TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 3
本項で使用する用語・略語 4
パラメータの略号および算出法 6
1. まとめ 7
1.1. 吸収 7
1.2. 分布 7
1.3. 代謝 8
1.4. 排泄 8
1.5. 薬物動態学的薬物相互作用 8
2. 分析法 10
2.1. HPLC/MS/MS による定量法 10
2.2. 放射性同位元素標識化合物 10
2.2.1. 被験物質 10
2.2.2. 放射能測定法 11
3. 吸収 12
3.1. 単回投与時の血漿中濃度 12
3.1.1. ラット 12
3.1.2. イヌ 12
3.2. 反復投与時の血漿中濃度 14
3.2.1. マウス 14
3.3. 反復投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクス） 15
3.3.1. ラット 15
3.3.2. イヌ 18
3.4. 膜透過性およびトランスポーターの寄与 20
3.4.1. 膜透過性および排出トランスポーター 20
4. 分布 21
4.1. マウスの脳内移行性 21
4.2. ラットの組織分布 21
4.3. 血漿蛋白結合（in vitro） 22
4.4. 血球移行 22

4.5. 妊娠ラットにおける胎盤通過性 22
5. 代謝（動物種間の比較） 23
5.1. In vivo での代謝 23
5.1.1. ラット 23
5.1.1.1. ラットにおけるキラル反転の評価 24
5.1.2. イヌ 24
5.1.3. ヒト 25
5.1.3.1. ヒトにおけるキラル反転の評価 25
5.1.4. ヒトと動物の代謝物の比較 28
5.2. In vitro での代謝 28
5.2.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝 28
5.2.2. 代謝に関与する CYP 分子種の同定 29
6. 排泄 30
6.1. ラット 30
6.2. イヌ 30
6.3. ヒト 30
6.4. 肝細胞への取り込みおよび胆汁中排泄 31
6.5. 乳汁中排泄 31
7. 薬物動態学的薬物相互作用 32
7.1. ヒト肝ミクロソームでのシトクロム P450 阻害 32
7.2. ヒト肝細胞でのシトクロム P450 誘導 32
7.3. ヒト肝ミクロソームでの UDP グルクロン酸転移酵素の阻害 33
7.4. トランスポーターを介した阻害 33
7.4.1. 消化管排出トランスポーター阻害 33
7.4.2. 肝排出トランスポーター阻害 34
7.4.3. 肝取り込みトランスポーター阻害 34
7.4.4. 腎トランスポーター阻害 35
7.5. トランスポーターの基質となる可能性 35
7.5.1. 消化管トランスポーターの基質となる可能性 35
7.5.2. 肝排出トランスポーターの基質となる可能性 35
7.5.3. 肝取り込みトランスポーターの基質となる可能性 36
7.5.4. 腎トランスポーターの基質となる可能性 36

8. その他の薬物動態試験 37
9. 考察及び結論 38
10. 図表 40
11. 参考文献 45

LIST OF TABLES

Table 1. 雌雄ラットおよびイヌにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ 14
Table 2. 雌雄ラットおよびイヌにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ 14
Table 3. 雄マウスにタラゾパリブを 14 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ 15
Table 4. 雌雄ラットを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ 17
Table 5. 雌雄イヌを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ 19

LIST OF FIGURES

Figure 1. [^{14}C]タラゾパリブトシル酸塩（PF-06944076）の構造 11
Figure 2. タラゾパリブのラット，イヌおよびヒトにおける血漿中代謝物 26
Figure 3. タラゾパリブのラット，イヌおよびヒトにおける排泄物中代謝物 27
Figure 4. ラット，イヌ，サルおよびヒトの肝ミクロソームならびにマウス，ラット，イヌおよびヒト肝細胞におけるタラゾパリブの推定代謝経路 29
Figure 5. 雌雄ラットにタラゾパリブを単回投与したときの血漿中タラゾパリブ濃度推移（n=3/時点） 40
Figure 6. 雌雄イヌにタラゾパリブを単回投与したときの血漿中タラゾパリブ濃度推移（n=3） 41
Figure 7. 雄 Long-Evans ラットに[^{14}C]タラゾパリブ 3 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布（投与後 1 時間） 42
Figure 8. 雄 Long-Evans ラットに[^{14}C]タラゾパリブ 3 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布（投与後 24 時間） 43
Figure 9. 雄 Long-Evans ラットに[^{14}C]タラゾパリブ 3 mg/kg を単回経口投与したときの組織分布（投与後 168 時間） 44

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity： 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from zero to time t： 0 時間から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval： 投与間隔の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
BEI	biliary excretion index：胆汁中排泄指数
BSA	bovine serum albumin：ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump
C_b/C_p	ratio of drug concentration in blood/plasma：血液/血漿中濃度比
CCK-8	cholecystokinin 8
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CMC	carboxymethyl cellulose：カルボキシメチルセルロース
CYP	cytochrome P450
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
F	bioavailability：バイオアベイラビリティ
F_a	fraction of orally administered drug absorbed：吸収率
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
F_g	Fraction of orally administered drug that escapes gut metabolism：消化管利用率
f_u	fraction unbound：非結合型分率
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィ
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
ISR	incurred sample reanalysis：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること
k_a	1^{st} order absorption rate constant：吸収速度定数
K_i	inhibition constant：阻害定数
K_p	partition coefficient：分配係数
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MATE	multidrug and toxin extrusion
MDCK	Madin-Darby canine kidney
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare：厚生労働省
mRNA	messenger ribonucleic acid：メッセンジャーRNA
MS/MS	tandem mass spectrometry：タンデム質量分析法
MPP+	1-methyl-4-phenylpyridinium
NADPH	reduced form of 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
NER	net efflux ratio
OAT	organic anion transporter
OATP	organic anion transporting polypeptide
OCT	organic cation transporter

PBS	Phosphate buffered salts：リン酸緩衝生理食塩水
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
Q_H	hepatic blood flow：肝血流量
SMCC	silicifeied microcrystalline cellulose：ケイ酸処理結晶セルロース
$t_{½}$	apparent terminal elimination half-life：終末相の見かけの消失半減期
T_{max}	time of occurrence of C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

パラメータの略号および算出法

略号・用語	定義および算出法
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間：(hr)
C_{max}	最高血漿中濃度：(ng/mL)
C_{5min}	投与後 5 分における血漿中濃度：(ng/mL)
AUC_t	ゼロから最終検出可能時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積 : (ng･hr/mL) 台形法を用いて算出した。 AUC_{24} はゼロから投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	ゼロから無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積：(ng･hr/mL) $AUC_{inf}= AUC_t + C_t／k_{el}$ C_t は最終検出可能時点 (t) の血漿中濃度，k_{el} は消失速度定数：(hr^{-1})
$t_{½}$	消失半減期：(hr)　以下の式を用いて算出した。 $t_{½} = \ln 2／k_{el}$
CL_{tot}	全身クリアランス：(mL/min/kg)　以下の式を用いて算出した。 $CL_{tot}=$ 投与量／AUC_{inf}
V_{ss}	定常状態における分布容積：(L/kg)　以下の式を用いて算出した。 $V_{ss} = CL_{tot}／k_{el}$
F	バイオアベイラビリティ：(%)　以下の式を用いて算出した。 $\text{ﾊﾞｲｵｱﾍﾞｲﾗﾋﾞﾘﾃｨ}\ (\%) = \left(\dfrac{\text{経口投与したときの } AUC_{inf} \times \text{静脈内投与量}}{\text{静脈内投与したときの } AUC_{inf} \times \text{経口投与量}} \right) \times 100$
排泄率	尿中排泄率は以下の式により算出した。 $\text{尿中排泄率（%）} = \Sigma \left(\dfrac{\text{尿中薬物（放射能）濃度} \times \text{尿量}}{\text{投与量（放射能）}} \right) \times 100$ 糞中排泄率および胆汁中排泄率の算出も上式を用いて同様に算出した。
IC_{50}	IC_{50} 値は酵素反応を 50%阻害するときの被験薬物濃度：(μmol/L)
P_{app}	MDCK 細胞などを用いた in vitro 細胞膜透過試験における被験薬物の見かけの透過係数：($\times 10^{-6}$ cm/sec) 頂側膜側に被験薬物を添加したときの頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数は $P_{appA→B}$ と表し，側底膜側に被験薬物を添加したときの側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数は $P_{appB→A}$ と表した。
NER	発現細胞の $P_{appB→A}/P_{appA→B}$/非発現細胞の $P_{appB→A}/P_{appA→B}$

1. まとめ

タラゾパリブ（PF-06944076，MDV3800，BMN673，LT-00673）の薬物動態について，種々の in vivo および in vitro 試験を実施して評価した。In vivo 試験は主として毒性試験で使用した動物種であるラットおよびイヌを用いて検討し，血漿中濃度推移および中枢移行の検討にはマウスも用いた。投与経路は，静脈内または臨床投与経路である経口投与とした。タラゾパリブは遊離塩基または臨床試験で使用されたトシル酸塩として投与し，用量は遊離塩基相当量に換算して表記した。吸収，代謝および薬物トランスポーターに関する検討には目的に応じた in vitro 試験系を用いた。分布，代謝および排泄の検討には[^{14}C]タラゾパリブも使用した。血漿中のタラゾパリブ濃度の定量には高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（HPLC/MS/MS）を用いた。

1.1. 吸収

タラゾパリブをラットおよびイヌに単回静脈内投与したとき，CL_{tot} は肝血流量と比べて低くそれぞれ 120～133 mL/min/kg および 96.3～96.9 mL/min/kg，V_{ss} はそれぞれ 586～700 mL/kg および 3543～3835 mL/kg，$t_{½}$はそれぞれ 25.7 および 48.5 時間であった。V_{ss} はいずれの動物種においても総体液量と同等もしくはそれ以上であり，タラゾパリブが体組織に広範に分布することが示唆された。タラゾパリブをラットおよびイヌに単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは，それぞれ 43%～73%および 51%～87%であった。また，ラットおよびイヌにタラゾパリブの遊離塩基または臨床試験で使用されたトシル酸塩の遊離塩基相当量を経口投与したとき，タラゾパリブの曝露量はいずれの場合も同等であった。

ラットおよびイヌを用いたトキシコキネティクス試験では，曝露量はラットでは概して用量比を上回って増加し，イヌでは概して用量に比例して増加した。ラットおよびイヌへの反復投与により，タラゾパリブの蓄積性が認められ，経口投与後 3～4 週間以内で定常状態に達することが示唆された。ラットおよびイヌの曝露量に明確な性差は認められなかった。

タラゾパリブの Caco-2 細胞に対する膜透過性は中等度であった。タラゾパリブは P-糖蛋白質（P-gp，MDR1）または乳癌耐性蛋白質（BCRP）の基質となるものの，ラットおよびイヌのバイオアベイラビリティは中等度から高度であり，ヒトでの消化管吸収率は高いと推定されることから，経口吸収に及ぼす影響はわずかであると考えられた。

1.2. 分布

[^{14}C]タラゾパリブを有色ラット（Long Evans）に単回経口投与したところ，放射能はほとんどの組織および臓器に広く分布し，ラットの V_{ss} が中等度であったことと符合していた。脳中の[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能濃度はいずれの測定時点においても定量下限未満であった。ブドウ膜では投与後 72 時間まで[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能の取り込みおよび滞留が認められたため，タラゾパリブはメラニンに結合することが示唆された。しかしながら，[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は投与後 168 時間までに眼のブドウ膜を含むすべての組織から完全に消失したことから，メラニンとの結合は可逆的であると考えられた。

タラゾパリブが P-gp および BCRP の基質となることから， Mdr1a/b-Bcrp トリプルノックアウトマウスおよび野生型マウスを用いて，タラゾパリブの脳組織への取り込みを評価したところ，Mdr1a/b-Bcrp トリプルノックアウトマウスの血漿中および脳内におけるタラゾパリブ曝露

量はいずれも野生型マウスと比べて高かったことから，in vivo でもタラゾパリブが P-gp および BCRP の基質となることが示唆された。野生型マウスでは，血漿中曝露量に対するタラゾパリブの脳内曝露量は 3%程度であった。Mdr1a/b-Bcrp トリプルノックアウトマウスにおいても血漿中曝露量に対するタラゾパリブの脳内曝露量は 22.5%と概して低かった。

タラゾパリブの血漿蛋白結合率はマウスおよびラットで高く，イヌ，サルおよびヒトで中等度であり，これらの動物種の非結合型分率（f_u）はそれぞれ 0.0442，0.101，0.365，0.329 および 0.260 であった。タラゾパリブのラット，イヌおよびヒトにおける血液/血漿中濃度比（C_b/C_p）は，それぞれ 0.572，0.924 および 1.05 であり，ラットではタラゾパリブの血球移行はわずかであり，イヌおよびヒトではタラゾパリブが全血中で均等に分布することが示唆された。

1.3. 代謝

[^{14}C]タラゾパリブを単回経口投与後の生体試料を用いた検討では，ラット，イヌおよびヒトの血漿中で[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能の大部分は主に未変化体として存在し，代謝物はほとんど認められなかった。また，[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能の大部分は未変化体として糞中および尿中に排泄された。尿中および糞中で認められた数種類の微量な酸化代謝物は，非臨床動物種とヒトで同様であった。[8S, 9R]体であるタラゾパリブをラットおよびヒトへ投与したとき，[8R, 9S]体のエナンチオマー（PF-07052027）へのキラル反転は認められなかった。

In vitro において，ヒト肝ミクロソームまたはヒト肝細胞とインキュベートしたとき，いずれにおいてもタラゾパリブは高い代謝安定性を示した。毒性試験に用いた動物種の肝ミクロソームとインキュベートしたとき，いずれの動物種においても代謝物はほとんど認められなかった。マウスおよびラットで微量の脱水素化体（M1，PF-07052386）が，マウスでのみ *N*-脱メチル化体（M9，PF-07052922）が認められた。In vivo および in vitro のいずれにおいても代謝物はほとんど生成されず，酸化的代謝はタラゾパリブの主な消失機序ではないと考えられたことから，これらの微量代謝物の生成に関与する代謝酵素を同定するための試験は実施しなかった。

1.4. 排泄

ラットおよびイヌに[^{14}C]タラゾパリブを経口投与したとき，[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能の主要な排泄経路は糞中であり，それぞれ投与量の 70.9%～73.6%および 66.6%～68.0%が糞中に排泄された。またラットおよびイヌでは，それぞれ 19.5%～25.8%および 21.1%～24.4%が尿中に排泄された。一方，ヒトでは主要な排泄経路は尿中であり，放射能の 68.7%が尿中に排泄され，19.7%が糞中に排泄された。

1.5. 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において，タラゾパリブの CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 または CYP3A4/5（ミダゾラムおよびテストステロン）の阻害能を評価した結果，これらの P450 分子種の基質となる薬剤との併用において，タラゾパリブが薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えらえた。

ヒト肝細胞を用いた検討において，タラゾパリブの CYP1A2，CYP2B6 または CYP3A4 の mRNA の発現および酵素活性の誘導を評価した結果，臨床で想定される濃度でタラゾパリブが CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 を誘導する可能性は低いと考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いて，2%ウシ血清アルブミン（BSA）存在下または非存在下で UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15 に対するタラゾパリブの阻害能を評価した結果，臨床で想定されるタラゾパリブ濃度においてこれらの UGT 分子種の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

In vitro 試験の結果から，タラゾパリブが OCT1，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，BSEP，MATE1 および MATE2-K の基質とはならないことが示唆された。

In vitro 試験の結果から，タラゾパリブが P-gp，BCRP，OCT1，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，BSEP，MATE1 および MATE2-K を阻害しないことが示唆された。

2. 分析法

非臨床薬物動態試験における生体試料中の薬物濃度を定量するため，分析法の開発およびバリデーションを実施した。

2.1. HPLC/MS/MS による定量法

報告書番号 8225814，8225815，BMN673-[redacted]-043，BioMarin 0100-[redacted]-001，
概要表 2.6.5.2A，2.6.5.2B，2.6.5.2C

マウス，ラットおよびイヌの血漿中におけるタラゾパリブ濃度を HPLC/MS/MS を用いた分析法により定量した。

単回投与による薬物動態試験および毒性試験における血漿中濃度を定量するため，ラットおよびイヌ血漿中のタラゾパリブ濃度の定量法として HPLC/MS/MS を用いた分析法のバリデーションを，それぞれ 10～10,000 pg/mL および 5～5,000 pg/mL の濃度範囲で実施した（報告書番号 8225814，8225815）。タラゾパリブはラットおよびイヌの血漿中において，室温で 24 時間以上，-70°C～-20°C で 120 日間以上安定であり，凍結融解を 5 回繰り返しても安定であった。試料の分析は安定性の確認された保存期間内に実施した。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）適用のラットおよびイヌを用いた 28 日間毒性試験（報告書番号 8227533，8227532）から得られた試料について，Incurred sample reanalysis（ISR：定量値の再現性確認のため，異なる日に別の分析単位で投与後試料を再分析すること）を実施した。その結果，いずれも許容基準（総検体数の 66.7%以上で再分析値が初回値の±20%以内）に適合しており，トキシコキネティクス解析における本分析法の適切性が確認された。

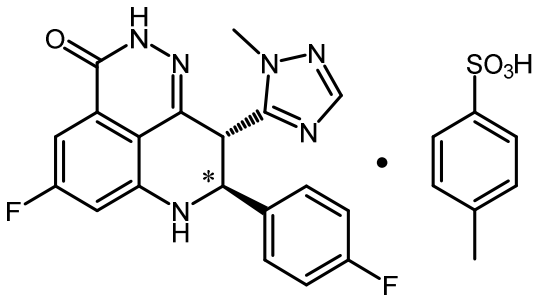
マウスを用いた単回および 14 日間反復投与薬物動態試験または 35 日間反復投与薬理試験における血漿中タラゾパリブ濃度は HPLC/MS/MS を用いた分析法により定量した（報告書番号 BMN673-[redacted]-043，BioMarin 0100-[redacted]-001，（2.6.2.2.2.3.6 項）。0.030 または 0.04 mL の血漿サンプルを用いた薬物動態試験では 0.2～500 ng/mL，0.050 mL の血漿サンプルを用いた薬理試験では 0.025～25 ng/mL の濃度範囲で直線性を示した。

2.2. 放射性同位元素標識化合物

2.2.1. 被験物質

ラットを用いた組織分布および排泄試験（報告書番号 BMN673-[redacted]-069），イヌを用いた排泄試験（報告書番号 BMN673-[redacted]-070）およびヒトのマスバランス試験（CSR MDV3800-03）では，タラゾパリブの放射性標識化合物（[^{14}C]タラゾパリブ）を用いた。[^{14}C]タラゾパリブの構造および標識位置を Figure 1 に示す。[^{14}C]タラゾパリブの比放射能は 0.194～0.409 μCi/mmol であり，放射化学的純度は約 94%であった。

Figure 1.　[^{14}C]タラゾパリブトシル酸塩（PF-06944076）の構造



* Denotes ^{14}C atom

2.2.2. 放射能測定法

[^{14}C]タラゾパリブを用いたラットの組織分布試験（報告書番号 BMN673-[redacted]-069）では，定量全身オートラジオグラフィーにより組織中の放射能濃度を定量した。本法の定量下限値は 0.0306 µg eq/g であった。また，[^{14}C]タラゾパリブを用いたラットおよびイヌの排泄試験（報告書番号 BMN673-[redacted]-069，BMN673-[redacted]-070）で得られた血漿，尿，糞または胆汁中の放射能は液体シンチレーション計測法により測定した。本法での定量下限はバックグラウンド値の 2 倍とした。HPLC-放射能検出法によりタラゾパリブの代謝物を推定し，代謝物の同定には LC/MS/MS を用いた。

3. 吸収

ラットおよびイヌにタラゾパリブを単回投与してタラゾパリブの薬物動態を評価した。反復投与時の血漿中濃度は，マウスの 14 日間投与試験ならびに反復投与毒性試験のトキシコキネティクスで評価した。また，Caco-2 細胞および排出トランスポーターを発現させた MDCK 細胞を用いて，タラゾパリブの吸収におけるトランスポーターの寄与について in vitro で検討した。

3.1. 単回投与時の血漿中濃度

ラットおよびイヌ（毒性試験に用いた動物種）にタラゾパリブを単回経口または静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

3.1.1. ラット

報告書番号 BMN673-[redacted]-012，BMN673-[redacted]-072，概要表 2.6.5.3A，2.6.5.3B

Sprague Dawley ラット（雌雄各 3 匹/群/時点）にタラゾパリブトシル酸塩［溶媒；0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）］を 0.015，0.1 または 1 mg/kg で単回経口投与，ならびに Sprague Dawley ラット（雌雄各 3 匹/時点）にタラゾパリブトシル酸塩［溶媒；ジメチルアセトアミド/ ポリオキシエチレンヒマシ油/ PBS（pH 7.4） = 10/5/85（v/v/v）］を 0.1 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した（報告書番号 BMN673-[redacted]-072，概要表 2.6.5.3B）。

タラゾパリブ 0.015 mg/kg を雌雄に経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 4.92～6.35 ng/mL，4.0 時間および 42.6%～49.9%であった。0.1 mg/kg を雌雄に経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 88.0～89.6 ng/mL，2.0～3.0 時間および 65.1%～68.3%であった。1.0 mg/kg を雌雄に経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 894～1154 ng/mL，3.0 時間および 53.7%～73.3%であった。C_{max} および AUC の増加は概して用量比を上回り，曝露量に明確な性差は認められなかった（Table 1）。タラゾパリブ 0.1 mg/kg を雌雄に静脈内投与したときの CL_{tot}，V_{ss} および $t_{½}$はそれぞれ 120～133 mL/h/kg，586～700 mL/kg ならびに 21.6～29.7 時間であった（Table 2）。V_{ss} は総体液量（約 670 mL/kg）[1]と同等であり，タラゾパリブがラットの体組織に広範に分布することが示唆された。

また，Sprague Dawley ラット（雄 3 匹/群）に[8S, 9R]タラゾパリブ（溶媒；0.5% CMC）を 10 mg/kg で単回経口投与したときのキラル反転の有無について検討した（報告書番号 BMN673-[redacted]-012，概要表 2.6.5.3A）。[8S, 9R]タラゾパリブから[8R, 9S]エナンチオマーまたはシス異性体への生体内変換は認められなかった。

3.1.2. イヌ

試験報告書 BMN673-[redacted]-010，BMN673-[redacted]-073，BMN673-[redacted]-082，
概要表 2.6.5.3C，2.6.5.3D，2.6.5.3E

ビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；0.5% CMC）を 0.0015，0.01 または 0.1 mg/kg で単回経口投与およびビーグル犬（雌雄各 3 匹）にタラゾパリブトシル酸塩［溶媒；ジメチルアセトアミド/ ポリオキシエチレンヒマシ油/ PBS（pH 7.4）= 10/5/85（v/v/v）］を

0.025 mg/kg で単回静脈内投与したときの血漿中濃度推移を検討した（報告書番号 BMN673-[redacted]-073，概要表 2.6.5.3D）。

タラゾパリブ 0.0015 mg/kg を雌雄に経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.182～0.227 ng/mL，1.1～1.2 時間および 59.6%～86.7%であった。0.01 mg/kg を雌雄に経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 2.21～2.51 ng/mL，0.58～0.83 時間および 62.4%～66.1%であった。0.1 mg/kg を雌雄に経口投与したときの C_{max}，T_{max} および経口バイオアベイラビリティはそれぞれ 54.9～76.0 ng/mL，3.0～3.3 時間および 51.1%～71.8%であった。C_{max} の増加は用量の増加を上回ったものの，AUC は概して用量に比例して増加し，曝露量に明確な性差は認められなかった（Table 1）。タラゾパリブ 0.025 mg/kg を雌雄に静脈内投与したときの CL_{tot}，V_{ss} および $t_{½}$はそれぞれ 96.3～96.9 mL/h/kg，3543～3835 mL/kg ならびに 45.7～51.3 時間であった（Table 2）。V_{ss} は総体液量（約 604 mL/kg）[1] を上回り，タラゾパリブがイヌの体組織に広範に分布することが示唆された。

また，ビーグル犬（雄 3 匹/群）にタラゾパリブの遊離塩基またはトシル酸塩（溶媒；0.5% CMC）を 0.1 mg/kg で単回経口投与，あるいはビーグル犬（雄 3 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩［溶媒；ジメチルアセトアミド/ ポリオキシエチレンヒマシ油/ PBS（pH 7.4）= 10/5/85（v/v/v）］を 0.025 mg/kg で静脈内投与したときの血漿中濃度推移についてクロスオーバー試験で検討した（報告書番号 BMN673-[redacted]-010，概要表 2.6.5.3C）。まず，0.1 mg/kg のタラゾパリブ遊離塩基を単回経口投与した後に 8 日間休薬し，次いで 0.1 mg/kg のタラゾパリブトシル酸塩を単回経口投与した後 14 日間休薬し，最後に 0.025 mg/kg のタラゾパリブトシル酸塩を静脈内投与した。タラゾパリブの遊離塩基およびトシル酸塩を経口投与したときの曝露量（C_{max}，AUC_{24}）は概して同等であった。

さらに，製剤検討の一環としてビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）にカプセルまたは 0.5% CMC 懸濁液として，それぞれ 0.250 または 0.167 mg のタラゾパリブトシル酸塩を単回経口投与したときの血漿中濃度推移を検討した（報告書番号 BMN673-[redacted]-082，概要表 2.6.5.3E）。カプセルおよび 0.5% CMC 懸濁液投与における曝露量は，それぞれに性差は認められなかったが，カプセル投与の方が 0.5% CMC 懸濁液と比べて約 2 倍高い曝露量（曝露量を投与量で補正した場合）を示した。

Table 1.　雌雄ラットおよびイヌにおける単回経口投与後の薬物動態パラメータ

種	匹/性	投与量 [a] (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	F [b] (%)
ラット [c]	3/雄	0.015	6.35	4.0	48.0	25.6	42.6
	3/雌	0.015	4.92	4.0	62.3	27.7	49.9
	3/雄	0.1	89.6	3.0	490	37.9	65.1
	3/雌	0.1	88.0	2.0	569	28.0	68.3
	3/雄	1	894	3.0	4039	36.8	53.7
	3/雌	1	1154	3.0	6106	49.6	73.3
イヌ	3/雄	0.0015	0.182 ± 0.067	1.1 ± 0.88	10.3 ± 1.37	72.9 ± 9.40	59.6
	3/雌	0.0015	0.227 ± 0.069	1.2 ± 0.76	13.5 ± 6.66	89.3 ± 29.1	86.7
	3/雄	0.01	2.51 ± 0.949	0.6 ± 0.38	72.0 ± 6.15	69.7 ± 3.90	62.4
	3/雌	0.01	2.21 ± 0.612	0.8 ± 0.0	68.7 ± 7.70	65.2 ± 7.60	66.1
	3/雄	0.1	54.9 ± 6.63	3.3 ± 0.58	590 ± 51.6	54.5 ± 6.70	51.1
	3/雌	0.1	76.0 ± 2.88	3.0 ± 1.00	746 ± 86.1	58.0 ± 22.9	71.8

平均値±標準偏差
IV = 静脈内；PO = 経口
a. 溶媒：0.5% CMC
b. F (%) = ([AUC_{inf} (PO) × 投与量 (IV)] / [AUC_{inf} (IV) × 投与量 (PO)]) × 100
c. 各パラメータは各採血時点の平均値から算出した（n=3/時点）

Table 2.　雌雄ラットおよびイヌにおける単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ

種	匹/性	投与量 [a] (mg/kg)	C_{5min} (ng/mL)	$t_{½}$ (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
ラット [b]	3/雄	0.1	312	21.6	753	133	700
	3/雌	0.1	250	29.7	833	120	586
イヌ	3/雄	0.025	20.4 ± 1.29	45.7 ± 2.6	289 ± 106	96.3 ± 40.0	3543 ± 1498
	3/雌	0.025	20.6 ± 5.14	51.3 ± 10.1	260 ± 29.5	96.9 ± 10.6	3835 ± 797

平均値±標準偏差
a. 溶媒：ジメチルアセトアミド/ ポリオキシエチレンヒマシ油/ PBS（pH 7.4）= 10/5/85（v/v/v）
b. 各パラメータは各採血時点の平均値から算出した（n=3/時点）

