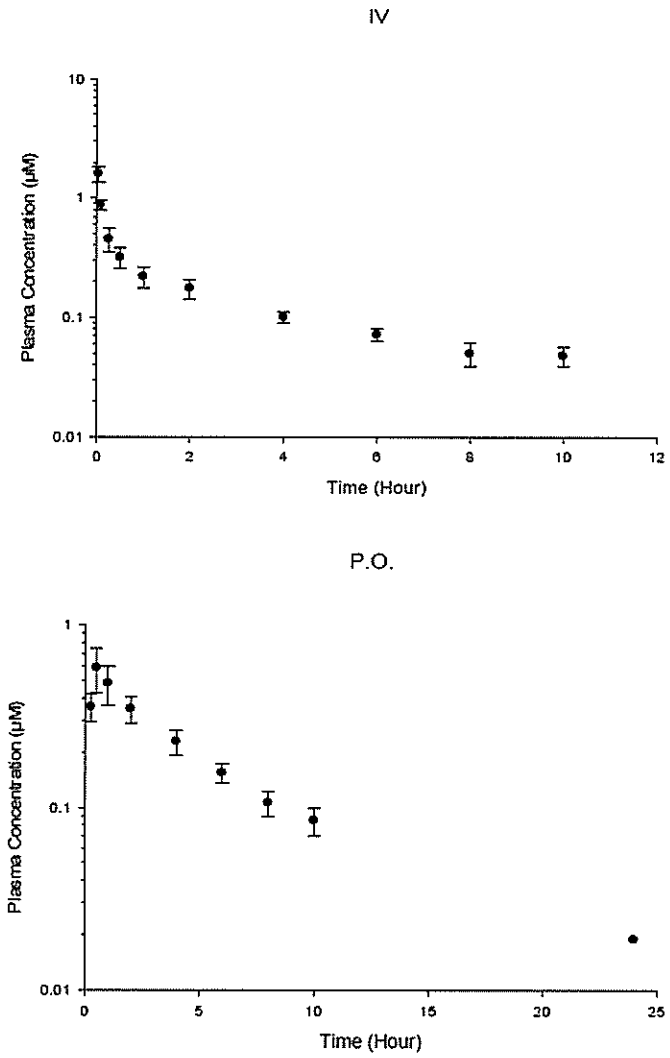


図 2.6.4.3-2　イヌに niraparib を静脈内（1 mg/kg）及び経口投与（3 mg/kg）したときの血漿中濃度-時間推移（平均値 ± SD、N=3）

2.6.4.3.2 in vitro 透過性

：添付資料番号 4.2.2.2-2（参考）、4.2.2.3-2（参考）、-3（評価）

Niraparib の透過性を in vitro 双方向細胞透過性試験で検討した（4.2.2.3-3、4.2.2.3-2 及び 4.2.2.2-2）。試験結果から、niraparib の高い透過性が示され、B to A 透過性に指向性が認められたが(4.2.2.2-2)、1～37.5 μmol/L の濃度で A-to-B 及び B-to-A 透過係数(Papp)は常に 15×10^{-6} ～18×10^{-6} cm/s であったことから、高い透過性が示唆され、排出トランスポーターによる影響は限定的であると考えられた。例えば、透過性試験（4.2.2.2-2）において、Caco-2 細胞における見かけの A-to-B 透過性（Papp）の平均値は、排出トランスポーターに対する典型的阻害剤であるシクロスポリン A（CsA）の有無にかかわらず、高透過性化合物であるミノキシジルと比較して高かったことから、niraparib の高透過性が示されている。CsA の存在下で、排出比が 1.97 から 1.05 に低下したことから、niraparib は、P-糖蛋白質（P-gp）のような apical 側の排出トランスポーターの弱い基質であることが示唆される。さらに、同じ試験(4.2.2.2-2)において、P-gp 阻害剤の非存在下で niraparib の Papp（A-to-B）が約 12×10^{-6} cm/s であったこ

とから、niraparib の細胞膜透過性が非常に高いことにより、Caco-2 細胞に高発現した P-gp 及び breast cancer resistance protein (BCRP) による排出効果が限定的であることが確認された。

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 in vivo 試験

2.6.4.4.1.1 組織分布

添付資料番号：4.2.2.2-1（評価）

前述（表 2.6.4.3-1）のように、niraparib の分布容積（V_{dss}）を、ラット及びイヌに単回静脈内投与後に評価した〔ラット：3 mg/kg（n=4）、イヌ：1 mg/kg（n=3）〕（4.2.2.2-1）。平均 V_{dss} はラットで 6.9 L/kg 及びイヌで 12.3 L/kg であった。よって、V_{dss} はいずれの実験動物種で高いと考えられた。

2.6.4.4.1.2 脳分布

：添付資料番号 4.2.2.3-1（参考）、-2（参考）

10 及び 30 mg/kg 単回投与後の、ラットの脳及び循環血中における niraparib の総曝露量（AUC）は同等であった（表 2.6.4.4-1）。Niraparib はラット P-gp の基質であるにもかかわらず（4.2.2.3-3、2.6.5）、ラットの脳への分布は良好であった。さらに、脳／血漿比が経時的に上昇することから脳分布の維持が示唆される。

表 2.6.4.4-1　経口投与後の niraparib のラット脳への分布

用量（mg/kg）	組織	薬物動態パラメータ [a]			
		T_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）	$AUC_{0\text{-}24hr}$ 比（脳／血漿）
10	血漿	4	424	5944	
30	血漿	2	1325	18239	
10	脳	8	325	5045	
30	脳	8	853	16015	
10					0.85
30					0.88
濃度比（脳／血漿）[a]					
		2hr	4hr	8hr	24hr
10		0.39 ± 0.13	0.61 ± 0.11	0.85 ± 0.19	4.45 ± 0.91
30		0.30 ± 0.09	0.49 ± 0.10	0.99 ± 0.23	2.05 ± 1.20

a：N=4

中枢神経系（CNS）への移行に関して、雄のサル（Rhesus）を用いて単回経口投与（10 mg/kg）による薬物動態も検討した（4.2.2.3-2）。雄のサルに経口投与（10 mg/kg）後の niraparib の薬物動態の要約を表 2.6.4.4-2 に示し、血漿及び脳における濃度推移を図 2.6.4.4-1 に示す。血漿中の最高濃度（C_{max}）は 0.78 μmol/L、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 10.8 μmol·hr /L であった。よって、niraparib は、サル P-gp の基質ではあるが（4.2.2.3-2、2.6.5）、CNS への移行は中程度であり、CSF／血漿の AUC 比は 19%及び C_{max} 比は 31%であった。

表 2.6.4.4-2　サルの血漿及び脳脊髄液における niraparib の薬物動態

パラメータ	サル		
	No.1	No.2	Mean
C^{plasma}_{max} (μmol/L)	0.84	0.71	0.78
T^{plasma}_{max} (hr)	8	4	6
$AUC^{plasma}_{0\text{-}inf}$ (μmol·hr/L)	11.2	10.3	10.8
C^{CSF}_{max} (μmol/L)	0.08	0.37	0.23
T^{CSF}_{max} (hr)	8	8	8
$AUC^{CSF}_{0\text{-}inf}$ (μmol·hr/L)	1.2	2.7	2.0
$C^{CSF}_{max}/C^{plasma}_{max}$	0.10	0.52	0.31
$AUC^{CSF}_{0\text{-}inf}/AUC^{plasma}_{0\text{-}inf}$	0.11	0.26	0.19

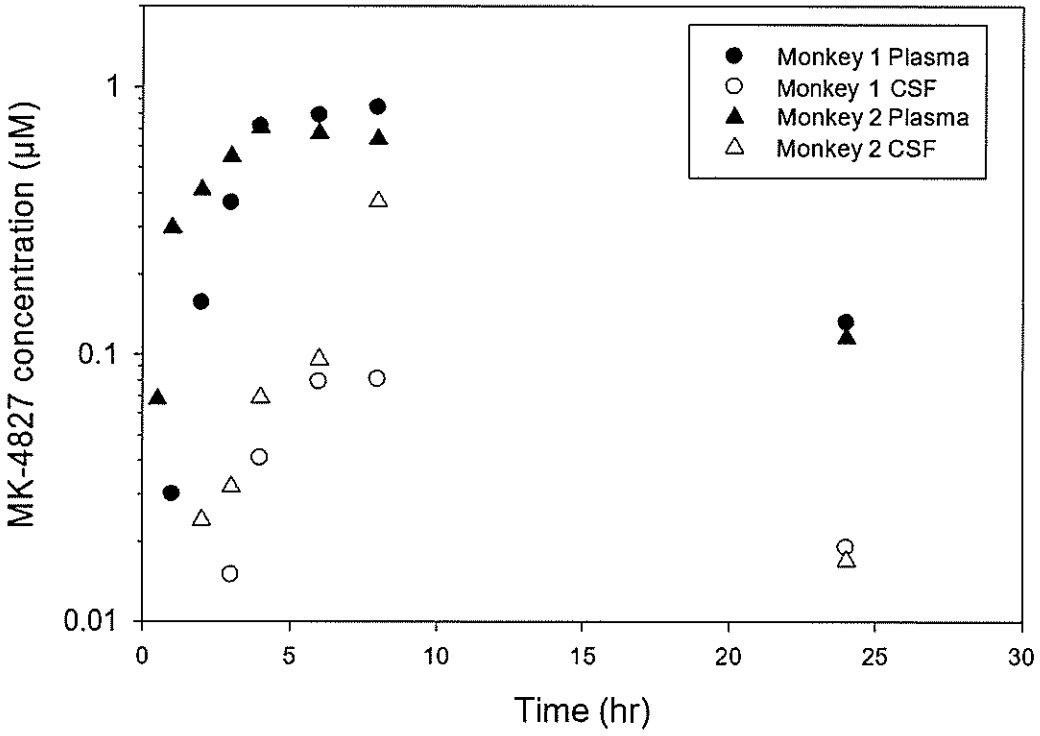


図 2.6.4.4-1　サルの血漿及び脳脊髄液における経口投与後の濃度－時間曲線

2.6.4.4.2 in vitro 蛋白結合

2.6.4.4.2.1 血漿蛋白結合

添付資料番号：4.2.2.3-2（参考）、-3（評価）、-4（評価）

Niraparib はラット、イヌ、サル及びヒトの血漿蛋白に中程度に結合した。ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿における非結合型分率の平均値は、それぞれ約 16%、28%、17%及び 17%であった（表 2.6.4.4-3）。血漿蛋白への結合は、1～50 μmol/L の範囲内で、niraparib 濃度に非依存性であった。

表 2.6.4.4-3　in vitro での niraparib の血漿蛋白結合

動物種	非結合型分率（%）[a]			参照
	1 μmol/L	10 μmol/L	50 μmol/L	
ラット	16.2 ± 1.4	16.1 ± 3.0	15.7 ± 1.5	4.2.2.3-3
イヌ	28.4 ± 2.1	27.8 ± 0.3	27.5 ± 2.6	4.2.2.3-3
サル（Rhesus）	16.7 ± 1.9	17.7 ± 2.8	17.3 ± 0.4	4.2.2.3-2
ヒト	16.0 ± 3.5	16.5 ± 1.3	17.6 ± 1.4	4.2.2.3-3

a：平均±SD（N=3）

さらに、ヒト血漿における niraparib 結合蛋白質を調べた（表 2.6.4.4-4）。Niraparib はヒト血漿において、ヒト血清アルブミン（HSA）との結合は、α1-酸性糖蛋白質（AGP）との結合と比較して高かった（4.2.2.3-4）。

表 2.6.4.4-4　Niraparib の HSA 及びヒト AGP との蛋白結合

化合物	蛋白質	濃度（μmol/L）		結合（%）	非結合型分率（%）
		化合物	蛋白質		
Niraparib	HSA	1	600	57.2	42.8
Niraparib	HSA	10	600	56.5	43.5
Niraparib	AGP	1	25	20.4	79.6
Niraparib	AGP	10	25	15.2	84.8

2.6.4.4.2.2 血液／血漿分配

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）

ラット、イヌ及びヒトで測定した血液／血漿濃度比（4.2.2.3-3）は 1.1～1.8 の範囲内であり、ヒトでは 1.7 であることから、niraparib は、1～10 μmol/L の濃度範囲で血球細胞に中程度に分配し（表 2.6.4.4-5）、薬物濃度（1 及び 10 μmol/L）に依存しない可能性が示された。

表 2.6.4.4-5　Niraparib の in vitro での血液／血漿濃度比

動物種	血液／血漿濃度比[a]		参照
	1 μmol/L	10 μmol/L	
ラット	1.2 ± 0.0	1.1 ± 0.0	4.2.2.3-3
イヌ	1.4 ± 0.0	1.8 ± 0.3	
ヒト	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	

a：平均±SD（N=3）

2.6.4.5 代謝（動物間の比較）

2.6.4.5.1 in vitro 試験

2.6.4.5.1.1 肝ミクロソームによる代謝

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）

[^{14}C]niraparib（10 μmol/L）は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）産生系共存下でヒト肝ミクロソームと代謝させた結果、安定であった（4.2.2.3-3）。ごく微量のアミド加水分解生成物（M1）及び酸化代謝物（M2、M3 及び M8）が検出された（図 2.6.4.5-1）。ラット及びイヌから得たミクロソームでは、数種類の酸化及び／又はアミド加水分解生成物（M4、M5、M6、M7 及び M9）が認められた。ヒト肝ミクロソームで認められた niraparib の推定代謝物はすべて、ラット肝ミクロソームでも認められた（図 2.6.4.5-1）。

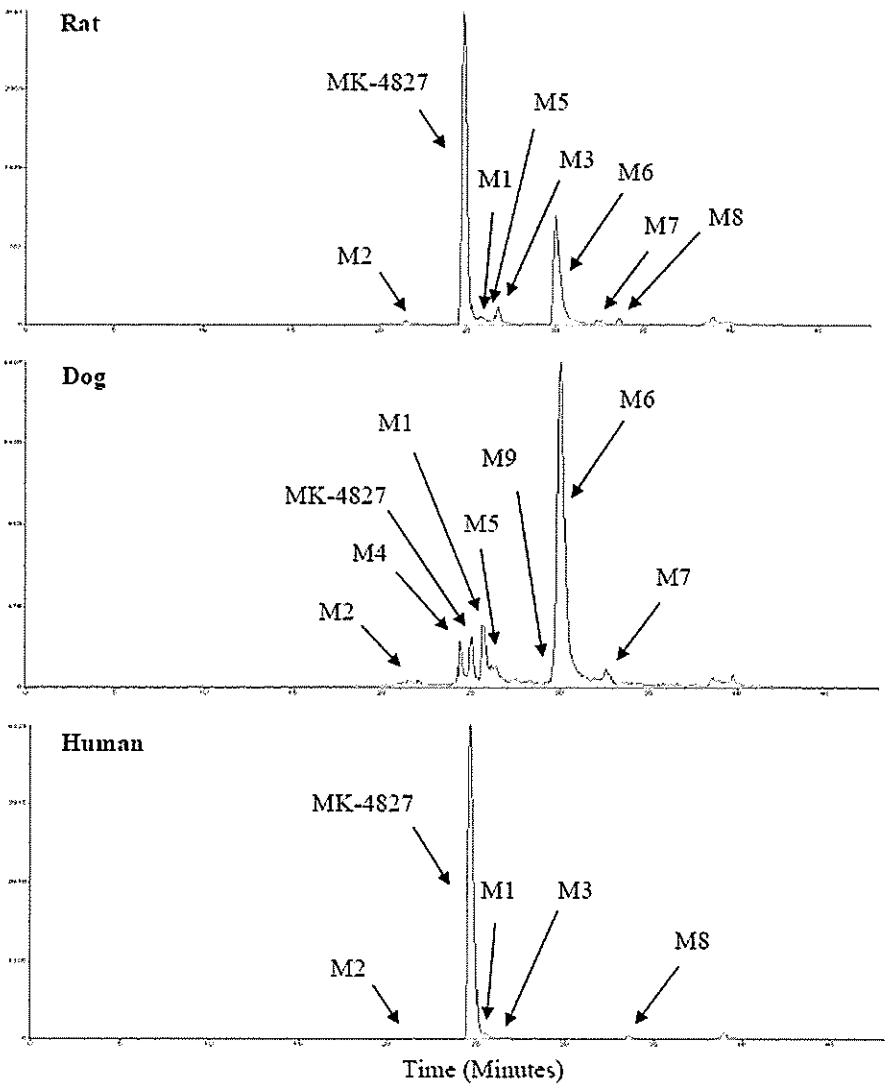


図 2.6.4.5-1　ラット、イヌ及びヒトにおける肝ミクロソームにおける典型的なラジオクロマトグラム

MK-4827：niraparib

2.6.4.5.1.2 肝細胞による代謝

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）

ヒト肝細胞における代謝プロファイルは、ヒト肝ミクロソームと同様であった（4.2.2.3-3）。ヒト肝細胞での 2 時間のインキュベーションにおいて、niraparib は既述の M1 及び酸化代謝物（M2 及び M8）に代謝された（図 2.6.4.5-2）。さらに、ごく微量であるが、M1 のグルクロン酸抱合体である M10 が検出された。イヌの肝細胞では、50%以上の niraparib が加水分解され、M1 が生成された。その他の代謝物として、M2、M5、M6、M9 及び M10 が認められた。ラット肝細胞において特定された niraparib の代謝物として、M1 及びそのグルクロン酸抱合体（M10）並びにその他のミクロソームで生成された代謝物（M2、M3、M6 及び M8）が認められた。既述の代謝物プロファイルに基づき、ヒト、ラット及びイヌの肝細胞における代謝物の推定構造を図 2.6.4.5-3 に示した。