3.2. 反復投与時の血漿中濃度

マウスにタラゾパリブを 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

3.2.1. マウス

報告書番号 BioMarin 0100-[redacted]-001，概要表 2.6.5.4

BALB/c マウス（雄 6 匹/時点）にタラゾパリブ遊離塩基（溶媒；0.5% CMC）を 1 日 1 回 0.330 mg/kg/日で 14 日間反復経口投与したときの血漿中濃度推移を検討した。

試験 14 日におけるタラゾパリブの C_{max} および AUC_{24} は試験 1 日と概して同等であり，反復投与による明らかな蓄積は認められなかった（Table 3）。

Table 3.　雄マウスにタラゾパリブを 14 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

種	匹/性	投与量[a] (mg/kg)	試験日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24} (ng•h/mL)
マウス[b]	6/雄	0.33	1	225	1.0	718
			14	266	2.0	832

平均値
a. 溶媒：0.5% CMC
b. 各パラメータは各採血時点の平均値から算出した（n=6/時点）

また薬理試験において，担癌 BALB/c ヌードマウスにタラゾパリブ（溶媒；0.5% CMC）を反復経口投与したときの血漿中濃度推移を検討した（2.6.2.2.2.3 項）。タラゾパリブの曝露量は，試験に用いた 5 種の異種移植モデルマウスで概して同等であった（2.6.2.2.2.3 項）。

3.3. 反復投与時の血漿中濃度（トキシコキネティクス）

ラットおよびイヌを用いたタラゾパリブの反復経口投与毒性試験のトキシコキネティクスから反復投与時の血漿中タラゾパリブ濃度について検討した。

3.3.1. ラット

報告書番号 8227540，8227533，8279299，20116618，参考資料 VQZ00001，
概要表 2.6.7.3，2.6.7.7A，2.6.7.6，2.6.7.7B，2.6.7.7C，2.6.7.13，2.6.7.17

雌雄 Sprague Dawley ラットを用いた 5 日間，14 日間，28 日間および 13 週間の経口投与毒性試験ならびに 12 日間の胚・胎児発生毒性試験および雌 Long-Evans ラットを用いた 3 日間の光毒性試験において，タラゾパリブのトキシコキネティクスを評価した（概要表 2.6.7.3）。概して，タラゾパリブの曝露量は投与量の増加とともに増加した。反復投与によりタラゾパリブの蓄積が認められたが，ラットでは経口投与後 3～4 週間以内で定常状態に達することが示唆された。タラゾパリブの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

5 日間試験では，Sprague Dawley ラット（雌雄各 12 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；0.5% CMC）を 0.3，1.0 または 3.0 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し，試験 1 日および 5 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 8227540，概要表 2.6.7.7A）。C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，試験 1 日においては概ね用量に比例して増加したものの，試験 5 日においては用量の増加を下回った。曝露量に明確な性差は認められず，5 日間反復投与による蓄積は認められなかった（Table 4）。

14 日間試験では，Sprague Dawley ラット（雌雄各 6 匹/群）にタラゾパリブ遊離塩基（溶媒；0.5% CMC）を 0.1，0.3 または 1.0 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し，試験 14 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（参考資料 VQZ00001，概要表 2.6.7.6）。1.0 mg/kg/日では，死亡または早期安楽殺が認められたことから，トキシコキネティクスを実施できなかった。0.1 mg/kg/日から 0.3 mg/kg/日では，C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，概ね用量に比例して増加した。曝露量に明確な性差は認められなかった。また，LC/MS/MS 法により，生体内で[8S, 9R]タラゾパリブから[8R, 9S]エナンチオマー（LT-00674，MDV10244，PF-07052027）に変換される可能性を検討した。血漿中では[8S, 9R]タラゾパリブのみが認められ，すべての血漿サンプルにお

ける[8R, 9S]エナンチオマー濃度は定量下限値（0.5 ng/mL）を下回っていたことから，タラゾパリブが生体内でエナンチオマーに変換される可能性は低いと考えられた。

28 日間試験では，Sprague Dawley ラット（雌雄各 12 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；0.5% CMC）を 0.005，0.015 または 0.05 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し，試験 1 日，15 日および 28 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 8227533，概要表 2.6.7.7B）。C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，曝露量に明確な性差は認められなかった。タラゾパリブの蓄積が認められ，試験 28 日の C_{max} および AUC_{24} は試験 1 日の約 2～5 倍であった（Table 4）。

13 週間試験では，Sprague Dawley ラット（雌雄各 12 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩［溶媒；ケイ酸処理結晶セルロース（SMCC）含有 0.5% CMC）］を 0.005，0.015 または 0.05/0.04 mg/kg/日で経口投与し，試験 1 日，29 日および 91 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 8279299，概要表 2.6.7.7C）。0.05 mg/kg/日は忍容性が不良であったため，瀕死状態に至った数例を試験 49 日に安楽殺し，残りの動物は試験 50 日～試験 63 日まで休薬した後，0.04 mg/kg/日に減量して投与を継続した。C_{max} および AUC_{24} は用量の増加に伴い増加し，曝露量の増加は用量の増加を上回った。なお，曝露量に明確な性差は認められなかった。タラゾパリブの蓄積が認められ，試験 91 日の C_{max} および AUC_{24} は試験 1 日の約 3～5 倍[a]であった。血漿中濃度の変化から，ラットでは経口投与後 3～4 週間以内で定常状態に達することが示唆された（Table 4）。

胚・胎児発生毒性試験では，Sprague Dawley ラット（雌 6 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；SMCC 含有 0.5% CMC）を 0.015，0.05 または 0.15 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで 12 日間経口投与し，妊娠 6 日および妊娠 17 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 20074799，概要表 2.6.7.13）。C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加し，曝露量の増加は用量の増加を上回った。0.015 mg/kg/日でタラゾパリブの蓄積が認められ，妊娠 17 日の C_{max} および AUC_{24} は妊娠 6 日の約 3 倍であった（Table 4）。

光毒性試験では，Long Evans ラット（雌 3 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；SMCC 含有 0.5%カルボキシメチルセルロース）を 0.015 または 0.05 mg/kg/日を 3 日間経口投与し，投与 3 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 20116618，概要表 2.6.7.17）。C_{max} および AUC_6 は用量の増加に伴い増加し，曝露量の増加は用量の増加を上回った。

[a] 0.05/0.04 mg/kg/日群では試験 1 日と試験最終日の用量が異なるため，蓄積比は算出できなかった。

Table 4.　雌雄ラットを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

試験	試験日	投与量（mg/kg/日）	匹/性	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24} (pg•h/mL)	AUC_{inf} (pg•h/mL)
5日間	1	0.3	3/雄; 3/雌	100567	3.0	844334	844334
（8227540）		1.0	3/雄; 3/雌	358333	3.0	2955318	2955318
		3.0	3/雄; 3/雌	971000	3.0	7578383	7578383
	5	0.3	3/雄; 3/雌	121967	4.0	856716	986152
		1.0	3/雄; 3/雌	326500	4.0	2589346	2973094
		3.0	3/雄; 3/雌	699000	6.0	6546038	8177222
14日間	14	0.1	6/雄; 6/雌	42500	2	279500	310000
（VQZ00001）		0.3	6/雄; 6/雌	139000	2	980000	1072500
28日間	1	0.005	3/雄; 3/雌	324	3.0	5334	ND
（837533）		0.015	3/雄; 3/雌	1082	3.0	17643	ND
		0.05	3/雄; 3/雌	7382	4.0	88514	ND
	15	0.005	3/雄; 3/雌	870	3.0	15175	ND
		0.015	3/雄; 3/雌	3140	3.0	41283	ND
		0.05	3/雄; 3/雌	15033	4.0	128006	ND
	28	0.005	3/雄; 3/雌	1046	4.0	15262	33180
		0.015	3/雄; 3/雌	5415	4.0	49829	78140
		0.05	3/雄; 3/雌	21684	4.0	147989	193644
13週間	1	0.005	3/雄; 3/雌	475	4.0	6978	ND
（8279299）		0.015	3/雄; 3/雌	1790	4.0	23839	ND
		0.05	3/雄; 3/雌	15783	4.0	141332	ND
	29	0.005	3/雄; 3/雌	1006	2.0	15926	ND
		0.015	3/雄; 3/雌	5432	2.0	59362	ND
		0.05	3/雄; 3/雌	31133	2.0	194164	ND
	91	0.005	3/雄; 3/雌	2095	6.0	27672	52158
		0.015	3/雄; 3/雌	8088	4.0	83435	123410
		0.05/0.04 [a]	3/雄; 3/雌	27700	1.0	210731	260497
胚・胎児	GD 6	0.015	3/雌	1280	6.0	16500	ND
発生		0.05	3/雌	11000	6.0	101000	ND
（20074799）		0.15	3/雌	34900	2.0	281000	ND
	GD	0.015	3/雌	3930	6.0	49200	ND
	17	0.05	3/雌	18100	6.0	201000	ND
		0.15	3/雌	38200	1.0	341000	ND
光毒性	3	0.015	3/雌	2930	3.3	13400 [b]	ND
（20116618）		0.05	3/雌	18500	2.3	84000 [b]	ND

溶媒：0.5% CMC（5 日間，28 日間），SMCC 含有 0.5% CMC（13 週間，胚・胎児発生）
雌雄合算値
PK パラメータは各時点の平均血漿中濃度から算出した。
ND: 算出せず, GD: 妊娠期間
a：試験 50 日～64 日まで休薬した後，0.04 mg/kg/日に減量した。
b：AUC_6

3.3.2. イヌ

報告書番号 8227539，　8227532，8279298，参考資料 VQZ00002，
概要表 2.6.7.7D，2.6.7.6，2.6.7.7E，2.6.7.7F

ビーグル犬を用いたタラゾパリブの 5 日間，14 日間，28 日間および 13 週間の経口投与毒性試験においてトキシコキネティクス評価を行った。概して，タラゾパリブの曝露量は投与量の増加とともに増加した。反復投与によりタラゾパリブの蓄積が認められたが，イヌでは経口投与後約 3～4 週間以内で定常状態に達することが示唆された。タラゾパリブの曝露量に明らかな性差は認められなかった。

5 日間試験では，ビーグル犬（雌雄各 7 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；0.5%カルボキシメチルセルロース）を 0.003，0.01，0.03 または 0.1 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し，試験 1 日および 5 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 8227539，概要表 2.6.7.7D）。C_{max} および AUC は概して用量の増加を上回って増加した。曝露量に明確な性差は認められなかった。タラゾパリブの蓄積が認められ，試験 5 日の C_{max} および AUC_{24} は投与 1 日の約 2～3 倍であった（Table 5）。

14 日間試験では，ビーグル犬（雌雄各 1 匹/群）にタラゾパリブ（溶媒；0.5%カルボキシメチルセルロース）を 0.01，0.03 または 0.1 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し，試験 1 日および 14 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（参考資料 VQZ00002，概要表 2.6.7.6）。0.03 または 0.1 mg/kg/日では，死亡または早期安楽殺が認められたことから，トキシコキネティクスを実施できなかった。試験 1 日の C_{max} および AUC は用量の増加に伴い増加した。曝露量に明確な性差は認められなかった。0.01 mg/kg/日でタラゾパリブの蓄積が認められ，試験 14 日では C_{max} および AUC_{24} は試験 1 日の約 2~3 倍であった。

28 日間試験では，ビーグル犬（雌雄各 7 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；0.5%カルボキシメチルセルロース）を 0.0005，0.0015，0.005 または 0.01 mg/kg/日で 1 日 1 回経口投与し，試験 1 日，15 日および 28 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 8227532，概要表 2.6.7.7E）。C_{max} は概して用量の増加を上回って上昇し，AUC は概ね用量に比例して増加した。曝露量に明確な性差は認められなかった。タラゾパリブの蓄積が認められ，試験 28 日の C_{max} および AUC_{24} は試験 1 日の約 4～6 倍であった（Table 5）。

13 週間試験では，ビーグル犬（雌雄各 7 匹/群）にタラゾパリブトシル酸塩（溶媒；ケイ酸処理結晶セルロース含有 0.5%カルボキシメチルセルロース）を 0.0015，0.005 または 0.01 mg/kg/日で経口投与し，試験 1 日，29 日および 91 日にタラゾパリブの血漿中濃度を測定した（報告書番号 8279298，概要表 2.6.7.7F）。C_{max} は概して用量の増加を上回って上昇し，AUC は概ね用量に比例して増加した。なお，曝露量に明確な性差は認められなかった。タラゾパリブの蓄積が認められ，試験 91 日の C_{max} および AUC_{24} は試験 1 日の約 2～4 倍であった。血漿中濃度の変化から，イヌでは経口投与後約 3～4 週間以内で定常状態に達することが示唆された（Table 5）。

Table 5.　雌雄イヌを用いた反復経口投与試験におけるトキシコキネティクスパラメータ

試験	試験日	投与量（mg/kg/日）	匹/性	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (h)	AUC_{24} (pg•h/mL)	AUC_{inf} (pg•h/mL)
5日間	1	0.003	7/雄; 7/雌	239	2.96	3268	ND
（8227539）		0.01	7/雄; 7/雌	1021	3.00	13857	ND
		0.03	7/雄; 7/雌	6558	3.07	68908	ND
		0.1	7/雄; 7/雌	37007	3.07	343038	ND
	5	0.003	7/雄; 7/雌	557	5.64	10411	ND
		0.01	7/雄; 7/雌	2949	3.36	43600	ND
		0.03	7/雄; 7/雌	11967	2.93	160963	ND
		0.1	7/雄; 7/雌	52307	4.07	707492	ND
14日間	1	0.01	1/雄; 1/雌	2420	0.63	21850	27800
（VQZ00002）		0.03	1/雄; 1/雌	14520	0.75	140000	221500
		0.1	1/雄; 1/雌	69350	1.50	368000	421000
	14	0.01	1/雄; 1/雌	6270	0.38	59550	110000
		0.03	1/雄; 1/雌	ND	ND	ND	ND
		0.1	1/雄; 1/雌	ND	ND	ND	ND
28日間	1	0.0005	7/雄; 7/雌	23.9	5.07	400	ND
（8227532）		0.0015	7/雄; 7/雌	109	6.43	1302	ND
		0.005	7/雄; 7/雌	326	4.04	4740	ND
		0.01	7/雄; 7/雌	860	2.73	11395	ND
	15	0.0005	7/雄; 7/雌	91.3	4.00	1693	ND
		0.0015	7/雄; 7/雌	322	1.79	5750	ND
		0.005	7/雄; 7/雌	1323	3.14	20023	ND
		0.01	7/雄; 7/雌	2275	2.79	31332	ND
	28	0.0005	7/雄; 7/雌	128	14.9	2290	14754
		0.0015	7/雄; 7/雌	386	9.64	6816	35534
		0.005	7/雄; 7/雌	1301	3.89	24178	81584
		0.01	7/雄; 7/雌	3482	2.07	43463	105624
13週間	1	0.0015	7/雄; 7/雌	89	4.27	1413	ND
（8279298）		0.005	7/雄; 7/雌	513	2.59	6351	ND
		0.01	7/雄; 7/雌	1251	2.79	15625	ND
	29	0.0015	7/雄; 7/雌	316	5.38	5984	ND
		0.005	7/雄; 7/雌	1113	3.39	19411	ND
		0.01	7/雄; 7/雌	2229	2.68	34950	ND
	91	0.0015	7/雄; 7/雌	300	15.64	5651	27529
		0.005	7/雄; 7/雌	1150	5.02	21541	69832
		0.01	7/雄; 7/雌	2454	4.54	43039	107721

溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロース（5 日間，28 日間），ケイ酸処理結晶セルロース含有 0.5%カルボキシメチルセルロース（13 週間）
雌雄合算値
ND: 算出せず

3.4. 膜透過性およびトランスポーターの寄与

3.4.1. 膜透過性および排出トランスポーター

報告書番号 BMN673-[redacted]-101，BMN673-[redacted]-071，MDV3800P004，概要表 2.6.5.15A

Caco-2 細胞および Madin-Darby イヌ腎臓（MDCK）細胞を用いて，タラゾパリブの膜透過性および排出トランスポーターの寄与について評価した。

Caco-2 細胞において，10 µmol/L のタラゾパリブは中等度の膜透過性を示した（報告書番号 BMN673-[redacted]-101）。頂端膜側から基底膜側（A-B）および基底膜側から頂端膜側（B-A）の見かけの膜透過係数（Papp）は，それぞれ 2.49×10^{-6} および 43.4×10^{-6} cm/sec であり，efflux ratio（B-A/A-B）は 17.4 であった。

P-gp をコードする多剤耐性遺伝子 1（MDR1）を発現させた MDCK 細胞（MDCK-MDR1）における P-gp の寄与について 0.01，0.1 および 1 µmol/L の濃度で評価した（報告書番号 BMN673-[redacted]-071）。A-B 方向の Papp は定量下限未満～0.435×10^{-6} cm/sec であったが，B-A 方向では 20.0～26.3×10^{-6} cm/sec であった。0.1 および 1 µmol/L における efflux ratio はそれぞれ 54.2 および 51.2 であった。0.01 µmol/L における A-B 方向の Papp は定量下限未満であったことから，efflux ratio を算出できなかった。P-gp 阻害薬であるベラパミル（100 µmol/L）の存在下でタラゾパリブの排出は 83%阻害され，efflux ratio が 1.42 まで低下したことから，タラゾパリブは P-gp の基質となると考えられた。なお，陽性対照である[^{3}H]ジゴキシン（0.1 µmol/L）の efflux ratio は 41.4 であり，ベラパミルによりその排出は 90%阻害された。

Caco-2 細胞における BCRP の寄与について 0.01，0.01 および 1 µmol/L の濃度で評価した。0.01，0.01 および 1 µmol/L における efflux ratio は，それぞれ 2.74，2.87 および 2.59 であった（報告書番号 BMN673-[redacted]-071）。典型的な BCRP 阻害剤であるクリシン（100 µmol/L）の存在下では，1 µmol/L のタラゾパリブの排出はクリシン非存在下と比べて 71%阻害され，efflux ratio は 1.26 まで低下したことから，タラゾパリブは BCRP の基質となると考えられた。なお，陽性対照である[^{3}H]ゲニステイン（0.025 µmol/L）の efflux ratio は 5.43 であり，クリシンによりその排出は 85%阻害された。

以上の試験結果に加え，野生型 MDCK 細胞および P-gp 発現細胞（MDCK-MDR1）を 1 µmol/L のタラゾパリブで処理したところ，それぞれの細胞における efflux ratio から算出した net efflux ratio（NER）は 7.40 であった（報告書番号 MDV3800P004）。このことから，タラゾパリブが P-gp の基質となる可能性がさらに裏付けられた。

これらの in vitro 評価結果から，タラゾパリブは P-gp および BCRP の基質となる可能性が示唆された。一方，ラットおよびイヌにおいてタラゾパリブは中等度から高い経口バイオアベイラビリティを示した。さらに，1 mg の[^{14}C]タラゾパリブをヒトに投与した時の放射能（未変化体および代謝物）の尿中および糞中排泄量から（CSR MDV3800-03），タラゾパリブはヒトにおいても高い吸収率を示すと考えられた。これらの結果から，動物およびヒトにおけるタラゾパリブの in vivo 吸収は排出トランスポーターによる制限を受ける可能性は低いと考えられた。

4. 分布

4.1. マウスの脳内移行性

報告書番号 BMN673-[redacted]-043，概要表 2.6.5.5A

FVB/NTac 野生型マウスおよび Mdr1a/b-Bcrp トリプルノックアウトマウス（雄 4 匹/時点）にタラゾパリブ 0.5 mg/kg（溶媒：0.5% CMC）を単回経口投与し，タラゾパリブの脳組織への分布を評価した。

Mdr1a/b-Bcrp トリプルノックアウトマウスの血漿中および脳内でのタラゾパリブの曝露量（AUC_{24}）は野生型マウスのそれぞれ 1.9 倍および 15 倍であった。脳組織と血液間の分配係数（$K_p = AUC_{brain}/AUC_{plasma}$）は，Mdr1a/b-Bcrp トリプルノックアウトマウスで 0.225，野生型マウスで 0.0294 であった。このことから，タラゾパリブが P-gp および BCRP の基質となる可能性がさらに裏付けられた。

4.2. ラットの組織分布

報告書番号 BMN673-[redacted]-069，概要表 2.6.5.5B，2.6.5.5C

アルビノ Sprague Dawley ラット（雄 1 例/時点）および有色 Long Evans ラット（雄 1 例/時点）に 3 mg/kg（100 µCi/kg）の[^{14}C]タラゾパリブ（溶媒：0.5% CMC）を経口投与し，それぞれ投与後 48 時間および 168 時間までのタラゾパリブの組織分布を定量全身オートラジオグラフィーで評価した。

Sprague Dawley ラットでは，投与後 1 時間に C_{max} に達し，投与後 12 時間まで[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能が検出された。[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は広範な組織に分布し，ラットで V_{ss} が総体液量と同等であることと符合した（2.6.4.3.1.1 項）。Sprague Dawley ラットでは，放射能は 41 の組織に分布し，投与後 24 時間までの組織内濃度は血漿中濃度の約 0.1 倍～14 倍であった。消化管以外では，肝臓，腎臓，腎臓髄質，腎臓皮質および副腎で高い放射能濃度が認められた。投与後 48 時間までに，放射能は大部分の組織から完全に消失した。

雄の Long Evans ラットに[^{14}C]タラゾパリブを経口投与したところ，血中では[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は投与 4 時間後に C_{max} に達し，投与後 1～8 時間まで定量可能な濃度として検出された。[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は広範な組織に分布した（2.6.4.3.1.1 項）。Long Evans ラットの 42 の組織中に放射能が認められ，投与後 24 時間までの濃度は少なくとも血漿中の 0.06 倍～39 倍であった。消化管以外では，眼のブドウ膜，肝臓，腎臓，腎臓髄質，腎臓皮質および副腎で高い放射能濃度が認められた。[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は投与後 72 時間までに，消化管内容物，眼のブドウ膜，リンパ節，有色素皮膚，無色素皮膚および脾臓を除くすべての組織から消失した。ブドウ膜では投与後 72 時間まで[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能の取り込みおよび滞留が認められたため，タラゾパリブはメラニンに結合することが示唆された。しかし，[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は投与後 168 時間までに眼のブドウ膜を含むすべての組織から完全に消失したことから，メラニンとの結合は可逆的であると考えられた。

Sprague Dawley ラットおよび Long Evans ラットに[^{14}C]タラゾパリブを投与したところ，中枢神経系組織中の[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能濃度はおおむね定量下限未満（30.6 ng eq/g の[^{14}C]タラゾパリブ/g）であった。[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は，Sprague Dawley ラットおよび Long

Evans ラットで，それぞれ投与後 4 時間および 1 時間まで中枢神経系組織外部の脈絡叢で検出されたものの，他の測定時点においては定量下限未満であったことから，血液脳関門を介した脳への分布はわずかであることが示唆された。このことは，タラゾパリブが in vitro において P-gp および BCRP トランスポーターの基質となること（2.6.4.3.4.1 項）ならびに FVB/NTac 野生型マウスを用いた脳内移行性に関する試験結果（2.6.4.4.1 項）と符合している。

4.3. 血漿蛋白結合（in vitro）

報告書番号 MDV3800P005，概要表 2.6.5.6

CD1 マウス，Sprague Dawley ラット，ビーグル犬，カニクイザルおよびヒトの血漿蛋白質に対するタラゾパリブの蛋白結合率を，0.01，0.1 および 1 µmol/L の濃度で約 37°C の条件下で平衡透析法により in vitro で評価した。

タラゾパリブの血漿蛋白結合率はマウスおよびラットで高く，イヌ，サルおよびヒトで中等度であり，これらの動物種の非結合型分率（f_u）はそれぞれ 0.0442，0.101，0.365，0.329 および 0.260 であった。検討したタラゾパリブの濃度範囲で各動物種の f_u に顕著な違いはみられなかった。

4.4. 血球移行

報告書番号 BMN673-[redacted]-069，BMN673-[redacted]-070，MDV3800-03，
概要表 2.6.5.5D， 2.6.5.5E，2.6.5.5F

ラット，イヌおよびヒトに[^{14}C]タラゾパリブを経口投与した後に採血した全血を用いて，タラゾパリブの血球移行性を評価した。

タラゾパリブの C_b/C_p を指標として血球移行性を評価したところ，ラット，イヌおよびヒトの C_b/C_p はそれぞれ 0.572，0.924 および 1.05 であった。この結果から，ラットではタラゾパリブの血球移行は低く，イヌおよびヒトではタラゾパリブが全血中で均等に分布することが示唆された。

4.5. 妊娠ラットにおける胎盤通過性

タラゾパリブの胎盤通過性については検討していないが，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において，発生毒性として胎児死亡および催奇形性が認められたことから（2.6.6.6.2 項），タラゾパリブまたはその代謝物が胎盤を通過する可能性が考えられた。このことから，添付文書案（1.8.1）にて注意喚起を行っている。

5. 代謝（動物種間の比較）

5.1. In vivo での代謝

ラット，イヌおよびヒトに[^{14}C]タラゾパリブを単回経口投与したときの代謝を評価した。各動物種から採取した血漿，尿および糞試料を用いて代謝プロファイルを評価し，代謝物を同定した。概して，動物およびヒトでは，代謝による消失はわずかであり（ラットで 2%未満，イヌで 20%未満，ヒトで 15%未満）であり，タラゾパリブは主に未変化体として尿中または糞中に排泄された。水酸化および脱水素化により生成する微量代謝物が認められた。ラット，イヌおよびヒトの血漿中ならびに排泄物中で認められたタラゾパリブの代謝物の推定構造ならびに推定代謝経路を Figure 2 および Figure 3，ならびに概要表 2.6.5.11A，2.6.5.11B および 2.6.5.11C に示す。ヒトで認められた微量の酸化代謝物は，ラットまたはイヌでも認められた。ヒトの尿中には，動物では認められない一脱フッ素化代謝物のシステイン抱合体が認められた。しかしながら，イヌの尿中の高分解能 LC-MS データを再検討した結果（報告書番号 BMN673-[redacted]-089），同様の保持時間において類似の分子量の代謝物が確認され（5 ppm 未満），イヌでもヒトと類似する代謝経路の存在が認められた。さらに，ヒト尿中に脱水素化代謝物（M1，PF-07052386）と共に溶出した微量のグルクロン酸抱合体が認められたが，その代謝物は動物では認められなかった。ヒト排泄物中の同定された代謝物（投与量の 6.5%）および未同定の代謝物（投与量の 5.8%）は，合わせて投与量の 12.3%を占めていた。排泄機序および代謝経路のヒトとの類似性から，ラットおよびイヌはタラゾパリブの安全性評価に用いる動物種として適切であると考えられた。なお，ラットおよびヒトの血漿を用いたタラゾパリブのキラル反転に関する in vivo 評価結果から，タラゾパリブのエナンチオマーまたはシス異性体への生体内変換は起きないと考えられた。

5.1.1. ラット

報告書番号 BMN673-[redacted]-088，概要表 2.6.5.9A

雌雄の Sprague Dawley ラットに[^{14}C]タラゾパリブを 3 mg/kg（100 µCi）で単回経口投与したときの血漿（投与後 0.25，0.5，1，2，4，8，12 および 24 時間に採血），尿（投与後 0～4，4～8 および 8～24 時間に採取）および糞中（投与後 0～24 時間に採取）の代謝物を分析した。

雌雄いずれにおいても血漿中放射能の大部分は未変化体であり，投与後 24 時間までの血漿中放射能の約 95%～99%を占めていた。血漿中には雌雄共通の代謝物 M2（血漿中放射能の少なくとも 2%）および雄特異的な代謝物 M1（PF-07052386：血漿中放射能の約 1%）の 2 種類の微量代謝物が認められた（Figure 2）。