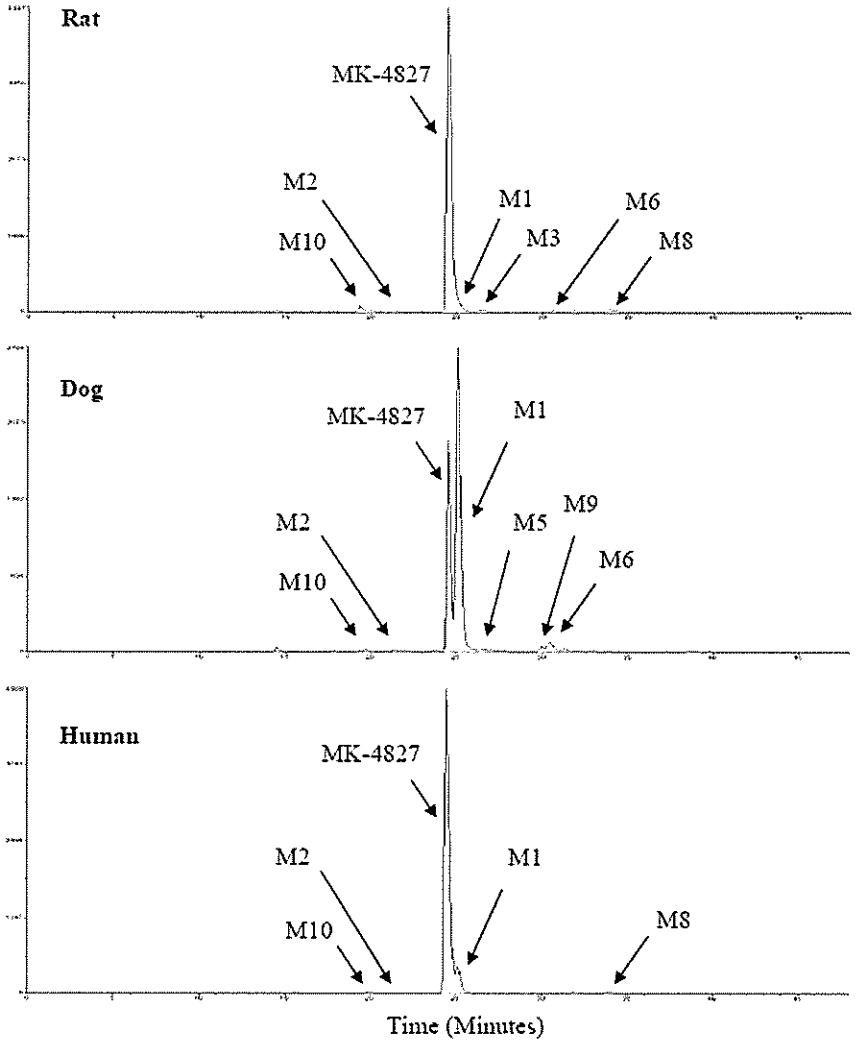


図 2.6.4.5-2　ラット、イヌ及びヒトの肝細胞における niraparib（10 μmol/L）代謝の典型的なラジオクロマトグラム

MK-4827：niraparib

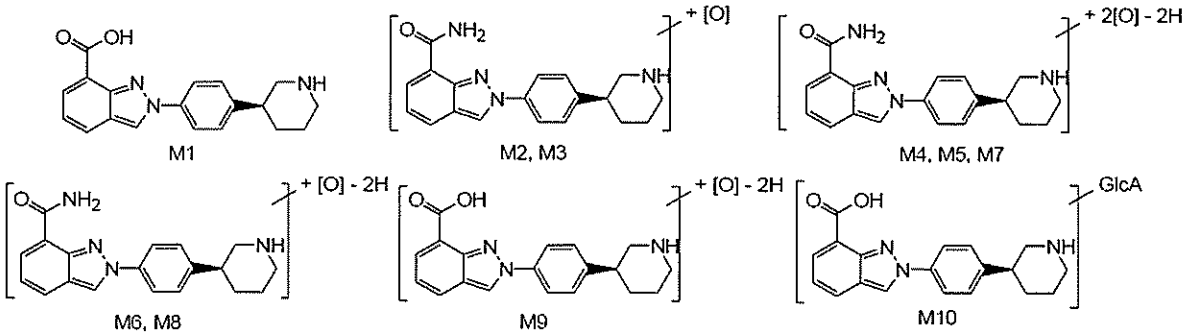


図 2.6.4.5-3　in vitro 試験において検出された代謝物の推定構造

2.6.4.5.1.3 血液及び肝ミクロソームにおける加水分解

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）

Niraparib（1 μmol/L）のアミド加水分解をラット、イヌ及びヒトから採取した新鮮血液で検討した（4.2.2.3-3）。各動物種の血液と 30 分間反応させた結果、M1 は検出されなかった。ヒト肝ミクロソームでの M1 の生成を、既知のカルボキシエステラーゼ（CES）、パラオキソナーゼ及びブチルコリンエステラーゼに対する阻害剤の存在下で検討した。CES 阻害剤〔フッ化フェニルメチルスルホニル及びビス(4-ニトロフェニル)ホスフェート〕の存在により、M1 の生成がほぼ抑えられた一方、パラオキソナーゼ阻害剤〔EDTA 及び 5,5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)〕及びブチルコリンエステラーゼ阻害剤（エゼリン）による M1 生成への影響はほとんど認められなかった。これらから、CES が niraparib の加水分解において主要な役割を果たしていることが示された（図 2.6.4.5-4）。

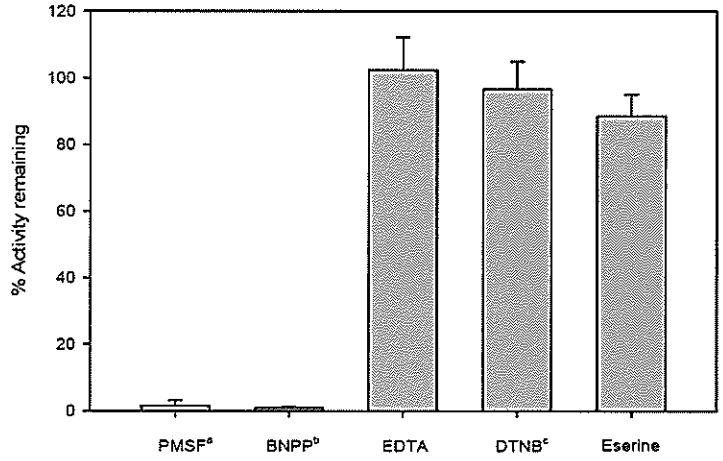


図 2.6.4.5-4　化学阻害剤を用いたヒト肝ミクロソーム反応混合溶液における niraparib による加水分解の阻害

a：フェニルメチルスルホニルフルオリド
b：ビス(4-ニトロフェニル)ホスフェート
c：5,5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)

2.6.4.5.1.4 Niraparib の代謝に関与する CYP の同定

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）

NADPH 産生系共存下でヒト肝ミクロソームにより代謝させた結果、M2 及び M3 は niraparib の一次代謝物であることがわかった（4.2.2.3-3）。ヒト肝ミクロソームにおいて niraparib の代謝に関与する CYP の同定を各分子種に特異的な抗体を用いて検討した。基質として 25 μmol/L の niraparib を用いた場合、M2 の生成は、CYP1A、CYP2D6 及び CYP3A に対する抗体によって、それぞれ約 55%、約 30%及び約 15%阻害された。M3 の生成は CYP3A 及び CYP1A に対する抗体によって、それぞれ約 45%及び 30%阻害された。一方で、抗 CYP2C 抗体は、代謝物 M2 及び M3 の生成に対する顕著な影響を示さなかった。5 μmol/L の niraparib を用いた場合、抗 CYP1A、抗 CYP2D6 及び抗 CYP3A 抗体によって同程度の阻害が認められた。これらの結果から、niraparib の酸化代謝は主に CYP1A2 及び CYP3A4/5 が関与し、CYP2D6 の関与はほとんどないことが示唆された（図 2.6.4.5-5）。

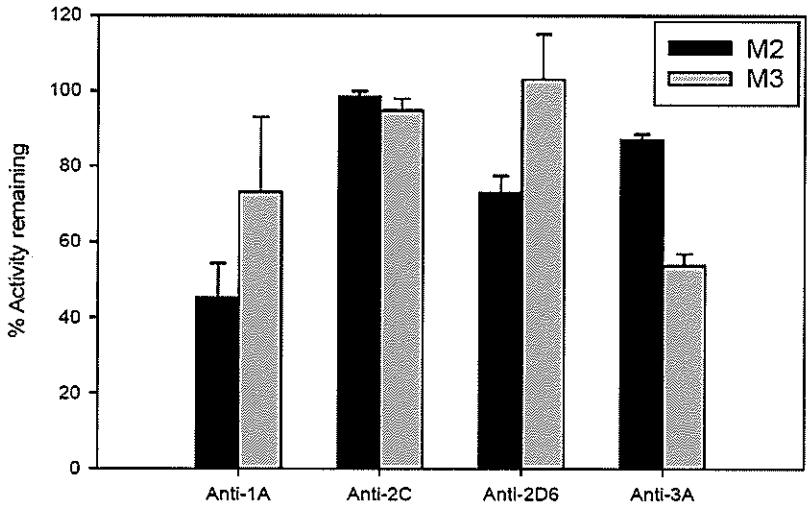


図 2.6.4.5-5　抗 CYP 抗体を用いたヒト肝ミクロソーム反応混合溶液における niraparib の酸化的生体内分解のフェノタイピング

平均±SD（N=3）

2.6.4.5.2 in vivo 代謝

2.6.4.5.2.1 代謝プロファイル

添付資料番号：4.2.2.4-1（評価）

in vivo における代謝プロファイルを検討した結果、二次代謝物を含めた多様な代謝物が認められた（図 2.6.4.5-6、図 2.6.4.5-7、図 2.6.4.5-8 及び図 2.6.4.5-9）。循環血中のプロファイル（図 2.6.4.5-6）において認められた主要な代謝物はラット及びイヌにて共通して検出され（表 2.6.4.5-1）、それらはラット及びイヌを用いた in vitro 肝細胞試験においても認められた。

さらに、グルクロニル基と M1 部分間の不安定なグリコシド結合が一部の原因となり構造的に不確定ではあるが、M10 はおそらく M1 の O-グルクロニドと考えられる。

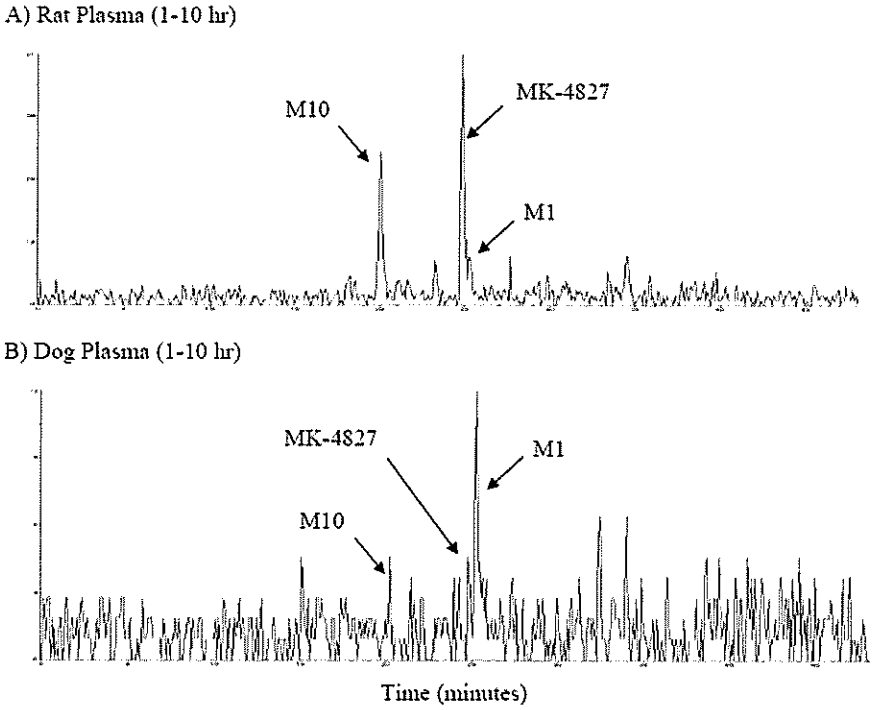


図 2.6.4.5-6 [^{14}C]niraparib を単回静脈内投与したラット及びイヌの血漿における典型的なラジオクロマトグラフィープロファイル

MK-4827：niraparib

表 2.6.4.5-1 単回静脈内投与後のラット及びイヌにおける主要な循環血中代謝物

動物種	主要な循環血中 niraparib 関連物質			
	Niraparib	M1	M10	Others
ラット	Yes	Yes	Yes	No
イヌ	Yes	Yes	Yes	No

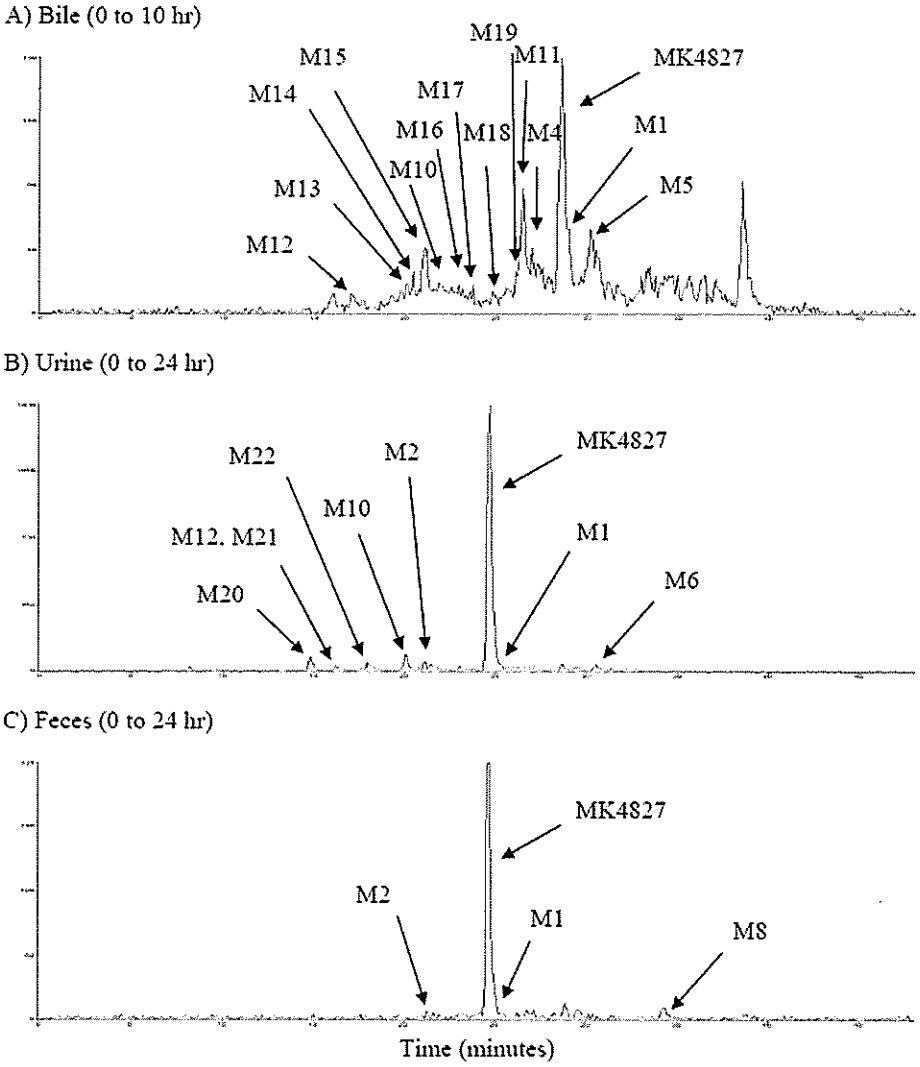


図 2.6.4.5-7 [^{14}C]niraparib を単回静脈内投与したラットの（A）胆汁、（B）尿及び（C）糞における典型的なラジオクロマトグラフィープロファイル

MK-4827：niraparib

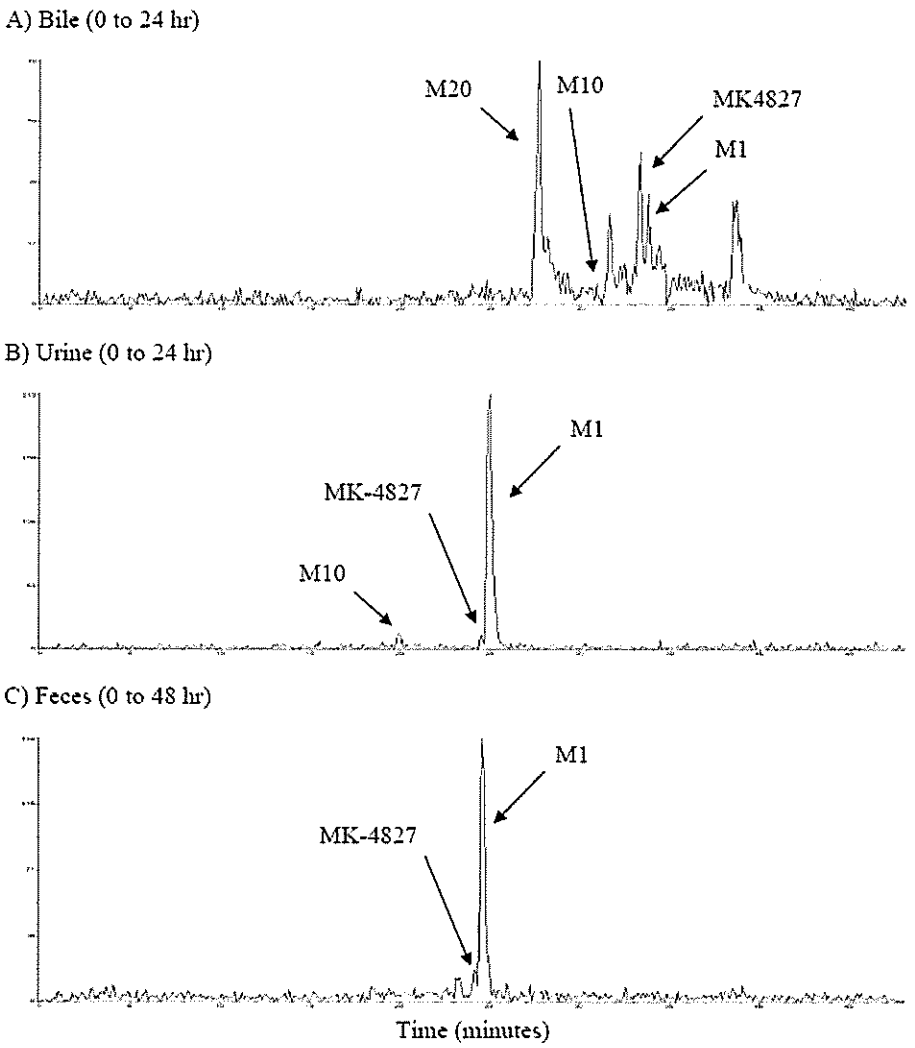


図 2.6.4.5-8 [^{14}C]niraparib を単回静脈内投与したイヌの（A）胆汁、（B）尿及び（C）糞における典型的なラジオクロマトグラフィープロファイル