雌雄いずれにおいても糞中排泄が主な排泄経路であり，投与後 240 時間（10 日）までに雄で投与量の 73.6%，雌で投与量の 70.9%が糞中に排泄された（概要表 2.6.5.13A）。投与後 24 時間までの糞中放射能の大部分は未変化体であり，雄で投与量の 64.2%および雌で 65.6%を占めた。未変化体に次いで多くみられた糞中代謝物として，脱水素化代謝物（M1）および一酸化代謝物（M2）が認められ，雄でそれぞれ投与量の 3.5%および 1.07%，ならびに雌では 0.5%未満および 1.16%を占めた（Figure 3）。雌雄いずれにおいても，LC-MS でのみ検出された微量代謝物（投与量の 1%未満）として，一酸化代謝物（M3）が認められた。

ラットでは，尿中排泄は糞中排泄と比較して軽微な排泄経路であり，投与後 240 時間（10 日）までに雄で投与量の 19.5%，雌で投与量の 25.8%が尿中に排泄された（概要表 2.6.5.13A）。投与後 24 時間までの尿中放射能の大部分は未変化体であり，雄で投与量の 16.5%および雌で 24.3%を占めた。雄では未変化体に次いで多くみられた尿中代謝物として，投与量の約 1%の脱水素化代謝物（M1）が認められた（Figure 3）。

以上，ラットにおいてタラゾパリブは主に尿中および糞中に未変化体として排泄され（投与量の 85.3%），水酸化および脱水素化による軽微な代謝経路が認められた。

5.1.1.1. ラットにおけるキラル反転の評価

前述の 2.6.4.3.1.1 項（報告書番号 BMN673-[redacted]-012）および 2.6.4.3.3.1 項（参考資料 VQZ00001）にあるように，ラット血漿中には[8S, 9R]タラゾパリブのみが認められた。[8R,9S]エナンチオマー（PF-07052027，MDV10244，LT-000674）の血漿中濃度は定量限界未満であったことから，ラットにタラゾパリブを経口投与してもキラル反転は起きないと考えられた。

5.1.2. イヌ

報告書番号 BMN673-[redacted]-089，概要表 2.6.5.9B

雌雄のビーグル犬に[^{14}C]タラゾパリブを 0.1 mg/kg（10 µCi）で単回経口投与したときの血漿（投与後 0.5，1，2，3，4，6，8，12 および 24 時間に採血），尿（投与後 0～4，4～8 および 8～24 時間に採取），および糞中（投与後 0～24 および 24～48 時間に採取）の代謝物を分析した。

雌雄いずれにおいても血漿中放射能の大部分は未変化体であり，投与後 24 時間までの血漿中放射能の約 82%～97%を占めていた。血漿中には雌雄共通の一酸化代謝物 M2（雄で血漿中放射能の 10.6%，雌で 6.45%）および他の一酸化代謝物 M6（雌雄ともに血漿中放射能の約 6%）の 2 種類の微量代謝物が認められた（Figure 2）。

イヌでは糞中排泄が主な排泄経路であり，投与後 336 時間（14 日）までに雄で投与量の 68.0%，雌で投与量の 66.6%が糞中に排泄された（概要表 2.6.5.13B）。投与後 48 時間までの糞中放射能の大部分は未変化体であり，雄で投与量の 38.8%および雌で 32.4%を占めた。未変化体に次いで多くみられた糞中代謝物として，一酸化代謝物（M2）が認められ，雄で投与量の 9.98%，雌では 11.0%を占めた（Figure 3）。その他の代謝物として，M8（脱水素化および一酸化によって生成される代謝物）が，雄で投与量の 1.75%，雌では 3.19%認められ，また微量代謝物として代謝物 M1（PF-07052386：雌雄ともに投与量の 1%未満）が認められた（Figure 3）。

イヌでは，尿中排泄は糞中排泄と比較して軽微な排泄経路であり，投与後 336 時間（14 日）までに雄で投与量の 21.1%，雌で投与量の 24.4%が尿中に排泄された（概要表 2.6.5.13B）。投与後 48 時間までの尿中放射能の大部分は未変化体であり，雄で投与量の 13.5%および雌で 15.9%を占めた。その他に 7 種の微量代謝物が認められ，各代謝物は雌雄いずれも投与量の 2%未満であり，それらを合わせても投与量の 5%未満であった（Figure 3）。

雌雄イヌで検出された微量代謝物（投与量の 1%未満）である M4 は，ヒトに 1 mg の[^{14}C]タラゾパリブを投与した後の尿中でも認められた（CSR MDV3800-03）。イヌの尿中の高分解能 LC-

MS データを再検討した結果（報告書番号 BMN673-[redacted]-089），M4 は一脱フッ素化代謝物のシステイン抱合体であることが明らかとなった。

以上，イヌにおいてタラゾパリブは主に尿中および糞中に未変化体として排泄され（投与量の 50.3%），ラットと同様に水酸化および脱水素化による軽微な代謝経路が認められた。

5.1.3. ヒト

CSR MDV3800-03（C3441003），概要表 2.6.5.9C

進行固形癌患者（女性 6 例）に[^{14}C]タラゾパリブ 1 mg（約 100 µCi）を単回経口投与し，投与後 504 時間までに採取した血漿（投与前，投与後 0.5，1，2，4，8，12，24，48，72，96，120，168，216，264，336，384，432 および 504 時間に採血），尿（投与前，投与後 0～8 および 8～24 時間，ならびに投与後 22 日まで採取）および糞中（投与前，投与後 22 日まで採取）の代謝物を分析した（2.7.2.2.2 項）。

ヒト血漿中で検出された [^{14}C]タラゾパリブ由来成分は未変化体のみであり，投与後 432 時間までの血漿中放射能の 99%超を占めた（T_{max} は 0.5 時間）（Figure 2）。

ラットおよびイヌと同様に，ヒトではタラゾパリブは主に尿中および糞中に未変化体として排泄され，酸化的代謝は軽微な消失経路（投与量の 15%未満）であった。一方，糞中排泄が主であったラットおよびイヌと異なり，ヒトでは放射能の大部分（投与量の 45%～63%）は未変化体として尿中に排泄され，糞中排泄はわずかであった（投与量の 6%～17%）。

ヒトでは放射能の大部分が尿中に排泄され，そのほとんどが未変化体であり（クロマトグラフィで検出されたピークの 81%～91%），投与量の 54.6%を占めていた。次いで一脱フッ素化代謝物のシステイン抱合体（M4）が投与量の 4.2%を占めたが，この代謝物はイヌの尿中にも認められた（2.6.4.5.1.2 項）。尿中にはその他の 3 種類の微量謝物が MS スペクトロメトリーで検出され，脱水素化代謝物（M1），未変化体のグルクロン酸抱合体（M556/1）および一酸化代謝物（M2）が合わせて投与量の約 0.8%を占めた（Figure 3）。その他に未同定の微量代謝物（投与量の 3.1%）が尿中に認められた。

ヒトの糞中放射能の大部分は未変化体であり（クロマトグラフィで検出されたピークの 59%～90%），投与量の 13.6%を占めた。糞中にはその他に 3 種類の微量代謝物が認められ，脱水素化代謝物（M1）および未変化体のグルクロン酸抱合体（M556/1）は合わせて投与量の約 0.8%，ならびに一酸化代謝物（M2）は投与量の約 0.7%を占めていた（Figure 3）。また，その他の未同定の微量代謝物（投与量の 3%未満）が糞中に認められた。

5.1.3.1. ヒトにおけるキラル反転の評価

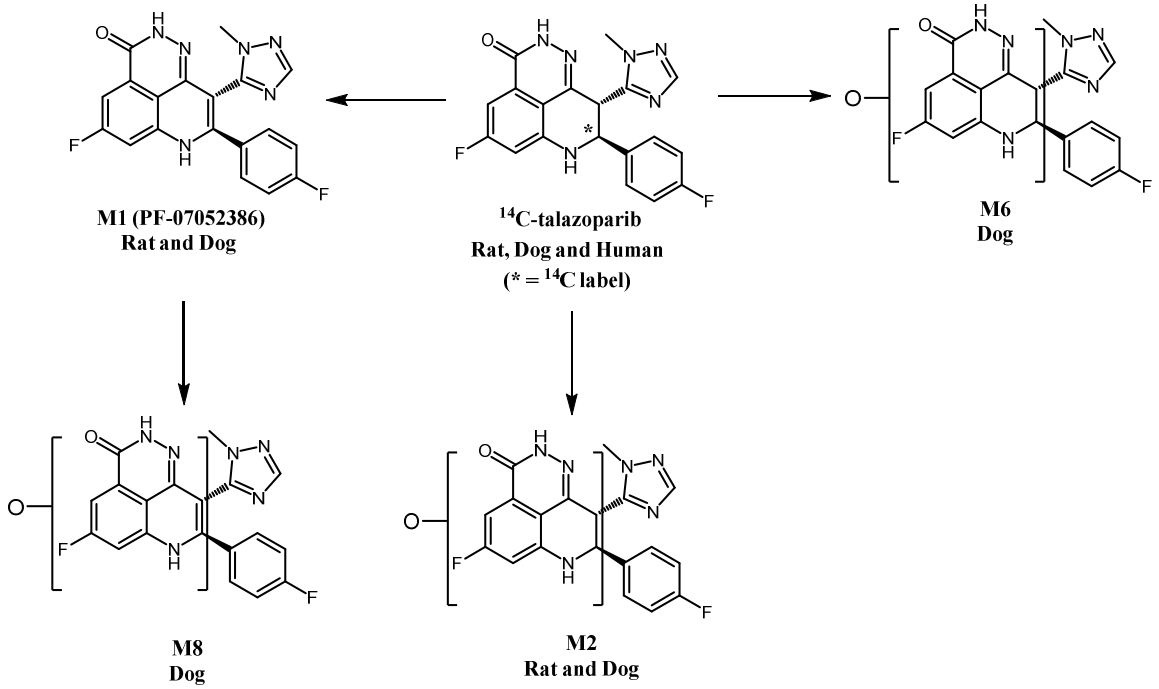
ヒトのマスバランス試験（CSR MDV3800-03，2.7.2.2.2 項）の試料を用いて，タラゾパリブのキラル反転を評価した。タラゾパリブの投与後 24 時間まで採取した血漿および尿試料を，バリデーション未実施のキラル LC/MS/MS 法を用いて測定し，[8S,9R]タラゾパリブおよびその [8R,9S] エナンチオマー（PF-07052027，MDV10244），ならびに 2 つのシス異性体［ *異性体A および *異性体B ］の標準品のピークと比較した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ヒトの血漿中および尿中に検出されたのは[8S,9R]タラゾパリブのみであり，タラゾパリブの[8R,9S]エナンチオマーおよび 2 つのシス異性体の血漿中濃度は定量限界（0.075 ng/mL）未満であったことから，ラットと同様にヒトにタラゾパリブを経口投与してもキラル反転は起きないと考えられた。

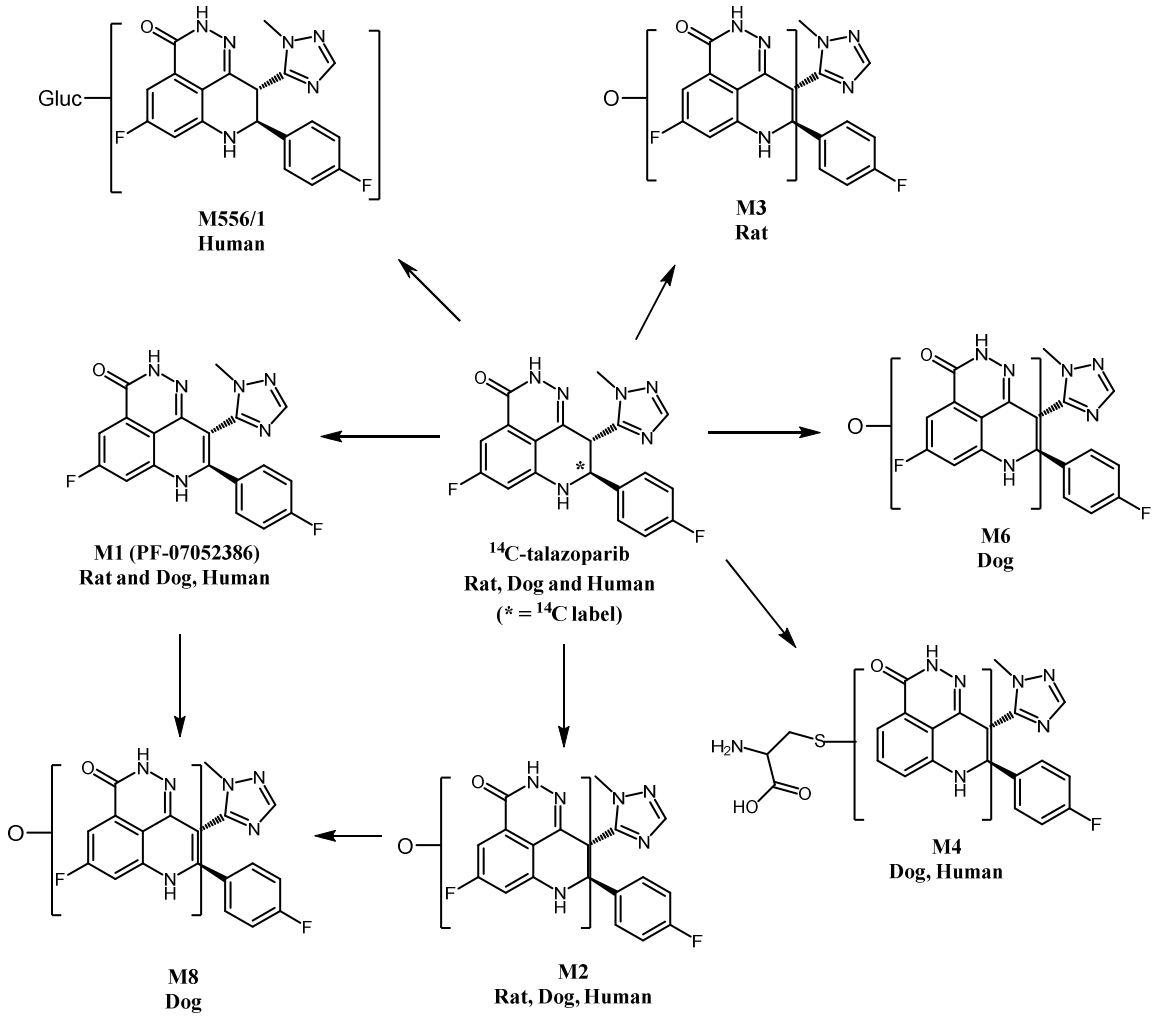
以上の結果から，ヒトにおける主な排泄経路は未変化体の尿中および糞中への排泄であり，酸化的代謝は軽微な消失経路であることが示された。これらの代謝経路および消失経路は，ラットおよびイヌで認められた経路と質的に類似していた。

Figure 2.　タラゾパリブのラット，イヌおよびヒトにおける血漿中代謝物



M = 代謝物，M1 および M8 は LC-MS でのみごく微量が検出された。

Figure 3.　タラゾパリブのラット，イヌおよびヒトにおける排泄物中代謝物



M = 代謝物

5.1.4. ヒトと動物の代謝物の比較

ICH M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて」では，代謝物の安全性評価の必要性について，「ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の 10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである」とされており，本ガイダンスの Q&A において，「動物での暴露量がヒトでみられた暴露量の少なくとも 50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる」と記されている。ヒトに[^{14}C]タラゾパリブを 1 mg（100 µCi）の用量で単回経口投与したとき，血中に認められた[^{14}C]タラゾパリブ由来成分は未変化体のみであり（2.6.4.5.1.3 項），代謝物は認められなかった。同様に，ラットおよびイヌで[^{14}C]タラゾパリブを経口投与した試験では，血中，尿および糞中における主な[^{14}C]タラゾパリブ由来成分は未変化体であった。

このことから，代謝物の安全性評価は不要であると考えられた。

5.2. In vitro での代謝

ラット，イヌおよびヒトの肝ミクロソームならびにマウス，ラット，イヌおよびヒト肝細胞を用いた[^{14}C]タラゾパリブの in vitro 代謝試験を実施した。タラゾパリブの代謝安定性が示され，同定された代謝物の濃度が低かったこと，また in vivo 試験で排泄物中から検出された代謝物は微量であったことから，これらのタラゾパリブの酸化的代謝および抱合に関与する代謝酵素を同定するための in vitro 試験は実施しなかった。

5.2.1. 肝ミクロソームおよび肝細胞を用いた in vitro 代謝

報告書番号 BMN673-[redacted]-013，BMN673-[redacted]-015，BMN673-[redacted]-083，概要表 2.6.5.10

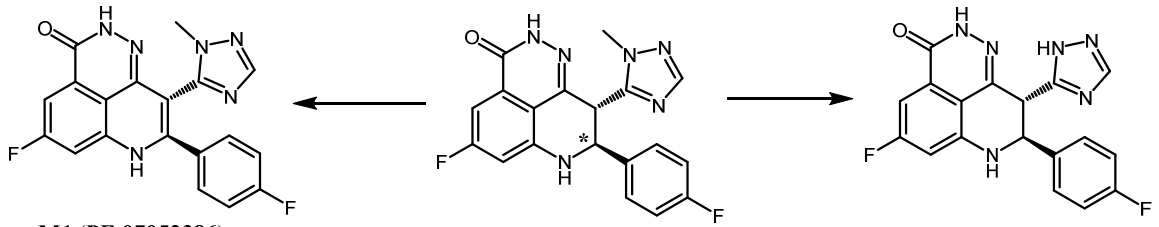
[^{14}C]タラゾパリブ（1 µmol/L）をラット，イヌおよびヒトの肝ミクロソーム（報告書番号 BMN673-[redacted]-013，BMN673-[redacted]-015）ならびに[^{14}C]タラゾパリブ（1 および 10 µmol/L）をマウス，ラット，イヌおよびヒトの肝細胞（報告書番号 BMN673-[redacted]-083）とインキュベートしてタラゾパリブの in vitro 代謝について検討した。これらの in vitro 代謝試験で認められた代謝物の推定構造ならびに推定代謝経路を Figure 4 に示す。

肝ミクロソームとインキュベートした場合，タラゾパリブは高い代謝安定性を示し，いずれの動物種においてもタラゾパリブの代謝はごくわずかであった。120 分インキュベートした後の未変化体の割合は，ラット，イヌおよびヒトのミクロソームでそれぞれ約 92%，100%および 100%であった。

肝ミクロソームで代謝安定性が示されたのと同様に，1 および 10 µmol/L の[^{14}C]タラゾパリブとヒトの新鮮肝細胞または凍結肝細胞を 240 分間インキュベートしても代謝は認められなかった。ラットおよびイヌの新鮮肝細胞とインキュベートしたときの代謝はいずれの濃度においてもわずかであった。しかしながら，マウスの肝細胞では 10 µmol/L の[^{14}C]タラゾパリブと 120 分のインキュベート後に微量の脱水素化体（M1，PF-07052386）および *N*-脱メチル化体（M9，PF-07052922）がそれぞれ 1.33%および 1.16%認められた（Figure 4）。

さらに，ラットおよびイヌの肝細胞において，タラゾパリブのエナンチオマーである[^{14}C]PF-07052027（MDV10244）をインキュベートした結果，タラゾパリブと同様に代謝安定性が示され，タラゾパリブとエナンチオマー間でのキラル反転は認められなかった。ラット肝細胞では，[^{14}C]タラゾパリブおよびエナンチオマーである[^{14}C]PF-07052027（MDV10244）とインキュベートした後，微量代謝物としてそれぞれ脱水素体（M1）または対応するエナンチオマー（M10）がマススペクトロメトリーでのみ検出された。

Figure 4.　ラット，イヌ，サルおよびヒトの肝ミクロソームならびにマウス，ラット，イヌおよびヒト肝細胞におけるタラゾパリブの推定代謝経路



マウス肝細胞で認められたタラゾパリブの代謝物は，脱水素化体（M1）および *N*-脱メチル化体（M9）であった。ラット肝細胞では，LC-MS でのみ検出された微量代謝物として M1 が認められた。

5.2.2. 代謝に関与する CYP 分子種の同定

インキュベーションにより代謝物はほとんど生成されずタラゾパリブの代謝安定性が示されたこと，毒性試験で用いた動物種の血漿中および排泄物中から検出された酸化代謝物および抱合代謝物は微量であったことから，これらの微量代謝物の生成に関与する代謝酵素を同定するための in vitro 試験は実施しなかった。

6. 排泄

6.1. ラット

報告書番号 BMN673-[redacted]-069，概要表 2.6.5.13A，2.6.5.14A

雌雄の無処置および雄の胆管カニューレ挿入 Sprague Dawley ラットに[^{14}C]タラゾパリブを 3 mg/kg（約 100 µCi/kg）で単回経口投与し，それぞれ投与後 240 時間（10 日間）および投与後 120 時間（5 日間）まで糞，尿または胆汁試料を採取し，放射能の排泄を検討した。

雌雄の無処置ラットでは，投与後 240 時間（10 日間）までに投与放射能が排泄物中からほぼ完全に回収され，放射能回収率は雄で投与量の 95.1%，雌で 97.6%であった。投与放射能の主な消失経路は糞中排泄であり，雄および雌ラットでは投与放射能のそれぞれ 73.6%および 70.9%が糞中から回収された。尿中排泄の寄与は糞中排泄と比べて小さく，雄および雌で投与放射能のそれぞれ 19.5%および 25.8%が尿中から回収された。放射能の排泄は速やかであり，投与後 48 時間以内に 92%以上の放射能が排泄された。

雄の胆管カニューレ挿入ラットでは胆汁中排泄の寄与は小さく，投与後 120 時間（5 日間）までに投与放射能の 3.37%が胆汁中から回収された。また，投与放射能の 24.2%が尿中，64.1%が糞中に排泄され，合計で投与放射能の 93.5%が排泄物中から回収された。

6.2. イヌ

報告書番号 BMN673-[redacted]-070，概要表 2.6.5.13B

雌雄ビーグル犬に[^{14}C]タラゾパリブを 0.1 mg/kg（約 10 µCi）で単回経口投与し，投与後 336 時間（14 日間）まで糞および尿試料を採取し，放射能の排泄を検討した。

雌雄イヌでは，投与後 336 時間（14 日間）までに投与放射能が排泄物中からほぼ完全に回収され，放射能回収率は雄で投与量の 93.1%，雌で 94.0%であった。投与放射能の主な消失経路は糞中排泄であり，雄および雌で投与放射能のそれぞれ 68.0%および 66.6%が糞中から回収された。尿中排泄の寄与は糞中排泄と比べて小さく，雄および雌で投与放射能のそれぞれ 21.1%および 24.4%が尿中から回収された。放射能の排泄は速やかであり，投与後 72 時間以内に 80%超の放射能が排泄された。

6.3. ヒト

CSR MDV3800-03（C3441003），概要表 2.6.5.13C

女性の進行固形がん患者 6 例に[^{14}C]タラゾパリブを 1 mg（約 100 µCi）単回経口投与したとき，規定された間隔で投与後最長 504 時間（21 日間）まで糞および尿試料を採取し，放射能の排泄を検討した（2.7.2.2.2 項）。

投与後 21 日までに投与した[^{14}C]タラゾパリブの合計 88.3%が排泄物中から回収された。投与放射能の主な消失経路は尿中排泄であり，投与放射能量の 68.7%が尿中から回収された。糞中排泄は尿中排泄と比べて軽微な消失経路であり，投与放射能の 19.7%であった。

6.4. 肝細胞への取り込みおよび胆汁中排泄

報告書番号 BMN673-[redacted]-004，概要表 2.6.5.14B

Wistar ラット，ビーグル犬およびヒトのサンドイッチ培養肝細胞を用いて，タラゾパリブの肝細胞への取り込みおよび胆汁中排泄を in vitro で評価した。0.001，0.01，0.1 および 1 µmol/L の濃度範囲で 30 分インキュベートし，毛細胆管および細胞質内のタラゾパリブの蓄積量，胆汁中排泄指数（BEI：細胞質から毛細胆管への流出率），胆汁排泄クリアランスならびに細胞内のタラゾパリブ濃度を 1 時点（30 分のインキュベート後）で測定した。培養細胞の輸送機能を確認するため，[^{3}H]タウロコール酸塩および[^{3}H]エストラジオール-17-β-D-グルクロニドの肝胆道系での動態についても評価したところ，これらの細胞の輸送は正常に機能していることが示された。

タラゾパリブの肝細胞への取り込み（毛細胆管および細胞質内の総蓄積量）はいずれの動物種でも低く，濃度依存的であった。各々の濃度が 10 倍増加するごとに，総蓄積量は約 2 倍（ラット），3 倍（イヌ）または 4 倍（ヒト）増加した。BEI として示されたタラゾパリブの胆汁中排泄は，いずれの動物種においても低く，25%未満であった[a]。同様に，胆汁排泄クリアランスも全動物種で低く，タラゾパリブ濃度が低いほど胆汁排泄クリアランスが高くなる傾向が認められた。ラットおよびヒトの肝細胞では，処理したタラゾパリブ濃度に依存して細胞内のタラゾパリブ濃度が増加した。

以上，本試験で検討した濃度範囲でのタラゾパリブの胆汁中排泄は，肝臓の総取り込み量の 25%未満と推定された。

6.5. 乳汁中排泄

ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集において，非臨床試験において乳汁および胎盤移行試験を行う必要は特にないとの見解が示されており，ICH S9 が適用される今回の申請においてタラゾパリブの乳汁移行性を評価する意義は低いと考えたことから，その乳汁中排泄について検討するための非臨床試験は実施していない。一般に薬物の乳汁中排泄には pH 分配などに基づく受動的な輸送および薬物トランスポーターを介した能動的な輸送が関与し，前者は脂溶性，pKa，血漿蛋白結合率，分子量など薬物の物理化学的性質により規定され，後者は BCRP などの薬物トランスポーターが関与し，乳汁排泄の種差の一因となると考えられている[2]。タラゾパリブは BCRP の基質となること（2.6.4.3.4.1 項），その物理化学的性質［分配係数 log P：1.6，pKa：1.24（2.3.S.1.3 項），ヒト血漿中での非結合型分率：0.260（2.6.4.4.3 項），分子量：380.35］を考慮すると，タラゾパリブが乳汁中に排泄される可能性を否定することはできないと考えられる。

このことから，添付文書案（1.8.1）にて注意喚起を行っている。

[a] 例外として，イヌの肝細胞では最高濃度（1 µmol/L）における BEI は 54.8%であった。これは濃度が高いことによるバラつきによるものと考えられた。

7. 薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用の検討に関する厚生労働省ガイドライン（MHLW 2018）[3]，米国食品医薬品局ガイダンス（FDA 2017）[4]および欧州医薬品庁ガイドライン（EMA 2012）[5]に準拠し，タラゾパリブが P450 分子種，UGT 分子種および薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性について in vitro で検討した。

7.1. ヒト肝ミクロソームでのシトクロム P450 阻害

報告書番号 BMN673-[redacted]-004，概要表 2.6.5.12A，2.6.5.15E，2.6.5.15F

ヒト肝ミクロソームを用いて，7 種類の P450 分子種に対するタラゾパリブの可逆的阻害能を評価した。基質として，フェナセチン（CYP1A2），エファビレンツ（CYP2B6），アモジアキン（CYP2C8），ジクロフェナック（CYP2C9），S-メフェニトイン（CYP2C19），デキストロメトルファン（CYP2D6），テストステロン（CYP3A4/5），およびミダゾラム（CYP3A4/5）を用いた。ヒト肝ミクロソーム中で各基質をタラゾパリブ（0.01～10 µmol/L）および還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下または非存在下において，プレインキュベーションの前および 30 分後にそれぞれ直接阻害作用および時間依存的阻害作用を評価した。

タラゾパリブは評価した濃度範囲において CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5（テストステロン 6β-水酸化活性，ミダゾラム 1'-水酸化活性）を阻害せず，50%阻害濃度（IC_{50} 値）は 10 µmol/L 超（K_i 値：5 µmol/L 超）と推定された。また，ヒト肝ミクロソーム中の P450 分子種に対してタラゾパリブは時間依存的阻害作用を示さなかった（概要表 2.6.5.12A）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにタラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} である 21.0 ng/mL［0.055 µmol/L，非結合型として 0.014 µmol/L，PRP-001（C3441007）試験］に基づくと，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 および CYP3A4/5 を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15E，2.6.5.15F）。