MK-4827：niraparib

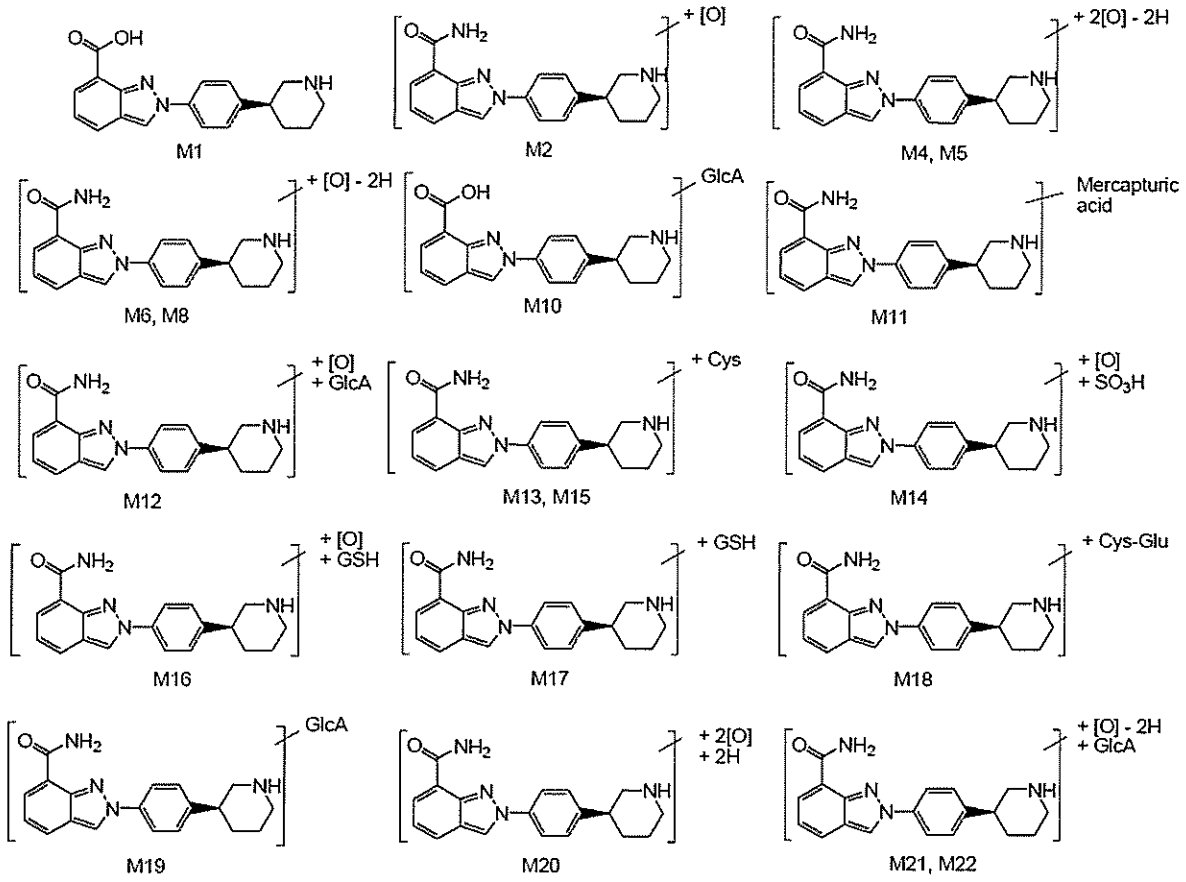


図 2.6.4.5-9　ラット及びイヌにおいて in vivo で認められた niraparib の代謝物の推定構造
M1 及び M10 はラット及びイヌにおける主要な循環血中代謝物である。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 消失経路

添付資料番号：4.2.2.4-1（評価）

胆管カニューレを挿入したラットに 3 mg/kg を静脈内投与し、[^{14}C]niraparib の排泄を検討した（4.2.2.4-1）。投与後 120 時間までに排泄物から回収した総放射能は、投与量の約 79%であり、約 24%は胆汁中、26%は尿中、30%は糞中へ排泄された（表 2.6.4.6-1）。

Niraparib 未変化体の直接的な排泄が主な排泄であると考えられ、胆汁、尿及び糞中の排泄を合わせて、投与量の 45%が niraparib として回収された（表 2.6.4.6-2、図 2.6.4.5-7）。非常に多くの酸化代謝物及び抱合代謝物（M1、M2、M4、M5、M6、M8、M10、M11、M12、M13、M14、M15、M16、M17、M18、M19、M20、M21 及び M22）が排泄物中に認められ、単一で投与量の 5%を超えた代謝物はなかった（表 2.6.4.6-2）。しかし、主要な循環血中代謝物は、カルボン酸体代謝物（M1）及びそのグルクロン酸抱合体（M10）であった（図 2.6.4.5-6）。

表 2.6.4.6-1　胆管にカニューレを挿入したラットに[^{14}C]niraparib（3 mg/kg）を単回静脈投与したときの胆汁、尿及び糞中への排泄

排泄物	回収期間	投与量に対する放射能の割合（%）			
		1	2	3	平均値
胆汁					
	0～24 hr	26.1	10.9	23.7	
	24～48 hr	1.1	2.7	6.2	
	小計（%）	27.2	13.6	29.9	23.6
尿					
	0～24 hr	21.6	23.6	13.9	
	24～48 hr	1.3	3.8	8.4	
	48～72 hr	0.4	1.6	0.9	
	72～96 hr	0.2	0.2	0.4	
	96～120 hr	0.1	0.1	0.2	
	小計（%）	23.6	29.3	23.8	25.6
糞					
	0～24 hr	29.2	21.0	0.3	
	24～48 hr	2.2	3.0	26.7	
	48～72 hr	0.5	1.0	1.7	
	72～96 hr	0.2	1.1	1.6	
	96～120 hr	0.1	0.1	0.6	
	小計（%）	32.2	26.2	30.9	29.8
	総回収量（%）	83.0	69.1	84.6	78.9

表 2.6.4.6-2　胆管にカニューレを挿入したラット及びイヌに[^{14}C]niraparib を単回静脈内投与後の胆汁、尿及び糞中における niraparib 及び代謝物レベル

動物種	化合物	放射能量（%）			
		胆汁	尿	糞	計
ラット					
	Niraparib	3.8	19.3	21.8	44.9
	M1	< 1	< 1	1.4	2.5
	M2	ND	< 1	< 1	< 1
	M4/M11[a]	3.3	ND	ND	3.3
	M5	3.1	ND	ND	3.1
	M6	ND	< 1	ND	< 1
	M8	ND	ND	< 1	< 1
	M10	< 1	< 1	ND	< 1
	M12/M21[a]	< 1	< 1	ND	< 1
	M13/M14[a]	1.2	ND	ND	1.2
	M15	1.5	ND	ND	1.5
	M16/M17[a]	1.3	ND	ND	1.3
	M18	< 1	ND	ND	< 1
	M19	1.0	ND	ND	1.0
	M20	ND	< 1	ND	< 1
	M22	ND	< 1	ND	< 1
イヌ					
	Niraparib	1.1	1.8	< 1	3.3
	M1	< 1	46.9	4.4	52.3
	M10	< 1	1.6	ND	2.1
	M20	4.0	ND	ND	4.0

a：代謝物は同一保持時間で溶出された。
ND：検出されず

胆管にカニューレを挿入した雄のイヌに 2 mg/kg を静脈内投与し、[^{14}C]niraparib の排泄を検討した。投与後 120 時間までに排泄物から回収した総放射能は約 80%であった（表 2.6.4.6-3）。放射能量の多くが尿中（53%）で回収され、残りは胆汁中（18%）及び糞中（9%）で認められた。

イヌでは、生体内での代謝が主なクリアランス機序であり、niraparib として回収されたのは投与量の 5%未満であった（表 2.6.4.6-2、図 2.6.4.5-8）。主要な代謝物はアミド加水分解によって生成されたカルボン酸体（M1）であり、回収量の 52%を占めた。さらに、M1 のグルクロン酸抱合体（M10）及び酸化代謝物（M20）も、少ない割合（5%未満）であるが、排泄物中に認められた。排泄物中の代謝物に関する要約を表 2.6.4.6-2 に示す。ラットでの血漿プロファイルと同様に、イヌでの主要な循環血中代謝物はカルボン酸体代謝物（M1）とそのグルクロン酸抱合体（M10）であった（図 2.6.4.5-6）。

表 2.6.4.6-3　胆管にカニューレを挿入したイヌ（ビーグル）に[^{14}C]niraparib（2 mg/kg）を単回静脈内投与したときの胆汁、尿及び糞中への排泄

排泄物	回収期間	投与量に対する放射能の割合（%）			
		1	2	3	平均値
胆汁					
	0～24 h	13.9	16.2	16.3	
	24～48 h	2.3	2.6	1.8	
	48～72 h	0.5	0.6	0.2	
	小計（%）	16.7	19.4	18.3	18.1
尿					
	0～24 h	33.0	47.0	50.8	
	24～48 h	NA	7.3	10.3	
	48～72 h	6.7	1.3	0.8	
	72～96 h	2.1	0.5	0.2	
	96～120 h	0.1	0.2	0.1	
	小計（%）	41.9	56.3	62.2	53.4
糞					
	0～24 h	NA	NA	NA	
	24～48 h	3.6	7.9	8.0	
	48～72 h	1.1	0.3	2.4	
	72～96 h	0.4	1.0	0.2	
	96～120 h	0.1	0.4	0.2	
	小計（%）	5.2	9.6	10.8	8.5
	総回収量（%）	63.8	85.3	91.3	80.1

NA：試料が回収されなかったため該当なし

要約すると、ラットでの niraparib 及びその由来成分の消失経路は、胆汁／糞中と尿中への排泄が同程度であり、イヌでは尿中排泄が主要な消失経路であると考えられる。イヌで回収された尿中放射能の大部分（全体の 52%中 47%）が M1 であった（表 2.6.4.6-2、図 2.6.4.5-8）。両方の動物種において、5 日以内に回収された放射能の回収率が高かった（約 80%）ことから、niraparib 及びその由来成分の体内残留はほとんどないことが示唆された。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 及び UGT との相互作用

2.6.4.7.1.1 CYP 阻害

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）、4.2.2.6-1（評価）、4.2.2.6-2（評価）

Niraparib の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する可逆的阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。Niraparib は、検討した CYP に対し可逆的阻害作用を示さなかった（IC_{50}：70 μmol/L 超）（表 2.6.4.7-1）。さらに、niraparib は CYP3A に対する時間依存的阻害作用（TDI）も示さなかった（4.2.2.3-3）。主要な代謝物である M1 についても、阻害作用を検討した（4.2.2.6-1）。Niraparib と同様、M1（0.1～10 μmol/L）も CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用を示さなかった（表 2.6.4.7-1）。

表 2.6.4.7-1　ヒト肝ミクロソームにおける niraparib 及び主要代謝物 M1 による CYP 活性に対する阻害作用

CYP	反応	IC_{50}（μmol/L）	
		Niraparib	典型的阻害剤 [a]
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	> 100	0.015
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	> 100	0.11
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	> 100	0.101
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	> 100	0.59
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	91	0.12
CYP2D6	デキストロメトルファン O-脱メチル化	73	0.099
CYP3A4/5	テストステロン 6β-水酸化	> 100	0.31
CYP	反応	10 μmol/L での阻害（%）	
		M1	典型的阻害剤 [b]
CYP1A2	フェナセチン O-脱エチル化	-0.6	100.3
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	-0.7	99.8
CYP2C8	アモジアキン N-脱エチル化	-3.9	64.7
CYP2C9	ジクロフェナク 4'-水酸化	-4.4	95.3
CYP2C19	S-メフェニトイン 4'-水酸化	-0.2	61.2
CYP2D6	デキストロメトルファン O-脱メチル化	-10.7	96.5
CYP3A4/5	ミダゾラム 1-水酸化	-1.0	105.5
	テストステロン 6β-水酸化	-0.8	103.2

a：7,8-ベンゾフラボン（CYP1A2）、N-(α-メチルベンジル)-1-アミノベンゾトリアゾール（CYP2B6）、モンテルカスト（CYP2C8）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、(-)-N-3-ベンジル-フェノバルビタール（CYP2C19）、キニジン（CYP2D6）及びケトコナゾール（CYP3A4/5）

b：フルボキサミン（CYP1A2）、チクロピジン（CYP2B6）、ケルセチン（CYP2C8）、スルファフェナゾール（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、キニジン（CYP2D6）及びケトコナゾール（CYP3A4/5）

ヒト肝細胞（pool）においても、niraparib（100 及び 200 μmol/L）によるテストステロン水酸化活性の抑制は認められなかった。最高濃度（400 μmol/L）でも、CYP3A4 活性は阻害されたものの、阻害率が 50%より低かった（4.2.2.6-2）。

2.6.4.7.1.2 CYP 誘導

添付資料番号：4.2.2.3-3（評価）、4.2.2.6-1（評価）、-2（評価）

ヒト凍結肝細胞を用いて（N=3）、niraparib による CYP3A4 及び CYP1A2 の誘導を、mRNA 及び酵素活性を指標として検討した（4.2.2.3-3）。Niraparib（0.1～20 μmol/L）に 48 時間曝露

したヒト肝細胞では、CYP3A4 の mRNA 発現に増加は認められなかった（表 2.6.4.7-2）。同様に、niraparib による CYP3A4 活性（テストステロン 6β-水酸化活性）の増加も、3 ドナーのいずれにも認められなかった。一方、陽性対照であるリファンピシン（10 μmol/L）の曝露では、CYP3A4 の mRNA が 149～282 倍に増加し、テストステロン 6β-水酸化酵素活性が 6～14 倍に上昇した。

Niraparib（0.1～20 μmol/L）に 48 時間曝露したときの CYP1A2 の mRNA 発現に対する影響を表 2.6.4.7-2 にまとめた。CYP1A2 の mRNA 発現に対する誘導作用が濃度依存的に認められ、最大反応は、陽性対照のオメプラゾールを 50 μmol/L で使用した場合の約 13%であった。同様に、niraparib により CYP1A2 活性（フェナセチン O-脱エチル化活性）も増加し、最大反応はオメプラゾールを 50 μmol/L で使用した場合の約 26%であった。陽性対照であるオメプラゾール（50 μmol/L）の投与では、CYP1A2 mRNA が 23～36 倍増加し、フェナセチン O-脱エチル化活性が 6～22 倍上昇した。

表 2.6.4.7-2　ヒト肝細胞における CYP3A4 及び CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性に対する niraparib の影響

	Conc (μmol/L)	肝細胞											
		Batch 1				Batch 2				Batch 3			
		mRNA		活性		mRNA		活性		mRNA		活性	
		Fold[a]	PC[b]	Fold[a]	PC[b]	Fold[a]	PC[b]	Fold[a]	PC[b]	Fold[a]	PC[b]	Fold[a]	PC[b]
CYP3A4													
Rifampicin	10	148.8	100	13.6	100	281.8	100	7.0	100	261.3	100	6.4	100
Niraparib	0.1	0.6	ND	1.1	1.0	1.4	0.1	1.1	0.9	1.0	0.0	0.9	ND
	0.5	0.6	ND	0.9	ND	1.0	0.0	1.2	2.8	0.7	ND	1.0	0.0
	1.0	0.1	ND	0.9	ND	1.0	0.0	1.1	0.8	0.7	ND	0.8	ND
	5.0	0.7	ND	0.8	ND	0.7	ND	0.9	ND	0.6	ND	0.7	ND
	10	0.4	ND	0.6	ND	0.5	ND	0.7	ND	0.5	ND	0.5	ND
	20	0.7	ND	0.5	ND	0.5	ND	0.5	ND	0.5	ND	0.4	ND
CYP1A2													
Omeprazole	50	31.6	100	21.9	100	35.9	100	18.4	100	22.6	100	6.0	100
Niraparib	0.1	1.2	0.6	1.6	3.0	1.2	0.6	1.4	2.3	1.1	0.6	0.9	ND
	0.5	2.0	3.1	2.1	5.2	1.3	1.0	2.8	10.1	1.5	2.1	1.3	5.5
	1.0	2.0	3.3	2.4	6.7	1.8	2.2	1.5	3.0	2.2	5.6	1.1	2.3
	5.0	3.7	8.8	7.8	32.4	2.3	3.7	3.0	11.7	2.4	6.6	1.8	16.4
	10	3.3	7.6	7.5	30.8	2.5	4.4	2.9	10.9	2.4	6.5	1.7	13.8
	20	6.0	16.4	11.4	50.2	3.7	7.7	2.8	10.1	4.2	14.6	1.9	17.2

a：Fold－溶媒対照試料と比較した化合物添加試料における平均変化倍率
b：PC－溶媒対照で補正した、陽性対照に対する誘導割合
ND：計算せず。反応が溶媒対照より低くなるので、割合は 0 を下回っている。

循環血中よりも高濃度で存在する腸管において CYP3A4 が誘導されるリスクを除外するため、米国での推奨開始用量（300 mg）を投与した後のヒト循環血中濃度よりも約 100 倍高濃度である 400 μmol/L の niraparib を用いて検討した。ヒト初代培養肝細胞において、niraparib（100～400 μmol/L）によるテストステロン 6β-水酸化活性の上昇は認められなかった（4.2.2.6-2）。

主要なヒト代謝物である M1（0.1～10 μmol/L）の誘導作用についても、ヒト培養肝細胞で検討した（N=3、4.2.2.6-1）。陽性対照のオメプラゾールでは約 19 倍及びリファンピシンで

は約 6 倍上昇したこととは対照的に、10 μmol/L の M1 による CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導は、niraparib と同様に認められなかった（1.4 倍未満）。

2.6.4.7.1.3 UDPーグルクロン酸転移酵素の阻害

添付資料番号：4.2.2.6-3（参考）

各 UDPーグルクロン酸転移酵素(UGT)分子種(UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7)に対する niraparib による阻害を、リコンビナント UGT 酵素を用いて検討し、その結果を表 2.6.4.7-3 にまとめた。高濃度（100 μmol/L 以上）の niraparib によるこれらの UGT 分子種（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7）に対する明らかな阻害は認められなかった。

表 2.6.4.7-3　Niraparib による UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7 の阻害

物質	N	IC_{50}			
		UGT1A1	UGT1A4	UGT1A9	UGT2B7
Niraparib	1	> 400	> 400	242.5	340.5
	2	> 400	> 400	303.7	> 400
ケトコナゾール*	1	3.5	15.2	11.3	10.5
	2	3.3	14.0	15.3	13.7

*陽性対照

2.6.4.7.2 トランスポーターの相互作用

2.6.4.7.2.1 P-糖蛋白質（P-gp）

添付資料番号：4.2.2.3-2（参考）、-3（評価）、4.2.2.6-4（評価）

MDR1-MDCK 細胞において、niraparib（0.4～40 μmol/L）の排出比（ER）は、83～142 の範囲で低下し、P-gp 阻害剤（1 μmol/L）である valspodar の存在下で、niraparib（4 μmol/L）の ER は 1.4 であった（4.2.2.6-4）。MDCK 細胞における niraparib（0.4～40 μmol/L）の ER は、1.1～3.1 の範囲であった。Niraparib（0.4～40 μmol/L）の Net ER（MDR1-MDCK／MDCK）は、26.8 以上であり、niraparib（4 μmol/L）の排出阻害は valspodar（1 μmol/L）の存在下で 99.7%であった。M1 の P-gp 基質性を明確に評価するのは、透過性が低いため困難であった。同様に、マウス、ラット、イヌ、カニクイザル及びヒトの P-gp を過剰発現した LLC-PK1 細胞において、niraparib は各動物種の P-gp の基質である可能性が示された(4.2.2.3-3 及び 4.2.2.3-2)。

Niraparib 及び M1 による P-gp に対する阻害作用を MDR1-MDCK 細胞を用いて検討した。P-gp に対する niraparib の IC_{50} は、平均 161 μmol/L であった。最高濃度（375 μmol/L）において、M1 は P-gp に対して 24.1%の阻害作用を示した。

2.6.4.7.2.2 Breast cancer resistance protein（BCRP）

添付資料番号：4.2.2.6-4（評価）

BCRP-MDCK 細胞において、niraparib（0.4～40 μmol/L）の ER は 12～22 の範囲で低下し、BCRP 阻害剤である Ko143（0.5 μmol/L）の存在下で、niraparib（4 μmol/L）の ER は、22 から 11 に低下した。Niraparib（0.4～40 μmol/L）の Net ER（BCRP-MDCK／MDCK）は 3.7 以上であり、Ko143（0.5μmol/L）による niraparib（4 μmol/L）の排出阻害作用は 50.7%であった。M1 の基質性を評価するのは、透過性が低いため困難であった。

Niraparib 及び M1 の BCRP に対する阻害作用を BCRP-MDCK 細胞を用いて検討した。BCRP に対する niraparib の IC_{50} は、5.80 μmol/L であった。最高濃度（375 μmol/L）では、M1 は BCRP に対して 43.5%の阻害作用を示した。

2.6.4.7.2.3 Bile Salt Export Pump（BSEP）

添付資料番号： 4.2.2.6-4（評価）

Niraparib 又は M1（1.40～340 μmol/L）による BSEP に対する阻害作用を調べるため、BSEP 発現細胞から調製した膜小胞への[^{3}H]タウロコール酸（[3H]TCA）（1 μmol/L）取込みに対する影響を検討した。Niraparib 及び M1 のいずれも、すべての試験濃度において、[^{3}H]TCA のヒト BSEP 膜小胞への取込みを阻害しなかった。

2.6.4.7.2.4 Organic anion-transporting polypeptide（OATP）、Organic anion transporter（OAT）及び organic cation transporter（OCT）

添付資料番号： 4.2.2.6-4（評価）

各種取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3 及び OCT2）を発現した HEK 細胞及び対照細胞を使用して、niraparib 及び M1 の基質性を評価した。異なる濃度の niraparib 又は M1（0.4～40 μmol/L）を用いて、2、5 及び 10 分間インキュベートした結果、これらの取込みトランスポーター発現細胞における niraparib 及び M1 の取込みは、試験で用いたすべての条件において、対照細胞とほぼ同じであった。したがって、niraparib 及び M1 はこれらのトランスポーターの基質ではない。

各種取込みトランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3 及び OCT2）を発現した HEK 細胞を使用して、niraparib 及び M1 による阻害作用を検討した。トランスポーター発現細胞及び対照細胞を使用し、各トランスポーター特異的基質の取込みに対する niraparib 又は M1 の影響を検討した。Niraparib 及び M1 の最高濃度として、OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 では 263 μmol/L、並びに OAT1、OAT3 及び OCT2 では 34 μmol/L を用いた。最高濃度において、niraparib により、アトルバスタチンの取込みが、OATP1B1 発現細胞では 44.4%及び OATP1B3 発現細胞では 20.3%阻害された。1-メチル-4-phenylpyridinium iodide（MPP^+）の取込みは OCT1 発現細胞では 84.9%、パラアミノ馬尿酸（PAH）取込みが OAT1 発現細胞では 15.6%阻害されたが、OAT3 発現細胞におけるフロセミドの取込み及び OCT2 発現細胞における MPP^+の取込みの阻害は認められなかった。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する niraparib の阻害は 50%を超えなかったことから、niraparib はこれらのトランスポーターに対して重要な阻害作用を示さないと考えられる。OCT1 に関しては、最高濃度での niraparib による阻害が 50%を超えていたため、IC_{50} の評価を niraparib の一連の濃度を用いて実施した。Niraparib の OCT1 に対する IC_{50} は 34.1 μmol/L であった。さらに、最高濃度において、M1 によるアトルバスタチン取込みの阻害は、OATP1B1 発現細胞では 4.64%であったが、OATP1B3 発現細胞では認められなかった。OCT1 発現細胞における MPP^+取込みの阻害及び OAT1 発現細胞における PAH 取込みの阻害は認められず、フロセミドの取込みは OAT3 発現細胞で 5.76%阻害され、OCT2 発現細胞における MPP^+取込みの阻害は認められなかった。これらの阻害は 50%を超えなかったことから、M1 はこれらの取込みトランスポーターに対して重要な阻害作用を示さないと考えられる。

要約すると、niraparib は P-gp 及び BCRP の基質であり、一方、M1 に関しては、透過性が低いため、P-gp 及び BCRP の基質である可能性を完全に示すことはできなかったが、どちらも OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3、OCT2 又は BSEP の基質ではなかった。Niraparib 及び M1 は、検討した濃度において、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 又は BSEP に対し重要な阻害作用を示さなかった。M1 は OCT1、P-gp 又は BCRP に対し重要な阻害作用を示さなかった。Niraparib は、BCRP に対し阻害作用を示し、IC_{50} は 5.8 μmol/L であり、OCT1 に対しては、IC_{50} は 34.1 μmol/L であった。P-gp に対する IC_{50} は平均 161 μmol/L であった。

Niraparib 及び M1 における in vitro でのトランスポーターの相互作用に関する要約を一覧にし、以下に示す（表 2.6.4.7-4）。

表 2.6.4.7-4　Niraparib 及び主要な代謝物(M1)の排出及び取込みトランスポーターとの in vitro での相互作用

トランスポーター	Niraparib		M1	
	基質	阻害作用	基質	阻害作用
P-gp	陽性	ほとんどなし	陰性 [a]	ごく僅か [b]
BCRP	陽性	陽性	陰性 [a]	ごく僅か [b]
BSEP	陰性	陰性	陰性	陰性
OATP1B1	陰性	陰性	陰性	陰性
OATP1B3	陰性	陰性	陰性	陰性
OCT1	陰性	陽性	陰性	陰性
OCT2	陰性	陰性	陰性	陰性
OAT1	陰性	陰性	陰性	陰性
OAT3	陰性	陰性	陰性	陰性

a：透過性が低いため明確でない。
b：ごく僅か（IC_{50}：375 μmol/L 超）。

2.6.4.7.2.5 その他のトランスポーター

添付資料番号：4.2.2.6-5（評価）

前述の主要なトランスポーターに加え、MRP2、MATE1 及び MATE2K における DDI の可能性に関して検討した（4.2.2.6-5）。Niraparib 及び主要代謝物 M1 のいずれも MRP2 に対する阻害作用を示さなかった。Niraparib は、MATEs の基質ではないが、MATEs 発現細胞において、MATEs によるメトホルミンの取込みを阻害し（MATE1 及び MATE2K に対する見かけの IC_{50} はそれぞれ約 0.18 μmol/L 及び約 0.14 μmol/L 未満）、M1 では阻害は認められなかった。臨床治療で使用される MATEs 基質の種類が限定的であることを考慮すると、これらの影響はごくわずかである。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

Niraparib は、非臨床の in vivo 試験において良好な薬物動態プロファイルを示した。ラット及びイヌにおける経口吸収は良好であり、バイオアベイラビリティは中程度又は高かった。Niraparib はラット及びサルの脳に中程度に分布した。

ヒト肝細胞で生成されたすべての代謝物は、毒性試験で使用した動物でも認められており、CES によって生成されるカルボン酸体代謝物である M1 は循環血中における主な代謝物である。多様な代謝経路が認められ、non-CYP 酵素が主要な役割を果たしている。これは他の薬剤との併用により CYP が阻害され、niraparib の曝露量が変化するリスクが低いことを示している。

Niraparib 及びその代謝物は、ラットでは胆汁／糞中及び尿中に排泄され、イヌでは主に尿中に排泄された。投与後 5 日までに、niraparib 及び代謝物はほぼ完全に（約 80%）排泄物中に回収されたことから、体内残留はほとんどないことが示唆された。

薬物代謝酵素（CYP 及び UGT）との相互作用、特に CYP と niraparib 及び主要な代謝物との相互作用はごくわずかであり、CYP に対する阻害及び誘導作用を示さなかった。抗癌剤開発で主な課題の 1 つとなる CYP 関連の薬物相互作用のリスクは、特に併用投与を行う場合に問題となるが、niraparib に関してはほとんどそのリスクはないと考えられる。PARP 阻害剤での共通の特徴であるが、niraparib は P-gp 及び BCRP の基質であった。一方、niraparib は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 を含む主要な取込みトランスポーターと相互作用を示さず、また、重要な点として肝毒性との関連が知られている BSEP とも相互作用を示さなかった。

血漿蛋白質、主にヒト血清アルブミンと中程度に結合し、これは動物種間で同様であり、ヒトでの非結合型分率は約 17%であったことから、血漿蛋白結合の変化による PK／曝露への影響はほとんどないことが示唆された。Niraparib は、排出トランスポーターの基質であるが、高い細胞透過性（P_{app}：15×10^{-6} cm/s 以上）を示し、実験動物で認められた良好な経口吸収及び広範な組織分布と一致した。よって、niraparib の薬物動態、特に吸収及び分布は、トランスポーターからの排出効果の影響を受けにくいと考えられた。

以上より、代謝に関する in vitro での試験結果及び非臨床の in vivo 試験における薬物動態の所見から、niraparib は良好な動態プロファイルを有し、薬物相互作用が生じる可能性がほとんどないことが示された。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献一覧

該当なし。

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 6
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 7
2.6.5.3.1 単回投与後の吸収（ラット） 7
2.6.5.3.2 単回投与後の吸収（イヌ） 8
2.6.5.3.3 LLC-PK1 細胞における透過性 9
2.6.5.3.4 Caco-2 細胞における透過性 10
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 11
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 12
2.6.5.5.1 ラットにおける脳への分布 12
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合 14
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 16
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 17
2.6.5.8.1 血球移行 17
2.6.5.8.2 サルにおける脳脊髄液への移行 18
2.6.5.9 薬物動態試験：in vivo における代謝 19
2.6.5.9.1 ラットにおける血漿中及び排泄物中代謝物 19
2.6.5.9.2 イヌにおける血漿中及び排泄物中代謝物 20
2.6.5.10 薬物動態試験：in vitro における代謝 21
2.6.5.10.1 in vitro における加水分解酵素の同定 21
2.6.5.10.2 in vitro における CYP の同定 22
2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害 23
2.6.5.11.1 Niraparib による CYP 阻害（in vitro） 23
2.6.5.11.2 M1 による CYP 阻害（in vitro） 24
2.6.5.11.3 Niraparib による CYP3A4 に対する阻害（in vitro） 25
2.6.5.11.4 Niraparib による UGT の阻害（in vitro） 26
2.6.5.11.5 Niraparib による CYP 誘導（in vitro） 27
2.6.5.11.6 Niraparib による CYP3A4 誘導（in vitro） 28
2.6.5.11.7 M1 による CYP 誘導（in vitro） 29
2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄 30
2.6.5.12.1 ラットにおける排泄 30
2.6.5.12.2 イヌにおける排泄 31
2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用 33
2.6.5.13.1 P-gp 及び BCRP の基質性 33
2.6.5.13.2 P-gp 及び BCRP に対する阻害作用 35
2.6.5.13.3 BSEP の基質性 37
2.6.5.13.4 BSEP に対する阻害作用 39

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性 40
2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用 51
2.6.5.13.7 MATE1 及び MATE2-K の基質性 60
2.6.5.13.8 MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用 64
2.6.5.13.9 MRP2 の基質性 68
2.6.5.13.10 MRP2 に対する阻害作用 72
2.6.5.14 薬物動態試験：その他 74

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

薬物動態試験の一覧表　　被験物質：Niraparib

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	添付資料番号	区分
Bioanalytical method					
LC-MS/MS	Rat plasma		[redacted]	4.2.2.1-1	Pivotal
LC-MS/MS	Dog plasma		[redacted]	4.2.2.1-2	Pivotal
LC-MS/MS	Rat plasma		[redacted]	4.2.2.1-3	Pivotal
LC-MS/MS	Dog plasma		[redacted]	4.2.2.1-4	Pivotal
Absorption					
Exploratory pharmacokinetics	Rat, dog	Oral, IV	Merck Research Laboratories	4.2.2.2-1	Pivotal
Permeability of niraparib in Caco-2 cells	Caco-2 cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.2-2	Reference
Permeability of niraparib in LLC-PK1 cells	LLC-PK1 cells	in vitro	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-2 4.2.2.3-3	Reference Pivotal
Distribution					
Plasma Protein binding of niraparib	Rat, dog, monkey, human	in vitro	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-3	Pivotal
Binding to human serum albumin and human alpha1-acid glycoprotein	Human	in vitro	[redacted]	4.2.2.3-4	Pivotal
Blood-to-plasma partitioning	Rat, dog, human	in vitro	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-3	Pivotal
Brain penetration of niraparib	Rat	Oral	[redacted]	4.2.2.3-1	Reference
CSF penetration of niraparib	Monkey	Oral	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-2	Reference
Metabolism					
Metabolite profiling in plasma, bile, urine and feces	Rat, dog	IV	Merck Research Laboratories	4.2.2.4-1	Pivotal
Hydrolysis	Rat, dog, human blood and microsomes	in vitro	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-3	Pivotal
CYP reaction phenotyping	Human liver microsomes	in vitro	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-3	Pivotal
CYP inhibition by niraparib	Human liver microsomes	in vitro	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-3	Pivotal
CYP3A4 inhibition by niraparib (high concentrations)	Human hepatocytes	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-2	Pivotal

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）　　薬物動態試験の一覧表　　被験物質：Niraparib

試験の種類	試験系	投与方法	[redacted]		
CYP inhibition by major metabolite M1	Human liver microsomes	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-1	Pivotal
UGT inhibition by niraparib	Recombinant UGTs	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-3	Reference
CYP induction by niraparib	Human hepatocytes	in vitro	Merck Research Laboratories	4.2.2.3-3	Pivotal
CYP3A4 induction by niraparib (high concentrations)	Human hepatocytes	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-2	Pivotal
CYP induction by major metabolite M1	Human hepatocytes	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-1	Pivotal
Excretion					
Excretion of [^{14}C]niraparib	Rat, dog	IV	Merck Research Laboratories	4.2.2.4-1	Pivotal
Pharmacokinetic Drug Interactions					
P-gp substrate potential for niraparib and M1	MDR1-MDCK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
P-gp inhibition by niraparib and M1	MDR1-MDCK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
Uptake transporters (OATP1B1 and 1B3, OCT1, OAT1, OAT3, and OCT2) substrate potential for niraparib and M1	Transporter transfected HEK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
BCRP substrate potential for niraparib and M1	BCRP transfected MDCK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
Uptake transporters (OATP1B1 and 1B3, OCT1, OAT1, OAT3, and OCT2) inhibition by niraparib and M1	Transporter transfected HEK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
BCRP inhibition by niraparib and M1	BCRP transfected MDCK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
BSEP substrate potential for niraparib and M1	BSEP expressed vesicles	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
BSEP inhibition by niraparib and M1	BSEP expressed vesicles	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-4	Pivotal
MATE substrate potential for niraparib and M1	MATE transfected HEK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-5	Pivotal

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）　　薬物動態試験の一覧表　　被験物質：Niraparib

試験の種類	試験系	投与方法	[redacted]		
MATE inhibition potential for niraparib and M1	MATE transfected HEK cells	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-5	Pivotal
MRP2 substrate potential for niraparib, M1 and M10	MRP2 expressed vesicles	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-5	Pivotal
MRP2 inhibition potential for niraparib, M1 and M10	MRP2 expressed vesicles	in vitro	[redacted]	4.2.2.6-5	Pivotal

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

Species	Sample	Analyte	Calibration Range	Instrument for Quantification	GLP Compliance	Study No.
Rat	Plasma	Niraparib	1.00 to 500 ng/mL	LC-MS/MS	GLP	4.2.2.1-1
Rat	Plasma	M1	1.00 to 500 ng/mL	LC-MS/MS	GLP	4.2.2.1-3
Dog	Plasma	Niraparib	1.00 to 500 ng/mL	LC-MS/MS	GLP	4.2.2.1-2
Dog	Plasma	M1	1.00 to 500 ng/mL	LC-MS/MS	GLP	4.2.2.1-4

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 単回投与後の吸収（ラット）

Test Article: Niraparib		
Study No. 4.2.2.2-1		
Species: Sprague-Dawley Rat		
Sample: Plasma		
Analyte: Niraparib		
Assay: LC-MS/MS		
Gender	Male	Male
Size	4	4
Formulation	Tosylate salt in DMSO	Tosylate salt in 0.5% MC
Method of Administration	IV	PO
Dose (mg/kg)	3 mg/kg	5 mg/kg
PK Parameters		
C_{max} (µmol)	NR	0.4 ± 0.3
T_{max} (hr)	NR	2
$AUC_{0-\infty}$ (µmol·hr)	5.7 ± 0.6	2.5 ± 1.2
CL_p (mL/min/kg)	28 ± 4	NA
Vd_{ss} (L/kg)	6.9 ± 0.3	NA
$t_{1/2}$ (hr)[a]	3.4	NR
BA (%)	NA	27

Abbreviations: NA= not applicable; NR= not reported

[a]: Harmonic mean

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.2 単回投与後の吸収（イヌ）

Test Article: Niraparib		
Study No. 4.2.2.2-1		
Species: Beagle Dogs		
Sample: Plasma		
Analyte: Niraparib		
Assay: LC-MS/MS		
Gender	Male	Male
Size	3	3
Formulation	Tosylate salt in DMSO	Tosylate salt in 0.5% MC
Method of Administration	IV	PO
Dose (mg/kg)	1 mg/kg	3 mg/kg
PK Parameters		
C_{max} (µmol)	NR	0.6 ± 0.2
T_{max} (hr)	NR	0.5
$AUC_{0-\infty}$ (µmol·hr)	1.8 ± 0.4	3.0 ± 0.5
CL_p (mL/min/kg)	31 ± 7	NA
Vd_{ss} (L/kg)	12.3 ± 0.6	NA
$t_{1/2}$ (hr)[a]	5.7	NR
BA (%)	NA	57

Abbreviations: NA= not applicable; NR= not reported

[a]: Harmonic mean

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.3 LLC-PK1 細胞における透過性

Test Article: Niraparib						
Study No. 4.2.2.3-2, 4.2.2.3-3						
Type of Study: LLC-PK1 and P-gp transfected LLC-PK1 cell permeability						
Transport of Niraparib in Control or P-gp Transfected LLC-PK1 Cells						
	B-A/A-B (3 hr)					Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec)
	Human (MDR1)	Dog (MDR1)	Mouse (mdr1a)	Rat (mdr1a)	Control	
Niraparib (5 µmol/L)	12	10	22	17	3	18
Verapamil (1 µmol/L)	6	4	12	7	1	28

Transport of Niraparib in Control or P-gp Transfected LLC-PK1 Cells			
	B-A/A-B (3 hr)		Papp ($\times 10^{-6}$ cm/sec)
	Cyno-Monkey (MDR1)	Control	
Niraparib (1 µmol/L)	17	3	15
Verapamil (1 µmol/L)	6	1	30

The basal-to-apical (B-A) versus apical-to-basal (A-B) ratio (B-A/A-B) was calculated as follows: B-A/A-B ratio = mean Papp (B-A)/mean Papp (A-B).

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収（続き）

2.6.5.3.4 Caco-2 細胞における透過性

Test Article: Niraparib		
Study No. 4.2.2.2-2		
Type of Study: Permeability in Caco-2 cells		
Transport of Niraparib in Caco-2		
Test compound	Concentration (μmol/L)	Papp (A-B) ($\times 10^{-6}$ cm/sec)[a]
Niraparib	37.5	14.9 ± 1.41
Minoxidil	10	5.06 ± 0.843
Atenolol	100	0.495 ± 0.131

[a]: Mean ± SD, The permeability was assessed only in the presence of 10μmol/L cyclosporine A (CsA), an inhibitor of drug transporters.