7.2. ヒト肝細胞でのシトクロム P450 誘導

報告書番号 BMN673-[redacted]-003，概要表 2.6.5.12C

3 ロットの凍結ヒト肝細胞を用いて，CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 の mRNA 発現または酵素活性に対するタラゾパリブの誘導能を 0.003～10 µmol/L の範囲で評価した。陽性対照として CYP1A2 にはオメプラゾール（50 µmol/L），CYP2B6 にはフェノバルビタール（750 µmol/L），CYP3A4 にはリファンピシン（20 µmol/L）を用いた。一方，陰性対照としては，フルマゼニル（25 µmol/L）を用いた。

タラゾパリブで 3 日間処理したところ，10 µmol/L まで細胞毒性を示唆する肝細胞の形態変化および乳酸脱水素酵素（LDH）の放出はほとんど認められなかった。3 ロットの肝細胞のいずれにおいてもタラゾパリブは 3 µmol/L までこれらの分子種の mRNA 発現および酵素活性を誘導しなかった。10 µmol/L では CYP2B6 の mRNA 発現量が 3 ロット中 1 ロット（陽性対照の 7%）で 2 倍超に増加し，CYP3A4 の mRNA 発現量が 3 ロット中 2 ロット（陽性対照のそれぞれ 13%および 39%）での 2 倍超に増加したことから，in vitro でタラゾパリブがこれらの P450 分子種の誘導

薬となる可能性が示唆された。一方，タラゾパリブは検討したいずれのロットの肝細胞およびいずれの濃度においても，CYP1A2 の mRNA を誘導しなかった。なお，1 ロットの肝細胞で CYP3A4/5 活性が 2 倍超に増加したことを除き，10 µmol/L までタラゾパリブによる酵素活性の増加は認められなかった。

メカニズムに基づく静的薬物速度論モデルに 50%有効濃度（EC_{50}）および最大効果（E_{max}）のパラメータ推定値を組み込んだところ，タラゾパリブの臨床用量である 1 mg/日を投与した場合［ヒトの非結合型 C_{max}（0.014 µmol/L）］に CYP3A の基質であるミダゾラムの AUC は変化しないと予測された。また，酵素誘導が認められないタラゾパリブ濃度（3 µmol/L）は，ヒトの非結合型 C_{max}（0.014 µmol/L）の 200 倍超であった［PRP-001（C3441007）試験］。したがって，タラゾパリブがこれらの P450 分子種を誘導して臨床的に意義のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

7.3. ヒト肝ミクロソームでの UDP グルクロン酸転移酵素の阻害

報告書番号 PF-06944076_[redacted]_035822，概要表 2.6.5.12B，2.6.5.15G

ヒト肝ミクロソームを用いて，2%ウシ血清アルブミン（BSA）存在下または非存在下で UGT 分子種に対するタラゾパリブの阻害能を評価した。基質として，β-エストラジオール（UGT1A1），トリフルオロペラジン（UGT1A4），5-ヒドロキシトリプトフォール（UGT1A6），プロポフォール（UGT1A9），ジドブジン（UGT2B7）および S-オキサゼパム（UGT2B15）を用いた。

BSA の有無にかかわらず，タラゾパリブは検討した最高濃度である 10 µmol/L まで UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 および UGT2B15 を阻害しなかったため，IC_{50} 値は 10 µmol/L（K_i 値は 5 µmol/L）を上回ると推定された。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにタラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} である 21.0 ng/mL（0.055 µmol/L，非結合型として 0.014 µmol/L）に基づくと，評価した UGT 分子種を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15G）。

7.4. トランスポーターを介した阻害

7.4.1. 消化管排出トランスポーター阻害

報告書番号 PF-06944076_[redacted]_051609，概要表 2.6.5.15B，2.6.5.15C，2.6.5.15D

消化管トランスポーターである P-gp および BCRP に対するタラゾパリブの阻害能について，P-gp は単層 MDCK-MDR1 細胞および典型基質である[^{3}H]ジゴキシン（3 µCi/mL）を，BCRP は HEK293-BCRP 発現小胞および典型基質であるロスバスタチン（0.2 µmol/L）を用いて評価した。

タラゾパリブは検討した最高濃度である 30 µmol/L まで P-gp を阻害しなかったため，P-gp に対する IC_{50} 値は 30 µmol/L を上回ると推定された。一方，タラゾパリブは 30 µmol/L において BCRP を 43%阻害したものの，BCRP に対する IC_{50} 値は 30 µmol/L を上回ると推定された（概要表 2.6.5.15B）。

上記の in vitro 試験結果ならびにヒトにタラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} である 21.0 ng/mL（0.055 µmol/L，非結合型として 0.014 µmol/L）および 1 mg のタラゾパリブを投与したときの推定消化管内最高濃度（2.63 µmol/250 mL，10.5 µmol/L）に基づき，臨床で想定される濃度のタラゾパリブが全身または消化管での P-gp および BCRP を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15C，2.6.5.15D）。

7.4.2. 肝排出トランスポーター阻害

報告書番号 BMN673-[redacted]-070，概要表 2.6.5.15B，2.6.5.15C，2.6.5.15D

肝排出トランスポーターに対するタラゾパリブの阻害能について，BSEP を過剰発現させた Sf9 昆虫細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した。BSEP の典型基質および陽性対照としてそれぞれ[^{3}H]タウロコール酸塩（1 µmol/L）を用いて，1 µmol/L のタラゾパリブで評価した。

タウロコール酸塩輸送に対する 1 µmol/L のタラゾパリブでの阻害率は最高で 3%未満であったため，BSEP 阻害の IC_{50} 値は 1 µmol/L を上回ると推定された（概要表 2.6.5.15B）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにタラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} である 21.0 ng/mL（0.055 µmol/L，非結合型として 0.014 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度のタラゾパリブが BSEP を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15C，2.6.5.15D）。

7.4.3. 肝取り込みトランスポーター阻害

報告書番号 BMN673-[redacted]-070，概要表 2.6.5.15B，2.6.5.15C，2.6.5.15D

肝取り込みトランスポーターに対するタラゾパリブの阻害能を OATP1B1，OATP1B3 および OCT1 を発現させた MDCK-II 細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した。OATP1B1，OATP1B3，および OCT1 の基質として[^{3}H]エストラジオール-17-β-D-グルクロニド（2 µmol/L），[^{3}H]CCK-8（10 µmol/L）および[^{14}C]MPP+（10 µmol/L）を用いて，1 µmol/L のタラゾパリブで評価した。陽性対照として，OATP1B1 および OATP1B3 にはリファンピシン（100 µmol/L），ならびに OCT1 にはキニジン（100 µmol/L）を用いた。

OCT1，OATP1B1 および OATP1B3 を介した各プローブ基質の輸送に対する 1 µmol/L のタラゾパリブによる阻害率は 10%未満であったため，これらのトランスポーターに対する IC_{50} 値は 1 µmol/L 超と推定された（概要表 2.6.5.15B）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにタラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における肝臓入り口の血液中での推定最大阻害薬濃度$[I]_{in,max,u}$の推定値 0.023 µmol/L[a]に基づく

[a] $I_{in,max,u} = [f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + (F_a \times F_g \times k_a \times Dose/Q_H))]$

$f_{u,b}$（全血中における f_u）$= f_u/(C_b/C_p) = 0.248$（$f_u = 0.260$，$C_b/C_p = 1.05$，2.6.4.4 項）
$[I]_{max,b}$（ヒトに 1 mg 投与時の全血中 C_{max}）＝ 血漿中 $C_{max} \times C_b/C_p = 0.055 \times 1.05 = 0.058$ µmol/L
Dose（用量）= 1 mg/日 =2.63 µmol/日（タラゾパリブの分子量：380.35）
$k_a = 1.22$ 1/h，$F_a \times F_g$ は 1，Q_H（肝血流量）は 97 L/h とした

と，臨床で想定される濃度のタラゾパリブが OATP1B1，OATP1B3，および OCT1 を阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15C，2.6.5.15D）。

7.4.4. 腎トランスポーター阻害

報告書番号 BMN673-[redacted]-070，概要表 2.6.5.15B，2.6.5.15C，2.6.5.15D

腎トランスポーターに対するタラゾパリブの阻害能を OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE2-K を発現させた MDCK-II 細胞を用いた in vitro 輸送系で検討した。OAT1 および OAT3 の基質としてそれぞれパラアミノ馬尿酸の 2 µmol/L および 10 µmol/L，ならびに OCT2，MATE1 および MATE2-K の典型基質としてメトホルミン（10 µmol/L）を用いて，1 µmol/L のタラゾパリブで評価した。陽性対照として，OAT1 および OAT3 にはプロベネシド（100 µmol/L），OCT2 にはキニジン（100 µmol/L），ならびに MATE1 および MATE2-K にはシメチジン（10 µmol/L）を用いた。

1 µmol/L タラゾパリブの OAT1，OAT3，OCT2 および MATE1 を介した各プローブ基質の輸送に対する阻害率は 5%未満，MATE2-K を介した輸送に対する阻害率は 32%であったため，これらのトランスポーターに対する IC_{50} 値は 1 µmol/L を上回ると推定された（概要表 2.6.5.15B）。

上記の in vitro 試験結果およびヒトにタラゾパリブ 1 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における C_{max} である 21.0 ng/mL（0.055 µmol/L，非結合型として 0.014 µmol/L）に基づくと，臨床で想定される濃度のタラゾパリブがこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いと考えられた（概要表 2.6.5.15C，2.6.5.15D）。

7.5. トランスポーターの基質となる可能性

7.5.1. 消化管トランスポーターの基質となる可能性

タラゾパリブはヒトの P-gp および BCRP の基質となることが示唆されている（2.6.4.3.4.1 項）。しかしながら，非臨床試験で用いた動物種のバイオアベイラビリティは中等度から高度であり，ヒトでは 0.025 mg から 1 mg の範囲で用量比例的に曝露量が増加した［PRP-001（C3441007）試験］。尿中に回収された[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能（未変化体および代謝物）および糞中の[^{14}C]タラゾパリブ代謝物量に基づき，ヒトでの吸収率は高いと推定されることから，経口吸収に及ぼす影響はわずかであると考えられた（CSR MDV3800-03）。

7.5.2. 肝排出トランスポーターの基質となる可能性

報告書番号 BMN673-[redacted]-071，概要表 2.6.5.15A

BSEP 発現 Sf9 昆虫細胞から調製した小胞において，0.01，0.1 および 1 µmol/L のタラゾパリブを用いて，タラゾパリブが肝排出トランスポーターの基質となる可能性を検討した。タラゾパリブ 1 µmol/L においては，BSEP の阻害薬であるリファンピシン（300 µmol/L）の存在下および非存在下で評価した。陽性対照として，BSEP の基質である[^{3}H]タウロコール酸（1 µmol/L）を用いた。

蓄積比（ATP 存在下と非存在下での Sf9 膜小胞への総蓄積量の比）は 2 未満であったため，タラゾパリブは BSEP を介して排出されないことが示唆された。一方，陽性対照である[^{3}H]タウロ

コール酸の Sf9 膜小胞への蓄積比は 12.8 であり，リファンピシンの存在下でタラゾパリブの蓄積は 96%阻害されたため，試験系の妥当性が裏付けられた。

これらの結果から，in vitro においてタラゾパリブは BSEP の基質となる可能性は低いと考えられた。

7.5.3. 肝取り込みトランスポーターの基質となる可能性

報告書番号 BMN673-[redacted]-071，概要表 2.6.5.15A

OCT1，OATP1B1 および OATP1B3 を発現させた MDCK-II 細胞において，0.01，0.1 および 1 μmol/L のタラゾパリブを用いて，タラゾパリブが肝取り込みトランスポーターの基質となる可能性を検討した。タラゾパリブ 1 μmol/L においては，それぞれのトランスポーターの阻害薬であるキニジン（100 μmol/L：OCT1）またはリファンピシン（100 μmol/L：OATP1B1 および OATP1B3）の存在下および非存在下でタラゾパリブの取り込みを評価した。陽性対照として，OCT1 には[^{14}C]MPP+（10 μmol/L），OATP1B1 には[^{3}H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド（2 μmol/L）および OATP1B3 には[^{3}H]CCK-8（2 μmol/L）を用いた。

いずれのトランスポーターにおいても，蓄積比（トランスポーター発現 MDCKII 細胞および野生型 MDCKII 細胞での総蓄積量の比）は 2 未満であった。一方，陽性対照である[^{14}C]MPP+（10 μmol/L），[^{3}H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド（2 μmol/L）および [^{3}H]CCK-8（2 μmol/L）の蓄積比はそれぞれ 51，18 および 31 であり，OCT1，OATP1B1 および OATP1B3 の阻害薬によりタラゾパリブの蓄積はそれぞれ 48%，99%および 97%阻害されたため，試験系の妥当性が裏付けられた。

これらの結果から，in vitro においてタラゾパリブは OCT1，OATP1B1 および OATP1B3 の基質となる可能性は低いと考えられた。

7.5.4. 腎トランスポーターの基質となる可能性

報告書番号 BMN673-[redacted]-071，概要表 2.6.5.15A

ヒトのマスバランス試験の結果に基づくタラゾパリブの主な消失経路は未変化体の尿中排泄であった（2.6.4.6.3 項）。総腎クリアランス 3.81 L/h（CSR MDV3800-03）と受動的な腎クリアランス 1.95 L/h（非結合型分率から推定したタラゾパリブの糸球体濾過速度，$f_{u,p}$ × GFR = 0.26 × 7.5 L/h）の差から算出された腎分泌クリアランスは 1.86 L/h であった[6]。この腎分泌クリアランスの値は，ヒトに 1 mg/日を投与したときの定常状態における見かけの全身クリアランス（母集団 PK 解析に基づき 6.37 L/h）の約 29%であったことから，タラゾパリブは糸球体濾過および尿細管分泌を介して腎臓から排泄されることが示唆された。

OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE-2K を発現させた MDCK-II 細胞において，0.01，0.1 および 1 μmol/L のタラゾパリブを用いて，タラゾパリブがヒト腎トランスポーターの基質となる可能性を検討した。タラゾパリブ 1 μmol/L においては，それぞれのトランスポーターの阻害薬であるプロベネシド（100 μmol/L：OAT1，OAT3），キニジン（100 μmol/L：OCT1），シメチジン（10 μmol/L：MATE1，MATE-2K）の存在下および非存在下でタラゾパリブの取り込みを評価した。陽性対照として，OAT1 および OAT3 には[^{3}H] パラアミノ馬尿酸（それぞれ

2 および 10 μmol/L）ならびに OCT2，MATE1 および MATE2-K には[^{14}C]メトホルミン（10 μmol/L）を用いた。

いずれのトランスポーターにおいても，蓄積比（これらのトランスポーターを発現させた MDCK II 細胞への被験物質の総蓄積量と野生型 MDCK II 細胞への総蓄積量の比）は 2 未満であった。一方，陽性対照である[^{3}H] パラアミノ馬尿酸（2 μmol/L：OAT1，10 μmol/L：OAT3）の蓄積比はそれぞれ 58 および 3.8，ならびに [^{14}C]メトホルミン（10 μmol/L：OCT2，MATE1，MATE2-K）の蓄積比はそれぞれ 13，93 および 5.0 であり，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 または MATE2-K の阻害薬により蓄積はそれぞれ 88%，86%，67%，84%および 71%阻害されたため，試験系の妥当性が裏付けられた。

これらの結果から，in vitro においてタラゾパリブは腎トランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 および MATE-2K の基質となる可能性は低いと考えられた。

なお，タラゾパリブは P-gp および BCRP の基質となることが示されており（2.6.4.3.4.1 項），これらの排出トランスポーターは腎近位尿細管細胞の頂側膜に存在することから[7]，P-gp および BCRP がタラゾパリブの腎臓での能動分泌に寄与する可能性がある。

8. その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

9. 考察及び結論

タラゾパリブ単回投与後の血漿中濃度推移についてラットおよびイヌを用いて検討したところ，中等度から高い経口バイオアベイラビリティ，低度のクリアランスおよび中等度の V_{ss} が認められた。ラットおよびイヌを用いたトキシコキネティクス試験では，曝露量は用量の増加に伴い増加し，明確な性差は認められなかった。ラットおよびイヌへの反復経口投与により，タラゾパリブの血漿中濃度は 2 倍～5 倍に上昇した。

In vitro 試験およびマウスを用いた in vivo 試験から，タラゾパリブは P-gp および BCRP の基質となることが示されたが，ラット，イヌおよびヒトに経口投与したときのバイオアベイラビリティは中等度から高度と良好であり，タラゾパリブの消化管吸収は排出トランスポーターによる制限をほとんど受けないと考えられた。タラゾパリブをヒトに経口投与した後の尿中に排泄されるタラゾパリブ関連物質および糞中に排泄された代謝物の評価から，タラゾパリブの吸収は良好であると考えられた。

[^{14}C]タラゾパリブは有色ラットにおいて，ほとんどの組織および体液に広く分布することが示され，ラットの V_{ss} が中等度であることと符合していた。ブドウ膜では投与後 72 時間まで[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能の取り込みおよび滞留が認められたため，タラゾパリブはメラニンに結合することが示唆された。しかしながら，[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は投与後 168 時間までに眼のブドウ膜を含むすべての組織から完全に消失したことから，メラニンとの結合は可逆的であることが示された。ラットおよびマウスにおいてタラゾパリブの血液脳関門を介した中枢への移行はわずかであった。タラゾパリブの血漿蛋白結合率はマウスおよびラットで高く，イヌ，サルおよびヒトで中等度であった。タラゾパリブのラット，イヌおよびヒトの C_b/C_p から，ラットではタラゾパリブの血球移行はわずかであり，イヌおよびヒトではタラゾパリブが全血中で均等に分布することが示唆された。

In vitro でマウス，ラット，イヌまたはヒトの肝ミクロソームおよび肝細胞とインキュベートしたところ，タラゾパリブは代謝安定性を示した。In vivo では，ラットおよびイヌの血漿中でタラゾパリブは主に未変化体として存在し，ヒト血漿中では未変化体のみが検出された。ラットおよびイヌで[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能の大部分は未変化体として糞中排泄され，尿中排泄はわずかであった。一方，ヒトでは[^{14}C]タラゾパリブ由来放射能は主に未変化体として尿中排泄され，糞中排泄はわずかであった。酸化的代謝は軽微な消失経路であり，尿中および糞中で認められた数種類の微量酸化代謝物は，ラットまたはイヌとヒトで同様であった。ラットおよびヒトへの投与後に，タラゾパリブのキラル反転は認められなかった。

In vitro では，タラゾパリブが CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP3A4/5，UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9，UGT2B7 または UGT2B15 を介した代謝を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。また，タラゾパリブが CYP1A2，CYP2B6 および CYP3A4 を誘導する可能性は低いことが示された。

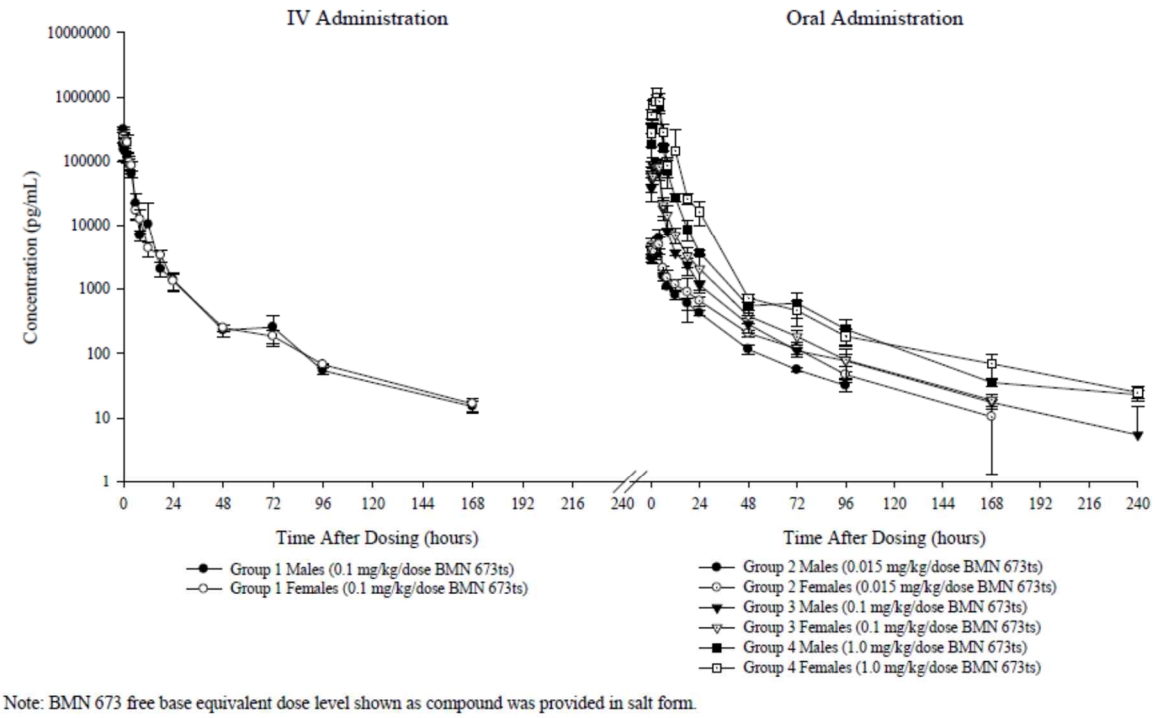
In vitro では，タラゾパリブは肝取り込みトランスポーター（OCT1，OATP1B1 および OATP1B3）または腎取り込みトランスポーター（OAT1，OAT3 および OCT2）の基質となる可能性は低いと考えられ，ヒトの肝細胞および腎細胞への膜透過は主として受動拡散によるものであることが示唆された。また，タラゾパリブは肝排出トランスポーターである BSEP または

腎排出トランスポーターである MATE1 および MATE-2K の基質となる可能性は低いと考えられた。

In vitro では，タラゾパリブは P-gp，BCRP，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OATP1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2-K および BSEP の阻害を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示された。

10. 図表

図は，本文中の該当箇所に記載し，試験報告書を出典とする図は本項に記載した。表は，本文中の該当箇所または薬物動態試験概要表（2.6.5 項）に記載し，概要表を参照する場合は，参照箇所を本文中に示した。



Note: BMN 673 free base equivalent dose level shown as compound was provided in salt form.