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

該当なし。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 ラットにおける脳への分布

Test Article: Niraparib

Study No. 4.2.2.3-1

Species: Sprague-Dawley rats

Gender/Number of Animals: 16 male/group (10 mg/kg, PO); 16 male/group (30 mg/kg, PO)

Feeding Condition: Not fasted

Vehicle/Formulation: 0.5% MC

Method of Administration: PO

Dose (mg/kg): 10 mg/kg and 30 mg/kg

Sampling Time (hr): 0-24

Niraparib Concentrations in Plasma and in Brain Following a Single Oral Gavage Dose of Niraparib to Male Sprague-Dawley Rats at Target Dose Levels of 10 mg/kg and 30 mg/kg (mean, N=4)

Time (hr)	Concentration (ng/mL for plasma and ng/g for brain)											
	10 mg/kg (Group 1)						30 mg/kg (Group 2)					
	Plasma			Brain			Plasma			Brain		
	Mean	SD	%CV	Mean	SD	%CV	Mean	SD	%CV	Mean	SD	%CV
2	309	106	34.4	110	8.55	7.7	1325	105	7.9	391	109	28.0
4	424	114	26.8	256	67.2	26.2	1119	166	14.8	542	93.1	17.2
8	386	68.5	17.8	325	62.4	19.2	902	262	29.0	853	147	17.3
24	24.4	16.7	68.2	101	52.1	51.6	402	267	66.6	635	302	47.6

2.6.5.5 薬物動態試験：分布（続き）

2.6.5.5.1 ラットにおける脳への分布（続き）

Test Article: Niraparib

Study No. 4.2.2.3-1

Species: Sprague-Dawley rats

Gender/Number of Animals: 16 male/group (10 mg/kg, PO); 16 male/group (30 mg/kg, PO)

Feeding Condition: Not fasted

Vehicle/Formulation: 0.5% MC

Method of Administration: PO

Dose (mg/kg): 10 mg/kg and 30 mg/kg

Sampling Time (hr): 0-24

Brain-to-Plasma Concentration Ratios for Niraparib Following a Single Oral Gavage Dose of Niraparib to Male Sprague-Dawley Rats at Target Dose Levels of 10 mg/kg and 30 mg/kg (mean, N=4)

Time (hr)	Brain-to-Plasma Concentration Ratio					
	10 mg/kg (Group 1)			30 mg/kg (Group 2)		
	Mean	SD	%CV	Mean	SD	%CV
2	0.389	0.128	32.9	0.298	0.0930	31.2
4	0.609	0.111	18.2	0.491	0.102	20.8
8	0.853	0.188	22.0	0.985	0.227	23.0
24	4.45	0.909	20.4	2.05	1.20	58.4

Pharmacokinetic Parameter Estimates for Niraparib in Plasma and in Brain Following a Single Oral Gavage Dose of Niraparib to Male Sprague-Dawley Rats at 10 mg/kg and 30 mg/kg

Matrix	Group No.	$t_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	Extrapolated (%)
Plasma	1 (10 mg/kg)	NR	4	424	5944	NR	NA
	2 (30 mg/kg)	NR	2	1325	18239	NR	NA
Brain	1 (10 mg/kg)	NR	8	325	5045	NR	NA
	2 (30 mg/kg)	NR	8	853	16015	NR	NA

Abbreviations: NA= not applicable; NR= not reported

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合

Test Article: Niraparib				
Study System: in vitro				
Target Sample: Plasma				
Method: Equilibrium dialysis				
	Fraction Unbound (%) (Mean ± SD, N=3)			
Niraparib Concentration	1 µmol/L	10 µmol/L	50 µmol/L	Study No.
Rat	16.2 ± 1.4	16.1 ± 3.0	15.7 ± 1.5	4.2.2.3-3
Dog	28.4 ± 2.1	27.8 ± 0.3	27.5 ± 2.6	4.2.2.3-3
Rhesus Monkey	16.7 ± 1.9	17.7 ± 2.8	17.3 ± 0.4	4.2.2.3-2
Human	16.0 ± 3.5	16.5 ± 1.3	17.6 ± 1.4	4.2.2.3-3

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合（続き）

Test Article: Niraparib						
Study System: in vitro						
Target Sample: Plasma protein						
Method: Equilibrium dialysis						
Result:						
Compound	Protein	Concentration (μmol/L)		Bound (%)	F_u (%)	Study No.
		Compound	Protein			
Niraaprib	HSA	1	600	57.2	42.8	4.2.2.3-4
Niraparib	HSA	10	600	56.5	43.5	
Niraparib	AGP	1	25	20.4	79.6	
Niraparib	AGP	10	25	15.2	84.8	

Abbreviations: HSA=human serum albumin; AGP=alpha1-acid glycoprotein

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

Test Article: Niraparib			
Study System: in vitro			
Target Sample: Blood and plasma			
	Blood-to-plasma ratio (Mean ± SD, N=3)		Study No.
Niraparib Concentration	1 µmol/L	10 µmol/L	4.2.2.3-3
Rat	1.2 ± 0.0	1.1 ± 0.0	
Dog	1.4 ± 0.0	1.8 ± 0.3	
Human	1.7 ± 0.1	1.7 ± 0.1	

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験（続き）

2.6.5.8.2 サルにおける脳脊髄液への移行

Test Article: Niraparib			
Study No. 4.2.2.3-2			
Species: Rhesus Monkey			
Sample: Plasma and cerebrospinal fluid (CSF)			
Analyte: Niraparib			
Assay: LC-MS/MS			
Gender and Number of Animals: male (N=2)			
Vehicle/Formulation: Tosylate salt in 0.5% MC			
Method of Administration: Oral by gavage			
Dose (mg/kg): 10 mg/kg			
Sampling Time: 0-24 hours			
	Monkey 1	Monkey 2	Mean
C^{plasma}_{max} (μmol/L)	0.84	0.71	0.78
T^{plasma}_{max} (hr)	8	4	6
$AUC^{plasma}_{0\text{-}inf}$ (μmol·hr/L)	11.2	10.3	10.8
C^{CSF}_{max} (μmol/L)	0.08	0.37	0.23
T^{CSF}_{max} (hr)	8	8	8
$AUC^{CSF}_{0\text{-}inf}$ (μmol·hr/L)	1.2	2.7	2.0
$C^{CSF}_{max}/C^{plasma}_{max}$	10%	52%	31%
$AUC^{CSF}_{0\text{-}inf}/AUC^{plasma}_{0\text{-}inf}$	11%	26%	19%

2.6.5.9 薬物動態試験：in vivo における代謝

2.6.5.9.1 ラットにおける血漿中及び排泄物中代謝物

Test Article: Niraparib					
Study No. 4.2.2.4-1					
Species: Sprague-Dawley Rat (bile duct-cannulated)					
Gender and Number of Animals: Male (N=3)					
Feeding Condition: Fasted post-surgery/overnight - prior to dosing, fed at 4 hours post-dosing					
Vehicle/Formulation: 20% DMSO					
Administration: IV bolus					
Dose (mg/kg): 3 mg/kg (~37 µCi/animal)					
Radioactive Test Article: [^{14}C]Niraparib					
Specific Activity: 40 µCi/mg					
Sample: Plasma, bile, urine, feces					
Compound ID	Plasma[a]	Levels as % of Dose			
		Bile	Urine	Feces	Total
Niraparib	√	3.8	19.3	21.8	44.9
M1	√	<1	<1	1.4	2.5
M2	ND	ND	<1	<1	<1
M4/M11[b]	ND	3.3	ND	ND	3.3
M5	ND	3.1	ND	ND	3.1
M6	ND	ND	<1	ND	<1
M8	ND	ND	ND	<1	<1
M10	√	<1	<1	ND	<1
M12/M21[b]	ND	<1	<1	ND	<1
M13/M14[b]	ND	1.2	ND	ND	1.2
M15	ND	1.5	ND	ND	1.5
M16/M17[b]	ND	1.3	ND	ND	1.3
M18	ND	<1	ND	ND	<1
M19	ND	1.0	ND	ND	1.0
M20	ND	ND	<1	ND	<1
M22	ND	ND	<1	ND	<1

√, detected on radiochromatogram and by LC-MS/MS; ND, Not detected; [a]: Levels were not quantified; [b]: Metabolites were co-eluting.

2.6.5.9 薬物動態試験：in vivo における代謝（続き）

2.6.5.9.2 イヌにおける血漿中及び排泄物中代謝物

Test Article: Niraparib					
Study No. 4.2.2.4-1					
Species: Beagle dog (bile duct-cannulated)					
Gender and Number of Animals: Male (N=3)					
Feeding Condition: Dogs were deprived of food from 18 hrs. predose, to 5 hrs. post-dose, when half the normal ration of food will be given; the remainder given at 10hrs. post-dose.(Food stimulates bile production).					
Vehicle/Formulation: 20% DMSO					
Administration: IV bolus					
Dose (mg/kg): 2 mg/kg (~46 µCi/animal)					
Radioactive Test Article: [^{14}C]Niraparib					
Specific Activity: 2.3 µCi/mg					
Sample: Plasma, bile, urine, feces					
		Level as % of Dose			
Compound ID	Plasma[a]	Bile	Urine	Feces	Total
Niraparib	√	1.1	1.8	<1	3.3
M1	√	<1	46.9	4.4	52.3
M10	√	<1	1.6	ND	2.1
M20	ND	4.0	ND	ND	4.0

√, detected on radiochromatogram and by LC-MS/MS; ND, Not detected; [a]: Levels were not quantified.

2.6.5.10 薬物動態試験：in vitro における代謝

2.6.5.10.1 in vitro における加水分解酵素の同定

Test Article: Niraparib
Study No. 4.2.2.3-3
Type of Study: Identification of responsible hydrolytic enzymes in vitro
Method: Amide hydrolysis of niraparib (1 μmol/L) was examined in (pooled) blood freshly collected from rat, dog, and human. Incubations were conducted in triplicate at 37°C for 0, 10, and 30 minutes. The formation of acid metabolite (M1) in human liver microsomes was studied in the presence of known chemical inhibitors of carboxylesterase (100 μmol/L phenylmethylsulfonylfluoride and 100 μmol/L bis (4-nitrophenyl) phosphate), paraoxonase (1 mmol/L 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) and 5 mmol/L EDTA) and butylcholinesterase (100 μmol/L eserine). Results: No observed amount of acid metabolite (M1) was detected over an incubation period of 30 minutes in rat, dog, and human blood. At 10 μmol/L of niraparib, the presence of carboxylesterase inhibitors nearly abolished the formation of M1, whereas inhibitors of paraoxonase and butylcholinesterase had minimal effect on M1 formation, suggesting that carboxylesterase(s) may play a major role in amide hydrolysis of niraparib

2.6.5.10 薬物動態試験：in vitro における代謝（続き）

2.6.5.10.2 in vitro における CYP の同定

Test Article: Niraparib
Study No. 4.2.2.3-3
Type of Study: Identification of responsible CYPs in vitro
Method: Inhibition experiments were conducted with pooled human liver microsomes (1 mg) using P450 isoform-selective monoclonal antibodies (anti-CYP1A, anti-CYP2C, anti-CYP2D, anti-CYP3A and control IgG). Results: In the presence of NADPH-fortified human liver microsomes, M2 and M3 were identified as the major primary metabolites of niraparib. Immunoinhibition studies were performed at niraparib concentrations of 5 and 25 μmol/L. At 25 μmol/L of niraparib, the formation of M2 was inhibited by antibodies selective for CYP1A (~55%), CYP2D6 (~30%), and CYP3A (~15%). The presence of antibodies selective for CYP3A and CYP1A in the incubation mixture inhibited the formation of M3 by approximately 45% and 30%, respectively. In agreement, anti-CYP2C antibody did not significantly affect the formation of metabolites M2 and M3. At 5 μM of niraparib, similar inhibitory effects of anti-CYP1A, anti-CYP2D6, and anti-CYP3A antibodies on niraparib metabolism were observed. These results suggested that the oxidative metabolism of niraparib was primarily mediated by CYP1A1/2 and CYP3A4/5 with minor contribution from CYP2D6.

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害

2.6.5.11.1 Niraparib による CYP 阻害（in vitro）

Test Article: Niraparib

Study No. 4.2.2.3-3

Type of Study: in vitro CYP inhibition

Method:
Reversible inhibition potential of niraparib (0.05 to 100 µmol/L) towards CYPs was evaluated in pooled human liver microsomes (0.25 mg/mL) with NADPH-generating system. Time-dependent inhibition (MDI) of CYP3A4 was also evaluated in the pooled human liver microsomes (1 mg/mL) at 37°C with 10 and 50 µmol/L of niraparib in 100 mmol/L potassium phosphate buffer (pH 7.4) with 1 mM EDTA, 6 mmol/L $MgCl_2$, and an NADPH-generating system for a duration ranging from 5 to 30 min. The incubation mixtures were diluted 10-fold with the same buffer containing 250 µmol/L testosterone and an NADPH-generating system. The incubation was continued for an additional 10 min to monitor the extent of testosterone 6β-hydroxylation. The first order rate constants (*kobs*) for inactivation at 10 and 50 µmol/L were calculated from the negative slope of the lines by linear regression analysis of the natural logarithm of the remaining activity as a function of time using KaleidaGraph Synergy Software (Reading, PA).

Results:
Niraparib is not a reversible inhibitor of the major drug-metabolizing CYPs (see the table below). Moreover, pre-incubation with NADPH did not lead to the inhibition of CYP3A4, thus niraparib is not a MDI inhibitor either.

		IC_{50}(µmol/L)	
CYP	Reaction	Niraparib	Positive control (Inhibitor)
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	>100	0.015 (7,8-benzoflavone)
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	>100	0.11 (MBA[a])
CYP2C8	Paclitaxel 6α-Hydroxylation	>100	0.101 (montelukast)
CYP2C9	Diclofenac 4'-hydroxylation	>100	0.59 (sulfaphenazole)
CYP2C19	(*S*)-Mephenytoin 4'-hydroxylation	91	0.12 (NBPB[b])
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethyation	73	0.099 (quinidine)
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>100	0.31 (ketoconazole)

[a]: MBA: N-(α-methylbenzyl)-1-aminobenzotriazole; [b]: NBPB: (-)-N-3-Benzyl-phenobarbital

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

2.6.5.11.2 M1 による CYP 阻害（in vitro）

Test Article: M1					
Study No. 4.2.2.6-1					
Type of Study: in vitro CYP inhibition					
Method: For the evaluation of inhibition of human CYP isozymes, M1 (0.1, 1 and 10 µmol/L) and control inhibitors were tested in pooled human liver microsomes (0.2 mg/mL) (N=3).					
Results: M1 did not inhibit human CYP isozymes (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4/5) at any of the three concentrations tested (see the table summary below).					
Compound ID	CYP Isozyme	CYP Substrate	% Inhibition at 10 µmol/L	% Inhibition at 1 µmol/L	% Inhibition at 0.1 µmol/L
M1	1A2	Phenacetin	-0.6	4.3	3.9
	2B6	Bupropion	-1.7	4.8	-5.9
	2C8	Amodiaquine	-3.9	-0.7	-1.8
	2C9	Diclofenac	-4.4	0.1	1.5
	2C19	Mephenytoin	-0.2	0.9	1.8
	2D6	Dextromethorphan	10.7	4.7	4.2
	3A4/5	Midazolam	-1.0	1.2	3.3
	3A4/5	Testosterone	-0.8	0.8	-0.3
Control Inhibitors:					
Fluvoxamine	1A2	Phenacetin	100.3	90.9	50.7
Ticlopidine	2B6	Bupropion	99.8	95.8	64.2
Quercetin	2C8	Amodiaquine	64.7	12.7	2.0
Sulfaphenazole	2C9	Diclofenac	95.3	68.7	18.5
Omeprazole	2C19	Mephenytoin	61.2	18.2	2.8
Quinidine	2D6	Dextromethorphan	96.5	90.0	59.2
Ketoconazole	3A4/5	Midazolam	105.5	99.5	64.8
Ketoconazole	3A4/5	Testosterone	103.2	100.4	80.7

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

2.6.5.11.3 Niraparib による CYP3A4 に対する阻害（in vitro）

Test Article: Niraparib				
Study No. 4.2.2.6-2				
Type of Study: in vitro CYP3A4 inhibition (at high concentration)				
Method: Niraparib (100, 200 and 400 µmol/L) and positive control inhibitor (ketoconazole at 50 µmol/L) were tested in cryopreserved human hepatocytes.				
Results: Results for human CYP3A4 inhibition, using testosterone as the substrate, are shown in the summary table below. In short, inhibition of human CYP3A4 by niraparib in the lot of hepatocytes tested (10-donor, male pool) was minimal at 100 and 200 µmol/L. After the exposure to the highest concentration (i.e. 400 µmol/L) of niraparib for 45 minutes, CYP3A4 activity in these hepatocytes was, while attenuated, mostly retained.				
Compound ID	Assay concentration (µmol/L)	CYP Isozyme	Substrate	Mean % inhibition
Niraparib	400	3A4	Testosterone	42.6
	200	3A4	Testosterone	28.7
	100	3A4	Testosterone	7.7
Ketoconazole	50	3A4	Testosterone	103.4

Note: Human hepatocytes, 10-donor, male pool (4×10^6 cells per assay concentration); 45 Minutes incubation

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

2.6.5.11.4 Niraparib による UGT の阻害（in vitro）

Test Article: Niraparib

Study No. 4.2.2.6-3

Type of Study: in vitro UGT inhibition

Method:
The inhibition potential of niraparib (up to 400 µmol/L) on UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoforms UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 and UGT2B7 was assessed using recombinant UGT enzymes. Enzyme activity was measured by monitoring metabolite formation for each of the probe substrate. Ketoconazole (up to 700 µmol/L) was used as positive control for all isoforms.

Results:
The IC_{50} results of niraparib on UGT1A1, UGT1A4, UGT1A9 and UGT2B7 are shown in following table.

Test Compound	IC_{50} (µmol/L) (N=2)			
	UGT1A1	UGT1A4	UGT1A9	UGT2B7
Niraparib	>400	>400	242.5470	340.4818
Niraparib	>400	>400	303.6566	>400
Ketoconazole	3.4942	15.2016	11.3002	10.4879
Ketoconazole	3.3369	13.9511	15.3491	13.7294

Probe substrates:

UGT1A1, 10 µmol/L β-estradiol; UGT1A4, 10 µmol/L trifluoperazine; UGT1A9, 200 µmol/L propofol; UGT2B7, 842 µmol/L zidovudine

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

2.6.5.11.5 Niraparib による CYP 誘導（in vitro）

Test Article: Niraparib

Study No. 4.2.2.3-3

Type of Study: in vitro CYP induction

Results:

Treatment	μmol/L	Subject											
		Batch 1				Batch 2				Batch 3			
		mRNA		Activity		mRNA		Activity		mRNA		Activity	
		Fold[a]	% PC[b]	Fold[a]	% PC[b]	Fold[a]	% PC[b]	Fold[a]	% PC[b]	Fold[a]	% PC[b]	Fold[a]	% PC[b]
CYP3A4 Rifampicin	10	148.8	100	13.6	100	281.8	100	7.0	100	261.3	100	6.4	100
Niraparib	0.1	0.6	ND	1.1	1.0	1.4	0.1	1.1	0.9	1.0	0.0	0.9	ND
	0.5	0.6	ND	0.9	ND	1.0	0.0	1.2	2.8	0.7	ND	1.0	0.0
	1	0.1	ND	0.9	ND	1.0	0.0	1.1	0.8	0.7	ND	0.8	ND
	5	0.7	ND	0.8	ND	0.7	ND	0.9	ND	0.6	ND	0.7	ND
	10	0.4	ND	0.6	ND	0.5	ND	0.7	ND	0.5	ND	0.5	ND
	20	0.7	ND	0.5	ND	0.5	ND	0.5	ND	0.5	ND	0.4	ND
CYP1A2 Omeprazole	50	31.6	100	21.9	100	35.9	100	18.4	100	22.6	100	6.0	100
Niraparib	0.1	1.2	0.6	1.6	3.0	1.2	0.6	1.4	2.3	1.1	0.6	0.9	ND
	0.5	2.0	3.1	2.1	5.2	1.3	1.0	2.8	10.1	1.5	2.1	1.3	5.5
	1	2.0	3.3	2.4	6.7	1.8	2.2	1.5	3.0	2.2	5.6	1.1	2.3
	5	3.7	8.8	7.8	32.4	2.3	3.7	3.0	11.7	2.4	6.6	1.8	16.4
	10	3.3	7.6	7.5	30.8	2.5	4.4	2.9	10.9	2.4	6.5	1.7	13.8
	20	6.0	16.4	11.4	50.2	3.7	7.7	2.8	10.1	4.2	14.6	1.9	17.2

[a]: Fold, represents the mean fold change of treated samples compared to vehicle control samples.

[b]: % PC, represents the percent of induction relative to positive control, rifampicin (10 μmol/L) or omeprazole (50 μmol/L), corrected for vehicle control.

ND, not determined; percentage was less than zero since response was less than vehicle control.

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

2.6.5.11.6 Niraparib による CYP3A4 誘導（in vitro）

Test Article: Niraparib					
Study No. 4.2.2.6-2					
Type of Study: in vitro CYP3A4 induction (at high concentration)					
Results for human CYP3A4 induction, using testosterone as the substrate, are shown in the summary table below. In short, niraparib at 100, 200 and 400 µmol/L did not induce human CYP3A4 in a lot cryopreserved human hepatocytes (single donor, female). The fold induction, calculated relative to the vehicle control, ranged from 0.056 to 0.064 across niraparib concentrations. Fold induction less than 2 is considered a negative result. In contrast, for the positive control inducer (rifampicin at 25 µmol/L), the fold induction value was 6.85.					
Compound ID	Assay concentration (µmol/L)	CYP Isozyme	Substrate	Metabolite Monitored	Fold Induction
Niraparib	400	3A4	Testosterone	Hydroxytestosterone	0.061
	200	3A4	Testosterone	Hydroxytestosterone	0.056
	100	3A4	Testosterone	Hydroxytestosterone	0.064
Rifampicin	25	3A4	Testosterone	Hydroxytestosterone	6.85

Note: Human hepatocytes, single-donor, female pool (7×10^4 cells/well); 48-hour incubation

2.6.5.11 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導/阻害（続き）

2.6.5.11.7 M1 による CYP 誘導（in vitro）

Test Article: M1

Study No. 4.2.2.6-1

Type of Study: in vitro CYP induction

Method:
Three lots of pre-plated human hepatocytes were used. The nominal assay concentrations of M1 (test article) for the induction of human hepatocytes were 0.1, 1 and 10 µmol/L. Assay concentrations for inducer controls were 50 µmol/L for omeprazole and 25 µmol/L for rifampicin. The exposure time was 48 hours with daily medium replenishment.

Results:
Table 1 Effect of M1 on the Activities of Human CYPs in the Hepatocyte Cultures

Compound ID	Concentration (µmol/L)	CYP Isozyme	Substrate	Metabolite Monitored	Hepatocyte Batch No.	Fold Induction
M1	10	1A2	Phenacetin	Acetaminophen	Batch 1	1.2
					Batch 2	1.2
					Batch 3	1.6
	1	1A2	Phenacetin	Acetaminophen	Batch 1	1.0
					Batch 2	1.1
					Batch 3	1.4
	0.1	1A2	Phenacetin	Acetaminophen	Batch 1	1.1
					Batch 2	1.0
					Batch 3	1.5
	10	3A4/5	Testosterone	Hydroxytestosterone	Batch 1	0.8
					Batch 2	1.2
					Batch 3	0.8
	1	3A4/5	Testosterone	Hydroxytestosterone	Batch 1	1.0
					Batch 2	1.0
					Batch 3	1.1
	0.1	3A4/5	Testosterone	Hydroxytestosterone	Batch 1	1.1
					Batch 2	1.0
					Batch 3	0.9
Omeprazole	50	1A2	Phenacetin	Acetaminophen	Batch 1	24.4
					Batch 2	15.1
					Batch 3	16.1
Rifampicin	25	3A4/5	Testosterone	Hydroxytestosterone	Batch 1	7.9
					Batch 2	3.3
					Batch 3	6.3

2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄

2.6.5.12.1 ラットにおける排泄

Test Article: Niraparib			
Study No. 4.2.2.4-1			
Species: Sprague-Dawley Rat (bile duct-cannulated)			
Gender and Number of Animals: Male (N=3)			
Feeding Condition: Fasted post-surgery/overnight - prior to dosing, fed at 4 hours post-dosing			
Vehicle/Formulation: 20% DMSO			
Administration: IV bolus			
Dose (mg/kg): 3 mg/kg (~37 μCi/animal)			
Radioactive Test Article: [^{14}C]Niraparib			
Specific Activity: 40 μCi/mg			
Sample: Bile, Urine and Feces			
Collection Interval (hr)	% of Radioactive Dose		
	Rat 1	Rat 2	Rat 3
	Bile		
0 to 24	26.1	10.9	23.7
24 to 48	1.1	2.7	6.2
Subtotal (%)	27.2	13.6	29.9
	Urine		
0 to 24	21.6	23.6	13.9
24 to 48	1.3	3.8	8.4
48 to 72	0.4	1.6	0.9
72 to 96	0.2	0.2	0.4
96 to 120	0.1	0.1	0.2
Subtotal (%)	23.6	29.3	23.8
	Feces		
0 to 24	29.2	21.0	0.3
24 to 48	2.2	3.0	26.7
48 to 72	0.5	1.0	1.7
72 to 96	0.2	1.1	1.6
96 to 120	0.1	0.1	0.6
Subtotal (%)	32.2	26.2	30.9
Total Recovery (%)	83.0	69.1	84.6

2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄（続き）

2.6.5.12.2 イヌにおける排泄

Test Article: Niraparib			
Study No. 4.2.2.4-1			
Species: Beagle dog (bile duct-cannulated)			
Gender and Number of Animals: Male (N=3)			
Feeding Condition: Dogs were deprived of food from 18 hrs. predose, to 5 hrs. post-dose, when half the normal ration of food would be given; the remainder given at 10 hrs. post-dose.(Food stimulates bile production).			
Vehicle/Formulation: 20% DMSO			
Administration: IV bolus			
Dose (mg/kg): 2 mg/kg (~46 μCi/animal)			
Radioactive Test Article: [^{14}C]Niraparib			
Specific Activity: 2.3 μCi/mg			
Sample: Bile, Urine and Feces			
Collection Interval (hr)	% of Radioactive Dose		
	Dog 1	Dog 2	Dog 3
	Bile		
0 to 24	13.9	16.2	16.3
24 to 48	2.3	2.6	1.8
48 to 72	0.5	0.6	0.2
Subtotal (%)	16.7	19.4	18.3
	Urine		
0 to 24	33.0	47.0	50.8
24 to 48	a	7.3	10.3
48 to 72	6.7	1.3	0.8
72 to 96	2.1	0.5	0.2
96 to 120	0.1	0.2	0.1
Subtotal (%)	41.9	56.3	62.2

2.6.5.12 薬物動態試験：累積排泄（続き）

2.6.5.12.2 イヌにおける排泄（続き）

Test Article: Niraparib			
Study No. 4.2.2.4-1			
Species: Beagle dog (bile duct-cannulated)			
Gender and Number of Animals: Male (N=3)			
Feeding Condition: Dogs were deprived of food from 18 hrs. predose, to 5 hrs. post-dose, when half the normal ration of food would be given; the remainder given at 10 hrs. post-dose.(Food stimulates bile production).			
Vehicle/Formulation: 20% DMSO			
Administration: IV bolus			
Dose (mg/kg): 2 mg/kg (~46 µCi/animal)			
Radioactive Test Article: [^{14}C]Niraparib			
Specific Activity: 2.3 µCi/mg			
Sample: Bile, Urine and Feces			
Collection Interval (hr)	% of Radioactive Dose		
	Dog 1	Dog 2	Dog 3
	Feces		
0 to 24	a	a	a
24 to 48	3.6	7.9	8.0
48 to 72	1.1	0.3	2.4
72 to 96	0.4	1.0	0.2
96 to 120	0.1	0.4	0.2
Subtotal (%)	5.2	9.6	10.8
Total Recovery (%)	63.8	85.3	91.3

a=No sample was collected.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.13.1 P-gp 及び BCRP の基質性

Test Article: Niraparib and M1		
Study No. 4.2.2.6-4		
Type of Study: P-gp and BCRP substrate potential in culture cells		
Method: Evaluation of niraparib and M1 as a substrate of P-gp/BCRP was carried out at concentrations of 0.4, 4, and 40 µmol/L in MDR1-MDCK/BCRP-MDCK and MDCK cells. Concentrations of niraparib and M1 were determined by LC-MS/MS.		
Results: (1) Efflux of Niraparib in P-gp- and BCRP-transfected MDCK Cells Table 1 Net Flux Ratio of Niraparib in P-gp and BCRP-transfected MDCK Cells		
Treatment	Net Flux Ratio (MDR1-MDCK/MDCK)	Net Flux Ratio (BCRP-MDCK/MDCK)
0.4 µmol/L niraparib	>26.8	3.72
4 µmol/L niraparib	51.7	9.44
40 µmol/L niraparib	131	12.1
Table 2 Corrected Efflux Ratio of Niraparib and Percentage Inhibition in P-gp and BCRP-transfected MDCK Cells		
Treatment	Corrected Efflux Ratio	Percentage Inhibition
4 µmol/L niraparib[a]	118	NA
4 µmol/L niraparib + 1 µmol/L valspodar[a]	0.392	99.7
4 µmol/L niraparib[b]	20.8	NA
4 µmol/L niraparib + 0.5 µmol/L Ko143[b]	10.3	50.7

[a]: In MDR1-MDCK cells; [b]: In BCRP-MDCK cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.1P-gp 及び BCRP の基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1		
Study No. 4.2.2.6-4		
Type of Study: P-gp and BCRP substrate potential in culture cells		
Results: (2) Efflux of M1 in P-gp- and BCRP-transfected MDCK Cells Table 3 Net Flux Ratio of M1 in P-gp and BCRP-transfected MDCK Cells		
Treatment	Net Flux Ratio (MDR1-MDCK/MDCK)	Net Flux Ratio (BCRP-MDCK/MDCK)
0.4 μmol/L M1	ND	ND
4 μmol/L M1	2.49	3.99
40 μmol/L M1	11.6	6.46
ND, not determined		
Table 4 Corrected Efflux Ratio of M1 and Percentage Inhibition in P-gp and BCRP-transfected MDCK Cells		
Treatment	Corrected Efflux Ratio	Percentage Inhibition
4 μmol/L M1[a]	1.26	NA
4 μmol/L M1 + 1 μmol/L valspodar[a]	0.124	90.1
4 μmol/L M1[b]	2.62	NA
4 μmol/L M1 + 0.5 μmol/L Ko143[b]	0.821	68.6

[a]: In MDR1-MDCK cells; [b]: In BCRP-MDCK cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.2 P-gp 及び BCRP に対する阻害作用

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: P-gp and BCRP inhibitor potential in P-gp- and BCRP-transfected MDCK cells

Method:
Evaluation of niraparib and M1 as an inhibitor of P-gp/BCRP was carried out in MDR1-MDCK/BCRP-MDCK cells with a bidirectional approach (Apical-to-Basal and Basal-to-Apical). The inhibitory effect on the efflux transporter P-gp and BCRP was evaluated using the probe transporter substrates, digoxin (10 µmol/L) and cladribine (10 µmol/L), respectively. The IC_{50}s were determined using wide range of niraparib incubation concentration (i.e. 0-400 µM for P-gp inhibition). Digoxin and cladribine were determined by LC-MS/MS.

Results:
(1) Inhibition Potency of Niraparib on the Efflux in P-gp-transfected MDCK Cells

Table 1 Corrected Efflux Ratios of Digoxin, Percentage P-gp Activity Remaining, Inhibition, and IC_{50} of Niraparib (run 1)

Nominal concentration of niraparib (µmol/L)	Corrected efflux ratio of digoxin	Percentage P-gp activity remaining	Percentage Inhibition
400	11.0	3.97	96.0
133	116	41.9	58.1
44.4	269	97.3	2.69
14.8	247	89.1	10.9
4.94	224	81.0	19.0
1.65	207	74.9	25.1
0	277	100	0
IC_{50} (µmol/L)	131[a]	Ambiguous[b]	
Goodness of fit	0.945[a]	0.936[b]	

Table 2 Corrected Efflux Ratios of Digoxin, Percentage P-gp Activity Remaining, Inhibition, and IC_{50} of Niraparib (run 2)

Nominal concentration of niraparib (µmol/L)	Corrected efflux ratio of digoxin	Percentage P-gp activity remaining	Percentage Inhibition
400	10.3	6.43	93.6
133	106	66.3	33.7
44.4	166	104	-3.86
14.8	135	84.5	15.5
4.94	142	88.5	11.5
1.65	112	70.2	29.8
0	160	100	0
IC_{50} (µmol/L)	191[a]	181[b]	
Goodness of fit	0.918[a]	0.887[b]	

[a]: The 44.4 µmol/L data point was excluded; [b]: The 44.4 µmol/L data point was included

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.2P-gp 及び BCRP に対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: P-gp and BCRP inhibitor potential in P-gp- and BCRP-transfected MDCK cells

Results:

(2) Inhibition Potency of Niraparib on the Efflux in BCRP-transfected MDCK Cells

Table 3 Corrected Efflux Ratios of Cladribine, Percentage BCRP Activity Remaining, Inhibition, and IC_{50} of Niraparib

Nominal concentration of niraparib (μmol/L)	Corrected Papp (BL-to-AP) of cladribine	Percentage BDRP activity remaining	Percentage Inhibition
400	0.104	2.10	97.9
133	0.568	11.5	88.5
44.4	1.23	24.8	75.2
14.8	1.73	34.9	65.1
4.94	2.72	55.0	45.0
1.65	3.40	68.8	31.2
0	4.95	100	0
IC_{50} (μmol/L)	5.80		
Goodness of fit	0.995		

(3) Inhibition Potency of M1 on the Efflux in P-gp- and BCRP-transfected MDCK Cells

Table 4 Corrected Efflux Ratio of Probe Substrates and Percentage Inhibition

Treatment	Corrected efflux ratio	Percentage Inhibition
10 μmol/L digoxin	149	NA
10 μmol/L digoxin+375 μmol/L M1	113	24.1
10 μmol/L digoxin+1 μmol/L valspodar	0.570	99.6
10 μmol/L cladribine	245	NA
10 μmol/L cladribine+375 μmol/L M1	138	43.5
10 μmol/L cladribine+0.5 μmol/L Ko143	1.96	99.2

NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.3 BSEP の基質性

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: BSEP substrate potential in BSEP vesicles

Method: The substrate potential assessment of niraparib and M1 toward BSEP was based on measuring BSEP-mediated niraparib and M1 uptake into inside-out BSEP-expressing vesicles. BSEP vesicles (50 µg of protein) were incubated with niraparib and M1 or a positive control BSEP substrate, taurocholic acid (TCA), and the reaction was initiated by adding an equal volume of 5 mmol/L ATP as the energy source for BSEP. Negative controls were run in parallel, with 5 mmol/L AMP in place of ATP. Niraparib, M1 and TCA were analyzed with the LC-MS/MS for quantification.

Results:

(1) Substrate Potential of Niraparib in BSEP Vesicles

Table 1 Influx Rate of Niraparib in the BSEP Vesicles in the Presence of AMP and ATP

Nominal concentration of niraparib (µmol/L)	Incubation (minutes)	5		15		30	
	In the presence of	AMP	ATP	AMP	ATP	AMP	ATP
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4	Average	1.55	1.72	0.538	0.580	0.254	0.301
	SD	0.02	0.37	0.075	0.040	0.011	0.052
	Influx rate ratio	NA	1.11	NA	1.08	NA	1.19
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4	Average	12.8	13.0	5.11	4.49	2.44	2.63
	SD	1.8	ND	1.85	0.39	0.34	0.47
	Influx rate ratio	NA	1.01	NA	0.880	NA	1.08
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40	Average	130	119	39.3	43.6	25.3	22.6
	SD	12.8	22.4	5.6	3.8	2.2	3.0
	Influx rate ratio	NA	0.914	NA	1.11	NA	0.892

[a]: The value was a statistical outlier per Q-test; it was excluded from the calculation of the average; NA, not applicable; ND, not determined

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.3BSEP の基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: BSEP substrate potential in BSEP vesicles

Results:

(2) Substrate Potential of M1 in BSEP Vesicles

Table 2 Influx Rate of M1 in the BSEP Vesicles in the Presence of AMP and ATP

Nominal concentration of M1 (μmol/L)	Incubation (minutes)	5		15		30	
	In the presence of	AMP	ATP	AMP	ATP	AMP	ATP
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4	Average	0.531	0.948	0.238	0.267	0.105	0.118
	SD	0.082	0.815	0.075	0.084	0.015	0.003
	Influx rate ratio	NA	1.79	NA	1.12	NA	1.17
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4	Average	7.88	7.23	2.41	2.40	2.21	1.11
	SD	1.24	0.35	0.30	0.19	1.49	0.21
	Influx rate ratio	NA	0.917	NA	0.993	NA	0.502
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40	Average	70.6	66.7	24.9	25.8	12.4	9.80
	SD	12.6	6.2	4.0	4.6	1.5	1.27
	Influx rate ratio	NA	0.944	NA	1.03	NA	0.787

[a]: The value was a statistical outlier per Q-test; it was excluded from the calculation of the average; NA, not applicable; ND, not determined

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.4 BSEP に対する阻害作用

Test Article: Niraparib and M1	
Study No. 4.2.2.6-4	
Type of Study: BSEP inhibition in BSEP vesicles	
Method: The inhibitory potential of niraparib and M1 for BSEP was assessed using BSEP vesicles. The assay was based on measuring BSEP-mediated [^{3}H]TCA uptake into inside-out BSEP-expressing vesicles. BSEP vesicles (50 µg) and [^{3}H]TCA (1 µmol/L) were incubated in the absence and presence of each test article or CsA (a known inhibitor of BSEP), and the reaction was initiated by adding 5 mmol/L ATP as the energy source for BSEP. Negative controls were run in parallel, with 5 mmol/L AMP in place of ATP. The radioactivity of vesicle-associated [^{3}H]TCA was measured by scintillation counting.	
Results: Inhibition on BESP Uptake by Niraparib in BSEP Vesicles Table Percent Activity Remaining of [^{3}H]TCA Uptake into BSEP Vesicles	
Treatment[a]	BSEP activity remaining (%)
10 µmol/L CsA	6.37
340 µmol/L Niraparib	201
113 µmol/L Niraparib	210
37.8 µmol/L Niraparib	187
12.6 µmol/L Niraparib	186
4.20 µmol/L Niraparib	171
1.40 µmol/L Niraparib	182
340 µmol/L M1	230
113 µmol/L M1	188
37.8 µmol/L M1	183
12.6 µmol/L M1	171
4.20 µmol/L M1	162
1.40 µmol/L M1	187
Control[b]	100

[a]: All concentrations of niraparib, M1 and CsA were nominal values.