Figure 5.　雌雄ラットにタラゾパリブを単回投与したときの血漿中タラゾパリブ濃度推移（n=3/時点）

（出典：報告書番号BMN673-[redacted]-072）

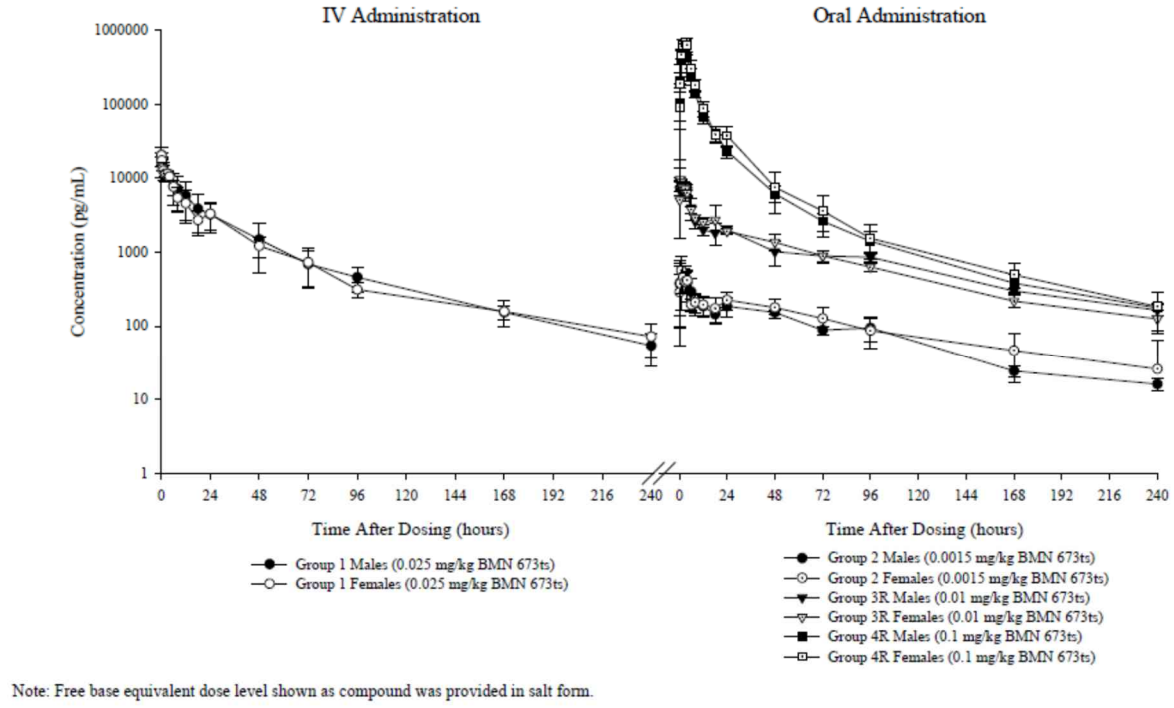


Figure 6.　雌雄イヌにタラゾパリブを単回投与したときの血漿中タラゾパリブ濃度推移（n=3）

（出典：報告書番号BMN673-[redacted]-073）

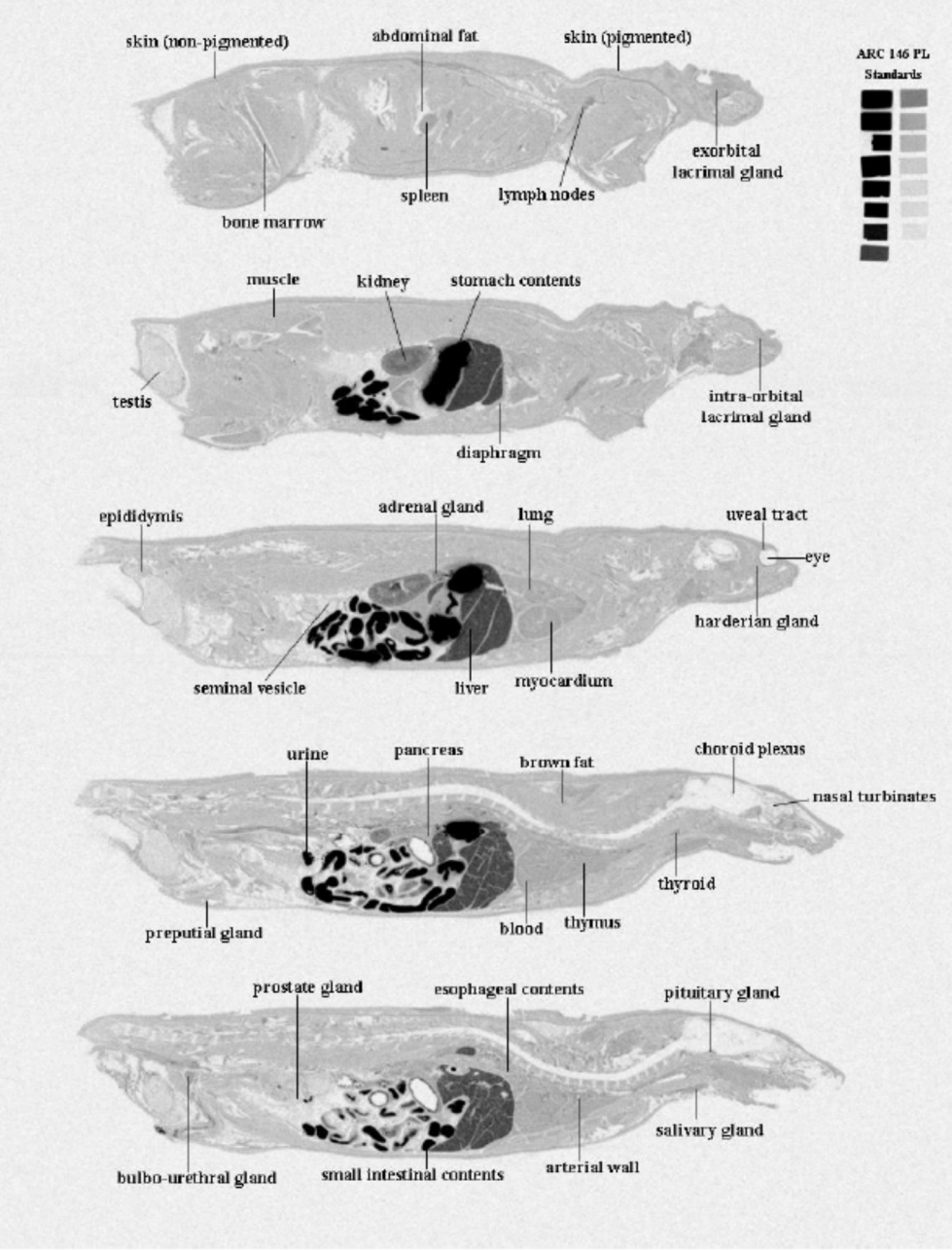


Figure 7.　雄Long-Evansラットに[^{14}C]タラゾパリブ 3 mg/kgを単回経口投与したときの組織分布（投与後1時間）

（出典：報告書番号 BMN673-[redacted]-069）

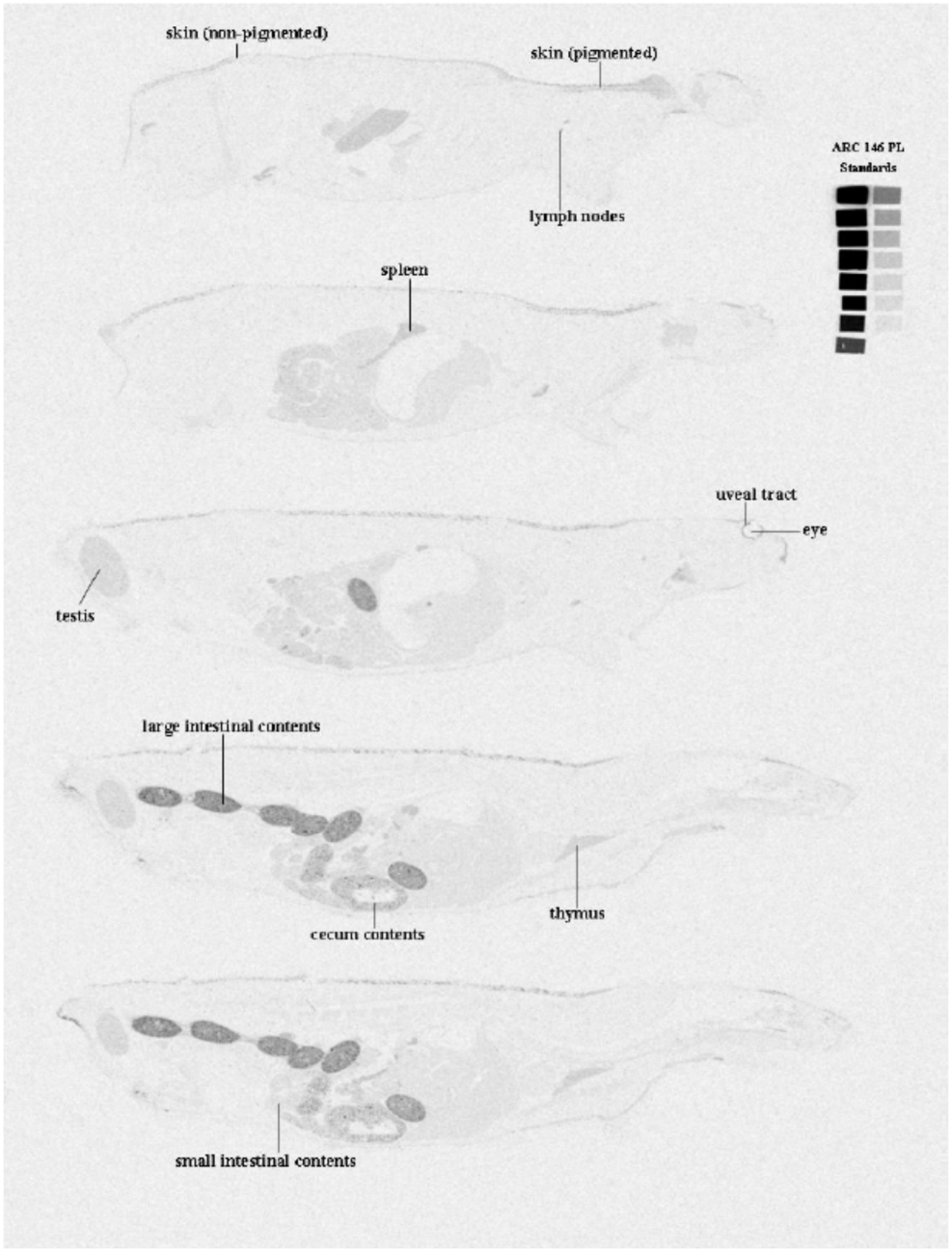


Figure 8.　雄Long-Evansラットに[^{14}C]タラゾパリブ 3 mg/kgを単回経口投与したときの組織分布（投与後24時間）

（出典：報告書番号 BMN673-[redacted]-069）

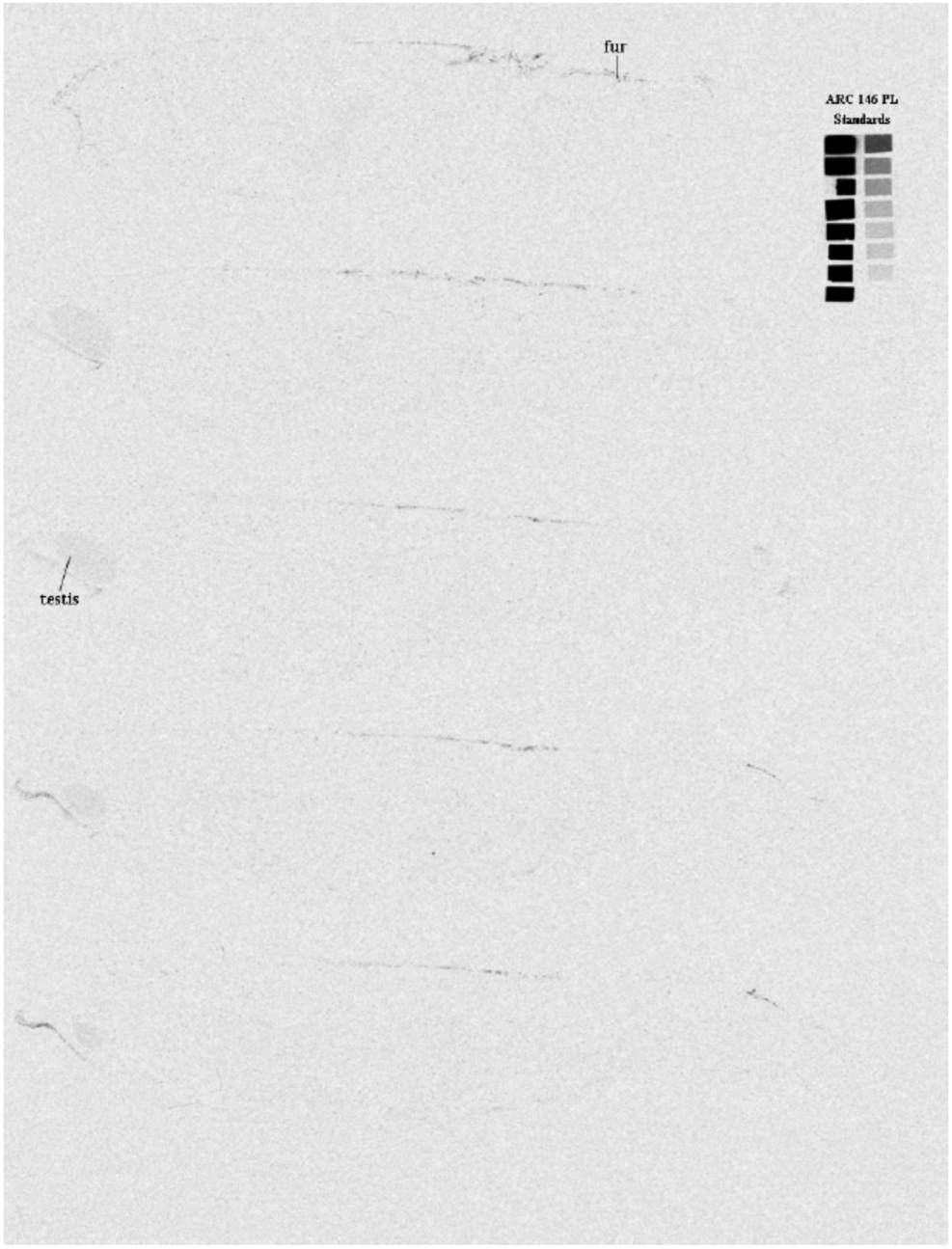


Figure 9.　雄Long-Evansラットに[^{14}C]タラゾパリブ 3 mg/kgを単回経口投与したときの組織分布（投与後168時間）

（出典：報告書番号 BMN673-[redacted]-069）

11. 参考文献

[1] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

[2] Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, et al. Prediction of Drug Transfer into Milk Considering Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport. Pharm Res. 2015;32(8):2527-37.

[3] 厚生労働省「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号

[4] In Vitro Drug Interaction Studies. Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-mediated Drug Interactions. In: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration;2017

[5] Guideline on the investigation of drug interactions. In: European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2, 21 June 2012.

[6] US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). In vitro metabolism and transporter mediated drug-drug interaction studies. In: Draft guidance. Guidance for industry. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2017: 45 pages.

[7] Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, et al. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9(3):215-36.

TABLE OF CONTENTS

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW 3
2.6.5.2A. OVERALL SUMMARY OF TALAZOPARIB NON-CLINICAL ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS 8
2.6.5.2B. SUMMARY OF TALAZOPARIB NON-CLINICAL ANALYTICAL RAT AND DOG METHOD VALIDATION PARAMETERS 9
2.6.5.2C. SUMMARY OF TALAZOPARIB NON-CLINICAL PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES WITH ASSOCIATED BIOANALYTICAL AND/OR ANALYTICAL METHODS 10
2.6.5.3A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RATS AFTER A SINGLE DOSE 12
2.6.5.3B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RATS AFTER A SINGLE DOSE 13
2.6.5.3C. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE 14
2.6.5.3D. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE 15
2.6.5.3E. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE 16
2.6.5.4. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN MICE AFTER REPEAT DOSING 17
2.6.5.5A. PHARMACOKINETICS: BRAIN DISTRIBUTION IN MICE 18
2.6.5.5B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION 19
2.6.5.5C. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION 22
2.6.5.5D. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN RATS 25
2.6.5.5E. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN DOGS 26
2.6.5.5F. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN HUMANS 28
2.6.5.6. PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING 30
2.6.5.9A. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN RATS 31
2.6.5.9B. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN DOGS 32
2.6.5.9C. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN HUMAN VOLUNTEERS 33
2.6.5.10. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO 34
2.6.5.11A. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS ACROSS SPECIES 35
2.6.5.11B. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (CIRCULATING METABOLITES) 36
2.6.5.11C. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (EXCRETORY METABOLITES) 37
2.6.5.11D. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (IN VITRO METABOLISM) 38
2.6.5.12A. PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES 39
2.6.5.12B. PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES 40
2.6.5.12C. PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES 41
2.6.5.13A. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN RAT 42
2.6.5.13B. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN DOG 43

2.6.5.13C. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN HUMAN 45
2.6.5.14A. PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO RAT BILE 47
2.6.5.14B. PHARMACOKINETICS: IN VITRO EXCRETION INTO BILE 48
2.6.5.15A. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER SUBSTRATE 49
2.6.5.15B. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION 50
2.6.5.15C. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: FDA 51
2.6.5.15D. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: EMA 53
2.6.5.15E. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, FDA 54
2.6.5.15F. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, EMA 55
2.6.5.15G. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, UGT INHIBITION, EMA 56

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Talazoparib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Analytical Methods and Validation Reports				
Method Validation Reports	Rat	NA	[redacted][a]	8225814 / BMN673-[redacted]-047
	Dog	NA	[redacted][a]	8225815 / BMN673-[redacted]-057
Absorption				
In Vitro Absorption				
Talazoparib Permeability and Efflux	Caco-2 cell monolayers	In Vitro (10 µM)	[redacted][d]	BMN673-[redacted]-101
In Vivo Absorption and Pharmacokinetics				
Single-Dose Talazoparib PK/Bioavailability	Male Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (10 mg/kg) Intravenous (5 mg/kg)	[redacted][g]	BMN673-[redacted]-012
Single-Dose Talazoparib PK/Bioavailability	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.015, 0.1, 1 mg/kg) Intravenous (0.1 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-072
Single-Dose Talazoparib PK/Bioavailability	Male Dogs, (Beagle)	Oral (0.1 mg/kg) Intravenous (0.025 mg/kg)	[redacted][n]	BMN673-[redacted]-010
Single-Dose Talazoparib PK/Bioavailability	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.0015, 0.01, 0.1 mg/kg), Intravenous (0.025 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-073
Single-Dose Talazoparib PK/Capsule Comparison	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral Capsule vs Suspension (0.25 vs 0.167 mg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-082

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Talazoparib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Repeated Dose Toxicokinetics				
14-Day Oral Talazoparib PK Study	Male (BALB/c mice)	Oral (0.33 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-0100-[redacted]-001
14-Day Oral Talazoparib Toxicity Study	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.1, 0.3, and 1 mg/kg/day)	[redacted][b]	VQZ00001 / BMN673-[redacted]-025
28-Day Oral Talazoparib Toxicity Study with 28-Day Recovery	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.005, 0.015, and 0.05 mg/kg/day)	[redacted][a]	8227533 / BMN673-[redacted]-048
5-Day Oral Talazoparib Toxicity Study with 28-Day Recovery	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.3, 1, and 3 mg/kg/day)	[redacted][a]	8227540 / BMN673-[redacted]-050
91-Day (13-Week) Oral Talazoparib Toxicity Study with 28-Day Recovery	Male and Female Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.005, 0.015, and 0.05 → 0.04 mg/kg/day)	[redacted][a]	8279299 / BMN673-[redacted]-002
14-Day Oral Talazoparib Toxicity Study	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.01, 0.03 and 0.1 mg/kg/day)	[redacted][b]	VQZ00002 / BMN673-[redacted]-026
28-Day Oral Talazoparib Toxicity Study with 29-Day Recovery	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.0005, 0.0015, 0.005 and 0.01 mg/kg/day)	[redacted][a]	8227532 / BMN673-[redacted]-049
5-Day Oral Talazoparib Toxicity Study with 28-Day Recovery	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.003, 0.01, 0.03 and 0.1 mg/kg/day)	[redacted][a]	8227539 / BMN673-[redacted]-051
91-Day (13-Week) Oral Talazoparib Toxicity Study with 28-Day Recovery	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.0015, 0.005 and 0.01 mg/kg/day)	[redacted][a]	8279298 / BMN673-[redacted]-001
Reproductive Toxicity				
Oral Embryo-Fetal Development (GD17) of Talazoparib	Female Gravid Rats, (Sprague-Dawley)	Oral (0.015, 0.05 and 0.15 mg/kg/day)	[redacted][c]	20074799 / MDV3800P006
Other Toxicity				
Multi-Dose Talazoparib Phototoxicity Study	Pigmented Female Rats (Long-Evans)	Oral (0.015, 0.05 mg/kg)	[redacted][b, c]	20116618 / [redacted]LJ041

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Talazoparib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Distribution				
Plasma Protein Binding Talazoparib	Human Plasma	In Vitro (1 µM)	[redacted][h]	BMN673-[redacted]-019
Plasma Protein Binding Talazoparib	Mouse, Rat, Dog Monkey and Human Plasma	In Vitro (0.01, 0.1 and 1 µM)	[redacted][f]	MDV3800P005
Blood to Plasma Distribution of Talazoparib	Male and Female Rat (Sprague-Dawley)	Oral (3 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-069
Blood to Plasma Distribution of Talazoparib	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.1 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-070
Blood to Plasma Distribution of Talazoparib	Female Patients with Solid Tumors	Oral (1 mg, 100 µCi)	[redacted][i]	MDV3800-03
Single-Dose Plasma and Brain Concentrations of Talazoparib	Male Mdr1a/b-Bcrp and FVB Wild-Type Mice	Oral (0.5 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-043
Tissue Distribution (WBAL) of [^{14}C] Talazoparib	Male Rats (Sprague-Dawley and Long-Evans)	Oral (3 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-069
Metabolism				
In Vivo Metabolism				
Disposition and Metabolite Identification of [^{14}C]Talazoparib	Male and Female Rat (Sprague-Dawley)	Oral (3 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-088
Disposition and Metabolite Identification of [^{14}C]Talazoparib	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.1 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-089
Disposition and Metabolite Identification of [^{14}C]Talazoparib	Female Human Patients with Solid Tumors	Oral (1 mg, 100 µCi)	[redacted][i]/[redacted][j]	MDV3800-03
In Vitro Metabolism				
Talazoparib Metabolic stability	Rat, Dog, and Human Liver Microsomes	In Vitro (1 µM)	[redacted][h]	BMN673-[redacted]-013 and BMN673-[redacted]-015
[^{14}C]Talazoparib Metabolite Identification	Mouse, Rat, Dog, and Human Hepatocytes	In Vitro (1 and 10 µM)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-083

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Talazoparib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Excretion				
Hepatocyte Uptake and Biliary Clearance of Talazoparib	Rat, Dog and Human Sandwich-cultured Hepatocytes	In Vitro (0.001, 0.01, 0.1, and 1 µM)	[redacted][k]	BMN673-[redacted]-004
Excretion of [^{14}C]Talazoparib in Urine, Bile and Feces	Male and Female Rat (Sprague-Dawley)	Oral (3 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-069
Excretion of [^{14}C]Talazoparib in Urine and Feces	Male and Female Dogs, (Beagle)	Oral (0.1 mg/kg)	[redacted][a]	BMN673-[redacted]-070
Excretion of [^{14}C]Talazoparib in Urine and Feces	Female Human Patients with Solid Tumors	Oral (1 mg, 100 µCi)	[redacted][i]	MDV3800-03
Pharmacokinetic Drug Interactions				
CYP-and UGT Mediated Interactions				
CYP Enzyme Inhibition with Talazoparib	Human Liver Microsomes	In Vitro (0.01 to 10 µM)	[redacted][l]	BMN673-[redacted]-004
UGT Enzyme Inhibition with Talazoparib	Human Liver Microsomes	In Vitro (0.1 to 10 µM)	Pfizer[m]	PF-06944076_[redacted]_035822
CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 Induction with Talazoparib	Cryopreserved Human Hepatocytes	In Vitro (0.003 to 10 µM)	[redacted][l]	BMN673-[redacted]-003
Transporter-Mediated Interactions				
Talazoparib Interaction with human P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 and MATE2-K	Transfected MDCK II Cells, Caco-2 Cells, BSEP-Sf9 Vesicles	In Vitro (0.01, 0.1 and 1 µM)	[redacted][e]	BMN673-[redacted]-071
Talazoparib Inhibition of human P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 and MATE2-K Transport	Transfected MDCK II Cells, Caco-2 Cells, BSEP-Sf9 Vesicles	In Vitro (1 µM)	[redacted][e]	BMN673-[redacted]-070
Talazoparib Permeability Assessment	Transfected MDCK cells	In Vitro (1 µM)	[redacted][f]	MDV3800P004

2.6.5.1. PHARMACOKINETICS OVERVIEW

Test Article: Talazoparib

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Report Number
Talazoparib Inhibition of BCRP and MDR1	Transfected HEK293-BCRP Vesicles, MDCK-MDR1 Cells	In Vitro (0.014-30 µM)	Pfizer[m]	PF-06944076_[redacted]_051609

BA = Bioanalytical; BCRP = Breast cancer resistance protein (ABCG2); BSEP = Bile-salt export pump; Caco-2 = Human colon carcinoma cell line; CYP = Cytochrome P450; FVB = Friend virus-B transgenic mouse; GD = Gestation day; HEK= human embryonic kidney cells; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; NA = Not applicable; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; PGRD = Pfizer Global Research and Development; Sf9 = *Spodoptera frugiperda* 9 ovarian cells; UGT = Uridine diphospahte-glucuronosyltransferase; WBAL = Whole body autoradioluminography.

a. [redacted].
b. [redacted].
c. [redacted].
d. [redacted], China.
e. [redacted].
f. [redacted].
g. [redacted], China.
h. [redacted], China.
i. [redacted], The Netherlands (Clinical phase for Study MDV3800-03)
j. [redacted]. (Metabolite Profiling and ID for Study MDV3800-03)
k. [redacted].
l. [redacted].
m. Pfizer, Groton, CT
n. [redacted].

2.6.5.2A. OVERALL SUMMARY OF TALAZOPARIB NON-CLINICAL ANALYTICAL METHOD VALIDATION REPORTS

Test Article: Talazoparib

Species	Report Number	Report Approval Date	Type of Analytical Method	Matrix/ Anticoagulant	Range (pg/mL)	Comments
Rat	8225814	[redacted]20[redacted]	LC/MS/MS	Plasma/Na Heparin	10 to 10000	Method Validation
Rat	8225814 Addendum 1	[redacted]20[redacted]	LC/MS/MS	Plasma/Na Heparin	10 to 10000	Extended stability
Rat	8225814 Addendum 2	[redacted]20[redacted]	LC/MS/MS	Plasma/Na Heparin	10 to 10000	Hemolysis assessment
Rat	8225814 Addendum 3	[redacted]20[redacted]	LC/MS/MS	Plasma/K_2EDTA	10 to 10000	Partial validation with K_2EDTA
Dog	8225815	[redacted]20[redacted]	LC/MS/MS	Plasma/Na Heparin	5 to 5000	Method Validation
Dog	8225815 Addendum 1	[redacted]20[redacted]	LC/MS/MS	Plasma/Na Heparin	5 to 5000	Extended stability

K_2EDTA = Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; Na = Sodium.

2.6.5.2B. SUMMARY OF TALAZOPARIB NON-CLINICAL ANALYTICAL RAT AND DOG METHOD VALIDATION PARAMETERS

Test Article: Talazoparib

Validation Report Number	8225814	8225814 Add 1	8225814 Add 2	8225814 Add 3	8225815	8225815 Add 1
Species	Rat	Rat	Rat	Rat	Dog	Dog
Sample	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Method	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
Range of Quantitation (pg/mL) [LLOQ-ULOQ]	10 to 10000	10 to 10000	10 to 10000	10 to 10000	5 to 5000	5 to 5000
QC Nominal Concentrations (pg/mL)	30, 500, and 7500	30 and 7500	30, 500, and 7500	10, 30, 500, and 7500	15, 250, and 3750	15, 250, and 3750
Dilution QC Nominal Concentration (pg/mL)	50000	---	50000	---	25000	25000
Inter-day Precision Range (%CV)	3.5 to 8.8[a]	1.8 to 5.8[a,b]	1.8 to 4.6[a,b]	5.1 to 16.1	2.5 to 4.8[a]	0-11.4[a,b]
Inter-day Accuracy Range (% Bias)	92.0 to 101.2[a,b]	87.3 to 95.9[a,b]	97.3 to 98.2 [a,b]	-8.7 to 1.0	90.4 to 94.7[a,c]	90.7 to 102.9[a,b]
LTS (at -10 to -30ºC)	---	127-131 days[d]	---	---	---	120 days
LTS (at -60 to -80ºC)	---	127-131 days[e]	---	---	---	120 days

Add = Addendum; CV = Coefficient of variation (also reported as relative standard deviation [RSD]); LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LLOQ = Lower limit of quantitation; LTS = Long-term stability; QC = Quality control; ULOQ = Upper limit of quantitation; --- = Data not applicable or not available

a. Determined from QC samples.

b. Represents intra-run data.

c. Determined from low and high QCs.

d. Long term stability at -10 to -30ºC for 127 days (LQC %RSD; 5.3, %Accuracy 86.3), and 131-days (HQC; %RSD 1.5, %Accuracy 96.1).

e. Long term stability at -60 to -80ºC was 127 days (LQC %RSD; 5.8, %Accuracy 87.3), and 131-days (HQC; %RSD 1.8, %Accuracy 95.9).

2.6.5.2C. SUMMARY OF TALAZOPARIB NON-CLINICAL PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES WITH ASSOCIATED BIOANALYTICAL AND/OR ANALYTICAL METHODS

Test Article: Talazoparib

Study Description (Study Number) Report Number	Analytical Method Report Number	Type of Analytical Method	Matrix	Quantitation Range (ng/mL)	Regulatory Status
Mouse					
Single-Dose Brain Penetration, BMN673-[redacted]-043	BAS-FCR-[redacted]-014	LC/MS/MS	Plasma/brain	0.2–200 (plasma)/0.005 to 5 (brain)	Characterized Assay
Repeat-Dose, BioMarin-0100-[redacted]-001	BAS-FR-[redacted]-008	LC/MS/MS	Plasma	0.2 to 500	Characterized Assay
C[redacted]-356/[redacted]S-[redacted]22	[redacted]	LC/MS/MS	Plasma	0.025 to 25	Characterized Assay
C[redacted]-356/[redacted]S-[redacted]23		LC/MS/MS	Plasma	0.025 to 25	Characterized Assay
C[redacted]-356/[redacted]S-[redacted]24		LC/MS/MS	Plasma	0.025 to 25	Characterized Assay
C[redacted]-356/[redacted]S-[redacted]25		LC/MS/MS	Plasma	0.025 to 25	Characterized Assay
C[redacted]-356/[redacted]S-[redacted]26		LC/MS/MS	Plasma	0.025 to 25	Characterized Assay
Rat					
Single-Dose PK, BMN673-[redacted]-012	PK-LT673-[redacted][a]	LC/MS/MS	Plasma	5 to 5000	Characterized Assay
Single-Dose PK/Bioavailability, BMN673-[redacted]-072	8225814	LC/MS/MS	Plasma	0.010 to 10	Validated Method
5-Day Oral, 8227540	8225814	LC/MS/MS	Plasma	0.010 to 10	Validated Method
5 and 14 Day Oral Range-Finding, VQZ00001	NA[b]	LC/MS/MS	Plasma	0.5 to 500	Characterized Assay
28-Day Oral, 8227533	8225814	LC/MS/MS	Plasma	0.010 to 10	Validated Method
13-Week Oral, 8279299	8225814	LC/MS/MS	Plasma	0.010 to 10	Validated Method
Single-Dose Phototoxicity, 20116618	8225814	LC/MS/MS	Plasma	0.010 to 10	Validated Method
17-Day Oral Embryo-Fetal Development, 20074799	8225814	LC/MS/MS	Plasma	0.010 to 10	Validated Method

2.6.5.2C. SUMMARY OF TALAZOPARIB NON-CLINICAL PHARMACOKINETIC AND TOXICOKINETIC STUDIES WITH ASSOCIATED BIOANALYTICAL AND/OR ANALYTICAL METHODS (CONTINUED)

Test Article: Talazoparib

Study Description (Study Number) Report Number	Analytical Method Report Number	Type of Analytical Method	Matrix	Quantitation Range (ng/mL)	Regulatory Status
Dog					
Single-Dose PK, BMN673-[redacted]-010	BAS-FR-[redacted]-011	LC/MS/MS	Plasma	0.05 to 250	Characterized Assay
Single-Dose PK/Bioavailability, BMN673-[redacted]-073	8225815	LC/MS/MS	Plasma	0.005 to 5	Validated Method
Single-Dose PK/Capsule BMN673-[redacted]-082	8225815	LC/MS/MS	Plasma	0.005 to 5	Validated Method
5-Day Oral, 8227539	8225815	LC/MS/MS	Plasma	0.005 to 5	Validated Method
14-Day Oral Range-Finding, VQZ00002	NA[c]	LC/MS/MS	Plasma	0.5 to 500	Characterized Assay
28-Day Repeat Dose Oral, 8227532	8225815	LC/MS/MS	Plasma	0.005 to 5	Validated Method
13-Week Repeat Dose Oral, 8279298	8225815	LC/MS/MS	Plasma	0.005 to 5	Validated Method

LC-MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; NA = Not available; PK = Pharmacokinetic; TK = Toxicokinetics.
a. Method located in study report (BMN673-[redacted]-012), note this is a chiral LC-MS/MS method to analyze [8S, 9R]-talazoparib (LT673) and its [8R, 9S]-enantiomer PF-07052027 (LT674)
b. Method located in study report (VQZ00001 / BMN673-[redacted]-025)
c. Method located in study report (VQZ00002 / BMN673-[redacted]-026)

2.6.5.3A. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RATS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Talazoparib

Report Number(s)		BMN673-[redacted]-012	
Species (Strain)		Rat (Sprague-Dawley)	
Sex/Number of Animals	M/3	M/3	M/3
Feeding Condition		Fasted	
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water	DMAc: Solutol:PBS 10:5:85[a]	DMAc: Solutol:PBS 10:5:85 [a]
Sample		Plasma	
Assay for Talazoparib		Chiral LC-MS/MS[b]	
Method of Administration	Oral	Oral	IV
Dose (mg/kg)[c]	10	10	5
Mean Talazoparib ([8S, 9R]-enantiomer) PK Parameters:			
C_{max} (ng/mL)	2796	7948	19222
T_{max} (h)	6.0	0.667	0.083
AUC_{inf} (ng•h/mL)	40519	56135	50333
AUC_{last} (ng•h/mL)	40402	55070	50305
CL (mL/h/kg)	NR	NR	NR
V_{ss} (mL/kg)	NR	NR	NR
$t_{½}$ (h)	3.15	3.53	2.25
F (%)[d]	40.2	54.7	NA
Mean PF-07052027 ([8R, 9S]-enantiomer) PK Parameters:			
C_{max} (ng/mL)	BLQ	BLQ	BLQ
T_{max} (h)	NA	NA	NA
AUC_{inf} (ng•h/mL)	BLQ	BLQ	BLQ
AUC_{last} (ng•h/mL)	BLQ	BLQ	BLQ

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; BLQ = below the limit of quantitation for PF-07052027 (5 ng/mL); CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F (%) = Bioavailability; h = Hour; IV = Intravenous; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not applicable; NR = Not Reported; PK = Pharmacokinetic; $t_{½}$ = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. Dimethylacetamide (DMAc): polyethoxylated castor oil (Solutol HS15): phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) 10:5:85 (v/v/v) solution.
b. Qualified Chiral HPLC-MS/MS separation of [8S, 9R]-talazoparib (LT673) and its [8R, 9S]-enantiomer, PF-07052027 (LT674).
c. Lot number not reported, unknown if free base or salt form was dosed.
d. F (%) = ([AUC(Oral) × Dose(IV)] / [AUC(IV) × Dose(Oral)]) × 100.