[b]: Control, in the absence of test article and CsA.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-4			
Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells			
Table Uptake Format Transporter Substrate Assessment Conditions			
Cell lines[a]	Test article and probe substrate (concentrations)	Incubation (minutes)	Lysis solution (µL)
OATP1B1-, OATP1B3-transfected and vector-transfected control cells	Niraparib (0.4, 4, 40 µmol/L) M1 (0.4, 4, 40 µmol/L)	2, 5, 10	400
OCT1-transfected and vector-transfected control cells	Niraparib (0.4, 4, 40 µmol/L) M1 (0.4, 4, 40 µmol/L)	2, 5, 10	
OCT2-transfected and vector-transfected control cells	Niraparib (0.4, 4, 40 µmol/L) M1 (0.4, 4, 40 µmol/L)	2, 5, 10	
OAT1-transfected and vector-transfected control cells	Niraparib (0.4, 4, 40 µmol/L) M1 (0.4, 4, 40 µmol/L)	2, 5, 10	
OAT3-transfected and vector-transfected control cells	Niraparib (0.4, 4, 40 µmol/L) M1 (0.4, 4, 40 µmol/L)	2, 5, 10	

[a]: Triplicate wells per cell line were used per treatment.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1										
Study No. 4.2.2.6-4										
Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells										
Results: (1) Substrate Potential for Niraparib in OATP1B1-OATP1B3-transfected HEK Cells Table Uptake of Niraparib in the VC, OATP1B1-, and OATP1B3-HEK Cells										
Niraparib concentration	Incubation (minutes)	2			5			10		
	Cell line[a]	VC	1B1	1B3	VC	1B1	1B3	VC	1B1	1B3
Influx rate (pmol/minute/mg protein)										
0.4 µmol/L	Average	12.4	12.7	13.1	13.5	11.7	12.1	10.5	10.8	10.0
	SD	0.3	1.1	0.5	0.5	0.5	0.1	0.3	0.2	0.2
	Influx rate ratio	NA	1.03	1.06	NA	0.872	0.898	NA	1.03	0.952
Influx rate (pmol/minute/mg protein)										
4 µmol/L	Average	171	175	178	149	145	142	112	117	114
	SD	7	1	4	5	3	8	1	7	7
	Influx rate ratio	NA	1.02	1.04	NA	0.971	0.953	NA	1.05	1.02
Influx rate (pmol/minute/mg protein)										
40 µmol/L	Average	3397	3352	3321	2907	2792	3057	2212	2207	2165
	SD	109	94	154	163	120	84	25	16	150
	Influx rate ratio	NA	0.987	0.978	NA	0.960	1.05	NA	0.998	0.979

[a]: VC, vector-transfected control cells; 1B1: OATP1B1-transfected cells; 1B3: OATP1B3-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells

Results:

(2) Substrate Potential for M1 in OATP1B1-OATP1B3-transfected HEK Cells

Table Uptake of M1 in the VC, OATP1B1-, and OATP1B3-HEK Cells

M1 concentration	Incubation (minutes)	2			5			10		
	Cell line[a]	VC	1B1	1B3	VC	1B1	1B3	VC	1B1	1B3
Influx rate (pmol/minute/mg protein)										
0.4 µmol/L	Average	1.47	1.87	1.12	0.461	0.512	0.584	0.421	0.428	0.518
	SD	0.03	0.58	0.04	0.089	0.066	0.092	0.049	0.039	0.013
	Influx rate ratio	NA	1.27	0.762	NA	1.11	1.27	NA	1.01	1.23
Influx rate (pmol/minute/mg protein)										
4 µmol/L	Average	10.2	13.5	11.3	3.95	4.02	4.63	3.88	4.01	4.66
	SD	0.1	2.3	1.4	0.44	0.13	0.40	0.15	0.18	0.21
	Influx rate ratio	NA	1.33	1.11	NA	1.02	1.17	NA	1.03	1.20
Influx rate (pmol/minute/mg protein)										
40 µmol/L	Average	99.9	99.3	98.3	34.2	38.8	44.8	44.9	43.1	47.3
	SD	9.8	8.6	1.7	3.1	0.2	3.5	1.1	2.3	1.8
	Influx rate ratio	NA	0.994	0.985	NA	1.13	1.31	NA	0.961	1.05

[a]: VC, vector-transfected control cells; 1B1: OATP1B1-transfected cells; 1B3: OATP1B3-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1							
Study No. 4.2.2.6-4							
Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells							
Results: (3) Niraparib Uptake in OCT1-transfected HEK Cells Table Uptake of Niraparib in the VC-and OCT1-HEK Cells							
Niraparib concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OCT1	VC	OCT1	VC	OCT1
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	14.0	23.4	11.8	16.8	11.1	14.6
	SD	0.4	0.8	0.9	0.8	0.4	0.2
	Influx rate ratio	NA	1.67	NA	1.42	NA	1.31
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	183	236	141	164	117	145
	SD	14	7	9	11	9	8
	Influx rate ratio	NA	1.29	NA	1.17	NA	1.24
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	3678	4271	2664	3008	2385	2657
	SD	128	151	233	81	219	143
	Influx rate ratio	NA	1.16	NA	1.13	NA	1.11

[a]: VC, vector-transfected control cells; OCT1: OCT1-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells

Results:

(4) M1 Uptake in OCT1-transfected HEK Cells

Table Uptake of M1 in the VC-and OCT1-HEK Cells

M1 concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OCT1	VC	OCT1	VC	OCT1
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	1.75	1.45	0.303	0.475	0.334	0.601
	SD	0.36	0.29	0.006	0.060	0.048	0.063
	Influx rate ratio	NA	0.830	NA	1.57	NA	1.80
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	11.0	12.4	3.14	3.87	3.48	5.57
	SD	1.1	0.2	0.26	0.08	0.16	0.27
	Influx rate ratio	NA	1.12	NA	1.23	NA	1.60
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	93.7	104	30.0	37.7	39.0	53.3
	SD	2.8	5	2.0	0.3	0.7	2.1
	Influx rate ratio	NA	1.11	NA	1.26	NA	1.37

[a]: VC, vector-transfected control cells; OCT1: OCT1-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1							
Study No. 4.2.2.6-4							
Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells							
Results: (5) Niraparib Uptake in OAT1-transfected HEK Cells Table Uptake of Niraparib in the VC-and OAT1-HEK Cells							
Niraparib concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OAT1	VC	OAT1	VC	OAT1
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	36.0	32.4	28.0	28.0	24.2	25.0
	SD	0.7	1.1	1.9	0.7	1.5	1.6
	Influx rate ratio	NA	0.901	NA	1.00	NA	1.04
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	382	408	308	322	244	251
	SD	6	10	27	2	12	6
	Influx rate ratio	NA	1.07	NA	1.04	NA	1.03
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	7791	7811	5898	5860	4888	4861
	SD	471	230	286	39	215	82
	Influx rate ratio	NA	1.00	NA	0.994	NA	0.995

[a]: VC, vector-transfected control cells; OAT1: OAT1-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells

Results:

(6) M1 Uptake in OAT1-transfected HEK Cells

Table Uptake of M1 in the VC-and OAT1-HEK Cells

M1 concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OAT1	VC	OAT1	VC	OAT1
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	1.13	1.02	0.555	0.517	0.350	0.418
	SD	0.02	NA [b]	0.015	0.071	0.047	0.035
	Influx rate ratio	NA	0.899	NA	0.932	NA	1.20
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	7.39	8.21	3.90	4.60	3.32	3.86
	SD	0.54	0.47	0.09	0.22	0.10	0.11
	Influx rate ratio	NA	1.11	NA	1.18	NA	1.16
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	72.0	72.4	41.2	48.4	38.3	42.0
	SD	4.8	6.4	0.9	1.7	1.9	0.6
	Influx rate ratio	NA	1.01	NA	1.18	NA	1.10

[a]: VC, vector-transfected control cells; [b]: mean of duplicate data.; OAT1: OAT1-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1							
Study No. 4.2.2.6-4							
Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells							
Results: (7) Niraparib Uptake in OAT3-transfected HEK Cells Table Uptake of Niraparib in the VC-and OAT3-HEK Cells							
Niraparib concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OAT3	VC	OAT3	VC	OAT3
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	34.4	31.9	28.9	23.8	25.5	22.1
	SD	1.7	1.2	1.8	1.1	1.1	0.2
	Influx rate ratio	NA	0.929	NA	0.825	NA	0.867
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	423	413	338	295	260	233
	SD	11	16	9	7	9	13
	Influx rate ratio	NA	0.977	NA	0.872	NA	0.895
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	7653	7055	6387	5460	5186	4333
	SD	229	159	169	99	425	266
	Influx rate ratio	NA	0.922	NA	0.855	NA	0.835

[a]: VC, vector-transfected control cells; OAT3: OAT3-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1							
Study No. 4.2.2.6-4							
Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells							
Results: (8) M1 Uptake in OAT3-transfected HEK Cells Table Uptake of M1 in the VC-and OAT3-HEK Cells							
M1 concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OAT3	VC	OAT3	VC	OAT3
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	NA	NA	NA	NA	3.38	9.12
	SD	NA	NA	NA	NA	0.90	4.70
	Influx rate ratio	NA	NA	NA	NA	NA	2.70
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	6.51	9.12	2.60	4.51	9.01	14.4
	SD	0.46	0.76	0.35	0.12	0.91	2.8
	Influx rate ratio	NA	1.40	NA	1.73	NA	1.59
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	60.0	77.8	30.5	45.7	31.5	40.7
	SD	6.5	1.7	2.1	6.3	3.0	3.2
	Influx rate ratio	NA	1.30	NA	1.50	NA	1.29

[a]: VC, vector-transfected control cells; OAT3: OAT3-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1							
Study No. 4.2.2.6-4							
Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells							
Results: (9) Niraparib Uptake in OCT2-transfected HEK Cells Table Uptake of Niraparib in the VC-and OCT2-HEK Cells							
Niraparib concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OCT2	VC	OCT2	VC	OCT2
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	44.6	52.0	28.5	30.3	26.0	27.9
	SD	1.9	2.4	0.4	2.5	0.5	0.8
	Influx rate ratio	NA	1.17	NA	1.06	NA	1.07
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	477	522	310	322	249	262
	SD	31	18	2	13	13	15
	Influx rate ratio	NA	1.09	NA	1.04	NA	1.05
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	8227	9125	5873	5948	4911	5050
	SD	105	294	280	254	87	202
	Influx rate ratio	NA	1.11	NA	1.01	NA	1.03

[a]: VC, vector-transfected control cells; OCT2: OCT2-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.5 取込みトランスポーターの基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: Substrate Potential for Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells

Results:
(10) M1 Uptake in OCT2-transfected HEK Cells
Table Uptake of M1 in the VC-and OCT2-HEK Cells

M1 concentration	Incubation (minutes)	2		5		10	
	Cell line[a]	VC	OCT2	VC	OCT2	VC	OCT2
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
0.4 µmol/L	Average	NA	NA	0.488	0.520	0.356	0.383
	SD	NA	NA	0.042	0.013	0.044	0.037
	Influx rate ratio	NA	NA	NA	1.06	NA	1.08
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
4 µmol/L	Average	6.67	6.91	4.65	5.10	3.65	3.95
	SD	0.45	0.71	0.22	0.22	0.08	0.08
	Influx rate ratio	NA	1.03	NA	1.10	NA	1.08
Influx rate (pmol/minute/mg protein)							
40 µmol/L	Average	70.0	65.1	48.0	49.1	41.2	41.5
	SD	4.2	5.2	1.8	2.7	0.7	0.8
	Influx rate ratio	NA	0.929	NA	1.02	NA	1.01

[a] VC, vector-transfected control cells; OCT2: OCT2-transfected cells; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用

Test Article: Niraparib and M1				
Study No. 4.2.2.6-4				
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells				
Table Uptake Format Transporter Inhibitor Assessment Conditions				
Cell lines[a]	Probe substrate (concentration)	Incubation (minutes)	Test article and known inhibitor (concentration)	Lysis solution (µL)
OATP1B1-, OATP1B3- and vector- transfected control cells	Atorvastatin (0.15 µmol/L)	5	Niraparib (263 µmol/L M1 (263 µmol/L) Rifamycin SV (10 µmol/L)	400
OCT1- and vector-transfected control cells	MPP^+ (5 µmol/L)	2	Niraparib (263 µmol/L)[b] M1 (263 µmol/L) Repaglinide (600 µmol/L)	
OAT1- and vector-transfected control cells	PAH (10 µmol/L)	5	Niraparib (34 µmol/L) M1 (34 µmol/L) Probenecid (100 µmol/L)	
OAT3- and vector-transfected control cells	Furosemide (5 µmol/L)	5	Niraparib (34 µmol/L) M1 (34 µmol/L) Probenecid (100 µmol/L)	
OCT2- and vector-transfected control cells	MPP^+ (5 µmol/L)	2	Niraparib (34 µmol/L) M1 (34 µmol/L) Repaglinide (600 µmol/L)	

[a]: Triplicate wells per cell line were used per treatment in the single concentration assessment; duplicate wells in the IC50 assessment.

[b]: The concentrations of niraparib were 400, 133, 44.4, 14.8, 4.94, and 1.65 in the IC_{50} assessment.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1				
Study No. 4.2.2.6-4				
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells				
Results: (1) Niraparib Inhibition of OATP1B1 or OATP1B3 in the Transfected HEK Cells Table Uptake of Atorvastatin in the Absence and Presence of Niraparib or Rifamycin SV (OATP1B1 and OATP1B3 inhibitor assessment)				
Treatment	Incubation (minutes)	5		
		Influx rate (pmol/mg protein/minutes)		
		HEK vector control cells	OATP1B1-HEK cells	OATP1B3-HEK cells
0.15 µmol/L atorvastatin	Average	0.542	8.59	5.66
	SD	0.020	0.17	0.17
	Influx rate ratio	NA	15.8	10.4
	Net influx rate	NA	8.05	5.11
0.15 µmol/L atorvastatin + 263 µmol/L niraparib	Average	0.561	5.03	4.64
	SD	0.034	0.12	0.22
	Net influx rate	NA	4.47	4.08
	Percentage inhibition	NA	44.4	20.3
0.15 µmol/L atorvastatin + 10 µmol/L rifamycin SV	Average	0.607	1.20	0.960
	SD	0.035	0.03	0.013
	Net influx rate	NA	0.595	0.353
	Percentage inhibition	NA	92.6	93.1

NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-4

Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells

Results:

(2) Niraparib Inhibition of OATP1B1 or OATP1B3 in the Transfected HEK Cells

Table Uptake of Atorvastatin in the Absence and Presence of M1 or Rifamycin SV (OATP1B1 and OATP1B3 inhibitor assessment)

Treatment	Incubation (minutes)	5		
		Influx rate (pmol/mg protein/minutes)		
		HEK vector control cells	OATP1B1-HEK cells	OATP1B3-HEK cells
0.15 µmol/L atorvastatin	Average	0.604	7.98	5.83
	SD	0.005	0.16	0.05
	Influx rate ratio	NA	13.2	9.65
	Net influx rate	NA	7.38	5.23
0.15 µmol/L atorvastatin + 263 µmol/L M1	Average	0.648	7.68	6.11
	SD	0.030	0.18	0.42
	Net influx rate	NA	7.04	5.46
	Percentage inhibition	NA	4.64	-4.54 (0)[a]
0.15 µmol/L atorvastatin + 10 µmol/L rifamycin SV	Average	0.704	1.20	0.903
	SD	0.005	0.04	0.070
	Net influx rate	NA	0.493	0.199
	Percentage inhibition	NA	93.3	96.2

[a]: The negative value indicates no inhibition; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-4			
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells			
Results: (3) Niraparib Inhibition of OCT1 in the Transfected HEK Cells Table Uptake of MPP^+ in the Absence and Presence of Niraparib or Repaglinide (OCT1 inhibitor assessment)			
Treatment	Incubation (minutes)	2	
		Influx rate (pmol/mg protein/minutes)	
		HEK vector control cells	OCT1-HEK cells
5 µmol/L MPP^+	Average	21.3	399
	Influx rate ratio	NA	18.7
5 µmol/L MPP^+ + 1.65 µmol/L niraparib	Average	16.0	349
5 µmol/L MPP^+ + 4.94 µmol/L niraparib	Average	15.5	323
5 µmol/L MPP^+ + 14.8 µmol/L niraparib	Average	15.7	266
5 µmol/L MPP^+ + 44.4 µmol/L niraparib	Average	15.3	186
5 µmol/L MPP^+ + 133 µmol/L niraparib	Average	14.4	97.6
5 µmol/L MPP^+ + 400 µmol/L niraparib	Average	14.5	41.0

NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-4			
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells			
OCT1 Activity Remaining, Inhibition, and IC_{50} of Niraparib			
Niraparib concentration (µmol/L)	Net influx rate (pmol/mg protein/minute)	Percentage remaining	Percentage inhibition
400	26.5	7.02	93.0
133	83.2	22.1	77.9
44.4	171	45.3	54.7
14.8	251	66.4	33.6
4.94	307	81.4	18.6
1.65	333	88.3	11.7
0	377	100	0.0
IC_{50} (µmol/L)	34.1		
Goodness of fit	0.996		

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-4			
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells			
Results: (3) M1 Inhibition of OCT1 in the Transfected HEK Cells Table Uptake of MPP^+ in the Absence and Presence of M1 or Repaglinide (OCT1 inhibitor assessment)			
Treatment	Incubation (minutes)	2	
		Influx rate (pmol/mg protein/minutes)	
		HEK vector control cells	OCT1-HEK cells
5 µmol/L MPP^+	Average	8.51	387
	SD	0.47	28
	Influx rate ratio	NA	45.5
	Net influx rate	NA	379
5 µmol/L MPP^+ + 263 µmol/L M1	Average	8.95	395
	SD	0.73	12
	Net influx rate	NA	386
	Percentage inhibition	NA	-1.97 (0)[a]
5 µmol/L MPP^+ + 600 µmol/L repaglinide	Average	2.24	60.8
	SD	0.31	2.0
	Net influx rate	NA	58.6
	Percentage inhibition	NA	84.5

[a]: The negative value indicates no inhibition; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-4			
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells			
Results: (4) Niraparib and M1 Inhibition of OAT1 in the Transfected HEK Cells Table Uptake of PAH in the Absence and Presence of Niraparib, M1 or Probenecid (OAT1 inhibitor assessment)			
Treatment	Incubation (minutes)	5	
		Influx rate (pmol/mg protein/minutes)	
		HEK vector control cells	OAT1-HEK cells
10 µmol/L PAH	Average	0.637	156
	SD	0.146	0.3
	Influx rate ratio	NA	244
	Net influx rate	NA	155
10 µmol/L PAH + 34 µmol/L Niraparib	Average	0.688	132
	SD	0.242	0.3
	Net influx rate	NA	131
	Percentage inhibition	NA	15.6
10 µmol/L PAH + 34 µmol/L M1	Average	0.598	163
	SD	0.193	2
	Net influx rate	NA	163
	Percentage inhibition	NA	-5.03 (0)[a]
10 µmol/L PAH + 100 µmol/L probenecid	Average	0.693	5.30
	SD	0.154	0.12
	Net influx rate	NA	4.61
	Percentage inhibition	NA	97.0