2.6.5.3B. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN RATS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Talazoparib

Report Number(s)	BMN673-[redacted]-072							
Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)							
Sex/Number of Animals	M/12	F/12	M/12	F/12	M/12	F/12	M/12	F/12
Feeding Condition	Fasted							
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water						DMAc: Solutol:PBS 10:5:85[a]	
Sample	Plasma							
Assay for Talazoparib	LC-MS/MS[b]							
Method of Administration	Oral						IV	
Dose (mg/kg)[c]	0.015	0.015	0.1	0.1	1.0	1.0	0.1	0.1
Mean Talazoparib PK Parameters:								
C_{max} (ng/mL)	6.35	4.92	89.6	88.0	894	1154	312[d]	250[d]
T_{max} (h)	4.0	4.0	3.0	2.0	3.0	3.0	0.083	0.083
AUC_{inf} (ng•h/mL)	48.0	62.3	490	569	4039	6106	753	833
AUC_{last} (ng•h/mL)	46.9[e]	61.9[f]	490[g]	568[f]	4038[g]	6105[g]	752[f]	832[f]
CL (mL/h/kg)	312	241	204	176	248	164	133	120
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	700	586
$t_{½}$ (h)	25.6	27.7	37.9	28.0	36.8	49.6	21.6	29.7
F (%)[h]	42.6	49.9	65.1	68.3	53.7	73.3	NA	NA

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; F (%) = Bioavailability; h = Hour; IV = Intravenous; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not applicable; PK = Pharmacokinetic; $t_{½}$ = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. Dimethylacetamide (DMAc): polyethoxylated castor oil (Solutol HS15): phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) 10:5:85 (v/v/v) solution.

b. Validated BA method 8225814 in Sodium-heparin rat plasma.

c. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

d. C_{5min} = Plasma concentration at 5 minutes post administration.

e. AUC_{96}.

f. AUC_{168}.

g. AUC_{240}.

h. F (%) = ([AUC(Oral) × Dose(IV)] / [AUC(IV) × Dose(Oral)]) × 100.

2.6.5.3C. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Talazoparib

Report Number(s)		BMN673-[redacted]-010	
Species (Strain)		Dog (Beagle)	
Sex/Number of Animals	M/3	M/3	M/3
Feeding Condition		Fasted	
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water	0.5% CMC in water	DMAc: Solutol:PBS 10:5:85[a]
Sample		Plasma	
Assay for Talazoparib		LC-MS/MS[b]	
Method of Administration	Oral	Oral	IV
Dose (mg/kg)[c]	0.1	0.1	0.025
Drug Product	Free Base	Tosylated salt	Tosylated salt
Mean Talazoparib PK Parameters:			
C_{max} (ng/mL)	72.2	68.0	18.9
T_{max} (h)	2.0	4.0	NA
AUC_{inf} (ng•h/mL)	629	611	135
AUC_{last} (ng•h/mL)	619	600	129
CL (mL/h/kg)	NA	NA	198
V_{ss} (mL/kg)	NR	NR	NR
$t_{½}$ (h)	17.9	24.4	26.7
F (%)[d]	121	119	NA

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F (%) = Bioavailability; h = Hour; IV = Intravenous; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not applicable; NR = Not Reported; PK = Pharmacokinetic; $t_{½}$ = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. Dimethylacetamide (DMAc): polyethoxylated castor oil (Solutol HS15): phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) 10:5:85 (v/v/v) solution.

b. Concentrations of talazoparib were measured by a qualified bioanalytical LC-MS/MS assay.

c. Dose levels are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base when the tosylated salt was dosed (0.1 mg/kg PO and 0.025 mg/kg IV).

d. F (%) = ([AUC(Oral) × Dose(IV)] / [AUC(IV) × Dose(Oral)]) × 100.

Note: The purpose of this study was to compare the PK following an oral dose of either the free base or tosylated salt form of the drug product. The definitive PK of the dog is reported in Study BMN673-[redacted]-073.

2.6.5.3D. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Talazoparib

Report Number(s)	BMN673-[redacted]-073							
Species (Strain)	Dog (Beagle)							
Sex/Number of Animals	M/3	F/3	M/3	F/3	M/3	F/3	M/3	F/3
Feeding Condition	Fasted							
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water						DMAc: Solutol:PBS 10:5:85[a]	
Sample	Plasma							
Assay for Talazoparib	LC-MS/MS[b]							
Method of Administration	Oral						IV	
Dose (mg/kg)[c]	0.0015	0.0015	0.01	0.01	0.1	0.1	0.025	0.025
Mean Talazoparib PK Parameters:								
C_{max} (ng/mL)	0.182	0.227	2.51	2.21	54.9	76.0	20.4[d]	20.6
T_{max} (h)	1.1	1.2	0.58	0.83	3.3	3.0	0.083	0.139
AUC_{inf} (ng•h/mL)	10.3	13.5	72.0	68.7	590	746	289	260
AUC_{last} (ng•h/mL)[e]	9.23	10.7	64.9	63.4	584	740	285	255
CL (mL/h/kg)	147	127	140	147	170	135	96.3	96.9
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3543	3835
$t_{½}$ (h)	72.9	89.3	69.7	65.2	54.5	58.0	45.7	51.3
F (%)[f]	59.6	86.7	62.4	66.1	51.1	71.8	NA	NA

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; F (%) = Bioavailability; h = Hour; IV = Intravenous; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not applicable; ND = Not Determined; PK = Pharmacokinetic; $t_{½}$ = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. Dimethylacetamide (DMAc): polyethoxylated castor oil (Solutol HS15): phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4) 10:5:85 (v/v/v) solution

b. Validated BA method 8225815 in Sodium-heparin dog plasma.

c. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

d. C_{5min} = Plasma concentration at 5 minutes post administration.

e. AUC_{240}.

f. F (%) = ([AUC(Oral) × Dose(IV)] / [AUC(IV) × Dose(Oral)]) × 100.

2.6.5.3E. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN DOGS AFTER A SINGLE DOSE

Test Article: Talazoparib

Report Number(s)	BMN673-[redacted]-082			
Species (Strain)	Dog (Beagle)			
Sex/Number of Animals	M/3	F/3	M/3	F/3
Feeding Condition	Fasted			
Vehicle/Formulation	Powder in a white opaque capsules (Size 0)		0.5% CMC in water	
Sample	Plasma			
Assay for Talazoparib	LC-MS/MS[a]			
Method of Administration	Oral			
Dose (mg/animal)[b]	0.250	0.250	0.167	0.167
Mean Talazoparib PK Parameters:				
C_{max} (ng/mL)	14.2	12.1	6.35	3.70
T_{max} (h)	2.25	1.83	0.92	1.67
AUC_{inf} (ng•h/mL)	256	248	89.9	77.3
AUC_{last} (ng•h/mL)[c]	248	235	84.7	73.0
CL/F (mL/h/kg)	994	1026	1915	2161
V_{ss} (mL/kg)	NA	NA	NA	NA
$t_{½}$ (h)	60.7	61.9	62.8	61.2
$F_{relative}$ (%)[d]	185	212	NA	NA

AUC_{inf} = Area under concentration-time curve from time zero to infinity postdose; AUC_{last} = Area under concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; CL = Systemic plasma clearance; C_{max} = Peak plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; F (%) = Bioavailability; h = Hour; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not applicable; PK = Pharmacokinetic; $t_{½}$ = Apparent terminal elimination half-life; T_{max} = Time to reach C_{max}; V_{ss} = Apparent volume of distribution at steady state.

a. Validated BA method 8225815 in Sodium-heparin dog plasma.

b. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

c. AUC_{240}.

d. $F_{relative}$ Relative dose normalized bioavailability, calculated as $AUC_{capsule}/AUC_{suspension}$ x $Dose_{suspension}$ / $Dose_{capsule}$ x100.

2.6.5.4. PHARMACOKINETICS: ABSORPTION IN MICE AFTER REPEAT DOSING

Test Article: Talazoparib

Report Number(s):	BioMarin 0100-[redacted]-001	
Species (Strain)	Mice (BALB/c)	
Sex/Number of Animals	M/6	
Feeding Condition	Fed	
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water	
Sample	Plasma	
Assay	LC/MS/MS[a]	
Method of Administration	Oral	
Dose (mg/kg/day)[b]	0.330	
Days of Dosing	14	
Analyte	Day 1	Day 14
Mean PK Parameters:		
C_{max} (ng/mL)	225	266
T_{max} (h)	1.0	2.0
AUC_{24} (ng•h/mL)	718	832
R_{AUC}[c]	NA	1.16

AUC_{24} = Area under concentration-time curve from time zero to 24 hours postdose; C_{max} = Peak plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; h = Hour; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not available; PK = Pharmacokinetic; QD = Once Daily; T_{max} = Time to reach C_{max}.

a. Concentrations of talazoparib were measured by a qualified bioanalytical LC-MS/MS assay.

b. Oral dose of Talazoparib administered once daily (QD) for 14 days. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

c. R_{AUC} Accumulation ratio = $AUC_{Day\ 14}/AUC_{Day\ 1}$

2.6.5.5A. PHARMACOKINETICS: BRAIN DISTRIBUTION IN MICE

Test Article: Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-043

Species (Strain)	Wild-type Mouse (FVB/NTac)		Triple Knock-out Mouse (Mdr1a/b-Bcrp; FVB.129P2-Abcb1a^{tm1Bor} Abcb1b^{tm1Bor} Abcg2^{tm1Ahs})	
Sex/Number of Animals[a]	M/12		M/12	
Feeding Condition	Fed			
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water			
Sample	Plasma/brain			
Assay for Talazoparib	LC/MS/MS[b]			
Method of Administration	Oral			
Dose (mg/kg)[c]	0.5			
Mean Talazoparib Pharmacokinetic Parameters:	**Plasma**	**Brain**	**Plasma**	**Brain**
C_{max} (ng/mL, ng/g)	115	2.49	309	48.0
T_{max} (h)	1.0	4.0	1.0	1.0
AUC_{24} (ng•h/mL, ng•h/g)	1160	34.0	2210	496
Kp (AUC_{Brain}/AUC_{Plasma})[d]	NA	0.0294	NA	0.225

AUC_{24} = Area under concentration-time curve from time zero to 24-hours postdose; C_{max} = Peak plasma concentration; CMC = Carboxymethylcellulose; FVB = Friend leukemia virus B strain mouse (N strain by Taconic); h = Hour; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; M = Male; NA = Not applicable; T_{max} = Time to reach C_{max}.

a. Plasma and brain tissue was collected from four animals/phenotype/time point.

b. Concentrations in plasma (sodium heparin) and brain homogenate were analyzed by a qualified LC-MS/MS assay.

c. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

d. Kp; partition coefficient, calculated as AUC_{brain} / AUC_{plasma}.

2.6.5.5B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Species (Strain)			Rat (Sprague-Dawley)				
Sex/Number of Animals			M/6				
Feeding Condition			Fasted				
Vehicle/Formulation			0.5% CMC in water				
Method of Administration			Oral				
Dose (mg/kg)[d]			3 (100 µCi/kg)				
Dose Frequency			Single dose				
Radionuclide			[^{14}C]Talazoparib				
Specific Activity			33.3 µCi/mg				
Analysis[c]			Quantitative whole body autoradiography				
Tissues/Organs	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	AUC_t (ng•h/g)
	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]Talazoparib/g)						
Adrenal gland	979	516[a]	323	164	65.0	ND	6760
Arterial wall	743	792	259	125	45.7	BLQ	7120
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NR
Blood	438	433	120	39.2	BLQ	ND	3190
Bone	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR
Bone marrow	438	415	194	115	44.4	BLQ	4820
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Brain choroid plexus	185	251	ND	ND	ND	ND	NR
Brain medulla	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Brain olfactory lobe	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Bulbo-urethral gland	492	708	142	121	ND	ND	4270
Cecum	387	686	653	603	306	32.2	16500
Contents, cecum	717	3830	26200	54700	1640	49.8	587000
Contents, esophageal	600	65.3	1320	BLQ	37.0	BLQ	15400

2.6.5.5B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Tissues/Organs	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	AUC_t (ng•h/g)
Contents, large intestine	128	NR	46600	46600	3470	138	694000
Contents, small intestine	293000[b]	75300	7960	2630	856	BLQ	918000
Contents, stomach	41400	1070	5180	573	3170	BLQ	169000
Diaphragm	480	366	154	98.0	BLQ	BLQ	3640
Epididymis	172	199[a]	101	48.3	BLQ	BLQ	1830
Esophagus	368	330	154	72.7	62.6	BLQ	4220
Exorbital lacrimal gland	429	393	189	128	70.9	BLQ	5290
Eye	70.9	60.3	36.3	BLQ	BLQ	ND	498
Eye lens	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Eye uveal tract	341	249	127	41.4	BLQ	ND	2390
Fat (abdominal)	70.4	53.2	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR
Fat (brown)	533	384	175	78.8	BLQ	ND	3740
Harderian gland	370	285	148	77.2	BLQ	BLQ	2950
Intra-orbital lacrimal gland	391	369	210	132	75.7	BLQ	5330
Kidney	1300	1370	573	263	79.0	BLQ	13200
Kidney cortex	1360	1160	427	250	74.1	BLQ	11800
Kidney medulla	1210	1470	694	282	84.8	BLQ	14100
Large intestine	337	353	786	961	296	51.4	18700
Liver	2690	1620	584	334	77.1	BLQ	17400
Lung	391	323	131	87.1	BLQ	ND	3130
Lymph nodes	551	498	303	232	126	93.2	9300
Muscle	265	278	106	48.9	BLQ	BLQ	2320
Myocardium	537	444	152	95.4	BLQ	BLQ	4000
Nasal turbinates	132	193	138	94.4	37.4	BLQ	2920

2.6.5.5B. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Tissues/Organs	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h	AUC_t (ng•h/g)
Pancreas	516	377	177	122	67.7	BLQ	5250
Pituitary gland	538	455	160	111	42.0	34.5	5370
Preputial gland	313	302	124	55.1	BLQ	BLQ	2620
Prostate gland	253	277	132	52.7	BLQ	BLQ	2430
Salivary gland	571	488	205	120	61.9	BLQ	5740
Seminal vesicle	126	221	156	72.7	BLQ	BLQ	2230
Skin (nonpigmented)	259	264	108	67.2	BLQ	BLQ	2410
Small intestine	775	592	461	441	216	36.5	13300
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Spleen	592	460	330	260	167	74.4	10100
Stomach	382	317	171	141	57.6	BLQ	4720
Stomach mucosa	658	542	212	141	57.2	BLQ	6220
Testis	80.5	218	133	90.0	60.2	45.9	3810
Thymus	428	403	207	135	92.8	49.7	6440
Thyroid	655	629	299	203	114	41.5	8880
Urinary bladder	251	425	157	74.0	128	BLQ	5510
Urine	4010	59700	7110	798	640	BLQ	263000

AUC_t = Area under tissue-time concentration curve from 0 hour to last observable timepoint; BLQ = Below limit of quantitation (<30.6 ng equivalents [^{14}C]talazoparib /g); CMC = Carboxymethylcellulose; M = Male; ND = Not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue); NR = Not represented (tissue not present in section).

a. Tissue soaked with fat.

b. One or more samples were above the upper limit of quantitation (>271,000 ng equivalents [^{14}C]talazoparib /g).

c. Tissue concentrations estimated from total radioactivity as measured by quantitative whole body autoradiography (QWBA) and concentrations in whole blood was measured by liquid scintillation counting (LSC).

d. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

Note: The target dose level was 3 mg/kg talazoparib.

2.6.5.5C. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Species (Strain)	Rat (Long Evans)
Sex/Number of Animals	M/7
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water
Method of Administration	Oral
Dose (mg/kg) [c]	3 (100 µCi/kg)
Dose Frequency	Single dose
Radionuclide	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	33.3 µCi/mg
Analysis[b]	Quantitative whole body autoradiography

Tissues/Organs	**1 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**48 h**	**72 h**	**168 h**	**AUC_t (ng•h/g)**
	Concentration (ng Equivalents [^{14}C]Talazoparib/g)							
Adrenal gland	686	914	234	BLQ	BLQ	BLQ	ND	6910
Arterial wall	556	1060	240	ND	ND	ND	ND	5300
Bile	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NR
Blood	336	439	69.2	BLQ	BLQ	ND	ND	2900
Bone	BLQ	47.8	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Bone marrow	312	398	136	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	3380
Brain cerebellum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	NR
Brain cerebrum	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	NR
Brain choroid plexus	121	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NR
Brain medulla	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	NR
Brain olfactory lobe	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND	NR
Bulbo-urethral gland	384	480	163	BLQ	BLQ	BLQ	ND	4080
Cecum	314	649	483	64.7	44.6	BLQ	ND	10100
Contents, cecum	BLQ	244000[a]	59400	157	115	35.2	ND	1450000
Contents, esophageal	4140	148	36.5	BLQ	BLQ	ND	ND	9160

2.6.5.5C. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Tissues/Organs	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	168 h	AUC_t (ng•h/g)
Contents, large intestine	BLQ	222	66500	533	392	45.1	ND	686000
Contents, small intestine	174000[a]	296000[a]	4090	51.1	90.7	BLQ	ND	1430000
Contents, stomach	256000[a]	6160	191	BLQ	BLQ	BLQ	ND	535000
Diaphragm	313	471	107	BLQ	BLQ	ND	ND	3340
Epididymis	128	202	75.4	BLQ	BLQ	BLQ	ND	1720
Esophagus	397	405	109	BLQ	30.6	ND	ND	5220
Exorbital lacrimal gland	323	455	138	BLQ	BLQ	ND	ND	3620
Eye	92.8	326	205	44.3	BLQ	BLQ	ND	4260
Eye lens	BLQ	62.6	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Eye uveal tract	549	1830	1220	337	164	53.5	BLQ	33600
Fat (abdominal)	50.2	69.4	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Fat (brown)	318	554	130	BLQ	BLQ	ND	ND	3880
Harderian gland	255	361	82.9	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2600
Intra-orbital lacrimal gland	300	400	136	BLQ	30.8	ND	ND	5610
Kidney	870	1060	341	BLQ	BLQ	BLQ	ND	8860
Kidney cortex	790	924	275	BLQ	BLQ	BLQ	ND	7560
Kidney medulla	918	1140	369	BLQ	BLQ	BLQ	ND	9520
Large intestine	728	460	641	71.3	35.9	BLQ	ND	11800
Liver	1820	1790	371	BLQ	BLQ	BLQ	ND	13600
Lung	329	500	119	BLQ	BLQ	ND	ND	3600
Lymph nodes	479	441	248	111	66.9	40.1	BLQ	11200
Muscle	213	309	69.8	BLQ	BLQ	BLQ	ND	2210
Myocardium	383	540	104	BLQ	BLQ	ND	ND	3700
Nasal turbinates	114	259	85.9	BLQ	BLQ	BLQ	ND	1990

2.6.5.5C. PHARMACOKINETICS: RAT ORGAN DISTRIBUTION

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Tissues/Organs	1 h	4 h	8 h	24 h	48 h	72 h	168 h	AUC_t (ng•h/g)
Pancreas	367	510	138	BLQ	BLQ	BLQ	ND	3900
Pituitary gland	371	435	116	BLQ	BLQ	BLQ	ND	3420
Preputial gland	153	219	63.7	BLQ	BLQ	ND	ND	1710
Prostate gland	161	269	109	BLQ	BLQ	ND	ND	2350
Salivary gland	383	480	138	BLQ	31.2	BLQ	ND	6480
Seminal vesicle	158	337	124	BLQ	BLQ	ND	ND	2740
Skin (nonpigmented)	201	282	85.9	36.7	38.6	36.9	BLQ	6120
Skin (pigmented)	239	447	177	88.6	92.9	55.6	BLQ	11200
Small intestine	717	713	258	BLQ	40.1	BLQ	ND	10900
Spinal cord	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	NR
Spleen	440	501	238	95.1	90.6	30.6	ND	9460
Stomach	445	506	151	BLQ	BLQ	BLQ	ND	4170
Stomach mucosa	622	673	145	BLQ	BLQ	BLQ	ND	5050
Testis	75.4	233	108	41.3	39.1	BLQ	BLQ	3810
Thymus	358	421	194	62.5	52.8	BLQ	ND	6650
Thyroid	460	564	183	BLQ	34.2	BLQ	ND	8010
Urinary bladder	202	601	659	BLQ	51.5	ND	ND	18000
Urine	5090	20800	6640	ND	81.7	BLQ	ND	232000

AUC_t = Area under tissue-time concentration curve from 0 hour to last observable timepoint; BLQ = Below limit of quantitation (<30.6 ng equivalents [^{14}C]talazoparib /g); M = Male; ND = Not detectable (sample shape not discernible from background or surrounding tissue); NR = Not represented (tissue not present in section).

a. One or more samples were above the upper limit of quantitation (>271,000 ng equivalents [^{14}C]talazoparib /g).

b. Tissue concentrations estimated from total radioactivity as measured by quantitative whole body autoradiography (QWBA) and concentrations in whole blood was measured by liquid scintillation counting (LSC) .

c. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

Note: The target dose level was 3 mg/kg talazoparib.

2.6.5.5D. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN RATS

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)
Sex/Number of Animals	M/33, F/33
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water
Method of Administration	Oral
Dose (mg/kg) [a]	3 (100 µCi/kg)
Dose Frequency	Single dose
Radionuclide	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	33.3 µCi/mg
Analysis	Liquid scintillation counting

	Mean Concentrations (ng equivalent [^{14}C]Talazoparib/g)					
	Male			Female		
Time (h)	**Blood**	**Plasma**	**Blood/Plasma Ratio**	**Blood**	**Plasma**	**Blood/Plasma Ratio**
Predose	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
0.25	292	525	0.560	327	606	0.539
0.50	519	954	0.543	319	575	0.557
1	619	1170	0.539	580	996	0.582
2	629	1150	0.544	660	1170	0.565
4	502	921	0.544	802	1480	0.541
8	149	257	0.577	123	195	0.626
12	74.9	127	0.593	41.0	69.0	0.590
24	17.0	29.4	0.584	9.42	15.2	0.667
48	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
72	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
120	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
Mean[b]	NA	NA	0.561	NA	NA	0.583

Blood was collected from animals predose via jugular venipuncture. Blood was collected from animals at the remaining time points via cardiac puncture at the time of euthanasia.
The lower limits of quantitation for blood and plasma were 2.30 and 2.77 ng equivalents [^{14}C]talazoparib/g, respectively.
BLQ = Below the limit of quantitation; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; h = Hour; M = Male; NA = Not applicable.
a. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.
b. Sex combined overall mean =0.572

2.6.5.5E. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN DOGS

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-070

Species (Strain)	Dog (Beagle)
Sex/Number of Animals	M/3, F/3
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water
Method of Administration	Oral
Dose (mg/kg)[a]	0.1 (10 µCi/kg)
Dose Frequency	Single dose
Radionuclide	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	99.6 µCi/mg
Analysis	Liquid scintillation counting

	Mean Concentrations (ng equivalent [^{14}C]Talazoparib/g)					
	Male			Female		
Time (h)	**Blood**	**Plasma**	**Blood/Plasma Ratio**	**Blood**	**Plasma**	**Blood/Plasma Ratio**
Predose	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
0.50	61.3	78.5	0.786	53.2	62.3	0.860
1	70.5	81.8	0.865	65.3	76.6	0.859
2	75.0	93.3	0.810	64.8	75.6	0.860
3	72.1	85.2	0.847	65.1	77.3	0.849
4	71.6	89.6	0.801	63.5	76.6	0.837
6	46.1	48.1	0.961	43.4	41.7	1.05
8	36.2	35.9	1.01	34.0	33.5	1.03
12	22.6	21.8	1.05	20.9	20.6	1.03
24	10.7	11.9	0.923	10.8	10.7	1.02
48	2.91	3.23	0.904	3.41	3.35	1.04
72	1.22	1.14	1.07	1.26	1.24	1.02
96	0.390	BLQ	NA	0.571	0.351	0.780
168	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
336	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
Mean[b]	NA	NA	0.912	NA	NA	0.936

2.6.5.5E. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN DOGS(CONTINUED)

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-070

Blood was collected from all animals via jugular or cephalic venipuncture.
The lower limits of quantitation for blood and plasma were 0.950 and 0.791 ng equivalents [^{14}C]talazoparib/g, respectively.
BLQ = Below the limit of quantitation; CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; h = Hour; M = Male; NA = Not applicable.
a. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.
b. Sex combined overall mean = 0.924

2.6.5.5F. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN HUMANS

Test Article: Talazoparib
Report Number: MDV3800-03

Species	Humans, Female Patients with Solid Tumors
Sex/Number of subjects	F/6
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	PEG400 in 10% Sucralose (1:1) Solution
Method of Administration	Oral
Dose (mg)	1 (100 µCi)
Dose Frequency	Single dose
Radionuclide	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	106 µCi/mg
Analysis	Liquid scintillation counting

	Mean Concentrations (ng equivalent ^{14}C-Talazoparib/g)		
	Female		
Time (h)	**Blood**	**Plasma**	**Blood/Plasma Ratio[a]**
Predose	BLQ	BLQ	BLQ
0.50	12.5	12.1	1.04
1	9.37	9.54	0.98
2	6.47	6.46	1.00
4	4.48	4.05	1.11
8	3.41	2.94	1.16
12	2.66	2.45	1.09
24	1.99	1.98	1.01
48	1.05	0.883	1.19
72	0.787	0.696	1.13
96	0.555	0.489	1.14
120	0.445	0.393	1.13
168	0.282	0.263	1.07
216	NA	0.172	NA
264	NA	NA	NA
336	NA	NA	NA
384	NA	NA	NA
432	NA	NA	NA
504	NA	0.169	NA

2.6.5.5F. PHARMACOKINETICS: RED BLOOD CELL DISTRIBUTION IN HUMANS (CONTINUED)

Test Article: Talazoparib
Report Number: MDV3800-03

The lower limits of quantitation for blood and plasma were 0.211 and 0.126 ng equivalents [^{14}C]talazoparib/g, respectively.
BLQ = Below the limit of quantitation; NA = Not available.
a. Mean values as reported in CSR MDV3800-03 is 1.050, 1.037, and 1.047 for C_{max}, AUC_{last}, and AUC_{inf}, respectively.

2.6.5.6. PHARMACOKINETICS: PROTEIN BINDING — Test Article: Talazoparib

Reports	MDV3800P005				BMN673-[redacted]-019
Study System	In vitro				In vitro
Test system	Plasma				Plasma
Method	Rapid equilibrium dialysis assay				Equilibrium dialysis assay
Species	Mouse, Rat, Dog, Monkey, Human				Human
Mean±SD	**Talazoparib % Unbound**			**Overall Mean % Unbound (f_u)[b]**	**Talazoparib % Unbound**
	0.01 µM	**0.1 µM**	**1.0 µM**		**1.0 µM**
Mouse	BLQ[a]	4.70 ± 0.40	4.16 ± 0.04	4.42 ± 0.38	ND
Rat	BLQ	10.0 ± 0.43	10.3 ± 0.28	10.1 ± 0.36	ND
Dog	37.2 ± 2.15	35.9 ± 1.51	36.3 ± 1.27	36.5 ± 1.57	ND
Monkey	31.4 ± 0.90	33.5 ± 1.14	34.0 ± 1.35	32.9 ± 1.57	ND
Human	26.7 ± 2.23	25.5 ± 0.67	25.8 ± 0.58	26.0 ± 1.31	21.3 ± 0.01

BLQ = Below the limit of quantitation (<0.001 µM); f_u = Fraction unbound; ND = Not determined; SD = Standard deviation.
a. Talazoparib test at 0.01 µM in mouse and rat plasma were below the limit of quantitation.
b. Arithmetic mean of all individual samples over all the concentrations tested.
Note : Study BMN673-[redacted]-019 was a preliminary protein binding study conducted at one concentration in human plasma only.

2.6.5.9A. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN RATS

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-088

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)
Sex/No. of Animals	Male/3 and Female/3 for Mass Balance; Male/33 and Female/33 for circulating metabolite profiling
Feeding Condition	Fasted
Formulation	0.5% CMC in water
Administration Route	Oral
Dose (mg/kg)[a]	3 (100 µCi/kg)
Radionuclide	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	33.3 µCi/mg

Metabolite Label	**m/z**	**Mean Percentage of Talazoparib and Metabolites**											
		Plasma (% of Total Radioactivity)			**Plasma (% of Total Radioactivity)**			**Urine (% of Dose)**			**Feces (% of Dose)**		
		2-8 h postdose			**12-24 h postdose**			**0-24 h postdose**			**0-24 h postdose**		
		Male	**Female**	**Mean**	**Male**	**Female**	**Mean**	**Male**	**Female**	**Mean**	**Male**	**Female**	**Mean**
Talazoparib	381	98.0	98.7	98.4	95.1	96.1	95.6	16.5	24.3	20.4	64.2	65.6	64.9
M1(dehydrogenated)	379	0.73	---	NC	0.70	---	NC	1.33	---	NC	3.47	0.44	1.96
M2 (mono-oxidative)	397	1.07	1.05	1.06	2.31	2.34	2.33	---	---	---	1.07	1.16	1.12

--- = Not determined or not detected; CMC = Carboxymethylcellulose; h = Hour; NC = Not calculated; M = Metabolite; m/z = Mass-to-charge ratio.
a. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.

2.6.5.9B. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN DOGS

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-089

Species (Strain)	Dog (Beagle)
Sex/Number of Animals	Male/3 and Female/3
Feeding Condition	Fasted
Formulation	0.5% CMC in water
Administration Route	Oral
Dose (mg/kg)[a]	0.1 (10 µCi/kg)
Radionuclide	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	99.6 µCi/mg

Metabolite Label	m/z	Mean Percentage of Talazoparib and Metabolites											
		Plasma (% of Total Radioactivity)			Plasma (% of Total Radioactivity)			Urine (% of Dose)			Feces (% of Dose)		
		4-8 h postdose			12-24 h postdose			0-48 h postdose			0-48 h postdose		
		Male	Female	Mean	Male	Female	Mean	Male	Female	Mean	Male	Female	Mean
Talazoparib	381	93.4	91.6	92.5	81.5	85.8	83.7	13.5	15.9	14.7	38.8	32.4	35.6
M1(dehydrogenated)	379	---	---	---	---	---	---	0.10	0.14	0.120	0.46	0.39	0.43
M2(mono-oxidative)	397	2.96	4.56	3.76	10.6	6.45	8.53	0.26	0.35	0.31	9.98	11.0	10.5
M4(cysteine conjugated mono-desfluoro)	481	---	---	---	---	---	---	0.73	0.9	0.82	---	---	---
M6(mono-oxidative)	397	2.23	2.14	2.19	6.01	5.55	5.78	1.58	1.5	1.54	---	---	---
M8(dehydrogenated mono-oxidative)	395	---	---	---	---	---	---	0.20	0.52	0.36	1.75	3.19	2.47
Unknown	NA	---	---	---	---	---	---	0.64[b]	0.82[b]	0.73[b]	---	---	---

-- = Not determined or not detected; CMC = Carboxymethylcellulose; h = Hour; M = Metabolite; m/z = Mass-to-charge ratio.
a. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.
b. Value represents combined % of dose for M5 and M7, unknown or unidentified metabolites.

2.6.5.9C. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN HUMAN VOLUNTEERS

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: MDV3800-03

Subjects	Female patients with Solid Tumors
Gender/Number of Subjects	F/6
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	PEG400 in 10% Sucralose (1:1) Solution
Method of Administration	Oral
Dose (mg)	~1 (100 µCi)
Radionuclide	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	106 µCi/mg

Metabolite Label	**m/z**	**Mean Percentage of Talazoparib and Metabolites**		
		Plasma (% of Total Radioactivity)	**Urine (% of Dose)[a, b]**	**Feces (% of Dose)[a, c]**
		0-504 h postdose	**0-240 h postdose**	**0-276 h postdose**
		Mean	**Mean[c]**	**Mean**
Talazoparib	381	>99	54.6	13.6
M1 (PF-07052386)/M556[d]	379/557	ND	0.6	0.8
M2(mono-oxidative)	397	ND	0.2	0.7
M4(cysteine conjugated mono-desfluoro)	482	ND	4.2	ND
Others	NA	ND	3.1	2.7

h= Hour; M = Metabolite; m/z = Mass-to-charge ratio; ND = Not determined if <1%.
a. Urine and feces were collected at 24 hour intervals until either 90% of the dose was recovered or <1% was excreted in a 24 h period for 2 consecutive days out to 504 hours.
b. The urine represented 62.4 ± 7.7% of the dose in a pool collected over a mean of 240 h post-dose with minimum of 0-144 h to a maximum of 0-336 h.
c. The fece represented 17.8 ± 5.0% of the dose in a pool collected over a mean of 276 h post-dose with minimum of 0-192 h to a maximum of 0-360 h.
d. M1 (PF-07052386 dehydrogenated talazoparib) and M556/1 (glucuronide conjugate talazoparib) co-eluted and were integrated as one peak.

2.6.5.10. PHARMACOKINETICS: METABOLISM IN VITRO

Test Article: [^{14}C]Talazoparib; Talazoparib

Type of Study	Identification of Talazoparib Metabolites In Vitro	
Report Number(s)	BMN673-[redacted]-013 (Rat) BMN673-[redacted]-015 (Dog and Human)	BMN673-[redacted]-083
Study System	In Vitro: Liver Microsomes	In Vitro: Hepatocytes
Talazoparib/Concentration (µM)	1 µM talazoparib	1 and 10 µM [^{14}C]talazoparib
Duration of Incubation (h)	2	4
Method of Analysis	LC-MS/MS	HPLC-RAD-MS/MS

Metabolite Label	**m/z**	**Percentage of Talazoparib Remaining**			**Percentage of Metabolites**			
		Liver Microsomes[a]			**Hepatocytes[b, c]**			
		Rat	**Dog**	**Human**	**Mouse**	**Rat**	**Dog**	**Human**
Concentration			1 µM			1 µM		
Talazoparib	381	91.5	101	99.8	92.1	98.7	97.1	96.9
M1 (dehydrogenated)	379	---	---	---	---	---	---	---
M9 (N-demethylated)	367	---	---	---	1.36	---	---	---
						10 µM		
Talazoparib	381				94.9	98.8	99.0	99.1
M1 (dehydrogenated)	379				1.33	NQ[d]	---	---
M9 (N-demethylated)	367				1.16	---	---	---

-- = Not determined; h = Hour; HPLC = High performance liquid chromatography; M = Metabolite; MS/MS = Tandem mass spectrometry; m/z = Mass to charge ratio; NQ = Not quantitated; RAD = Radioactivity.

a. Talazoparib was incubated in liver microsomes with final liver microsomal protein concentration of 0.5 mg/mL and 2 mM NADPH incubated at 37°C for up to 2 h.

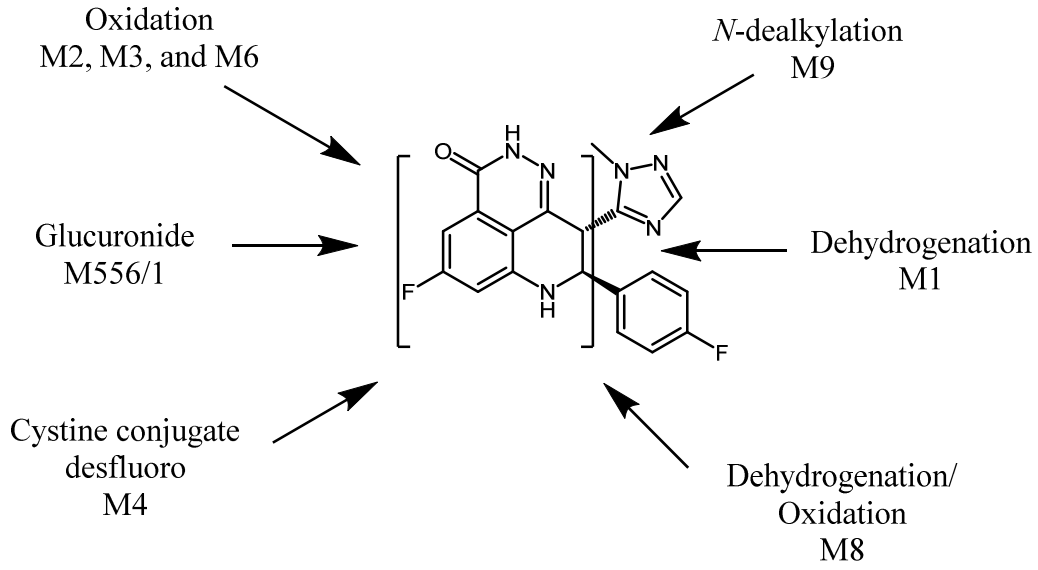
b. [^{14}C]talazoparib, at the above stated concentrations, was incubated with hepatocytes (1 million cells/mL) in suspension in Williams' Medium E at 37°C and 5% CO_2 for 4 h.

c. Percent of [^{14}C]talazoparib remaining at the end of 4 h is represented by the mean values for human cryopreserved, fresh male and fresh females hepatocytes at 1 µM (95.2%, 97.6% and 98.0%, respectively) and 10 µM (98.9%, 99.3% and 99.1%, respectively).

d. M1 was not quantitated by HPLC-radio-detection, but was detected by LC-MS at trace levels.

2.6.5.11A. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS ACROSS SPECIES

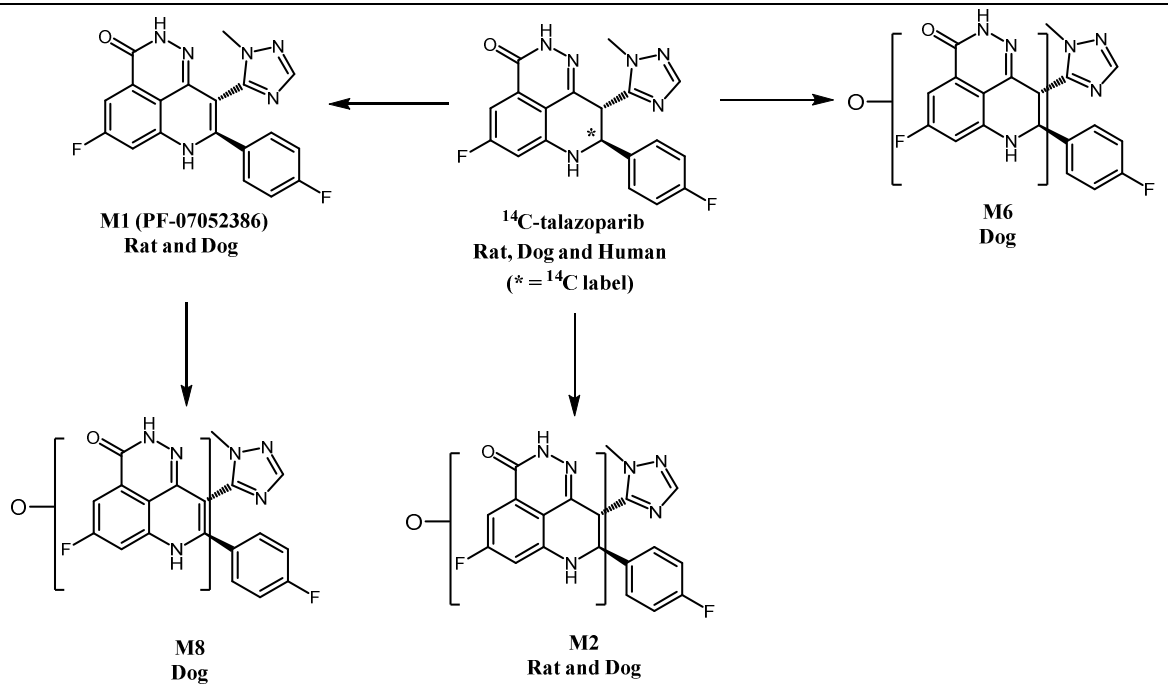
Test Article: Talazoparib
Report Numbers:
BMN673-[redacted]-083,
BMN673-[redacted]-088,
BMN673-[redacted]-089,
MDV3800-03



M = Metabolite.

2.6.5.11B. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (CIRCULATING METABOLITES)

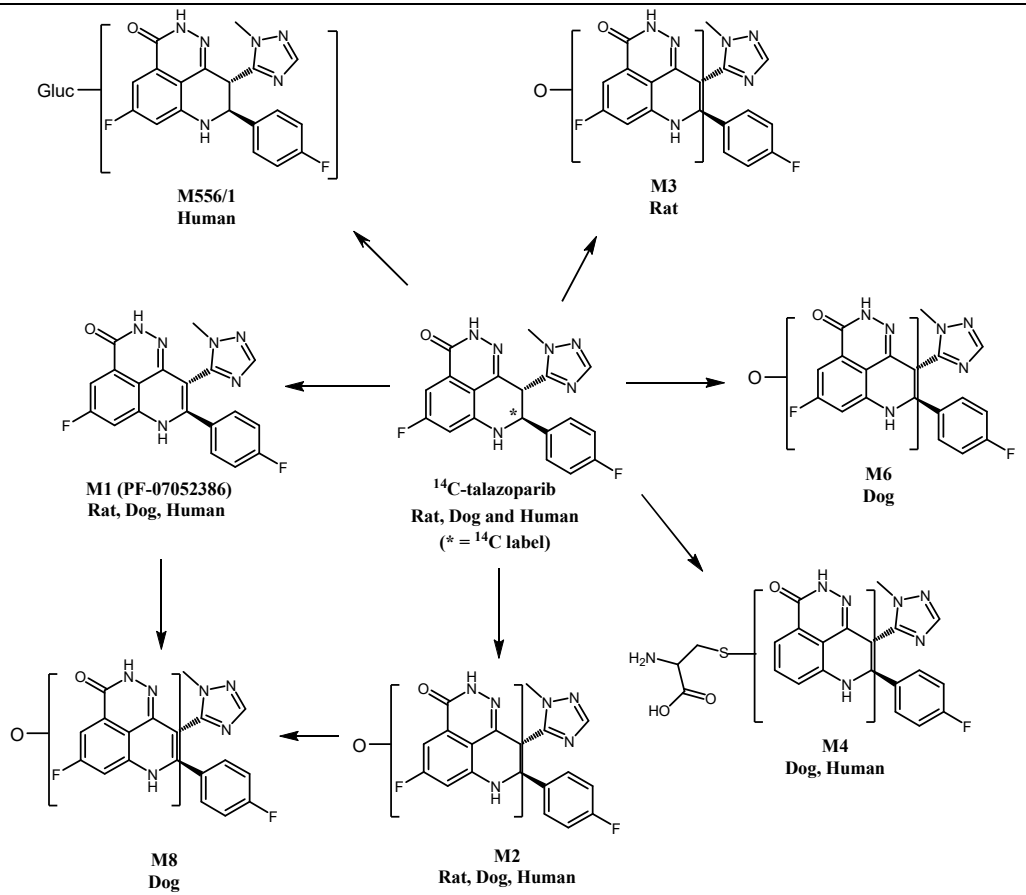
Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Numbers:
BMN673-[redacted]-088,
BMN673-[redacted]-089,
MDV3800-03



M = Metabolite.

2.6.5.11C. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (EXCRETORY METABOLITES)

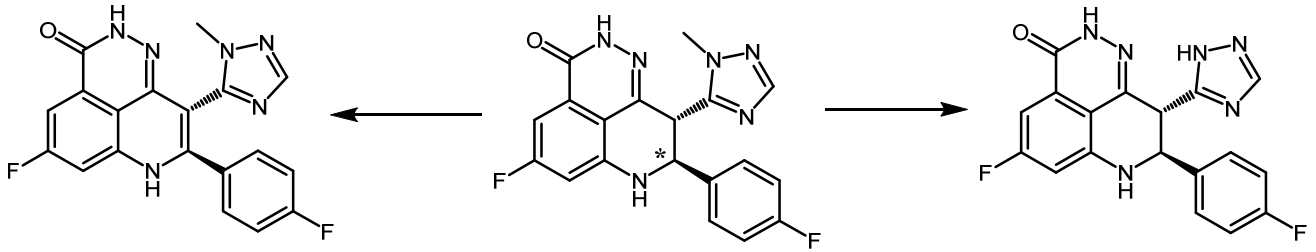
Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Numbers:
BMN673-[redacted]-088,
BMN673-[redacted]-089,
MDV3800-03



M = Metabolite.

2.6.5.11D. PHARMACOKINETICS: PROPOSED METABOLIC PATHWAYS (IN VITRO METABOLISM)

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Numbers:
BMN673-[redacted]-083



M1 (PF-07052386)
Mouse, Rat

^{14}C-talazoparib
(* = ^{14}C label)
Mouse, Rat, Dog, Human

M9 (PF-07052922)
Mouse

Metabolites seen in mouse and rat hepatocytes only; M = Metabolite.
Presence of M1 in rat hepatocytes was detected using LC/MS/MS only.

2.6.5.12A. PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF CYP ENZYMES

Test Article: Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-004

Type of Study	In vitro cytochrome P450 inhibition
Method	In vitro incubation with human liver microsomes and individual substrates of CYP enzymes in the presence of NADPH-generating system with or without preincubation
Analytical Method	LC/MS/MS
Concentrations of Talazoparib	0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 and 10 µM

CYP	Enzyme Reaction	0-Minute Preincubation			30-Minute Preincubation without NADPH			30-Minute Preincubation with NADPH			Potential for TDI[b,c] (NADPH-Independent)	Potential for TDI[b,c] (Time-& NADPH-Dependent)
		IC_{50} (µM)	Inhibition at 10 µM (%)[a]	r^2	IC_{50} (µM)	Inhibition at 10 µM (%)[a]	r^2	IC_{50} (µM)	Inhibition at 10 µM (%)[a]	r^2		
1A2	Phenacetin *O*-dealkylation	> 10	NA	NC	> 10	NA	NC	> 10	2.1	NC	No	No
2B6	Efavirenz 8-hydroxylation	> 10	NA	NC	> 10	NA	NC	> 10	1.5	NC	No	No
2C8	Amodiaquine *N*-dealkylation	> 10	NA	NC	> 10	0.6	NC	> 10	6.3	NC	No	No
2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	> 10	NA	NC	> 10	4.6	NC	> 10	3.9	NC	No	No
2C19	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation	> 10	2.7	NC	> 10	9.9	NC	> 10	6.9	NC	No	No
2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	> 10	5.7	NC	> 10	9.9	NC	> 10	7.4	NC	No	No
3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	> 10	NA	NC	> 10	NA	NC	> 10	2.4	NC	No	No
3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation	> 10	NA	NC	> 10	1.3	NC	> 10	1.6	NC	No	No

CYP = Cytochrome P450; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC/MS/MS = Liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MDI = Metabolism-dependent inhibition; NADPH = Reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NC = Not calculated; r^2 = Regression coefficient; TDI = Time-dependent inhibition.
a. Inhibition observed (%) = 100% − Percent solvent control at 10 µM talazoparib.
b. Potential for TDI and MDI was determined by comparison of IC_{50} values both with and without preincubation and with and without NADPH-generating system present. In the cases where a number is listed, this number represents the fold shift of the IC_{50} value to a lower number after preincubation.
c. An assessment of risk for in vivo DDI between talazoparib and coadministered substrates of these CYP enzymes, based on the 2017 FDA and EMA guidances, are provided in Tabulated Summaries 2.6.5.15E and 2.6.5.15F, respectively.

2.6.5.12B. PHARMACOKINETICS: INHIBITION OF UGT ENZYMES

Test Article: Talazoparib
Report Number: PF-06944076_[redacted]_035822

Type of Study: Evaluation of UGT Inhibition by Talazoparib.
Method: In vitro incubation with HLM and individual substrates of UGT enzymes in the presence of UDPGA ± 2% BSA.
Analytical Method: LC-MS/MS
Concentration of Talazoparib: 0, 0.1, 0.3, 0.6, 1, 3, 6 and 10 µM

UGT Enzyme	Enzyme Reaction	Talazoparib[a]				
		Without 2% BSA[b]		With 2% BSA		
		IC_{50} (µM)	Inhibition at 10 µM (%)[c]	IC_{50} (µM)	Unbound IC_{50} (µM)	Inhibition at 10 µM (%)[c]
1A1	β-Estradiol-3-Glucuronidation	>10	9.8	>10	NC	8.4
1A4	Trifluorperazine-N-Glucuronidation	>10	5.6	>10	NC	10.7
1A6	5-Hydroxytryptophol-O-Glucuronidation	>10	6.4	>10	NC	7.1
1A9	Propofol-O-Glucuronidation	>10	3.9	>10	NC	3.4
2B7	Zidovudine-5′-Glucuronidation	>10	14.1	>10	NC	12.9
2B15	S-Oxazepam-Glucuronidation	>10	7.6	>10	NC	10.3

BSA = Bovine serum albumin; DDI = Drug-drug interaction; f_u = Fraction unbound; HLM = Human liver microsome; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; NC = Not calculated, IC_{50} >10 µM; UDPGA = Uridine diphosphate-glucuronic acid; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.
a. An assessment of risk for in vivo DDI between Talazoparib and coadministered substrates of these UGT enzymes, based on the 2012 EMA guideline, are provided in Tabulated Summaries 2.6.5.15G.
b. Incubations without 2% BSA, Talazoparib f_u assumed to be 1 due to minimal amount of protein (0.025 mg/mL) present.
c. Inhibition observed (%) is calculated with the following formula (rounded to 2 significant figures): Inhibition observed (%) = 100% − Percent solvent control.

2.6.5.12C. PHARMACOKINETICS: INDUCTION OF CYP ENZYMES

Test Article: Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-003

Type of Study: Evaluation of CYP3A4, CYP2B6, and CYP1A2 induction by Talazoparib
Method: In vitro incubation with cryopreserved human hepatocytes and quantitated by LC-MS/MS and quantitative RT-PCR
Concentrations of CYP Substrates: 30 µM Midazolam, 500 µM Bupropion, 100 µM Phenacetin.

Hepatocyte Lot	Talazoparib Concentration (µM)	CYP3A4 mRNA Fold Induction	CYP2B6 mRNA Fold Induction	CYP1A2 mRNA Fold Induction	CYP3A4 1′-Hydroxymidazolam Activity Fold Induction	CYP2B6 Hydroxybupropion Activity Fold Induction	CYP1A2 Phenacetin O-Dealkylation Activity Fold Induction
HC10-1	0.003	0.942	0.895	0.910	1.02	0.912	1.05
	0.01	0.599	0.690	0.732	0.961	0.843	0.900
	0.03	1.13	0.902	0.930	1.06	1.09	1.03
	0.1	0.558	0.753	0.796	0.995	0.985	0.949
	0.3	0.711	0.601	0.766	0.998	0.958	0.997
	1	0.629	0.544	0.877	1.05	0.924	0.848
	3	0.819	0.614	1.01	1.18	0.984	0.920
	10	0.796	0.532	0.702	0.989	0.936	0.832
HC5-30	0.003	1.30	1.16	1.21	1.03	1.13	1.13
	0.01	1.16	1.09	0.703	0.952	0.930	0.988
	0.03	1.09	1.19	0.579	1.02	1.18	1.10
	0.1	0.970	0.966	0.442	0.944	0.901	0.952
	0.3	0.961	1.17	0.473	1.01	1.18	1.06
	1	1.04	0.976	0.467	0.936	0.785	0.879
	3	1.42	1.35	0.635	0.943	0.944	1.14
	10	2.93	1.40	0.942	1.48	1.21	1.06
HC7-4	0.003	0.926	0.946	1.02	0.999	0.940	1.06
	0.01	0.944	0.930	1.30	0.779	0.891	0.939
	0.03	1.10	1.01	2.47	1.03	1.01	1.04
	0.1	1.07	0.752	2.24	1.01	0.916	0.997
	0.3	1.09	0.779	1.72	0.999	0.881	1.02
	1	1.24	0.867	1.54	0.969	0.753	0.886
	3	1.94	1.37	1.34	1.39	0.918	1.03
	10	3.57	2.05	1.37	2.57	1.41	1.23

Notes: Reported values are a mean of n= 3.
CYP = Cytochrome P450; LC-MS/MS = Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; mRNA = Messenger ribonucleic acid; RT-PCR = Reverse transcription-polymerase chain reaction.

2.6.5.13A. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN RAT

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-069

Species (Strain)	Rat (Sprague-Dawley)
Sex/Number of Animals	M/3 + F/3
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water
Method of Administration	Oral
Dose (mg/kg)[a]	3 (100 µCi/kg)
Analyte	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	33.3 µCi/mg
Method of Analysis	Liquid scintillation counting

	Mean Excretion of Talazoparib-Derived Radioactivity (% of dose)							
	Male				**Female**			
Excretion Route:	**Urine**	**Feces**	**Cage Rinse[c]**	**Total[b]**	**Urine**	**Feces**	**Cage Rinse[d]**	**Total[b]**
Time (h)								
0 h - 4 h	1.21	NA	NA	1.21	1.36	NA	NA	1.36
4 h - 8 h	11.7	NA	NA	11.7	10.4	NA	NA	10.4
8 h - 24 h	5.56	69.3	0.67	75.5	13.5	68.2	0.48	82.2
24 h - 48 h	0.63	3.60	0.09	4.32	0.33	2.09	0.13	2.55
48 h - 72 h	0.14	0.46	0.10	0.70	0.15	0.37	0.03	0.55
72 h - 96 h	0.07	0.09	0.03	0.19	0.04	0.09	0.01	0.14
96 h - 120 h	0.05	0.05	0.03	0.13	0.02	0.04	0.00	0.06
120 h - 144 h	0.03	0.03	0.02	0.08	0.01	0.08	0.00	0.09
144 h - 168 h	0.02	0.04	0.01	0.07	0.04	0.01	0.00	0.05
168 h - 192 h	0.04	0.02	0.04	0.10	0.01	0.03	0.00	0.04
192 h - 216 h	0.03	0.00	0.01	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00
216 h - 240 h	0.03	0.00	0.94	0.97	0.01	0.00	0.18	0.19
Subtotal	19.5	73.6	1.96	95.1	25.8	70.9	0.84	97.6

CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; h = Hour; M = Male; NA = Not available.
a. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.
b. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine, feces and cage rinse.
c. The total cage rinse (1.02% from 0-216 hr) for male rat also includes, cage wash (0.06%) and cage wipe (0.88%) collected at 240 h.
d. The total cage rinse (0.66% from 0-216 hr) for female rat also includes cage wash (0.01%) and cage wipe (0.17%) collected at 240 h.