[a]: The negative value indicates no inhibition; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-4			
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells			
Results: (5) Niraparib and M1 Inhibition of OAT3 in the Transfected HEK Cells Table Uptake of furosemide in the Absence and Presence of Niraparib, M1 or Probenecid (OAT3 inhibitor assessment)			
Treatment	Incubation (minutes)	5	
		Influx rate (pmol/mg protein/minutes)	
		HEK vector control cells	OAT3-HEK cells
5 µmol/L furosemide	Average	1.29	120
	SD	0.11	5
	Influx rate ratio	NA	93.4
	Net influx rate	NA	119
5 µmol/L furosemide + 34 µmol/L Niraparib	Average	1.14	121
	SD	0.12	9
	Net influx rate	NA	120
	Percentage inhibition	NA	-0.654 (0)[a]
5 µmol/L furosemide + 34 µmol/L M1	Average	1.48	113
	SD	0.10	8
	Net influx rate	NA	112
	Percentage inhibition	NA	5.76
5 µmol/L furosemide + 100 µmol/L probenecid	Average	1.85	4.95
	SD	0.15	0.32
	Net influx rate	NA	3.10
	Percentage inhibition	NA	97.4

[a]: The negative value indicates no inhibition; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.6 取込みトランスポーターに対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-4			
Type of Study: In Vitro Inhibition of Uptake Transporters in the Transporter-transfected HEK Cells			
Results: (6) Niraparib and M1 Inhibition of OCT2 in the Transfected HEK Cells Table Uptake of MPP^+ in the Absence and Presence of Niraparib, M1 or Probenecid (OCT2 inhibitor assessment)			
Treatment	Incubation (minutes)	2	
		Influx rate (pmol/mg protein/minutes)	
		HEK vector control cells	OCT2-HEK cells
5 µmol/L MPP^+	Average	7.76	311
	SD	0.65	5
	Influx rate ratio	NA	40.1
	Net influx rate	NA	304
5 µmol/L MPP^+ + 34 µmol/L niraparib	Average	4.19	320
	SD	0.78	7
	Net influx rate	NA	316
	Percentage inhibition	NA	-3.98 (0)[a]
5 µmol/L MPP^+ + 34 µmol/L M1	Average	7.67	319
	SD	0.73	9
	Net influx rate	NA	311
	Percentage inhibition	NA	-2.47 (0)[a]
5 µmol/L MPP^+ + 600 µmol/L repaglinide	Average	3.12	22.9
	SD	0.55	0.5
	Net influx rate	NA	19.8
	Percentage inhibition	NA	93.5

[a]: The negative value indicates no inhibition; NA, not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.7 MATE1 及び MATE2-K の基質性

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-5

Type of Study: Substrate Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells

The MATEs substrate assessment of test articles was conducted stepwise. The first step was the time course assay: the cells were incubated with different concentrations of test article for different intervals. The second step was the confirmation assay: the cells were incubated with one concentration of test article and one incubation period in the absence and presence of transporter-specific inhibitor

Table Uptake of Niraparib in VC, MATE1-, and MATE2K-HEK Cells (Time Course)

Niraparib Concentration	Incubation (minutes)	2			5			10		
	Cell Line[a]	VC	MT1	MT2K	VC	MT1	MT2K	VC	MT1	MT2K
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)										
0.068 µmol/L	Average	9.19	14.0	8.63	5.17	8.42	6.17	5.08	7.24	5.26
	SD	1.16	0.4	0.99	0.09	0.59	0.45	0.22	0.84	0.09
	Influx rate ratio	N.A.	1.53	0.940	N.A.	1.63	1.19	N.A.	1.42	1.03
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)										
0.68 µmol/L	Average	89.2	123	87.1	54.6	83.9	62.5	47.8	61.7	52.2
	SD	1.4	4	9.9	2.2	0.5	3.9	4.5	6.3	2.6
	Influx rate ratio	N.A.	1.38	0.976	N.A.	1.54	1.15	N.A.	1.29	1.09
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)										
6.8 µmol/L	Average	1223	1440	1186	686	957	880	543	846	628
	SD	69	97	169	45	103	113	30	210	23
	Influx rate ratio	N.A.	1.18	0.969	N.A.	1.40	1.28	N.A.	1.56	1.16

[a]: VC: vector-transfected control cells; MT1: MATE1-transfected cells; MT2K: MATE2K-transfected cells; N.A.: not applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.7MATE1 及び MATE2-K の基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1										
Study No. 4.2.2.6-5										
Type of Study: Substrate Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells										
Table Uptake of M1 in VC, MATE1-, and MATE2K-HEK Cells (Time Course)										
M1 Concentration	Incubation (minutes)	2			5			10		
	Cell Line[a]	VC	MT1	MT2K	VC	MT1	MT2K	VC	MT1	MT2K
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)										
0.068 µmol/L	Average	N.A.	1.25	N.A.	N.A.	0.837	0.436	N.A.	0.775	0.199
	SD	N.A.	0.01	N.A.	N.A.	0.030	N.D.	N.A.	0.049	0.007
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)										
0.68 µmol/L	Average	1.30	8.68	4.91	1.02	7.69	3.02	0.545	8.07	1.64
	SD	0.10	0.51	0.12	0.10	0.38	0.32	0.015	0.22	0.14
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)										
6.8 µmol/L	Average	11.5	76.8	43.8	8.69	64.1	26.0	5.59	69.6	16.8
	SD	0.2	2.7	2.0	0.65	1.8	1.7	0.22	2.5	1.3

[a]: VC: vector-transfected control cells; MT1: MATE1-transfected cells; MT2K: MATE2K-transfected cells; b: The concentration of M1 was below the lower limit of quantification (0.001 µmol/L) in the cell lysate; the value of 0.001 was used to estimate the upper limit of the influx rate.

N.A.: not applicable. N.D.: not determined.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.7MATE1 及び MATE2-K の基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-5			
Type of Study: Substrate Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells			
Uptake of M1: (MATE1 Substrate Assessment, Confirmation)			
Treatment	Incubation (minutes)	10	
		Influx Rate (pmol/mg protein/minute)	
		Vector Control Cells	MATE1-HEK Cells
0.68 µmol/L M1	Average	3.64	26.5
	SD	0.40	0.8
	Influx Rate Ratio	N.A.	7.28
0.68 µmol/L M1 + 100 µmol/L cimetidine	Average	3.37	3.75
	SD	0.13	0.20
	Percentage Inhibition	N.A.	98.3

N.A.: not applicable.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.7MATE1 及び MATE2-K の基質性（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-5			
Type of Study: Substrate Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells			
Results: Table Uptake of M1: (MATE2K Substrate Assessment, Confirmation)			
Treatment	Incubation (minutes)	2	
		Influx Rate (pmol/mg protein/minute)	
		Vector Control Cells	MATE2K-HEK Cells
0.68 µmol/L M1	Average	9.90	22.1
	SD	0.58	0.6
	Influx Rate Ratio	N.A.	2.23
0.68 µmol/L M1 + 1 µmol/L pyrimethamine	Average	8.28	8.70
	SD	0.64	0.28
	Percentage Inhibition	N.A.	96.6

N.A.: not applicable.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.8 MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用

Test Article: Niraparib and M1

Study No. 4.2.2.6-5

Type of Study: Inhibitory Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells

Method: The MATEs inhibitor assessment of test articles was conducted stepwise. The first step was the single concentration assay: the cells were incubated with one concentration of test article for a single interval. The second step was to determine the IC_{50}: the cells were incubated with a series of concentrations of test article and one incubation period.

Results: As shown in the following tables, the presence of niraparib and M1 showed 97.9% and 40.2% inhibition, respectively, of metformin uptake via MATE1. Since niraparib caused greater than 50% inhibition of MATE1 at the tested concentration, an IC_{50} assessment was performed. The calculated IC_{50} values of niraparib toward MATE1 and MATE2K were 0.179 µmol/L and ≤0.140 µmol/L, respectively. Since the inhibition caused by M1 was less than 50% at the tested concentration, no further assays were needed.

Table Uptake of Metformin in the Absence and Presence of Niraparib, M1 or Cimetidine (MATE1 Inhibitor Assessment)

Treatment	Incubation (minutes)	10	
		Influx Rate (pmol/mg protein/minute)	
		Vector Control Cells	MATE1-HEK Cells
50 µmol/L Metformin	Average	6.45	644
	SD	0.77	26
	Influx Rate Ratio	N.A.	99.9
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L Niraparib	Average	4.27	17.8
	SD	0.41	4.7
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L M1	Average	6.67	388
	SD	1.81	30
50 µmol/L Metformin + 100 µmol/L Cimetidine	Average	8.32	14.5
	SD	0.46	1.5

NA=Not Applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.8MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1		
Study No. 4.2.2.6-5		
Type of Study: Inhibitory Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells		
Table Net Influx Rate of Metformin and Percentage Inhibition of MATE1 in the Presence of Niraparib, M1, or Cimetidine		
Treatment	MATE1	
	Net Influx Rate (pmol/mg protein/minutes)	Percentage Inhibition
50 µmol/L Metformin	638	0.0
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L Niraparib	13.5	97.9
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L M1	382	40.2
50 µmol/L Metformin + 100 µmol/L Cimetidine	6.21	99.0

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.8MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1			
Study No. 4.2.2.6-5			
Type of Study: Inhibitory Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells			
Table Uptake of Metformin in the Absence and Presence of Niraparib, M1 or Pyrimethamine (MATE2K Inhibitor Assessment)			
Treatment	Incubation (minutes)	10	
		Influx Rate (pmol/mg protein/minute)	
		Vector Control Cells	MATE2K-HEK Cells
50 µmol/L Metformin	Average	11.4	69.2
	SD	2.3	0.6
	Influx Rate Ratio	N.A.	6.09
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L Niraparib	Average	8.28	6.20
	SD	1.19	1.74
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L M1	Average	10.8	46.1
	SD	3.3	1.4
50 µmol/L Metformin + 1 µmol/L Pyrimethamine	Average	8.88	14.1
	SD	1.30	0.3

NA=Not Applicable

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.8MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib and M1		
Study No. 4.2.2.6-5		
Type of Study: Inhibitory Potential for MATE1 and MATE2K in the Transporter-transfected HEK Cells		
Table Net Influx Rate of Metformin and Percentage Inhibition of MATE2K in the Presence of Niraparib, M1, or Pyrimethamine		
Treatment	MATE2K	
	Net Influx Rate (pmol/mg protein/minutes)	Percentage Inhibition
50 µmol/L Metformin	57.9	0.0
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L Niraparib	-2.08	100[a]
50 µmol/L Metformin + 34 µmol/L M1	35.3	39.0
50 µmol/L Metformin + 1 µmol/L Pyrimethamine	4.23	92.7

[a]: The percentage of inhibition was greater 100 per Equation (6); the maximal inhibition 100 is reported.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.9 MRP2 の基質性

Test Article: Niraparib, M1, and M10 (metabolite of niraparib)							
Study No. 4.2.2.6-5							
Type of Study: Substrate potential for MRP2 in MRP2 vesicles							
Method: MRP2 vesicles (50 µg of protein) were mixed with glutathione (GSH), and aliquots of each test article or CDCF (positive control) were added to the mixture. The uptake reactions were initiated by adding ATP (as the energy source for MRP2) or AMP (as the negative control). The concentrations of each test article and CDCF were determined with LC-MS/MS. The MRP2 substrate assessment of test articles was conducted stepwise. The first step was the time course assay: the MRP2 vesicles were incubated with different concentrations of test article for different intervals. The second step was the confirmation assay: the MRP2 vesicles were incubated with one concentration of test article and one incubation period in the absence and presence of MK-571 (MRP2 inhibitor).							
Table Uptake of Niraparib (MRP2 Substrate Assessment, Time Course)							
Niraparib Concentration	Incubation (minutes)	5		15		30	
	In the Presence of	AMP	ATP	AMP	ATP	AMP	ATP
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
0.068 µmol/L	Average	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	SD	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Influx Rate Ratio	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
0.68 µmol/L	Average	1.53	1.74	0.595	0.492	0.320	0.272
	SD	0.16	0.07	0.060	0.056	0.116	0.015
	Influx Rate Ratio	N.A.	1.13	N.A.	0.827	N.A.	0.850
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
6.8 µmol/L	Average	16.3	14.6	4.84	4.37	2.25	2.36
	SD	1.4	0.9	0.18	1.14	0.25	0.20
	Influx Rate Ratio	N.A.	0.892	N.A.	0.902	N.A.	1.05

N.A.: not applicable.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.9MRP2 の基質性（続き）

Test Article: Niraparib, M1, and M10							
Study No. 4.2.2.6-5							
Type of Study: Substrate potential for MRP2 in MRP2 vesicles							
Table Uptake of M1 (MRP2 Substrate Assessment, Time Course)							
M1 Concentration	Incubation (minutes)	5		15		30	
	In the Presence of	AMP	ATP	AMP	ATP	AMP	ATP
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
0.068 µmol/L	Average	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	SD	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Influx Rate Ratio	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
0.68 µmol/L	Average	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	SD	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Influx Rate Ratio	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
6.8 µmol/L	Average	1.58	1.39	0.576	0.496	0.324	0.277
	SD	0.14	0.46	0.060	0.035	0.19	0.033
	Influx Rate Ratio	N.A.	0.882	N.A.	0.860	N.A.	0.855

N.A.: not applicable.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.9MRP2 の基質性（続き）

Test Article: Niraparib, M1, and M10							
Study No. 4.2.2.6-5							
Type of Study: Substrate potential for MRP2 in MRP2 vesicles							
Table Uptake of M10 (MRP2 Substrate Assessment, Time Course)							
M10 Concentration	Incubation (minutes)	5		15		30	
	In the Presence of	AMP	ATP	AMP	ATP	AMP	ATP
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
0.068 µmol/L	Average	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	SD	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Influx Rate Ratio	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
0.68 µmol/L	Average	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0.675
	SD	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Influx Rate Ratio	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Influx Rate (pmol/minute/mg protein)							
6.8 µmol/L	Average	1.36	2.24	0.393	0.989	0.175	0.633
	SD	0.21	0.16	0.022	0.071	0.024	0.043
	Influx Rate Ratio	N.A.	1.64	N.A.	2.52	N.A.	3.61

N.A.: not applicable.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.9MRP2 の基質性（続き）

Test Article: Niraparib, M1, and M10			
Study No. 4.2.2.6-5			
Type of Study: Substrate potential for MRP2 in MRP2 vesicles			
Results: The confirmation of M10 as an MRP2 substrate was carried out twice, and reproducible results were obtained (See the 2nd confirmation study result table below). Table Uptake of M10 (MRP2 Substrate Assessment, Confirmation 2)			
Treatment	Incubation (minutes)	30	
	Replicate	Influx Rate (pmol/mg protein/minute)	
		In the Presence of AMP	In the Presence of ATP
6.8 µmol/L M10	Average	0.157	0.786
	SD	0.018	0.076
	Influx Rate Ratio	N.A.	5.02
6.8 µmol/L M10 with 50 µmol/L MK-571	Average	0.208	0.887
	SD	0.005	0.078
	Percentage Inhibition	N.A.	0[a]

[a]: Negative percentage inhibition indicates no inhibition; the value of 0 was reported; N.A.: not applicable.

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.10 MRP2 に対する阻害作用

Test Article: Niraparib, M1, and M10		
Study No. 4.2.2.6-5		
Type of Study: Inhibitory potential for MRP2 in MRP2 vesicles		
Method: MRP2 vesicles (50 µg of protein) were mixed with GSH and CDCF (probe substrate), and aliquots of each test article (niraparib, M1, or M10 at different concentrations) or MK-571 were added to the mixture. The uptake reactions were initiated by adding ATP or AMP. The concentrations of each test article and CDCF were determined with LC-MS/MS. The influx rates of test article were determined. Negative values of the percentage inhibition were reported as 0, and the maximal inhibition was reported as 100%.		
Table Influx Rate of CDCF in the Presence of ATP and MRP2 Activity Remaining by Niraparib or MK-571		
Treatment	MRP2	
	Average Influx Rate in the Precense of ATP (pmol/mg protein/minutes)	Activity Remaining (%)
5 µmol/L CDCF	0.394	100
5 µmol/L CDCF + 1.23 µmol/L Niraparib	0.359	91.0
5 µmol/L CDCF + 3.70 µmol/L Niraparib	0.305	77.3
5 µmol/L CDCF + 11.1 µmol/L Niraparib	0.382	96.8
5 µmol/L CDCF + 33.3 µmol/L Niraparib	0.354	89.7
5 µmol/L CDCF + 100 µmol/L Niraparib	0.444	113
5 µmol/L CDCF + 300 µmol/L Niraparib	0.527	134
5 µmol/L CDCF + 50 µmol/L MK-571	0.0539	13.7

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物相互作用（続き）

2.6.5.13.10MRP2 に対する阻害作用（続き）

Test Article: Niraparib, M1, and M10		
Study No. 4.2.2.6-5		
Type of Study: Inhibitory potential for MRP2 in MRP2 vesicles		
Table Net Influx Rate of CDCF and Percentage Inhibition of MRP2 by M1 or MK-571		
Treatment	MRP2	
	Average Net Influx Rate (pmol/mg protein/minutes)	Percentage Inhibition (%)
5 µmol/L CDCF	1.77	0
5 µmol/L CDCF + 1.23 µmol/L M1	1.31	26.1
5 µmol/L CDCF + 3.70 µmol/L M1	1.40	21.2
5 µmol/L CDCF + 11.1 µmol/L M1	1.51	14.8
5 µmol/L CDCF + 33.3 µmol/L M1	1.43	19.3
5 µmol/L CDCF + 100 µmol/L M1	1.39	21.5
5 µmol/L CDCF + 300 µmol/L M1	1.72	3.11
5 µmol/L CDCF + 50 µmol/L MK-571	0.120	93.3
Net Influx Rate of CDCF and Percentage Inhibition of MRP2 by M10 or MK-571		
Treatment	MRP2	
	Average Net Influx Rate (pmol/mg protein/minutes)	Percentage Inhibition (%)
5 µmol/L CDCF	0.408	0.0
5 µmol/L CDCF + 1.23 µmol/L M10	0.529	0[a]
5 µmol/L CDCF + 3.70 µmol/L M10	0.491	0[a]
5 µmol/L CDCF + 11.1 µmol/L M10	0.562	0[a]
5 µmol/L CDCF + 33.3 µmol/L M10	0.501	0[a]
5 µmol/L CDCF + 100 µmol/L M10	0.459	0[a]
5 µmol/L CDCF + 300 µmol/L M10	0.548	0[a]
5 µmol/L CDCF + 50 µmol/L MK-571	0.00381	99.1

[a]: Negative percentage inhibition indicate no inhibition; the value of 0 was reported.

2.6.5.14 薬物動態試験：その他

該当なし。