2.6.5.13B. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN DOG

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-070

Species (Strain)	Dog (Beagle)
Sex /Number of Animals	M/3 and F/3
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water
Method of Administration	Oral
Dose (mg/kg)[a]	0.1 (10 µCi/kg)
Analyte	[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	99.6 µCi/mg
Method of Analysis	Liquid scintillation counting

	Mean Excretion of Talazoparib-Derived Radioactivity (% of dose)							
	Male				**Female**			
Excretion Route:	**Urine**	**Feces**	**Cage Rinse[c]**	**Total[b]**	**Urine**	**Feces**	**Cage Rinse[d]**	**Total[b]**
Time (h)								
0 h - 4 h	0.27	NA	NA	0.27	0.10	NA	NA	0.10
4 h - 8 h	1.73	NA	NA	1.73	5.00	NA	NA	5.00
8 h - 24 h	12.3	42.0	1.75	56.1	11.5	34.6	1.11	47.2
24 h - 48 h	3.53	15.0	0.59	19.1	3.90	19.9	0.57	24.4
48 h - 72 h	1.28	4.71	0.55	6.54	1.51	5.31	0.34	7.16
72 h - 96 h	0.65	1.85	0.30	2.80	0.79	1.91	0.30	3.00
96 h - 120 h	0.38	1.21	0.08	1.67	0.46	1.46	0.09	2.01
120 h - 144 h	0.23	0.80	0.12	1.15	0.30	0.98	0.09	1.37
144 h - 168 h	0.20	0.67	0.05	0.92	0.21	0.67	0.06	0.94
168 h - 192 h	0.11	0.33	0.06	0.50	0.15	0.45	0.05	0.65
192 h - 216 h	0.11	0.36	0.04	0.51	0.11	0.37	0.05	0.53
216 h - 240 h	0.07	0.32	0.04	0.43	0.10	0.31	0.03	0.44
240 h - 264 h	0.07	0.23	0.02	0.32	0.08	0.10	0.01	0.19
264 h - 288 h	0.05	0.21	0.01	0.27	0.06	0.14	0.01	0.21
288 h - 312 h	0.04	0.16	0.02	0.22	0.05	0.22	0.01	0.28
312 h - 336 h	0.04	0.15	0.36	0.55	0.04	0.17	0.33	0.54
Subtotal	21.1	68.0	3.99	93.1	24.4	66.6	3.05	94.0

2.6.5.13B. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN DOG

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-070

CMC = Carboxymethylcellulose; F = Female; h = Hour; M = Male; NA = Not available.
a. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.
b. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine, feces, and cage rinse.
c. The total cage rinse (3.63% from 0-312 h) for male dog also includes cage wash (0.01%), cage wipe (0.09%) and cage debris (0.26%) collected at 336 h.
d. The total cage rinse (2.72% from 0-312 h) for female dog also includes the cage wash (0.01%), cage wipe (0.12%) and cage debris (0.20%) collected at 336 h.

2.6.5.13C. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN HUMAN

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: MDV3800-03

Species (Strain)	Female Patients with Solid Tumors
Sex /Number of Subjects	F/6
Feeding Condition	Fasted
Vehicle/Formulation	PEG400 in 10% Sucralose (1:1) Solution
Method of Administration	Oral
Dose (mg)/Analyte	1 (~100 µCi)/[^{14}C]Talazoparib
Specific Activity	106 µCi/mg
Method of Analysis	Liquid scintillation counting

	Mean Excretion of Talazoparib-Derived Radioactivity (% of dose)		
Excretion Route:	**Urine**	**Feces**	**Total[a]**
Time (h)			
0-8	15.9	NC	15.9
8-24	12.8	0.77	13.6
24-48	9.63	3.18	12.8
48-72	6.12	3.78	9.90
72-96	4.87	3.44	8.31
96-120	3.68	2.50	6.18
120-144	2.65	1.92	4.57
144-168	2.28	0.780	3.06
168-192	1.92	0.860	2.78
192-216	1.55	0.460	2.01
216-240	1.27	0.917	2.18
240-264	1.22	0.450	1.67
264-288	0.967	0.517	1.48
288-312	0.817	0.525	1.34
312-336	0.800	0.500	1.30
336-360	0.900	0.400	1.30
360-384	0.767	0.300	1.07
384-408	0.667	0.200	0.867
408-432	0.733	0.467	1.20
432-456	0.633	0.300	0.933
456-480	0.567	0.167	0.733
480-504	0.450	0.00	0.450
Subtotal[b]	68.7	19.7	88.3

2.6.5.13C. PHARMACOKINETICS: EXCRETION IN HUMAN

Test Article: [^{14}C]Talazoparib
Report Number: MDV3800-03

F = Female; h = Hour; NC = Not collected; PEG = Polyethylene glycol.
a. Total equals the combined excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine and feces across subjects per collection interval.
b. Subtotal is the average subtotal of excretion of drug-derived radioactivity (% of dose) in urine and feces across all subjects.

2.6.5.14A. PHARMACOKINETICS: EXCRETION INTO RAT BILE Test Article: [^{14}C]Talazoparib

	BMN673-[redacted]-069			
Species/Strain	Rat (Sprague-Dawley)			
Sex/Number of Animals	M/3			
Feeding Condition	Fasted			
Vehicle/Formulation	0.5% CMC in water			
Method of Administration	Oral			
Target Dose (mg/kg)[a]	3 (100 µCi/kg)			
Analyte	[^{14}C]Talazoparib			
Specific Activity	33.3 µCi/mg			
Method of Analysis	Liquid scintillation counting			
Excretion Rate:	**(%) Dose Excretion in 120 h**			
Time (h)	**Urine**	**Feces**	**Bile**	**Total[b]**
0-120	24.2	64.1	3.37	93.5

CMC = Carboxymethylcellulose; h = Hour; M = Male; NA = Not applicable.
a. Dose levels listed are the free base equivalents. A conversion factor of 1.45 was used to convert salt to base.
b. Total % excreted for male rats include cage rinse (1.36% from 0-96 hr), cage wash (0.02%), cage wipe (0.45%), bile cannula (0.0%) and jacket rinse (0.0%).

2.6.5.14B. PHARMACOKINETICS: IN VITRO EXCRETION INTO BILE

Test Article: Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-004

Type of Study: In vitro evaluation of talazoparib hepatobiliary disposition using B-CLEAR® and transporter certified hepatocytes from rats, dogs, and humans
Method: Talazoparib was incubated for 30 min in freshly isolated sandwich-cultured hepatocytes and the total uptake, cellular uptake, biliary excretion index [a], biliary clearance and intracellular concentrations of talazoparib were measured with a qualified LC-MS/MS assay.
Tabulated results:

Species	Concentration (µM)	Total Accumulation (pmol/mg protein)	Cellular Accumulation (pmol/mg protein)	BEI (%)	Clearance (mL/min/kg)	Intracellular Concentration (µM)
Rat (Donor 1)	0.001	0.39	0.34	11.9	6.01	0.05
	0.01	1.47	1.53	<0	<0	0.22
	0.1	2.05	1.85	9.88	0.27	0.27
	1	3.50	2.93	16.4	0.08	0.42
Dog (Donor 1)	0.001	0.29	0.24	17.8	9.72	ND [b]
	0.01	1.10	0.91	17.6	3.63	ND [b]
	0.1	1.87	1.62	13.1	0.46	ND [b]
	1	5.54	2.51	54.8	0.57	ND [b]
Human (Mean of 3 Donors)	0.001	0.60	0.56	7.00	4.19	0.07
	0.01	2.58	2.42	5.85	1.55	0.31
	0.1	9.18	7.13	22.1	2.02	0.93
	1	43.9	33.4	24.0	1.03	4.35

Data and all concentrations presented are based on the free base of talazoparib and mean of triplicate determinations in hepatocytes from n=1 male Wistar rat and n=1 male beagle dog liver, and mean ± Standard Error (SE) or SD in hepatocytes from three [two females (donor 1 and donor 2) + one male (donor 3)] human livers in 24-well format.
BEI = Biliary excretion index; ND = Not Determined.
a. BEI = The percentage of substrate taken up into the cell that is subsequently effluxed across the canalicular membrane into bile pockets.
b. Not determined because data on the volume of dog hepatocytes was not available.

2.6.5.15A. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER SUBSTRATE

Test Article: Talazoparib

Summary Results: Talazoparib as a Substrate of Transporters In Vitro

Transporter	Report Numbers	Test System	Substrate (Yes/No)
P-gp	BMN673-[redacted]-101 BMN673-[redacted]-071 MDV3800P004	Caco-2, MDCK and MDCK-MDR1 cells	Yes[a]
BCRP		Caco-2 cells	Yes[a]
OATP1B1		Transfected MDCK-II cells	No
OATP1B3		Transfected MDCK-II cells	No
OCT1		Transfected MDCK-II cells	No
OCT2		Transfected MDCK-II cells	No
OAT1		Transfected MDCK-II cells	No
OAT3		Transfected MDCK-II cells	No
BSEP		Transfected Sf9 membrane vesicles	No
MATE1		Transfected MDCK-II cells	No
MATE2-K		Transfected MDCK-II cells	No

BA/AB = Ratio of basolateral-to-apical over apical-to-basolateral; BCRP = Breast cancer resistance protein; BSEP = Bile-salt export pump; Caco-2 = Human colon adenocarcinoma cell line; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; MDR1 = Multi-drug resistance gene that encodes for P-gp; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; Sf9 = *Spodoptera frugiperda* insect cell line.

a. BA/AB ratios of >2 are considered conclusive for active efflux (positive for substrate potential). For study BMN673-[redacted]-101 the BA/AB efflux ratio for P-gp in Caco2 cells was 17.4 at 10 µM. For study BMN673-[redacted]-071, the BA/AB efflux ratio for P-gp in MDCK-MDR1 cells was 54.2 and 51.2 at 0.1 and 1 µM, respectively, while the BA/AB efflux ratio for BCRP in Caco-2 cells was 2.74, 2.87 and 2.59 at 0.01, 0.1 and 1 µM, respectively. The BA/AB efflux ratio for the P-gp and BCRP positive controls, digoxin (0.1 µM) and genistein (0.025 µM), were 41.4 and 5.43, respectively, and the efflux was inhibited by the inhibitor, verapamil and chrysin, respectively. For study MDV3800P004, the BA/AB efflux ratio for P-gp in MDCK wild-type and MDCK-MDR1 cells were 3.11 and 22.9, respectively, resulting in a net efflux of 7.40 at 1 µM.

2.6.5.15B. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION

Test Article: Talazoparib

Summary Results: Talazoparib as an Inhibitor of Human Transporters In Vitro

Transporter	Report Numbers	Test System	Probe Substrate	IC_{50} (μM)	% Inhibition at Highest Concentration Tested[a]	Inhibitor (Yes/No)[b]
P-gp	BMN673-[redacted]-070	MDCK-MDR1	[^{3}H]digoxin	>1	2.29	No
BCRP		Caco-2 cells	[^{3}H]genistein	>1	2.73	No
OATP1B1		Transfected MDCK-II cells	[^{3}H]E17G	>1	4.84	No
OATP1B3		Transfected MDCK-II cells	[^{3}H]CCK-8	>1	6.43	No
OCT1		Transfected MDCK-II cells	[^{14}C]MPP+	>1	NI	No
OCT2		Transfected MDCK-II cells	[^{14}C]metformin	>1	1.86	No
OAT1		Transfected MDCK-II cells	[^{3}H]p-aminohippuric acid	>1	3.62	No
OAT3		Transfected MDCK-II cells	[^{3}H]p-aminohippuric acid	>1	NI	No
BSEP		Transfected Sf9 membrane vesicles	[^{3}H]taurocholate	>1	2.73	No
MATE1		Transfected MDCK-II cells	[^{14}C]metformin	>1	NI	No
MATE2-K		Transfected MDCK-II cells	[^{14}C]metformin	>1	31.8	No
P-gp	PF-06944076_[redacted]_051609	MDCK-MDR1	[^{3}H]digoxin	>30	NI	No
BCRP		HEK293-BCRP vesicles	rosuvastatin	>30	43	No

BCRP = Breast cancer resistance protein; BSEP = Bile salt export pump; Caco-2 = Human colon carcinoma cell line; CCK-8 = cholecystokinin8; E17G = estradiol-17β-D-glucuronide; IC_{50}= 50% inhibitory concentration; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; MDCK = Madin-Darby canine kidney cells; MDR1 = Multi-drug resistance gene that encodes for P-gp; MPP+ = 1-methyl-4-phenylpyridinium; NI = No inhibition (≤0%); OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; Sf9 = *Spodoptera frugiperda* insect cells; Talazoparib (PF-06944076).

a. Highest concentration of Talazoparib tested: 1 μM in study BMN-[redacted]-070 and 30 μM in study PF-06944076_[redacted]_051609.

b. An assessment of risk for in vivo DDI between Talazoparib and coadministered substrates of these transporters, based on the 2017 FDA and EMA guidances, are provided in Tabulated Summaries 2.6.5.15C and 2.6.5.15D, respectively.

2.6.5.15C. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: FDA

Test Article: Talazoparib

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Talazoparib and Coadministered Substrates of Various Transporters, based on the draft FDA guidance (2017).[a]

	Transporter	Report Numbers	$[I]_{max}$[b] (μM)	$[I]_{max,u}$[c] (μM)	$[I]_{in,\ max,u}$[d] (μM)	$[I]_{gut}$[e] (μM)	IC_{50} (μM)	$[I]/IC_{50}$	Threshold Cutoff for Potential DDI
Systemic	P-gp[g]	BMN673-[redacted]-070	0.055	--	--	--	>1	<0.1	$[I]_{max}/IC_{50} \geq 0.1$
	BCRP[g]		0.055	--	--	--	>1	<0.1	$[I]_{max}/IC_{50} \geq 0.1$
	OATP1B1		--	--	0.023	--	>1	<1.1[i]	$1+([I]_{in,max,u}/IC_{50}) \geq 1.1$
	OATP1B3		--	--	0.023	--	>1	<1.1[i]	$1+([I]_{in,max,u}/IC_{50}) \geq 1.1$
	OCT1[f]		--	--	0.023	--	>1	<1.1[i]	$1+([I]_{in,max,u}/IC_{50}) \geq 1.1$
	OCT2		--	0.014	--	--	>1	<0.1	$[I]_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$
	OAT1		--	0.014	--	--	>1	<0.1	$[I]_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$
	OAT3		--	0.014	--	--	>1	<0.1	$[I]_{max,u}/IC_{50} \geq 0.1$
	BSEP[h]		0.055	--	--	--	>1	<0.1	$[I]_{max}/IC_{50} \geq 0.1$
	MATE1		--	0.014	--	--	>1	<0.02	$[I]_{max,u}/IC_{50} \geq 0.02$
	MATE2-K		--	0.014	--	--	>1	<0.02	$[I]_{max,u}/IC_{50} \geq 0.02$
Intestinal	P-gp	PF-06944076_[redacted]_051609	--	--	--	10.5	>30	<10	$[I]_{gut}/IC_{50} \geq 10$
	BCRP		--	--	--	10.5	>30	<10	$[I]_{gut}/IC_{50} \geq 10$

2.6.5.15C. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: FDA

Test Article: Talazoparib

BCRP = Breast cancer resistance protein; BSEP = Bile salt export pump; C_b/C_p = Ratio of drug concentration in blood/plasma; C_{max} = Maximum observed concentration; DDI = Drug-drug interaction; F_a = fraction of orally administered drug absorbed; FDA = Food and Drug Administration; F_g = Fraction of orally administered drug that escapes gut metabolism; $f_{u,b}$ = Fraction of unbound drug in blood; $f_{u,p}$ = Fraction of unbound in the plasma; IC_{50} = 50% inhibitive concentration; $[I]_{gut}$ = Theoretical maximum gastrointestinal drug concentration based on clinical dose in 250 mL of water; $[I]_{in,max,}$ = Maximal inhibitor concentration in the hepatic inlet; $[I]_{in,max,u} = f_{u,p}$ x $[I]_{in,max,}$ maximal unbound inhibitor concentration in the hepatic inlet; $[I]_{max}$ = Mean steady-state total C_{max} at the highest clinical dose; $[I]_{max,u}$ = Mean steady-state unbound C_{max}; k_a = 1st order absorption rate constant (1/h); MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein (also known as MDR1); QD = once daily; Q_H = Hepatic blood flow; -- = Data not applicable.

a. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). In vitro metabolism and transporter mediated drug-drug interaction studies. In: Draft guidance. Guidance for industry. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2017: 45 pages.

b. $[I]_{max}$ = 0.055 µM [21 ng/mL]: mean determined in patients treated with 1 mg QD Talazoparib (Clinical Study: PRP-001).

c. $[I]_{max,u}$ = 0.014 µM [5.46 ng/mL]): calculated as $I_{max} \times f_u$, where I_{max} = 0.055 µM [21.0 ng/mL] and human f_u = 0.260.

d. $[I]_{in,max,u}$ = 0.0226 µM, calculated as $[f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + (F_a \times F_g \times k_a \times Dose/Q_H))]$; where $f_{u,b}$= 0.248, calculated as $[f_u/(C_b/C_p)]$ where f_u = 0.260 and C_b/C_p =1.05, $[I]_{max,b}$ = 0.058 µM, determined as (C_{max} x C_b/C_p), k_a = 1.22 1/h, dose = 1 mg/day (2.63 µmol), $F_a \times F_g$ = 1 and Q_H = 97 L/h.

e. $[I]_{gut}$ = Calculated as the clinical dose of 1 mg on a molar basis, in a volume of 250 mL = 2.63 µmol/0.250 L = 10.5 µM.

f. OCT1 is a hepatic uptake transporter; therefore, the same criterion as OATP1B1 and OATP1B3 was used.

g. R value for systemic inhibition of P-gp and BCRP based on 2012 FDA Guidance for Industry: $[I]_{max}/IC_{50} \geq 0.1$

h. Although BSEP is not discussed in the FDA Guidance, it is included here as an assessment for the potential of cholestasis with the 2012 Guidance for systemic efflux transporters using the total $[I]_{max}/IC_{50} \geq 0.1$ as the threshold to warrant adequate biochemical monitoring of serum bile salts.

i. $1 + ([I]_{in,max,u}/IC_{50}) \geq 1.1$

2.6.5.15D. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, TRANSPORTER INHIBITION RISK ASSESSMENT: EMA

Test Article: Talazoparib

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Talazoparib and Coadministered Substrates of Various Transporters, based on the EMA guideline (2012).[a]

	Transporter	Report Numbers	K_i[b] (µM)	50 × $C_{max,u}$[c] (µM)	25 × $[I]_{in.max,u}$[d] (µM)	0.1 × Dose/ 250 mL[e]	Threshold Cutoff For Potential DDI
Systemic	**P-gp**		>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
	BCRP		>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
	OATP1B1		>1	--	0.565	--	$K_i \leq (25 \times I_{max,u})$
	OATP1B3		>1	--	0.565	--	$K_i \leq (25 \times I_{max,u})$
	OCT1		>1	--	0.565	--	$K_i \leq (25 \times I_{max,u})$
	OCT2	BMN673-[redacted]-070	>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
	OAT1		>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
	OAT3		>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
	BSEP		>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
	MATE1		>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
	MATE2-K		>1	0.718	--	--	$K_i \leq (50 \times C_{max,u})$
Intestinal	**P-gp**	PF-06944076_[redacted]_051609	>30	--	--	1.05	$K_i \leq (0.1 \times dose/250)$
	BCRP		>30	--	--	1.05	$K_i \leq (0.1 \times dose/250)$

BCRP = Breast cancer resistance protein; BSEP = Bile salt export pump; C_b/C_p = Ratio of drug concentration in blood/plasma; C_{max} = Maximum observed steady-state concentration; $C_{max,u}$ = Unbound mean steady-state C_{max}; DDI = Drug-drug interaction; EMA = European Medicines Agency; F_a = Fraction absorbed; F_g = Fraction escaping gut metabolism; f_u = Fraction unbound in human plasma; $f_{u,b}$ = Fraction unbound in blood; IC_{50} = 50% inhibitive concentration; $[I]_{in,max,u}$ = Unbound hepatic inlet inhibitor concentration; $[I]_{max,b}$ = Maximum concentration in blood; k_a = Absorption rate constant; K_i = Inhibition constant; MATE = Multidrug and toxin extrusion protein; OAT = Organic anion transporter; OATP = Organic anion-transporting polypeptide; OCT = Organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; Q_H = Hepatic blood flow; Talazoparib (PF-06944076); -- = Data not applicable.

a. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions: CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, Corr. 2. European Medicines Agency; 2012: 59 pages.

b. Under the conditions of the test system in study BMN673-[redacted]-070, the [S] << K_M , therefore $K_i \approx IC_{50}$

c. $C_{max,u}$ = 0.014 µM [5.46 ng/mL]; calculated as C_{max} x f_u, where C_{max} = 0.055 µM [21.0 ng/mL] mean determined in patients treated with 1 mg QD Talazoparib (Clinical Study: PRP-001) and human f_u = 0.260.

d. $[I]_{in,max,u}$ = 0.0226 µM, calculated as $[f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + (F_a \times F_g \times k_a \times Dose/Q_H))]$; where $f_{u,b}$= 0.248, calculated as $[f_u/(C_b/C_p)]$ where f_u = 0.260 and C_b/C_p =1.05, $[I]_{max,b}$ = 0.058 µM, determined as (C_{max} x C_b/C_p), k_a = 1.22 1/h, dose = 1 mg/day (2.63 µmol), F_a x F_g = 1 and Q_H = 97 L/h.

e. Calculated using the clinical dose of 1 mg (on a molar basis) in a volume of 250 mL.

2.6.5.15E. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, FDA

Test Article: Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-004

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Based on Reversible Inhibition Between Talazoparib and Coadministered Substrates of CYP Enzymes, Based on the Draft FDA Guideline (2017).[a]

Model	CYP	K_i[b] (μM)	$[I]_{max,u}$[c] (μM)	$[I]_{gut}$[d] (μM)	$1+ [I]_{max,u}/K_i$ or $1 + [I]_{gut}/K_i$	Threshold Cutoff For Potential DDI
			Systemic			
Basic (R_1)	**CYP1A2**	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
	CYP2B6	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
	CYP2C8	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
	CYP2C9	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
	CYP2C19	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
	CYP2D6	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
	CYP3A4/5 Testosterone	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
	CYP3A4/5 Midazolam	>5	0.014	--	<1.02	$1+ [I]_{max,u}/K_i \geq 1.02$
			Intestinal			
Basic ($R_{1,gut}$)	**CYP3A4/5 Testosterone**	>5	--	10.5	<11	$1+ [I]_{gut}/K_i > 11$
	CYP3A4/5 Midazolam	>5	--	10.5	<11	$1+ [I]_{gut}/K_i > 11$

C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450 enzymes; DDI = Drug-drug interaction; [I] = Total mean steady-state C_{max}; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $[I]_{gut}$ = Theoretical maximum gastrointestinal drug concentration based on clinical dose in 250 mL of water; $[I]_{max,u}$ = Unbound mean steady-state C_{max}; K_i = Inhibition constant; R_1 or $R_{1,gut}$ = predicted ratio of the victim drug's AUC in the presence and absence of an inhibitor for basic models of reversible inhibition.

a. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). In vitro metabolism and transporter mediated drug-drug interaction studies. In: Draft guidance. Guidance for industry. Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research; 2017: 45 pages.

b. Calculated $K_i = IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. Calculated $[I]_{max,u} = [I]_{max} \times f_u$, where C_{max} = 0.055 μM [21.0 ng/mL] mean determined in patients treated with 1 mg QD Talazoparib (Clinical Study: PRP-001) and human f_u = 0.260.

d. Calculated $[I]_{gut}$ using the clinical dose of 1 mg (2.63 μmole on a molar basis) in a volume of 250 mL = 10.5 μM.

2.6.5.15F. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, CYP INHIBITION, EMA

Test Article: Talazoparib
Report Number: BMN673-[redacted]-004

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Based on Reversible Inhibition Between Talazoparib and Coadministered Substrates of CYP Enzymes, Based on the EMA Guideline (2012).[a]

Model	CYP	K_i[b] (μM)	$[I]_{max,u}$[c] (μM)	$[I]_{max,u}$[c]/K_i	Threshold Cutoff For Potential DDI
			Systemic		
Basic (R_1)	**CYP1A2**	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
	CYP2B6	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
	CYP2C8	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
	CYP2C9	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
	CYP2C19	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
	CYP2D6	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Testosterone	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
	CYP3A4/5 Midazolam	>5	0.014	<0.02	$[I]_{max,u}/K_i \geq 0.02$
			Intestine		
Basic ($R_{1,gut}$)	**CYP3A4/5 Testosterone**	>5	10.5	<10	$[I]_{gut}/K_i \geq 10$
	CYP3A4/5 Midazolam	>5	10.5	<10	$[I]_{gut}/K_i \geq 10$

C_{max} = Maximum observed concentration; CYP = Cytochrome P450 enzymes; DDI = Drug-drug interaction; f_u = Fraction unbound; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $[I]_{max,u}$ = Unbound mean steady-state C_{max}; K_i = Inhibition constant; R_1 or $R_{1,gut}$ = Reversible inhibition.

a. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions: CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, Corr. 2. European Medicines Agency; 2012: 59 pages.

b. Calculated $K_i = IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. Calculated $[I]_{max,u} = [I]_{max} \times f_u$, where C_{max} = 0.055 μM [21.0 ng/mL] mean determined in patients treated with 1 mg QD Talazoparib (Clinical Study: PRP-001) and human f_u = 0.260.

2.6.5.15G. PHARMACOKINETICS: DRUG-DRUG INTERACTIONS, UGT INHIBITION, EMA

Test Article: Talazoparib
Report Number: PF-06944076_[redacted]_035822

Summary Results: Assessment of Risk for In Vivo DDIs Between Talazoparib and Coadministered Substrates of UGT enzymes, based on the EMA guideline (2012).[a]

Model	UGT	K_i[b] (μM)	$[I]_u$[c] (μM)	$[I]_u$[c]/K_i	Threshold Cutoff For Potential DDI
Basic (R_1)					
Without 2% BSA	1A1	>5	0.014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	1A4	>5	0.014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	1A6	>5	0.014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	1A9	>5	0.014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	2B7	>5	0.014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$
	2B15	>5	0.014	<0.02	$[I]_u/K_i \geq 0.02$

BSA = Bovine serum albumin; C_{max} = Maximum observed concentration; DDI = Drug-drug interaction; f_u = Fraction unbound; IC_{50} = 50% inhibitory concentration; $[I]_u$ = Unbound mean steady-state C_{max} ; K_i = Inhibition constant; R_1 = Reversible inhibition; UGT = Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.

a. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the investigation of drug interactions: CPMP/EWP/560/95/Rev. 1, Corr. 2. European Medicines Agency; 2012: 59 pages.

b. Calculated K_i = Unbound $IC_{50}/2$, assuming competitive inhibition.

c. Calculated $[I]_{max,u} = [I]_{max} \times f_u$, where C_{max} = 0.055 μM [21.0 ng/mL] mean determined in patients treated with 1 mg QD Talazoparib (Clinical Study: PRP-001) and human f_u = 0.260.